

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**EFEITOS DO BALANÇO HÍDRICO EM PACIENTES
SUBMETIDOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA
INVASIVA**

DISSERTAÇÃO DE MESTRADO

CLARICE LAROQUE SINOTT LOPES

PORTO ALEGRE, BRASIL 2017

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

**EFEITOS DO BALANÇO HÍDRICO EM PACIENTES
SUBMETIDOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA
INVASIVA**

CLARICE LAROQUE SINOTT LOPES

Orientador: Jefferson Pedro Piva

A apresentação desta dissertação é exigência do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, para obtenção do título de Mestre.

CIP - Catalogação na Publicação

LOPES, CLARICE LAROQUE SINOTT
EFEITOS DO BALANÇO HÍDRICO EM PACIENTES
SUBMETIDOS À VENTILAÇÃO MECÂNICA INVASIVA / CLARICE
LAROQUE SINOTT LOPES. -- 2017.
123 f.
Orientador: JEFFERSON PEDRO PIVA.

Dissertação (Mestrado) -- Universidade Federal do
Rio Grande do Sul, Faculdade de Medicina, Programa
de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente,
Porto Alegre, BR-RS, 2017.

1. DESEQUILÍBRIO HIDROELETROLÍTICO. 2. RESPIRAÇÃO
ARTIFICIAL. 3. HIDRATAÇÃO. 4. CRIANÇAS. I. PIVA,
JEFFERSON PEDRO, orient. II. Título.

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS GRADUAÇÃO EM SAÚDE DA CRIANÇA E
DO ADOLESCENTE

ESTA DISSERTAÇÃO FOI DEFENDIDA PUBLICAMENTE EM:

21 de novembro de 2017

E, FOI AVALIADA PELA BANCA COMPOSTA POR:

Prof. Dr. Paulo Roberto Antonacci Carvalho

Universidade Federal do Rio Grande do Sul

Programa de Pós Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente

Prof. Dr. Pedro Celiny Ramos Garcia

Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul

Professor Titular de Pediatria da Escola de Medicina da PUCRS

Prof^a. Dra. Patrícia Fontela

McGill University

Departamento de Epidemiologia, Bioestatística, e Saúde Ocupacional

À minha família que sempre me incentivou e foi porto seguro.

AGRADECIMENTOS

Agradeço aos professores do curso de Medicina da Universidade Católica de Pelotas, que durante a minha Graduação proporcionaram meus primeiros contatos com a Pesquisa e tiveram importante papel nas minhas escolhas acadêmicas e profissionais.

Agradeço ao Dr. Guilherme Unchalo Eckert que despertou em mim o gosto pela Terapia Intensiva Pediátrica e contribuiu na minha formação como Pediatra e Intensivista. Estendo este agradecimento a todos os profissionais do Hospital da Criança Conceição com quem tive o prazer de aprender.

Agradeço ao Prof. Dr. Jefferson Pedro Piva pela oportunidade de compartilhar a construção desta pesquisa com seus ensinamentos e constante incentivo. Agradeço a paciência e o tempo dedicado à orientação deste trabalho.

Agradeço à minha família, Izabel, Mauro e João Guilherme pelo amor e apoio constantes. Agradeço à Juliana pelo incentivo, suporte emocional e amor.

Por fim, agradeço a todos que de alguma maneira colaboraram na minha caminhada.

RESUMO

Introdução: Os pacientes admitidos em uma Unidade de Terapia Intensiva (UTI) estão sujeitos à sobrecarga hídrica acumulada (SHA), recebem volume endovenoso pela ressuscitação agressiva, preconizada nas recomendações de tratamento do choque séptico, e ainda de outras fontes de líquidos relacionadas às medicações e suporte nutricional. Durante a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) o glicocálce endotelial é danificado, favorecendo o extravasamento fluídico, traduzido em edema intersticial. A estratégia liberal de oferta hídrica tem sido associada a maior morbidade e mortalidade. Apesar de haver poucos estudos prospectivos pediátricos, novas estratégias estão sendo propostas. O extravasamento para o terceiro espaço se traduz em maior tempo de ventilação mecânica, maior necessidade de terapia de substituição renal e mais tempo de internação na UTI e no hospital, entre outros.

Objetivo: Avaliar a sobrecarga hídrica cumulativa nas primeiras 72 horas e suas consequências em crianças submetidas a ventilação mecânica.

Métodos: Estudo observacional através da análise retrospectiva de prontuários de pacientes admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) Pediátrica de um Hospital terciário de referência no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016. Foram elegíveis todos os pacientes entre 30 dias e 18 anos de vida que internaram na UTI e que tiveram necessidade de suporte ventilatório. Foram coletados dados clínicos e demográficos, a sobrecarga hídrica acumulada (SHA%) foi calculada como (fluídos administrados-fluídos eliminados/peso na admissão) x100% e foi coletada nas primeiras 72 horas pós intubação e instituição da ventilação mecânica. A análise estatística foi realizada no software SPSS 20.0.

Resultados: Foram incluídos 186 pacientes; a mediana de idade foi 13,8 meses (IQR 3,8-34,0), a mortalidade foi de 12,4%. A SHA% em 72 horas teve uma mediana de 7,98 (IQR

3,35 – 11,2). Na estratificação dos grupos quanto à porcentagem de sobrecarga hídrica estiveram associados a SHA% >10%, necessidade de maiores parâmetros ventilatórios (PIP e PEEP; p 0,023,0,003), maior necessidade de terapia de substituição renal (p 0,02) e maior proporção de óbitos. Porém, na análise multivariada a sobrecarga hídrica acumulada em 24, 48 e 72 horas não foi fator independente para mortalidade quando corrigida para a gravidade, neste estudo avaliado pelo PIM 2. O poder da amostra foi de 85% (p>0,05).

Conclusão: a sobrecarga hídrica está associada a piores desfechos, como necessidade de maiores parâmetros ventilatórios e mais necessidade de terapia de substituição renal, no entanto sobrecarga hídrica precoce não determinou mortalidade na população estudada.

Descritores: desequilíbrio hidroeletrólítico; respiração artificial; hidratação; crianças.

ABSTRACT

Background: Patients admitted to an intensive care unit are prone to cumulated fluid overload and receive intravenous volumes through the aggressive resuscitation recommended for septic shock treatment, as well as other fluid sources related to medications and nutritional support. During systemic inflammatory response syndrome, the endothelial glycocalyx is damaged, favoring fluid extravasation and resulting in interstitial edema. The liberal liquid supply strategy has been associated with higher morbidity and mortality. Although there are few prospective pediatric studies, new strategies are being proposed. Extravasation to the third space results in longer mechanical ventilation, a greater need for renal replacement therapy, and longer intensive care unit and hospital stays, among other changes.

Objective: To evaluate the early fluid overload (first 72 hours) in children submitted to mechanical ventilation (MV).

Methods: A retrospective study through medical records review of patients admitted to a pediatric intensive care unit (PICU) of a tertiary hospital between 2015 and 2016. All patients age 28 days to 18 years submitted to MV were eligible. Clinical, demographic and fluid balance data were collected, the fluid overload percent (FO%) was calculated as $(\text{fluid intake} - \text{fluid output} / \text{admission weight}) \times 100$ and was recorded on the first 72 hours after intubation and MV. Statistical analysis was performed with SPSS 20.0.

Results: 186 patients were included on the analyses. Median age was 13, 8 months (IQR 3,8-34,0), 12,4% of patients died. Median FO% at 72 hours after intubation was 7,98 (IQR 3,35-11,2). On the stratification analyses of the groups by FO%, FO%>10% was associated to the need of higher MV parameters (PIP and PEEP; p 0,023, 0,003), to more need of continuous renal replacement therapy and to more deaths. However, on the

multivariate analysis the FO% at 24, 48 and 72 hours was not an independent factor of mortality when corrected for severity of illness, in this study expressed by PIM 2 (Pediatric Index of Mortality 2). The sample power was 85% ($p < 0,05$).

Conclusion: Early FO is associated with worse outcomes, as need of higher pressures in MV and more need of CRRT, but did not predict mortality in a general pediatric ICU.

Keywords: Water-electrolyte imbalance; Respiration, artificial; Fluid therapy; child

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 - Desenho esquemático representando o glicocálice endovascular	17
Figura 2 – Número de casos incluídos e excluídos do estudo no período de 2015 a 2016	51
Anexo – Formulário padronizado para coleta dos dados	69

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Características gerais e clínicas dos pacientes submetidos à ventilação mecânica.....	52
Tabela 2 – Características hemodinâmicas e hidroeletrólíticas dos pacientes submetidos à ventilação mecânica	54
Tabela 3 – Características dos grupos de acordo com os desfechos avaliados	55
Tabela 4 – Características dos pacientes de acordo com a porcentagem de sobrecarga hídrica acumulada em 72 horas de ventilação mecânica	56
Tabela 5 – Análise multivariada da sobrecarga hídrica em 72 horas e demais fatores associados a mortalidade durante a ventilação mecânica	57
Tabela 6 – Comparação dos pacientes sobreviventes de acordo com o acúmulo hídrico em 72 horas <10% <i>versus</i> ≥ 10%	57

LISTA DE ABREVIATURAS

ADH	Hormônio antidiurético
CAAE	Certificado de Apresentação para Apreciação Ética
DC	Débito Cardíaco
DO2	Entrega de Oxigênio
FC	Frequência Cardíaca
FiO2	Fração Inspirada de Oxigênio
FO%	<i>Fluid overload percent</i> (Porcentagem de sobrecarga hídrica acumulada)
Hb	Hemoglobina
HES	<i>Synthetic Hydroxyethyl Starch</i> (Amido de hidroxietileno sintético)
IO	Índice de Oxigenação
LRA	Lesão Renal Aguda
OMS	Organização Mundial de Saúde
PAM	Pressão Arterial Média
paO2	Pressão Parcial de Oxigênio Arterial
pARDS	<i>Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome</i> (Síndrome da Angústia Respiratória Aguda Pediátrica)
PIM2	<i>Pediatric Index of Mortality 2</i> (Índice de Mortalidade Pediátrica 2)
pRIFLE	<i>Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease</i> (Risco, Injúria, Falência, Perda, e Estágio final de doença renal Pediátrico)
PVC	Pressão Venosa Central

SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
SatO2	Saturação de Oxigênio
SHA	Sobrecarga Hídrica Acumulada
SHA%	Porcentagem de Sobrecarga Hídrica Acumulada
SRIS	Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica
TSR	Terapia de Substituição Renal
UTI	Unidade de Terapia Intensiva
UITP	Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica
VIS	<i>Vasoactive-inotropic Score</i> (Escore vasoativo e inotrópico)
VM	Ventilação Mecânica
VS	Volume Sistólico

SUMÁRIO

1. Introdução	16
1.1 Fisiopatologia	16
1.2 Composição do líquido a ser infundido	21
1.3 Ressuscitação volêmica	23
1.4 Volume de manutenção	25
1.5 Identificação, prevenção e tratamento da hipervolemia	26
2. Justificativa	31
3. Objetivos	32
3.1 Geral	32
3.2 Específicos	32
4. Hipóteses	33
5. Métodos	34
5.1 Delineamento e local do estudo	34
5.2 Critérios de inclusão e exclusão	34
5.3 Variáveis em estudo	34
5.4 Análise estatística	35
5.5 Aspectos éticos	36
6. Referências	38
7. Artigo Original	46

8. Conclusões	68
9. Anexo	69
10. Produção bibliográfica	70
10.1 Capítulo de livro	70
10.2 Artigo 1	89
10.3 Artigo Original (versão encaminhada à publicação)	97

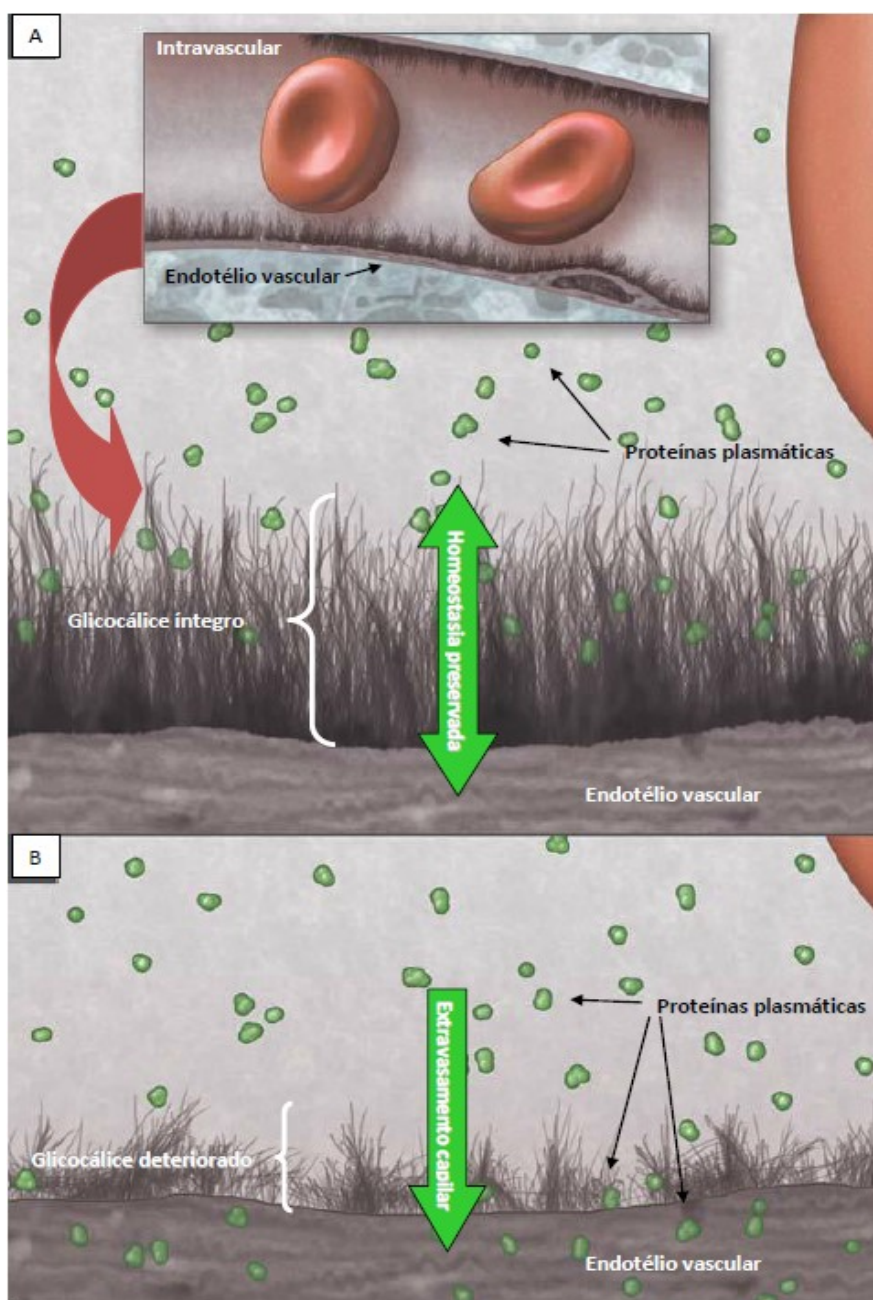
1. INTRODUÇÃO

A importância da reanimação fluídica de pacientes em choque e com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) é inquestionável, tendo impacto na redução da mortalidade e da morbidade.(DELLINGER *et al.*, 2013; LEE *et al.*, 2014) No entanto, novas evidências mostram que, após o manejo inicial com a expansão volumétrica endovenosa, a sobrecarga hídrica acumulada (SHA), frequentemente observada nos pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTI) tem efeitos deletérios, podendo concorrer para desfechos desfavoráveis, como maior tempo em ventilação mecânica (VM), internação hospitalar prolongada, necessidade de terapia de substituição renal (TSR) e maior risco de mortalidade.(BHASKAR *et al.*, 2015; OGBU *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2016)

1.1 FISIOPATOLOGIA

O endotélio vascular permite a passagem livre de água, eletrólitos, glicose e nutrientes. Esta troca transcapilar depende de um balanço ótimo entre a pressão hidrostática, dada pelo volume intravascular e a pressão oncótica atribuída às proteínas e aos coloides, que permanecem retidos no espaço intravascular, além de um tônus endotelial preservado. O fluido que transita através de uma barreira vascular íntegra pelos espaços intra e extravasculares é reabsorvido pelo sistema linfático, impossibilitando a formação do edema.(ADITIANINGSIH E GEORGE, 2014) Porém, diante de uma agressão provocada por processos inflamatórios, ocorre a quebra da barreira do glicocálise endovascular, provocando o extravasamento de fluido e, conforme progride o processo, o edema (Figura 1).(MYBURGH E MYTHEN, 2013)

Figura 1 - Desenho esquemático representando o glicocálice endovascular.



Na imagem A, glicocálice saudável mantendo equilíbrio transcapilar; na imagem B, glicocálice alterado devido ao processo inflamatório, como na sepse, ocorrendo extravasamento com formação de edema e invasão dos tecidos adjacentes por citocinas pró-inflamatórias. Adaptado de Myburgh e Mythen, 2013. (MYBURGH E MYTHEN, 2013)

Além da estrutura capilar, o volume intravascular também é mantido estável por um sistema sensível e eficiente de *feedback* pelos barorreceptores localizados no seio carotídeo, no átrio e nas arteríolas aferentes renais. Diante de qualquer alteração no volume intravascular, o sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado, juntamente com a liberação de peptídeos natriuréticos e do hormônio antidiurético (ADH), provocando uma retenção de sódio e água a nível renal, em uma tentativa de restaurar a volemia.(SUBRAMANIAN E ZIEDALSKI, 2005; MORITZ E AYUS, 2015) O desequilíbrio entre as forças de Starling e a lesão do glicocálice endotelial resulta em uma transferência do líquido intravascular para o interstício, traduzido em edema, ascite, derrame pleural e fuga para o terceiro espaço. A diminuição relativa do volume circulante leva a hipotensão, hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica.(SUBRAMANIAN E ZIEDALSKI, 2005; ADITIANINGSIH E GEORGE, 2014; INGELSE *et al.*, 2016) Inúmeras situações clínicas em que pacientes criticamente enfermos estão expostos, podem determinar a secreção de ADH. Doenças que resultem em excesso ou deficiência de ADH determinam alterações na concentração de sódio e na osmolaridade plasmática, e incluem, depleção de volume, hipotensão, insuficiência cardíaca, cirrose, dor, estresse, vômitos, hipoxemia, entre outros. (MORITZ E AYUS, 2015)

Vários estudos utilizam a porcentagem de sobrecarga hídrica acumulada (SHA%) como ferramenta para estimar a quantidade de líquido retido em relação ao peso corpóreo e verificar sua associação com desfechos desfavoráveis. A porcentagem de sobrecarga hídrica é calculada por meio da seguinte fórmula:

$$\text{SHA}\% = [(\text{fluidos administrados} - \text{fluidos eliminados}) / \text{peso na admissão}] \times 100.$$

Os fluidos são expressos em litros e o peso, em quilogramas.

Valores de SHA% $\geq 10\%$ estiveram fortemente associados a maior morbidade, como piores índices de oxigenação, maior tempo de VM, maior tempo de permanência

na UTI, maior necessidade de TSR e, inclusive, maior mortalidade.(WILLSON *et al.*, 2013; KETHARANATHAN *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2015)

A lesão renal aguda (LRA) é uma complicação relevante nos pacientes admitidos em UTI. As medicações utilizadas no manejo do choque podem promover lesão renal direta ou indireta, levando à piora da função renal e à redução da filtração glomerular, resultando em mais sobrecarga de volume, que, por sua vez, pode promover um aumento da pressão venosa, levando ao aumento na pressão subcapsular renal, com piora da perfusão nos rins e redução na taxa de filtração glomerular.(WANG *et al.*, 2015; MCCAMMOND, AMY N. *et al.*, 2016; SALAHUDDIN *et al.*, 2017) Nos países desenvolvidos, os fatores de risco mais frequentes de LRA são cirurgia cardíaca, necrose tubular aguda, sepse e uso de drogas nefrotóxicas.(GALASSO *et al.*, 2016)

A epidemiologia da insuficiência renal na UTI é desconhecida, mas alguns estudos estimam que pode atingir cerca de 25% das crianças criticamente enfermas.(AL-JBOOR E AL-JBOOR W, 2016) Pacientes submetidos à TSR podem apresentar mortalidade de 38 a 58%. Um dos fatores de risco associados é a SFA%, que, quando atinge 10 - 20%, tem se mostrado um fator independente para mortalidade nesses pacientes.(GALASSO *et al.*, 2016)

Estudos em pós-operatório cardíaco demonstram LRA em até 45% dos casos, sendo reconhecidos como fatores de risco a idade, o uso de *bypass* cardíaco, a classificação da cirurgia cardíaca (*Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery - RACHS-1*), a necessidade de vasopressores e a hipotensão no pós-operatório.(WILDER *et al.*, 2016) Em neonatos submetidos à cirurgia cardíaca com *bypass*, a sobrecarga hídrica tem se mostrado um fator de risco independente para desfechos desfavoráveis no pós-operatório, podendo ser um marcador não invasivo da função renal.(WANG *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2016; WILDER *et al.*, 2016) A sobrecarga hídrica acumulada em pacientes com

LRA pode influir diretamente na mortalidade, sendo estimado que, para cada 1% de incremento na SHA%, ocorra um aumento de 17% na *odds ratio* para mortalidade. (OR 1,17; IC 95% 1,01,1,37).(LI *et al.*, 2016)

Em crianças com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), a sobrecarga volumétrica precoce esteve associada à mortalidade e ao tempo de VM.(MICHAEL *et al.*, 2011; KETHARANATHAN *et al.*, 2014; SINITSKY *et al.*, 2015) Estudo que avaliou a morbidade respiratória e a mortalidade em pacientes pediátricos admitidos em uma UTI encontrou que a sobrecarga de volume foi associada à piora no índice de oxigenação e ao maior número de dias em VM invasiva, porém não evidenciou aumento na mortalidade associada à sobrecarga em 48 horas.(SINITSKY *et al.*, 2015) Estudo retrospectivo, que revisou o índice de oxigenação, a porcentagem de sobrecarga hídrica e o índice prognóstico *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* diário de 80 pacientes, também mostrou que o pico de sobrecarga hídrica porcentual e a severidade da sobrecarga hídrica estão associados à maior tempo de VM invasiva e à maior tempo de permanência na UTI.(ARIKAN *et al.*, 2012)

A sobrecarga hídrica, manifestada por edema intersticial e extravasamento para o terceiro espaço, está associada a prejuízos no miocárdio, no sistema nervoso central, na função hepática e no sistema digestório com síndrome de má absorção dos nutrientes, desencadeando desnutrição, dificuldade na cicatrização de feridas, e maior risco de hipertensão intra-abdominal e de síndrome compartimental abdominal.(CORDEMANS *et al.*, 2012; OGBU *et al.*, 2015; BESEN E TANIGUCHI, 2017)

Pacientes vítimas de trauma, pós-operatório e SARA, submetidos a diferentes estratégias de ressuscitação volumétrica, apresentaram maior morbimortalidade associada às estratégias de infusão liberal de volume.(BARMPARAS *et al.*, 2014; SHIM *et al.*, 2014; WANG *et al.*, 2014; GRISSOM *et al.*, 2015) Pacientes com elevada SHA%

apresentaram com maior frequência disfunção de múltiplos órgãos e morte.(SIRVENT *et al.*, 2015)

1.2 COMPOSIÇÃO DO LÍQUIDO A SER INFUNDIDO

Ainda não existe o fluido ideal para a ressuscitação de pacientes em choque. Além de bom custo-efetividade, ele deveria ter composição química semelhante à do plasma e reverter os sinais de choque sem extravasamento para o espaço extravascular. (SEMLER E RICE, 2016) Atualmente, temos disponíveis dois grupos de fluidos: os cristaloides e os coloides.

Os cristaloides estão nas recomendações como a primeira linha de fluidos na reversão da instabilidade hemodinâmica nos pacientes em choque.(DELLINGER *et al.*, 2013; ADITIANINGSIH E GEORGE, 2014; RAMAN E PETERS, 2014) São soluções compostas por íons com tonicidade variável, que se distribuem livremente pela barreira endotelial. O soro fisiológico tem uma composição isotônica em relação ao plasma, mas possui concentrações mais elevadas de cloreto, predispondo a acidose metabólica hiperclorêmica. (RAGHUNATHAN *et al.*, 2013; REDDY *et al.*, 2016; LOFLIN E WINTERS, 2017) As evidências da influência da acidose metabólica hiperclorêmica no desfecho dos pacientes ainda não são claras, mas alguns estudos têm associado a um maior risco de desenvolver insuficiência renal.(RAGHUNATHAN *et al.*, 2013; SEMLER E RICE, 2016) As soluções balanceadas, soluções de Ringer e Hartmann, são discretamente mais hipotônicas em relação ao fluido extracelular, estando também associadas à hiperclorêmia, mas com um pH mais próximo ao plasma. (REDDY *et al.*, 2016; SEMLER E RICE, 2016) A distribuição do líquido infundido leva aproximadamente 30 minutos para ocorrer e, após este período, o aumento no volume do plasma é de 50 - 75%.(ADITIANINGSIH E GEORGE, 2014)

Coloides são fluídos que contém macromoléculas com peso suficiente para prevenir a passagem através de um endotélio saudável. São classificados como naturais (albumina) ou artificiais (gelatinas, dextrans e hidroxietilamido - HES).(ADITIANINGSIH E GEORGE, 2014; SEMLER E RICE, 2016)

Os coloides aumentam a pressão oncótica do plasma e, devido ao maior peso das moléculas, permanecem no interior do leito vascular. Enquanto os cristaloides se equilibram rapidamente entre os compartimentos, em barreiras endoteliais saudáveis os coloides podem permanecer no intravascular por até 16 horas.(ADITIANINGSIH E GEORGE, 2014) O estudo SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*) envolvendo mais de 7 mil pacientes na Austrália e Nova Zelândia não mostrou diferença na mortalidade em 28 dias quando comparada a albumina aos cristaloides.(FINFER *ET AL.*, 2004)

Gelatinas são polipeptídeos derivados do colágeno bovino e têm capacidade de expansão do intravascular semelhante à albumina, porém estão associadas à maior lesão renal.(ADITIANINGSIH E GEORGE, 2014) HES é um polímero sintético derivado da substituição da amilopectina do sorgo, cereais ou batatas por um hidroxietil. Preparações com maiores pesos moleculares estiveram associadas a maiores taxas de insuficiência renal e alterações de coagulação.(ADITIANINGSIH E GEORGE, 2014) O estudo CHEST que incluiu mais de 7000 pacientes adultos, demonstrou necessidade de menos fluido (30% menos quando comparado a cristaloides), elevação mais rápida da pressão venosa central (PVC) e menor incidência de novo choque (RR 0,91; IC95% 0,84, 0,99) porém encontrou maior necessidade de TSR (RR 1,21; IC 95% 1, 1,45) nos pacientes que receberam HES.(MYBURGH *et al.*, 2012) Estudos comparando HES e cristaloides também demonstraram associação com maior mortalidade no grupo que recebeu o polímero sintético.(ADITIANINGSIH E GEORGE, 2014)

1.3 RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA

Segundo a OMS (Organização Mundial de Saúde), a diarreia, a malária e a septicemia são as causas líderes de morte entre as crianças.(CARCILLO E TASKER, 2006) A partir dos anos 90 se acumulam evidências demonstrando que a reposição volumétrica na ressuscitação de crianças com choque séptico está associada a maior sobrevida e melhores desfechos, sendo medida essencial e recomendada no tratamento inicial do paciente crítico. (RIVERS *et al.*, 2001; DELLINGER *et al.*, 2013; RHODES *et al.*, 2017). A partir do momento em que a OMS passa a recomendar a ressuscitação fluídica agressiva se observa em três décadas (1960-1990) que a mortalidade de crianças com sepse foi reduzida de 90% para cerca 9%.(GOLDSTEIN *et al.*, 2005; CARCILLO E TASKER, 2006) Apesar destes efeitos benéficos indiscutíveis, alguns estudos vem destacando efeitos adversos associados à infusão endovenosa de volume.(FLORI *et al.*, 2011; MAITLAND *et al.*, 2011; BHASKAR *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2016)

A fase de ressuscitação tem por objetivo restaurar o volume intravascular, para promover a reversão da hipotensão, o aumento do débito urinário, a normalização de pulsos e da perfusão periférica, e a melhora do nível de consciência.(ZHANG *et al.*, 2015; RHODES *et al.*, 2017) A administração agressiva de volume durante a ressuscitação fluídica pode se associar à sobrecarga de volume.(OGBU *et al.*, 2015) A quantidade de fluido necessária para a reversão do choque nesta fase é variável e desconhecida. Apesar de a administração rápida estar associada a melhores desfechos, a resposta a esta terapia deve ser avaliada.(CARCILLO *et al.*, 1991; OGBU *et al.*, 2015; INGELSE *et al.*, 2016; SEMLER E RICE, 2016) A administração de volume sem a monitorização adequada é um risco para a sobrecarga de volume.(OGBU *et al.*, 2015) O manejo com suporte vasopressor não deve ser retardado, objetivando também a restauração e a conservação

da perfusão renal, otimizando a diurese, e evitando o acúmulo de líquido.(DELLINGER *et al.*, 2013)

Prever a resposta ao volume infundido reduz a administração desnecessária de fluídos. A monitorização do débito cardíaco e da variação da pressão de pulso, e a avaliação do diâmetro da veia cava e do débito cardíaco por ecografia são algumas ferramentas utilizadas para verificar a resposta que o paciente apresenta à administração de um bolus de volume.(CARSETTI *et al.*, 2015) Estes métodos ainda possuem limitações, devido à variação dos valores de referência em relação ao momento clínico do paciente. Algumas destas variáveis hemodinâmicas não podem ser adequadamente medidas em pacientes não ventilados ou que estejam recebendo pequenos volumes correntes.(MARIK *et al.*, 2011; SEMLER E RICE, 2016) Porém, a medida destas variáveis, concomitante à elevação passiva dos membros inferiores, pode ser útil na avaliação de pacientes que estão ventilando espontaneamente.(CAILLE *et al.*, 2008; MONNET E TEBOUL, 2015) É importante ressaltar, no entanto, que mesmo que o paciente seja respondedor à administração de volume, não necessariamente ele esteja hipovolêmico.(WALKER E YOUNG, 2015) Na vigência de instabilidade hemodinâmica, pode ocorrer uma hipovolemia relativa, devido à vasoplegia induzida por excesso de sedativos, ou pelo próprio processo infeccioso. Nesta situação, o leito venoso mais complacente favorece a estase sanguínea, culminando com o aumento da pressão hidrostática, favorecendo ainda mais a formação do edema e a fuga de líquido para o terceiro espaço. Considerando esta apresentação, as atuais recomendações para tratamento do choque séptico propõem que não se retarde o uso de drogas vasoativas em pacientes sépticos hipovolêmicos.(RHODES *et al.*, 2017)

Medidas da saturação venosa central e da PVC não se mostraram sensíveis ou específicas para prever a resposta a fluídoterapia. (JOOSTEN *et al.*, 2015; OGBU *et al.*,

2015) Estima-se que somente 40 a 60% dos pacientes admitidos por sepse na UTI respondam adequadamente às provas de volume.(SAXENA *et al.*, 2015; LU *et al.*, 2017) A infusão de volume em paciente não respondedores apenas adiciona maiores riscos aos efeitos deletérios da sobrecarga de volume.(JOOSTEN *et al.*, 2015; OGBU *et al.*, 2015) Marcadores de hipoperfusão tecidual, como lactato e saturação venosa central, são geralmente utilizados para avaliar o momento de interromper a ressuscitação.(RIVERS *et al.*, 2009; RHODES *et al.*, 2017) Um estudo retrospectivo com 405 paciente sépticos, que receberam tratamento segundo o protocolo de terapia guiada por metas baseada na saturação venosa central, PVC e pressão arterial média (PAM) demonstrou maior risco de SFA e mortalidade.(KELM *et al.*, 2015) Estudos que avaliaram o uso da saturação venosa contínua como marcador de resposta à ressuscitação estiveram mais associados à sobrecarga de volume.(MOUNCEY *et al.*, 2015)

1.4 VOLUME DE MANUTENÇÃO

Em pacientes críticos internados em UTI, tanto a hipervolemia como o balanço hídrico acumulado devem ser evitados. Para isto, o tratamento deve ser particularizado para cada paciente, levando em consideração a resposta clínica obtida durante a fase de ressuscitação.(INGELSE *et al.*, 2016) Como descrito, a hipervolemia está associada a graves efeitos deletérios, com maior risco de morbimortalidade.(JOOSTEN *et al.*, 2015) Os objetivos da infusão do volume de manutenção são a preservação do volume intravascular e a reposição das perdas em andamento, através de drenos, de débito por fístulas intestinais ou de sondas, por exemplo.(MORITZ E AYUS, 2015; REWA E BAGSHAW, 2015) Após a reversão da hipotensão, deve-se atentar para a adequada entrega de oxigênio (DO₂) aos tecidos, diretamente relacionada ao débito cardíaco (DC) e ao conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) - concentração de hemoglobina (Hb) e

saturação arterial (SatO₂). (CARCILLO E TASKER, 2006B; JOOSTEN *et al.*, 2015; OGBU *et al.*, 2015)

$$[DO_2 = DC (FC \times VS) \times CaO_2 (1,36 \times Hb \text{ g/dl} \times SatO_2 + paO_2 \times 0,003)]$$

O manejo conservador na administração de fluídos para além da ressuscitação inicial esteve associado à melhora nos índices de oxigenação, menor tempo de VM e menor tempo de internação em pacientes com lesão pulmonar. (WILLSON *et al.*, 2013; GRISSOM *et al.*, 2015)

Os pacientes hospitalizados nas UTI estão constantemente sujeitos à sobrecarga de volume. Além dos fluídos recebidos durante a fase de ressuscitação, eles recebem uma quantidade de volume relacionada às medicações e à nutrição, que facilmente promove sobrecarga. Portanto, nesta fase de manutenção, é importante minimizar, ou inclusive evitar, a administração de fluídos não essenciais. (REWA E BAGSHAW, 2015; INGELSE *et al.*, 2016)

Uma vez identificada a SHA nos pacientes com maior estabilidade hemodinâmica, em redução de vasopressores e parâmetros de VM, deve-se objetivar a remoção do excesso de volume, promovendo o balanço hídrico negativo. (OGBU *et al.*, 2015; REWA E BAGSHAW, 2015; BESEN E TANIGUCHI, 2017; LOFLIN E WINTERS, 2017)

1.5 IDENTIFICAÇÃO, PREVENÇÃO E TRATAMENTO DA HIPERVOLEMIA

Indicadores tradicionais, como PAM, frequência cardíaca, peso corporal e edema periférico podem não ser confiáveis nos pacientes criticamente enfermos. A PAM e a frequência cardíaca podem ser facilmente influenciadas por inúmeras razões, entre elas o uso de medicações. Variáveis de volume, como volume diastólico final e volume intratorácico, podem ser úteis, mas ainda necessitam de mais estudos e validação clínica. A monitorização do índice cardíaco e da fração de ejeção pode ser utilizada para avaliação

da SHA. Em pacientes em VM, a ausência de variação na pressão de pulso pode indicar SHA. A radiografia de tórax também pode ser uma ferramenta útil, por meio da avaliação das linhas B de Kerley e do ingurgitamento da vascularização pulmonar, por exemplo.(SUBRAMANIAN E ZIEDALSKI, 2005; MCCAMMOND, *et al.*, 2016)

Estudo com 49 pacientes utilizando o índice de resistência da artéria renal interlobar verificada por Doppler demonstrou melhor capacidade de predição da diurese por meio do índice em relação à mudança na pressão de pulso e ao aumento na PAM, após administração de volume, sugerindo que a melhora hemodinâmica renal é essencial para que ocorra o débito urinário.(MOUSSA *et al.*, 2015)

Em pacientes sépticos com hipotensão, o mecanismo de autorregulação renal está prejudicado pela alteração na microcirculação, levando à falência orgânica.(KATO E PINSKY, 2015; LEONE *et al.*, 2015; LOFLIN E WINTERS, 2017) Nesta fase, as medicações vasopressoras são frequentemente utilizadas, na tentativa de manter uma pressão de perfusão renal adequada para preservação da função renal e diurese. Estudos em adultos, que analisaram o uso da noradrenalina com o objetivo de manter a PAM entre 65 e 75mmHg, demonstraram melhora da perfusão renal, com desfechos nefrológicos mais favoráveis, com melhor débito urinário e menos necessidade de TSR.(LEONE *et al.*, 2015) Estudo clínico randomizado, duplo-cego, que comparou a utilização de baixas doses de norepinefrina com placebo em 40 crianças em VM em uso de sedativos e analgésicos mostrou aumento nos níveis pressóricos e significativo incremento na diurese no grupo que recebeu a norepinefrina.(PIVA *et al.*, 2014) Portanto, para otimizar a pressão de perfusão renal no paciente em choque séptico, a noradrenalina tem sido uma opção.(DERUDDRE *et al.*, 2007; KATO E PINSKY, 2015) A PAM alvo, durante o tratamento do choque séptico, ainda não está bem estabelecida, e mais estudos ainda são necessários. As evidências sugerem que a PAM alvo deve ser individualizada conforme

a história progressiva de cada paciente, pois níveis tensionais muito elevados (por exemplo: PAM 80 - 85mmHg) para adultos previamente hígidos não demonstraram benefícios.(DERUDDRE *et al.*, 2007; KATO E PINSKY, 2015; LEONE *et al.*, 2015; RHODES *et al.*, 2017)

A resposta terapêutica à infusão de diuréticos de alça, como a furosemida, depende de uma perfusão renal adequada, devendo existir uma concentração mínima da medicação no sítio de ação no túbulo renal. Esta concentração pode estar prejudicada devido à hipoalbuminemia ou à redução da perfusão renal.(MCCAMMOND, *et al.*, 2016) Uma diluição do sódio também pode ocorrer devido à sobrecarga hídrica, ainda que o sódio corporal total esteja dentro da normalidade, ou aumentado.(MORITZ E AYUS, 2015) No caso de baixas concentrações de sódio na porção distal da alça de Henle, sítio de ação dos diuréticos de alça, a resposta terapêutica estará aquém do esperado.(BOWMAN *et al.*, 2016; MCCAMMOND, *et al.*, 2016) Considerando, por exemplo, uma criança que esteja recebendo um volume de manutenção endovenoso de 70mL/kg/dia, seria necessário atingir uma diurese de, no mínimo, 3mL/kg/hora, para evitar o balanço hídrico positivo. No entanto, um paciente criticamente enfermo recebe muito além do volume exemplificado, uma vez que, além dos fluidos de manutenção e, possivelmente, os compostos nutricionais, somam-se ainda os volumes da infusão intermitente dos antibióticos e das medicações contínuas vasoativas e sedoanalgésicas. (BASHIR *et al.*, 2017; BESEN E TANIGUCHI, 2017) Portanto, para atingir com sucesso o balanço hídrico proposto, pode ser necessário em certas ocasiões manter uma diurese aproximada de 4 a 5mL/kg/hora.

O uso de diuréticos de alça, como a furosemida, tem se mostrado efetivo na indução de diurese, tanto em crianças como em adultos.(MCCAMMOND, *et al.*, 2016) Doses baixas de diuréticos (por exemplo: furosemida 0,2mg/kg/dose) evitam episódios

de hipovolemia aguda. Por outro lado, em pacientes com instabilidade hemodinâmica, pode-se recorrer à infusão contínua de furosemida (0,1 a 0,3mg/kg/hora), além de garantir uma concentração contínua da medicação no sítio de ação, evita os mecanismos compensatórios de reabsorção de sódio entre as doses nas administrações intermitentes. Evitam-se ainda as oscilações de volemia, com possibilidade de piora hemodinâmica. Com o uso prolongado de diuréticos, estes pacientes podem desenvolver resistência ao uso destas medicações.(INGELSE *et al.*, 2016) Propõe-se otimizar a concentração plasmática da medicação, bem como acrescentar outras drogas à terapia. Nesta situação, diuréticos tiazídicos também têm se mostrado efetivos na indução de diurese. O bloqueio da reabsorção de sódio em outras porções do túbulo renal evita reabsorção compensatória de sódio, aumentando a eficácia dos diuréticos.(BOWMAN *et al.*, 2016; MCCAMMOND, *et al.*, 2016) Associações com espironolactona e aminofilina também têm tido sucesso. Estudo que analisou o efeito da aminofilina na indução de diurese em 34 crianças com até 18 anos encontrou aumento de em média 1,0 mL/kg/hora ($p = 0,0004$) no volume de diurese após 24 horas.(TAMBURRO *et al.*, 2014) Em pacientes com hipoalbuminemia consequente ao catabolismo promovido pela sepse, a mobilização de líquido do terceiro espaço para o intravascular pode estar prejudicada. Estudos em adultos têm demonstrado indução eficaz de diurese com melhora dos índices de oxigenação e melhor controle do balanço hídrico por meio da infusão combinada de albumina seguida de furosemida.(INGELSE *et al.*, 2016; MCCAMMOND, *et al.*, 2016)

As indicações clássicas de TSR são sobrecarga hídrica, uremia, distúrbios eletrolíticos e metabólicos. Estudos clínicos randomizados têm sugerido que a TSR precoce e contínua em pacientes sépticos está associada a maiores índices de recuperação renal e menor mortalidade. Atrasos excessivos no início da TSR estão associados a

desfechos desfavoráveis, no entanto, o momento ideal para iniciar a terapia ainda não está claro.(DELLEPIANE *et al.*, 2016; INGELSE *et al.*, 2016)

A sobrecarga hídrica é manifestada clinicamente por edema, que revela excesso de líquido também no interstício. O uso de sedações excessivas pode proporcionar vasoplegia e instabilidade hemodinâmica, gerando a necessidade de uso de mais medicações vasoativas e maior risco de infusão de maiores volumes de ressuscitação.(BESEN E TANIGUCHI, 2017) Protocolos de sedação e analgesia, utilização de escalas de dor e sedação, e assistência de uma equipe multidisciplinar treinada têm demonstrado a importância do manejo adequado dos pacientes, no que concerne o conforto, diminuindo o estresse e o risco de abstinência e delirium.(HARRIS *et al.*, 2016)

Excesso de sedação também favorece a imobilidade do paciente, que é um dos fatores de risco atualmente conhecido para neuromiopia do doente crítico. A imobilização do paciente crítico está associada à disfunção microvascular, bem como ao acúmulo de líquido no terceiro espaço por aumento da pressão hidrostática decorrente da diminuição da complacência venosa, redução do volume pulmonar com maior risco de atelectasias e aumento de produtos pró-inflamatórios e subprodutos do estresse oxidativo. Estudos de mobilização precoce têm demonstrado sucesso na redução do índice de delirium, do tempo de VM e no tempo de internação na UTI e no hospital. Apresenta poucos efeitos adversos, com baixas taxas de extubação acidental, acidentes com quedas e episódios de dessaturação transitória.(LUNARDI *et al.*, 2012)

2. JUSTIFICATIVA

A sobrecarga hídrica é observada com bastante frequência em crianças internadas em Unidades de Tratamento Intensivo Pediátrico (UTIP), sendo, muitas vezes, minimizado o seu possível risco associado. Apesar do crescente número de estudos pediátricos avaliando os efeitos da sobrecarga hídrica em UTIP, há escassas pesquisas neste campo envolvendo crianças brasileiras ou sul-americanas, onde a prevalência de doenças é diferente de países europeus e norte-americanos. Identificar uma possível associação entre o excesso de volume e desfechos desfavoráveis em pacientes críticos em nosso meio pode nortear mudanças na estratégia de reposição e manutenção fluídica neste grupo de pacientes. Como se trata de um fator potencialmente removível, ao identificar os pacientes com maiores riscos associados ao excesso de volume, pode-se estabelecer novas estratégias terapêuticas tanto na reposição volumétrica e como também visando a remoção precoce do excesso de líquido. Estas novas alternativas de tratamento e abordagem ao paciente admitido na UTI pode reduzir a morbimortalidade, os custos de tratamento, assim como o tempo de permanência na UTI e no hospital.

3. OBJETIVOS

3.1 GERAL

Avaliar a sobrecarga hídrica acumulada nas primeiras 72 horas e suas consequências em crianças submetidas a ventilação mecânica.

3.2 ESPECÍFICOS

- Mensurar a associação entre sobrecarga hídrica nas primeiras 72 horas de admissão com o tempo de ventilação mecânica, necessidade de suporte hemodinâmico, terapia de substituição renal, tempo de internação e mortalidade.

- Estimar a associação entre sobrecarga de hídrica e a mortalidade ajustada para severidade da doença.

4. HIPÓTESES

As hipóteses do estudo foram:

- Pacientes com maior sobrecarga hídrica apresentariam mais tempo de ventilação mecânica e maior tempo de internação na UTI.
- A sobrecarga hídrica acumulada nas primeiras 72 horas de ventilação mecânica seria fator independente associado à mortalidade.

5. MÉTODOS

5.1 DELINEAMENTO E LOCAL DO ESTUDO

Foi realizado um estudo observacional através da análise retrospectiva de prontuários de pacientes admitidos em uma Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016.

Esta UTIP está inserida em um Hospital Universitário de alta complexidade no sul do Brasil, contando com 13 leitos, onde são internados 500 a 550 pacientes/ano. Trata-se de unidade de referência no tratamento de pacientes oncológicos, transplantados hepáticos e pós-operatórios de grande porte. É também unidade de ensino e pós-graduação, envolvida nos programas de residência de Pediatria, de Medicina Intensiva Pediátrica e Multiprofissional.

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Eram elegíveis todos os pacientes entre um mês e 18 anos de vida admitidos no período de janeiro de 2015 a dezembro de 2016 submetidos à pelo menos 24 horas de ventilação mecânica. Foram excluídos pacientes com cardiopatia prévia, insuficiência renal prévia, pacientes em cuidados paliativos ou com pneumopatia crônica (p.ex.: fibrose cística, bronquiolite obliterante, displasia broncopulmonar, entre outras).

5.3 VARIÁVEIS EM ESTUDO

Foram coletadas as seguintes variáveis: idade, sexo, peso, necessidade de ventilação mecânica, tempo de ventilação mecânica, necessidade de inotrópicos e vasopressores, tempo de vasopressores, escore de medicações inotrópicas e vasopressoras (VIS), escore de gravidade (PIM 2), diagnóstico primário, motivo da internação na UTI, cálculo do balanço hídrico cumulativo nas primeiras 24, 48 e 72 horas da admissão,

porcentagem de sobrecarga hídrica acumulada (SHA%) nas primeiras 24, 48 e 72 horas, razão saturação de oxigênio/fração inspirada de oxigênio (SatO₂/FiO₂), tempo de internação na UTI, e mortalidade.

O balanço hídrico foi calculado através da diferença entre o volume administrado e o eliminado, e foi coletado do registro médico no prontuário eletrônico. A sobrecarga hídrica acumulada (SHA%) foi calculada como [(fluidos administrados menos fluidos eliminados, expressos em litros, divididos pelo peso na admissão) x 100]. O escore de medicações inotrópicas e vasopressoras (VIS – *Vasoactive-inotropic Score*) foi obtido pelo seguinte cálculo: [Dopamina + Dobutamina + (100 x Adrenalina) + (10 x Milrinone) + (10.000 x Vasopressina) + (100 x Noradrenalina)].(Goldstein, S. L. *et al.*, 2005) O PIM 2 (*Pediatric Index of Mortality 2*) foi calculado na admissão do paciente e foi a ferramenta utilizada para avaliar a severidade da doença.(Slater *et al.*, 2003) A severidade da disfunção renal foi avaliada retrospectivamente utilizando o critério pRIFLE na admissão dos pacientes. (Soler *et al.*, 2013) Foram registrados também necessidade de terapia de substituição renal, uso e dose diária de furosemida intermitente ou contínuo.

A coleta dos dados foi realizada pela mesma pesquisadora através de um formulário padronizado (Anexo I) e havendo dúvida, o caso era discutido com os demais pesquisadores.

A mortalidade na UTI foi o desfecho primário do estudo. Como desfechos secundários foram definidos: tempo de ventilação mecânica, tempo de internação e necessidade de terapia de substituição renal.

5.4 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O tamanho da amostra calculado em relação ao tempo de ventilação mecânica (VM) e sobrecarga hídrica foi de 128 sujeitos, sendo 64 sujeitos em cada grupo; com a capacidade de detectar uma diferença de 1 dia de VM entre as médias como significativa, considerando o desvio padrão comum aos grupos de 2 dias (Sinitsky et al, 2015). Para este cálculo foi considerado poder de 80% e nível de significância de 5%. Acrescentando 20% para possíveis perdas o tamanho de amostra seria de 154 pacientes. Para o cálculo do tamanho de amostra foi utilizado o programa WINPEPI, versão 11.43.

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS 20.0. As variáveis contínuas foram expressas em médias e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, sendo comparadas com teste t de Student e teste U de Mann-Whitney, respectivamente. Variáveis categóricas estão expressas em proporções e foram comparadas com o teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Para análise uni e multivariada foi realizado regressão de Cox.

5.5 ASPECTOS ÉTICOS

O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE 54927716.0.1001.5327) e a autora assinou o Termo de Compromisso de Utilização de dados atendendo às determinações estabelecidas pelo Conselho Nacional de Saúde, na Resolução número 466/2012, capítulos III- “aspectos éticos da pesquisa em seres humanos”, IV- “consentimento livre e esclarecido”, V- “riscos e benefícios”, VI- “protocolo de pesquisa” e VII-“sistema CEP/CONEP”.

Por se tratar de estudo de baixo risco, que não envolveu intervenção direta no paciente, baseou-se na revisão de prontuário e tampouco divulgou informações sigilosas quer seja de pacientes quer seja dos médicos envolvidos, a pesquisa dispensou a solicitação do termo de consentimento pós-informado. Visando preservar a confidencialidade dos pacientes, os dados foram transcritos para a folha de coleta,

numerada ordinalmente, onde constaram apenas as iniciais do nome, data de nascimento e o respectivo registro hospitalar.

6. REFERÊNCIAS

ADITIANINGSIH, D.; GEORGE, Y. W. H. Guiding principles of fluid and volume therapy. **Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology**, v. 28, n. 3, p. 249-260, 2014. ISSN 1521-6896.

AL-JBOOR, W. et al. Acute kidney injury in critically ill child. **Saudi Journal of Kidney Diseases and Transplantation**, v. 27, n. 4, p. 740-7, Jul-Aug 2016. ISSN 1319-2442 (Print)1319-2442. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.4103/1319-2442.185236> >.

ARIKAN, A. A. et al. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children*. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 13, n. 3, p. 253-258, 2012. ISSN 1529-7535.

BARMPARAS, G. et al. Impact of positive fluid balance on critically ill surgical patients: A prospective observational study. **Journal of Critical Care**, v. 29, n. 6, p. 936-941, 2014. ISSN 0883-9441.

BASHIR, M. U. et al. Hidden Obligatory Fluid Intake in Critical Care Patients. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 3, p. 223-227, Mar 2017. ISSN 0885-0666. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1177/0885066615625181> >.

BESEN, B. A.; TANIGUCHI, L. U. Negative Fluid Balance in Sepsis: When and How? **Shock**, v. 47, n. 1S Suppl 1, p. 35-40, Jan 2017. ISSN 1073-2322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0000000000000701> >.

BHASKAR, P. et al. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case– control study. **Intensive Care Medicine**, Berlin/Heidelberg, v. 41, n. 8, p. 1445-1453, 2015. ISSN 0342-4642.

BOWMAN, N. B.; NAWARSKAS, J. J.; ANDERSON, R. J. Treating Diuretic Resistance: An Overview. **Cardiology in Review**, v. 24, n. 5, p. 256-260, 2016. ISSN 1061-5377.

CAILLE, V. et al. Hemodynamic effects of passive leg raising: an echocardiographic study in patients with shock. **Intensive Care Medicine**, v. 34, n. 7, p. 1239-45, Jul 2008. ISSN 0342-4642 (Print)0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-008-1067-y> >.

CARCILLO, J. A.; DAVIS, A. L.; ZARITSKY, A. Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. **Jama**, v. 266, n. 9, p. 1242-5, Sep 04 1991. ISSN 0098-7484 (Print)0098-7484. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

CARCILLO, J. A.; TASKER, R. C. Fluid resuscitation of hypovolemic shock: Acute medicine's great triumph for children. **Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 7, p. 958-961, 2006a. ISSN 03424642.

_____. Fluid resuscitation of hypovolemic shock: Acute medicine's great triumph for children. **Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 7, p. 958-961, 2006b. ISSN 03424642.

CARSETTI, A.; CECCONI, M.; RHODES, A. Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness. **Current Opinion in Critical Care**. 21: 388-394 p. 2015.

CORDEMANS, C. et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. In: (Ed.). **Annals of Intensive Care**, v.2, 2012. p.S1. ISBN 2110-5820 (Electronic).

DELLEPIANE, S.; MARENGO, M.; CANTALUPPI, V. Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 1, 2016-03-15 2016. ISSN 1364-8535. Disponível em: < <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1219-3> >.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 2, p. 580, 2013.

DERUDDRE, S. et al. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 9, p. 1557-62, Sep 2007. ISSN 0342-4642 (Print)0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-007-0665-4> >.

FINFER, S. et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. **The New England Journal of Medicine**, v. 350, n. 22, p. 2247-56, May 27 2004. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa040232> >.

FLORI, H. R. et al. Positive Fluid Balance Is Associated with Higher Mortality and Prolonged Mechanical Ventilation in Pediatric Patients with Acute Lung Injury. **Critical Care Research and Practice**, v. 2011, 2011. ISSN 2090-1305 (Print)2090-1313 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2011/854142> >.

GALASSO, L. et al. Continuous renal replacement therapy in children: fluid overload does not always predict mortality. **Pediatric Nephrology, Berlin/Heidelberg**, v. 31, n. 4, p. 651-659, 2016. ISSN 0931-041X.

GOLDSTEIN, B.; GIROIR, B.; RANDOLPH, A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 6, n. 1, p. 2-8, Jan 2005. ISSN 1529-7535 (Print)1529-7535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.pcc.0000149131.72248.e6> >.

GRISSOM, C. K. et al. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome*. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 2, p. 288, 2015.

HARRIS, J. et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. **Intensive Care Medicine**, v. 42, n. 6, p. 972-86, Jun 2016. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4344-1> >.

INGELSE, S. A. et al. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Fluid Management in the PICU. **Frontiers in Pediatric**, v. 4, 2016. ISSN 2296-2360 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.3389/fped.2016.00021> >.

JOOSTEN, A.; ALEXANDER, B.; CANNESON, M. Defining goals of resuscitation in the critically ill patient. **Critical Care Clinics**, v. 31, n. 1, p. 113-32, Jan 2015. ISSN 0749-0704. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ccc.2014.08.006> >.

KATO, R.; PINSKY, M. R. Personalizing blood pressure management in septic shock. In: (Ed.). **Annals of Intensive Care**, v.5, 2015. ISBN 2110-5820 (Electronic).

KELM, D. J. et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. **Shock**, v. 43, n. 1, p. 68-73, Jan 2015. ISSN 1073-2322. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/shk.0000000000000268> >.

KETHARANATHAN, N. et al. Fluid Overload in a South African Pediatric Intensive Care Unit. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 60, n. 6, p. 428-433, 2014. ISSN 0142-6338.

LEE, S. J. et al. Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study. **Chest**, v. 146, n. 4, p. 908, 2014.

LEONE, M. et al. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. In: (Ed.). **Critical Care**, v.19, 2015. ISBN 1364-8535 (Print)1466-609X (Electronic).

LI, Y. et al. Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children. **European Journal of Pediatrics**, Berlin/Heidelberg, v. 175, n. 1, p. 39-48, 2016. ISSN 0340-6199.

LOFLIN, R.; WINTERS, M. E. Fluid Resuscitation in Severe Sepsis. **Emergence Medicine Clinics of North America**, v. 35, n. 1, p. 59-74, Feb 2017. ISSN 0733-8627. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.emc.2016.08.001> >.

LU, N. et al. Exploring the best predictors of fluid responsiveness in patients with septic shock. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 35, n. 9, p. 1258-1261, Sep 2017. ISSN 0735-6757. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.03.052> >.

LUNARDI, N. et al. Early Mobilization in Critically Ill Patients. **ICU Director**, v. 3, n. 1, p. 17-20, 2012. Disponível em: < <http://icu.sagepub.com/content/3/1/17.abstract> >.

MAITLAND, K. et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. **The New England Journal of Medicine** 2011; 364:2483-2495. Disponível em: < <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1101549#t=article> >.

MARIK, P.; MONNET, X.; TEBOUL, J.-L. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. **Annals of Intensive Care**, Paris, v. 1, n. 1, p. 1-9, 2011.

MCCAMMOND, A. N. et al. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Fluid Management. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 17, n. 3 Suppl 1, p. S35-48, Mar 2016. ISSN 1529-7535 (Print)1529-7535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/pcc.0000000000000633> >.

_____. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Fluid Management. **Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies**, v. 17, n. 3 Suppl 1, p. S35, 2016. ISSN 1529-7535.

MICHAEL, A. M. et al. Positive Fluid Balance Is Associated with Higher Mortality and Prolonged Mechanical Ventilation in Pediatric Patients with Acute Lung Injury. **Critical Care Research and Practice**, v. 2011, 2011. ISSN 2090-1305.

MONNET, X.; TEBOUL, J. L. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. In: (Ed.). **Intensive Care Medicine Experimental**, v.3, 2015. ISBN 2197-425X (Electronic).

MORITZ, M. L.; AYUS, J. C. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. **The New England Journal of Medicine**, v. 373, n. 14, p. 1350-60, Oct 2015. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMra1412877> >.

MOUNCEY, P. R. et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. **The New England Journal of Medicine** 2015; 372:1301-1311. Disponível em: < <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1500896#t=article> >.

MOUSSA, M. D. et al. Effects of fluid administration on renal perfusion in critically ill patients. **Critical Care**, v. 19, n. 1, p. 1, 2015-06-12 2015. ISSN 1364-8535. Disponível em: < <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-015-0963-0> >.

MYBURGH, J. A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. **The New England Journal of Medicine**, v. 367, n. 20, p. 1901-11, Nov 15 2012. ISSN 0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa1209759> >.

MYBURGH, J. A.; MYTHEN, M. G. Resuscitation Fluids. **The New England Journal of Medicine**, v. 369, n. 13, p. 1243-1251, 2013. ISSN 0028-4793.

OGBU, O. C.; MURPHY, D.; MARTIN, G. How to avoid fluid overload. **Current Opinion in Critical Care**. 21: 315-321 p. 2015.

PIVA, J. et al. Norepinephrine infusion increases urine output in children under sedative and analgesic infusion. **Revista da Associação Médica Brasileira** (1992), v. 60, n. 3, p. 208-15, May-Jun 2014. ISSN 0104-4230. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

RAGHUNATHAN, K.; SHAW, A. D.; BAGSHAW, S. M. Fluids are drugs: type, dose and toxicity. **Current Opinion in Critical Care**, v. 19, n. 4, p. 290-8, Aug 2013. ISSN 1070-5295. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283632d77> >.

RAMAN, S. & PETERS, M. Fluid management in the critically ill child. **Pediatric Nephrology**, 2014; 29: 23. <https://doi.org/10.1007/s00467-013-2412-0>

REDDY, S.; WEINBERG, L.; YOUNG, P. Crystalloid fluid therapy. **Critical Care**, v. 20, n. 1, p. 1, 2016-03-15 2016. ISSN 1364-8535. Disponível em: < <http://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1217-5> >.

REWA, O.; BAGSHAW, S. M. Principles of Fluid Management. **Critical Care Clinics**, v. 31, n. 4, p. 785-801, 2015. ISSN 0749-0704.

RHODES, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 3, p.

486-552, Mar 2017. ISSN 0090-3493. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000002255>>.

RIVERS, E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 19, p. 1368-77, Nov 8 2001. ISSN 0028-4793 (Print)0028-4793. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307>>.

_____. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. **The New England Journal of Medicine** 2001; 345:1368-1377. Disponível em: <
<http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa010307#t=article>>.

SALAHUDDIN, N. et al. Fluid overload is an independent risk factor for acute kidney injury in critically ill patients: results of a cohort study. In: (Ed.). **BMC Nephrology**, v.18, 2017. ISBN 1471-2369 (Electronic).

SAXENA, R. et al. Predicting fluid responsiveness in 100 critically ill children: the effect of baseline contractility. **Intensive Care Medicine**, v. 41, n. 12, p. 2161-9, Dec 2015. ISSN 0342-4642. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1007/s00134-015-4075-8>>.

SEMLER, M. W.; RICE, T. W. Sepsis Resuscitation: Fluid Choice and Dose. **Clinical Chest Medicine**, v. 37, n. 2, p. 241-50, Jun 2016. ISSN 0272-5231. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ccm.2016.01.007>>.

SHIM, H. J. et al. The effect of positive balance on the outcomes of critically ill noncardiac postsurgical patients: A retrospective cohort study. **Journal of Critical Care**, v. 29, n. 1, p. 43-48, 2014. ISSN 0883-9441.

SINITSKY, L. et al. Fluid Overload at 48 Hours Is Associated With Respiratory Morbidity but Not Mortality in a General PICU: Retrospective Cohort Study. **Pediatric Critical Care Medicine**, 2015. ISSN 15297535.

SIRVENT, J. M. et al. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 33, n. 2, p. 186-9, Feb 2015. ISSN 0735-6757. Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.11.016>>.

SUBRAMANIAN, S.; ZIEDALSKI, T. M. Oliguria, Volume Overload, Na + Balance, and Diuretics. **Critical Care Clinics**, v. 21, n. 2, p. 291-303, 2005. ISSN 0749-0704.

TAMBURRO, R. F. et al. A Prospective Assessment of the Effect of Aminophylline Therapy on Urine Output and Inflammation in Critically Ill Children. **Frontiers of Pediatric**, v. 2, 2014. ISSN 2296-2360 (Electronic). Disponível em: <
<http://dx.doi.org/10.3389/fped.2014.00059>>.

WALKER, L. J.; YOUNG, P. J. Fluid administration, vasopressor use and patient outcomes in a group of high-risk cardiac surgical patients receiving postoperative goal-directed haemodynamic therapy: a pilot study. **Anaesthesia Intensive Care**, v. 43, n. 5, p. 617-27, Sep 2015. ISSN 0310-057X (Print)0310-057x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

WANG, C. H. et al. Liberal versus restricted fluid resuscitation strategies in trauma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies*. **Critical Care Medicine**, v. 42, n. 4, p. 954-61, Apr 2014. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.000000000000050> >.

WANG, N. et al. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study.(Research)(Clinical report). **Critical Care**. 2015 Oct 23;19:371. doi: 10.1186/s13054-015-1085-4.

WILDER, N. S. et al. Fluid overload is associated with late poor outcomes in neonates following cardiac surgery. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 17, n. 5, p. 420-427, 2016. ISSN 15297535.

WILLSON, D. F. et al. The relationship of fluid administration to outcome in the pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. **Pediatric Critical Care Medicine**, 2013. ISSN 15297535.

ZHANG, L. et al. Early goal-directed therapy in the management of severe sepsis or septic shock in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials.(Research article)(Report). **BMC Medicine**. 2015 Apr 3;13:71. doi: 10.1186/s12916-015-0312-9.

7. ARTIGO ORIGINAL

BALANÇO HÍDRICO POSITIVO PRECOCE INFLUI NOS PARÂMETROS DE VENTILAÇÃO MECÂNICA SEM EFEITO NA A MORTALIDADE

7.1 RESUMO

Objetivo: Avaliar a evolução de pacientes pediátricos submetidos a ventilação mecânica de acordo com o balanço hídrico cumulativo apresentado nos primeiros dias de ventilação mecânica (VM).

Delineamento: Estudo de coorte retrospectiva.

Local do Estudo: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) de referência de um Hospital Universitário de nível terciário.

Resultados: Foram incluídos 186 pacientes (30 dias a 18 anos de vida) submetidos a VM entre 2015 e 2016 nesta UTIP. Foram coletados dados clínicos e demográficos nas primeiras 72 horas de VM. A sobrecarga hídrica foi calculada como (fluidos administrados-fluidos eliminados/peso na admissão) x100%. A mediana de idade foi 13,8 (IQR 3,8-34,0) meses com mortalidade de 12,4%. A mediana de sobrecarga hídrica acumulada (SHA%) em 72 horas foi de 7,98% (IQR 3,35 – 11,2). Sobrecarga hídrica >10% esopóreo foi associado a necessidade de maiores parâmetros ventilatórios (PIP e PEEP; p=0,023 e 0,003), maior necessidade de terapia de substituição renal (p=0,02) e maior proporção de óbitos. Na análise multivariada e ajustada à gravidade (PIM2), a sobrecarga hídrica acumulada em 24, 48 e 72 horas não mostrou ser fator independente associado à mortalidade.

Conclusão: Em uma população pediátrica heterogênea e submetida a VM, a sobrecarga hídrica cumulativa precoce ($\geq 10\%$ peso) está associada à necessidade de maiores parâmetros ventilatórios e maior necessidade de terapia de substituição renal, no entanto, sem impacto na mortalidade.

Palavras chave: Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, doente crítico, desequilíbrio hidroeletrolítico, ventilação mecânica, terapia fluídica, crianças

7.2 INTRODUÇÃO

Os primeiros bons resultados da ressuscitação volêmica endovenosa foram descritos em vítimas de cólera há aproximadamente 180 anos.(KLEINMAN *et al.*, 2003; DELANEY, 2017) Ainda hoje, desidratação e/ou choque são apresentações frequentes tanto em doenças infectocontagiosas como em outras afecções agudas na infância. (RAGHUNATHAN *et al.*, 2013) Nestas situações, a reposição fluídica é fundamental para correção da hipovolemia promovendo melhora na oxigenação tecidual e no débito cardíaco, tendo importante impacto na redução da mortalidade. (SILVERSIDES *et al.*, 2017) A partir dos anos 90 se acumulam evidências demonstrando que a reposição volumétrica na ressuscitação de crianças com choque séptico está associada a maior sobrevida e melhores desfechos, sendo medida essencial e recomendada no tratamento inicial do paciente crítico. (RIVERS *et al.*, 2001; DELLINGER *et al.*, 2013; RHODES *et al.*, 2017). Em três décadas (1960-1990) a mortalidade em crianças com sepse foi reduzida de 90% para cerca 9%.(GOLDSTEIN *et al.*, 2005) Apesar destes efeitos benéficos indiscutíveis, alguns estudos vem destacando efeitos adversos associados à infusão endovenosa de volume.(FLORI *et al.*, 2011; MAITLAND *et al.*, 2011; BHASKAR *et al.*, 2015; LI *et al.*, 2016) O momento de transição da ressuscitação fluídica para a manutenção, assim como o regime e o fluido ideal para esta terapia ainda são motivo de debate.

Pacientes em Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIP) estão sujeitos a sobrecarga hídrica cumulativa devido aos fluidos utilizados tanto na ressuscitação como na manutenção, bem como, naqueles empregados como diluentes de medicações.(BASHIR *et al.*, 2017) Em pacientes com Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) de origem infecciosa ou não, ocorre lesão do glicocálice endotelial com extravasamento de fluidos para o terceiro espaço (edema), prejudicando a entrega de

oxigênio celular.(SILVERSIDES *et al.*, 2017) O balanço hídrico cumulativo em populações adultas e pediátricas tem sido associado a maior tempo de ventilação mecânica, maior necessidade de terapia de substituição renal e maior mortalidade. (BHASKAR *et al.*, 2015; KELM *et al.*, 2015; SINITSKY *et al.*, 2015; WANG *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2016; LEX *et al.*, 2016; INGELSE *et al.*, 2017)

A real influência da sobrecarga hídrica na evolução de pacientes pediátricos submetidos a VM ainda é controversa e, dependendo da população estudada, os resultados podem ser conflitantes. Nessa perspectiva, o objetivo do presente estudo foi avaliar a evolução de pacientes pediátricos submetidos a ventilação mecânica de acordo com o balanço hídrico cumulativo apresentado nos primeiros dias de suporte ventilatório.

7.3 MÉTODOS

Foi realizado um estudo observacional através da análise retrospectiva de prontuários de pacientes admitidos entre janeiro de 2015 a dezembro de 2016 em uma UTIP de referência no sul do Brasil. Esta UTIP está inserida em um Hospital Universitário, contando com 13 leitos, onde são internados 500 a 550 pacientes/ano, sendo referência no tratamento de pacientes oncológicos, transplantes hepáticos e pós-operatórios de grandes cirurgias. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre (CAAE 54927716.0.1001.5327).

Foram elegíveis todos os pacientes entre um mês e 18 anos de vida admitidos no período estudado submetidos à ventilação mecânica por mais de 24 horas. Foram excluídos pacientes com cardiopatia prévia, insuficiência renal prévia, pacientes em cuidados paliativos ou com doença pulmonar crônica.

A coleta dos dados foi realizada pela mesma pesquisadora (CS) e em caso de dúvida, o caso era discutido com os demais pesquisadores. Foram registrados os dados das variáveis antropométricas e clínicas, tais como: tempo de VM, necessidade de

inotrópicos e vasopressores, tempo de vasopressores, índice de medicações vasopressoras (VIS), escore de gravidade (PIM 2), diagnóstico primário, motivo da internação na UTI, balanço hídrico cumulativo nas primeiras 24, 48 e 72 horas da admissão, percentagem de sobrecarga hídrica (SHA%) nas primeiras 24, 48 e 72 horas, tempo de internação na UTI, severidade de disfunção renal na admissão e mortalidade.

O balanço hídrico (BH) foi avaliado através da diferença entre o volume administrado e o eliminado. A percentagem de sobrecarga hídrica acumulada em relação ao peso (SHA%) foi calculada como [(fluídos administrados menos fluidos eliminados, expressos em litros, divididos pelo peso na admissão) x 100].(GOLDSTEIN *et al.*, 2005) O escore de medicações vasopressoras (VIS – *Vasoactive-inotropic Score* – escore de medicações vasoativas e inotrópicas) foi obtido pelo seguinte cálculo: [Dopamina + Dobutamina + (100 x Adrenalina) + (10 x Milrinone) + (10.000 x Vasopressina) + (100 x Noradrenalina)]. O PIM 2 (*Pediatric Index of Mortality 2* – Índice de Mortalidade Pediátrica) foi calculado na admissão do paciente e foi a ferramenta utilizada para avaliar a severidade da doença.(Slater *et al.*, 2003) A severidade da disfunção renal foi avaliada retrospectivamente utilizando o critério pRIFLE na admissão dos pacientes. (SOLER *et al.*, 2013)

Foram definidos como desfechos do estudo: mortalidade na UTI, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação e necessidade de terapia de substituição renal.

O tamanho amostral foi estimado em relação ao tempo de ventilação mecânica (VM) para detectar uma diferença mínima de 1 dia de VM entre os pacientes com e sem sobrecarga hídrica em 72 horas, considerando um desvio padrão comum aos grupos de 2 dias (SINITSKY *et al.*, 2015), com um poder de 80% e nível de significância de 5%. Estimamos que ocorreria uma sobrecarga cumulativa igual ou superior a 10% do peso ao final de 72 horas em pelo menos 25% dos pacientes. Acrescentamos 20% para possíveis

perdas, resultando então um tamanho amostral mínimo de 128 sujeitos. No cálculo do tamanho amostral foi utilizado o programa WINPEPI, versão 11.43.

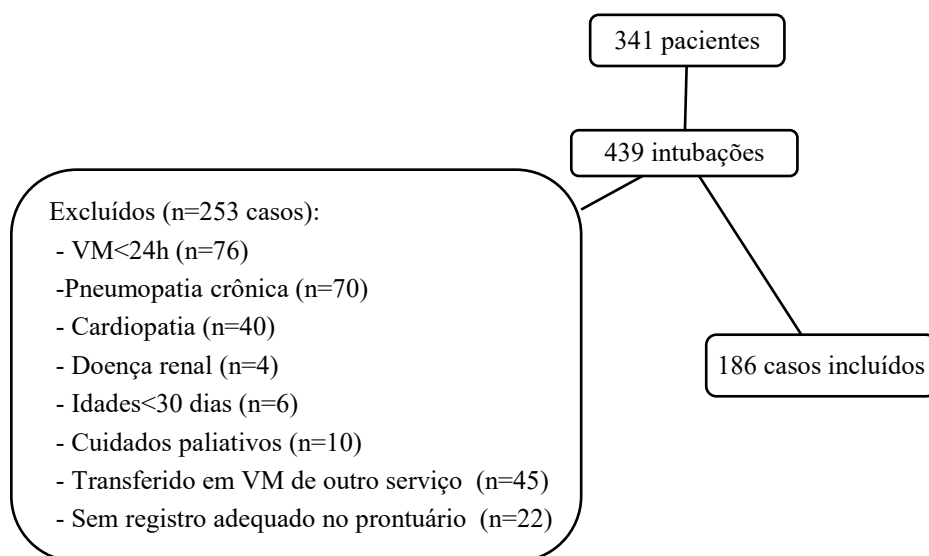
Além de atingir o tamanho mínimo amostral, os autores objetivaram incluir dois anos completos (24 meses) de estudo para evitar possível viés por influências de algum surto epidêmico em determinado período do ano.

A análise estatística foi realizada através do programa SPSS 20.0. As variáveis contínuas foram expressas em médias e desvio padrão ou mediana e intervalo interquartil, sendo comparadas com teste t de Student e teste U de Mann-Whitney, respectivamente. Variáveis categóricas estão expressas em proporções e foram comparadas com o teste qui-quadrado ou exato de Fisher. Para análise uni e multivariada foi realizado regressão de Cox.

7.4 RESULTADOS

No período estudado, foram identificados 439 casos de intubação traqueal e necessidade de VM, que ocorreram em 341 pacientes. Dos 439 casos submetidos a VM, 253 não preencheram os critérios de inclusão, restando 186 casos para o presente estudo (Figura 2).

Figura 2: Número de casos incluídos e excluídos do estudo no período de 2015 e 2016.



Os 186 pacientes incluídos apresentaram uma mediana de idade de 13,8 (IQR 3,8-34,0) meses e mortalidade de 12,4% (23 pacientes). Observa-se uma maior gravidade entre os não sobreviventes manifesta por maiores PIM2, menores SatO2/FiO2, utilizando maiores pressões inspiratórias, maiores PEEP e menores volumes correntes. (Tabela 1).

Tabela 1: Características gerais e clínicas dos pacientes submetidos à ventilação

Características	Todos n=186	Sobreviventes n=163 (87,6%)	Óbitos n=23 (12,4%)	P
Idade (meses)	13,8 (3,8-34,0)	13,1 (3,4-31,1)	31,0 (8,9-118,8)	0,002*
Peso (Kg)	8,8 (4,9-14,2)	10,8 (4,7-13)	14 (6,7-27)	0,004*
SC (m²)	0,4 (0,2-0,6)	0,4 (0,2-0,5)	0,6 (0,3-0,9)	0,004*
Sexo				0,96**
Masculino (%)	118 (63,4)	104 (63,8)	14 (60,9)	0,78
VAC 24 horas	9,7 ± 1,3	9,8 ± 1,3	8,8 ± 1,0	0,01***
VAC 48 horas	9,8 ± 1,8	9,9 ± 1,8	8,6 ± 1,3	0,02***
VAC 72 horas	9,7 ± 1,5	9,9 ± 1,4	8,1 ± 1,6	<0,01***
VM 24 horas				
PIP	27 ± 6,0	25,8 ± 5,8	28,9 ± 4,2	0,01***
PEEP	6,3 ± 2,0	6,1 ± 1,6	8,4 ± 3,1	<0,01***
FiO2	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,1	0,5 ± 0,2	<0,01***
VM 48 horas				
PIP	26,0 ± 5,7	25,8 ± 5,8	28,9 ± 4,2	0,10***
PEEP	6,4 ± 2,1	6,1 ± 1,6	8,8 ± 3,4	<0,01***
FiO2	0,3 ± 0,1	0,3 ± 0,06	0,4 ± 0,1	<0,01***
VM 72 horas				
PIP	26,6 ± 6,7	25,78 ± 6,56	32,46 ± 4,66	<0,01***
PEEP	6,4 ± 2,2	6,0 ± 1,5	9,8 ± 3,7	<0,01***
FiO2	0,3 ± 0,08	0,3 ± 0,08	0,4 ± 0,1	<0,01***
SatO2/FiO2 24h	294,2 ± 74,7	303,3 ± 68	230,7 ± 89,3	<0,01***
SatO2/FiO2 48h	313,2 ± 68,3	320,0 ± 64,4	254,5 ± 71,0	<0,01***
SatO2/FiO2 72h	307,3 ± 73,2	316,8 ± 68,1	226,0 ± 66,3	<0,01***
RIFLE admissão				0,03**
Sem lesão ou em Risco (%)	171 (91,9%)	153 (93,8%)	18 (78,2)	
Alguma lesão (%)	15 (8,1%)	10 (6,2%)	5 (21,8)	
Motivo da internação (%)				<0,01**
Respiratório	113 (60,8)	103 (63,2)	10 (43,5)	
Outros	73 (39,2)	60 (36,8)	13 (56,5)	
Diagnóstico Principal (%)				<0,01**
Respiratório	98 (52,7)	98 (60,1)	0	
Infecioso	35 (18,8)	19 (11,7)	16 (69,5)	
Outros	53 (28,5)	46 (28,2)	7 (30,5)	
PIM 2 admissão	1,8 (1,0 – 5,3)	1,6 (1,0-4,4)	13,2 (5,1-26,0)	<0,01*

VAC: volume de ar corrente, VM: ventilação mecânica, PIP: pressão inspiratória, PEEP: pressão expiratória final, FiO2: fração inspirada de oxigênio, SatO2/FiO2: razão saturação/fração inspirada de oxigênio, pRIFLE: *pediatric risk, injury, failure, end stage kidney disease*, PIM22: Pediatric Index of Mortality 2. * Teste U de Mann-Whitney ** Teste qui-quadrado *** Teste t de Student

Os pacientes que evoluíram para o óbito apresentavam também pior função renal verificado pelo pRifle à admissão e predomínio de infecção como diagnóstico principal. Este grupo necessitou também de maiores doses de medicações vasoativas verificado pelo VIS (*Vasoactive-inotropic Score*) nas 24, 48 e 72 horas. A creatinina sérica foi significativamente mais elevada apenas nas primeiras 24 horas de VM, requerendo maiores doses de furosemida com menores volumes de diurese e maior mediana de balanço hídrico no terceiro dia de VM ($p= 0,042$). Entretanto, apesar de todas estas diferenças, não se observou diferença na sobrecarga hídrica acumulada (SHA%) entre os grupos nos 3 dias de ventilação. (Tabela 2)

Não houve diferença no tempo de ventilação mecânica e no tempo de internação na UTIP entre o grupo sobrevivente e os falecidos ($p=0,55$ e $0,17$, respectivamente). Entretanto, os pacientes que não sobreviveram fizeram uso de drogas vasoativas por mais tempo e apresentaram uma proporção maior de diálise. (Tabela 3)

Ao estratificar os grupos pela porcentagem de sobrecarga hídrica acumulada nas 72 horas pós intubação e ventilação mecânica (Tabela 4), observamos que 32,8% (61/186) dos pacientes apresentaram uma sobrecarga hídrica superior a 10% (SHA% >10%). Este grupo, apresentou medianas de PIP e PEEP maiores ($p= 0,023$ e $0,003$; respectivamente), maior necessidade de terapia de substituição renal e maior mortalidade (19,7 x 8,8%; $p=0,04$). A sobrecarga hídrica acumulada igual ou superior a 10%, apresentou um *odds ratio* para mortalidade de 2,53 (IC 95% 1,05-6,15).

Tabela 2 - Características hemodinâmicas e hidroeletrólíticas dos pacientes submetidos à ventilação mecânica

Características	Todos N=186	Sobreviventes N=163 (87,6%)	Óbitos n=23 (12,4%)	P
VIS 24 hs	0,0 (0,0 – 12,0)	0,0 (0,0-10,0)	14,0 (6,0-70,0)	<0,01*
VIS 48 hs	5,0 (0,0 – 12,0)	0,0 (0,0-10,0)	25,8 (10,5-93,7)	<0,01*
VIS 72 hs	0,0 (0,0 -10,0)	0,0 (0,0-9,0)	40,0 (6,0-100,0)	<0,01*
Creatinina 24hs	0,2 (0,2 – 0,4)	0,2 (0,2-0,3)	0,5 (0,3-0,8)	<0,01*
Creatinina 48 hs	0,3 (0,2 – 0,5)	0,3 (0,2-0,4)	0,5 (0,3-0,8)	0,02*
Creatinina 72 hs	0,3 (0,2 – 0,4)	0,2 (0,1-0,3)	0,4 (0,3-1,0)	<0,01*
Furosemida 24 hs	0,5 (0,0 -1,2)	0,8 (0,0-1,2)	0,7 (0-1,4)	0,93*
Furosemida 48 hs	1,2 (0,3 – 1,6)	1,0 (0,3-1,6)	1,3 (0,4-2,2)	0,18*
Furosemida 72 hs	1,2 (0,6 – 2,0)	1,2 (0,6-1,8)	2,4 (0,4-6,0)	0,042*
Diurese 24 hs	2,7 (1,7 – 3,7)	2,7 (1,7-3,7)	2,5 (1,4-3,5)	0,56*
Diurese 48 hs	3,4 (3,5 – 4,6)	3,4 (2,5-4,7)	3,1 (1,7-4,4)	0,32*
Diurese 72 hs	3,6 (2,7 – 4,7)	3,8 (2,8-4,7)	2,5 (0,9-4,3)	0,015*
BHT 24 hs	308,0 (129,0 – 601,5)	294,0 (125,4- 546,1)	616,6 (204,6- 1061,0)	0,012*
BHT 48 hs	141,0 (-12,9 – 356,4)	141,0 (0,7-313,9)	133,3 (-200,3- 577,7)	0,79*
BHT 72 hs	116,5 (-11,6 – 329,7)	108,5 (-6,6- 290,4)	460,1 (-60,0- 926,3)	0,04*
SHA% 24 hs	3,9 (1,7 – 6,3)	3,8 (1,6-6,0)	6,5 (1,7-8,9)	0,08*
SHA% 48 hs	5,9 (2,3 – 9,1)	5,8 (2,4-8,8)	6,9 (1,3-13,1)	0,20*
SHA% 72 hs	7,9 (3,3 – 11,2)	7,9 (3,3-10,7)	10,6 (2,1-17,2)	0,17*

VIS: *Vaso-inotropic Score* (escore inotrópico e vasopressor), BHT: balanço hídrico total, SHA%: porcentagem de sobrecarga hídrica acumulada. * Teste U de Mann-Whitney

Através da regressão de Cox observou-se associação significativa entre a sobrecarga hídrica acumulada nas primeiras 72 horas de ventilação mecânica com a mortalidade. Entretanto, quando foram ajustados os fatores de confusão, como idade, índice prognóstico PIM 2, escore de drogas inotrópicas e vasopressoras (VIS) e necessidade de terapia de substituição renal, a sobrecarga hídrica acumulada nas

primeiras 72 horas de ventilação mecânica não se mostrou um fator independente associado à mortalidade nesta população. (Tabela 5)

Quando comparados os grupos de pacientes com $SHA \geq 10\%$ com os pacientes com $SHA < 10\%$ excluindo-se os casos de óbitos observa-se a necessidade de maiores parâmetros ventilatórios, como PIP e PEEP nos paciente com $SHA \geq 10\%$, bem como um maior tempo de ventilação mecânica (mediana de 6,5 dias *versus* mediana de 8 dias, $p < 0,05$). (Tabela 6) Apesar dessa diferença o teste de correlação de Spearman entre tempo de VM e sobrecarga hídrica acumulada em 72 horas de VM apresentou uma baixa correlação $r^2 = 0,25$ ($p < 0,01$).

Tabela 3- Características dos grupos de acordo com os desfechos avaliados

Características	Todos N=186	Sobreviventes N=163 (87,6%)	Óbitos n=23 (12,4%)	P
Falha de extubação (%)	14 (7,5%)	14 (8,6)	0	NA
Motivo da falha				NA
Obstrução alta (%)	9 (64,3)	9 (5,5)	0	
Falha (%)	5 (35,7)	5 (3,1)	0	
Tempo para falha extubação (horas)	15,0 (2,7 – 40,0)	15,0 (2,7 – 40,0)	0	NA
Tempo de VM (dias)	7,0 (4,7 – 9,0)	7,0 (5,0-9,0)	7,0 (4,0-13,0)	0,55**
Tempo de UTI (dias)	9,0 (6,0 – 15,0)	9,0 (7,0-15,0)	8,0 (3,0-16,0)	0,17**
Tempo de VIS (horas)	48,0 (0,0 – 126,0)	39,0 (0,0-110,0)	96,0 (48,0-255,0)	<0,01**
Diálise (%)				<0,01*
Sim	10 (5,4)	2 (1,2)	8 (34,8)	
Não	176 (95,6)	161 (98,8)	15 (65,2)	

VM: ventilação mecânica, UTI: unidade de terapia intensiva, VIS: *Vaso-inotropic Score* (escore de medicações vasopressoras e inotrópicas). *Teste qui-quadrado ** Teste U de Mann-Whitney.

Tabela 4- Características dos pacientes de acordo com a porcentagem de sobrecarga hídrica acumulada em 72 horas de ventilação mecânica.

Características	SHA%<10% n=125	SHA%≥10,0 n=61	P
Idade (meses)	16,1 (3,8-39,7)	8,9 (3,7-31,1)	0,45*
Peso (Kg)	10 (5-16)	7,2 (4,5-12,4)	0,05*
SC (m ²)	0,47 (0,28-0,66)	0,36 (0,26-0,55)	0,05*
Sexo			0,28**
Masculino (%)	60,8	68,9	
VAC 72 horas	9,7±1,5	9,6±1,6	0,78***
VM 72 horas			
PIP	25,2±6,6	29,1±6,1	<0,01***
PEEP	6,1±1,8	7,1±2,8	0,02***
FiO ₂	0,32±0,07	0,35±0,1	0,08***
SatO ₂ /FiO ₂ 72h	313±69,5	294±79,3	0,15***
VIS 72 horas	10 (6-15)	11,5 (9,7-51,9)	0,03*
Creatinina 72 h	0,26 (0,2-0,4)	0,31 (0,22-0,5)	0,30*
Furosemida 72 h	1,2 (0,6-1,9)	1,2 (0,6-2,4)	0,55*
Diurese 72 h	3,8 (2,9-4,9)	3,2 (2,3-4,1)	0,02*
BH 72h	57,0 (-62,2-184)	263,0 (110,7-477,8)	<0,01*
FO% 72h	5,0 (1,5-8,0)	13,3 (11,2-17,0)	<0,05*
PIM 2 admissão	1,8 (1,0-4,6)	1,9 (1,0-6,6)	0,25*
RIFLE admissão			0,43**
Sem lesão (%)	94 (65,7)	49 (34,3)	
RIFLE (%)	31 (24,8)	12 (75,2)	
Falha de extubação (%)	8 (6,4)	6 (9,8)	0,40**
Motivo da falha			0,87**
Obstrução alta (%)	5 (4)	4 (6,6)	
Falha (%)	3 (2,4)	2 (3,3)	
Tempo de VM (dias)	7 (4-8)	7 (5-10)	0,12*
Tempo de UTI (dias)	9 (6-14)	9 (6-15,5)	0,90*
Tempo de VIS (horas)	36,0 (0-113,5)	60 (0-168)	0,17*
Diálise (%)			0,06**
Realizou	4 (3,2)	6 (9,8)	
Não realizou	121 (96,8)	55 (90,2)	
Motivo da internação (%)			0,76**
Respiratório	75 (60)	38 (62,3)	
Outros	50 (40)	23 (37,7)	
Diagnóstico (%)			0,07**
Respiratório	68 (54,4)	30 (49,1)	
Infecção	18 (14,4)	17 (28)	
Outros	39 (31,2)	14 (22,9)	
Desfecho (%)			
Óbito	11 (8,8)	12 (19,7)	0,03**

VAC: volume de ar corrente, VM: ventilação mecânica, PIP: pressão inspiratória, PEEP: pressão expiratória final, FiO₂: fração inspirada de oxigênio, SatO₂/FiO₂: razão saturação de oxigênio/fração inspirada de oxigênio, PIM2: *Pediatric Index of Mortality* (Índice de Mortalidade Pediátrica), RIFLE: *risk, injury, failure, end stage* (risco, injúria, falência e doença renal terminal), UTI: unidade de terapia intensiva,

VIS: Vaso-inotropic Score (Escore de drogas inotrópicas e vasopressoras) *Teste U de Mann-Whitney ** Teste Qui-quadrado *** Teste t de Student.

Tabela 5: Análise multivariada da sobrecarga hídrica em 72 horas e demais fatores associados à mortalidade durante a ventilação mecânica.

Característica	P	IC 95%
SHA%72h	0,41	0,93-1,02
PIM2	0,42	0,96-1,01
VIS72h	0,03	1,010-1,013
TSR	0,05	0,97-12,89
Idade	0,47	0,99-1,003

SHA%72h: sobrecarga hídrica acumulada em 72 horas de ventilação mecânica, PIM2: Pediatric Index of Mortality 2 (Índice de Mortalidade Pediátrica 2), VIS72h: Vaso-inotropic Score (Escore de droga vasoativa e inotrópica em 72 horas de ventilação mecânica, TSR: terapia de substituição renal. Foram incluídos no modelo as variáveis que tiveram significância estatística com $p < 0,05$ na análise univariada.

Tabela 6: Comparação dos pacientes sobreviventes, de acordo com o acúmulo hídrico em 72 horas <10% versus SHA 72h ≥ 10%

Características	FO 72H < 10% N= 114	FO 72h ≥ 10% N= 49	P
Idade	14,8 (3,7-33,2)	5,66 (3,3-20,3)	0,18*
Peso	9,9 (5,0-14,8)	6,0 (4,3-10,1)	<0,01*
Sexo masculino	69	35	0,21
VAC 72h	9,8 ± 1,5	9,9 ± 1,2	0,78***
VM 72h			
PIP	24,8 ± 6,5	28,2 ± 6,1	0,03***
PEEP	5,8 ± 1,0	6,5 ± 2,2	0,04***
FiO2	0,31 ± 0,07	0,32 ± 0,09	0,37***
SatO2/FiO2	319 ± 66	310 ± 71	0,48***
VIS 72h	10 (6,5-15,0)	10 (8,0-12,8)	0,94*
BH72h	68,5 (-53,0- 184,0)	201 (101,7- 339,9)	<0,01*
Creatinina 72h	0,23 (0,18-0,32)	0,29 (0,21-0,44)	0,2*
Furosemda 72h	1,2 (0,57-1,92)	1,2 (0,6-1,6)	0,75*
Diurese 72h	3,9 ± 1,4	3,7 ± 1,8	0,48***
PIM2 admissão	1,7 (1,0-3,9)	1,4 (1,0-4,6)	0,77*
pRIFLE			0,19**
Sem lesão	89	43	
Com lesão	25	6	
TSR			1,0**
Não	112	49	
Sim	2	0	
Falha de extubação			
Tempo de UTI	9 (6- 14)	10 (7-16)	0,42*
Tempo de VM	6,5 (4-8)	8 (5-10,5)	0,04*
Tempo de Vis	34 (0-101)	53 (0-121)	0,51*
Motivo da internação			0,16**
Respiratório	68	35	
Outros	46	14	
Diagnóstico principal			0,85**
Respiratório	68	30	
Outros	46	19	

VAC: volume de ar corrente, VM: ventilação mecânica, PIP: pressão inspiratória, PEEP: pressão expiratória final, FiO₂: fração inspirada de oxigênio, SatO₂/FiO₂: razão saturação de oxigênio/fração inspirada de oxigênio, PIM2: *Pediatric Index of Mortality* (Índice de Mortalidade Pediátrica), RIFLE: *risk, injury, failure, end stage* (risco, injúria, falência e doença renal terminal), UTI: unidade de terapia intensiva, VIS: Vaso-inotropic Score (Escore de drogas inotrópicas e vasopressoras) *Teste U de Mann-Whitney ** Teste Qui-quadrado *** Teste t de Student.

7.5 DISCUSSÃO

Os primeiros estudos avaliando a sobrecarga hídrica cumulativa em crianças submetidas à ventilação mecânica demonstravam sua prevalência, estando fortemente associado com a mortalidade e com a morbidade. (GRISSOM *et al.*, 2015; SINITSKY *et al.*, 2015; SIRVENT *et al.*, 2015; GALASSO *et al.*, 2016) Visando reduzir sua frequência e suas consequências, foram publicadas a seguir recomendações propondo uma estratégia menos liberal na oferta hídrica em pacientes pediátricos submetidos a VM. (BEIN *et al.*, 2016; SILVERSIDES *et al.*, 2017) Na medida em que esta estratégia menos liberal na oferta hídrica vem sendo implementada e aliada a intervenções que promovem a remoção precoce do líquido acumulado, observou-se uma menor associação do Balanço Hídrico Cumulativo com a mortalidade, mantendo ainda impacto na morbidade. (DIAZ *et al.*, 2017; INGELSE *et al.*, 2017)

Em nosso estudo, mesmo identificando uma série de intervenções visando a remoção precoce do excesso de fluídos (p.ex.: uso precoce de diuréticos e drogas vasoativas), observamos ainda uma elevada prevalência de pacientes (32,8%) apresentando sobrecarga hídrica cumulativa superior a 10% do peso corpóreo ao final de 72 horas de ventilação mecânica. A exemplo de estudos semelhantes, este grupo requereu parâmetros mais agressivos de ventilação mecânica, maior necessidade de terapia de substituição renal e fez uso de maiores doses de medicações vasoativas. (GALASSO *et al.*, 2016; DIAZ *et al.*, 2017; INGELSE *et al.*, 2017).

Em pacientes com insuficiência renal tem sido descrito uma maior mortalidade associada ao grau de sobrecarga hídrica acumulada (>10-20%) independente da

severidade da doença. (GOLDSTEIN *et al.*, 2005; SUTHERLAND *et al.*, 2010; SELEWSKI E GOLDSTEIN, 2016) Neonatos no pós-operatório cardíaco, que atingiram maiores picos de sobrecarga hídrica acumulada necessitaram de mais tempo para negativar o balanço hídrico e tiveram piores desfechos. (HAZLE *et al.*, 2013; WILDER *et al.*, 2016) Pacientes com Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) que apresentaram sobrecarga hídrica acumulada tiveram como consequência: maior tempo de VM, piores índices de oxigenação e maior mortalidade. (BHASKAR *et al.*, 2015; SINITSKY *et al.*, 2015; CHEN *et al.*, 2016; LI *et al.*, 2016) Maior mortalidade associada a quantidade de volume administrados nas primeiras horas de UTIP também foi descrita em pacientes pediátricos com choque séptico. (MARIK *et al.*, 2017).

Entretanto, em nosso estudo, após análise multivariada observamos que a sobrecarga hídrica cumulativa nas primeiras 72 horas de VM (FO>10%) não demonstrou ser um fator independente associado à mortalidade. Este achado já foi observado em outros estudos. (GALASSO *et al.*, 2016; DIAZ *et al.*, 2017; INGELSE *et al.*, 2017) Estes achados nos fazem supor que as características e a gravidade da doença da população incluída tenham um papel determinante neste desfecho. Estudos envolvendo populações pediátricas gerais de UTIP ou lactentes em VM por infecção viral de vias aéreas inferiores, onde a mortalidade é baixa, constata-se o mesmo fenômeno: a sobrecarga hídrica acumulada é um fator associado a maior tempo de ventilação, mas não com a mortalidade. (GALASSO *et al.*, 2016; DIAZ *et al.*, 2017; INGELSE *et al.*, 2017). Este aspecto fica muito claro em nosso estudo, quando se observa que no grupo de pacientes que evoluíram ao óbito não havia nenhuma criança com doença respiratória, enquanto no grupo de sobreviventes era responsável por 60% das causas de internação. No grupo dos óbitos havia uma maior proporção de pacientes com patologias oncológicas e infecciosas, doenças que naturalmente evoluem com piores desfechos. Portanto, o volume hídrico

cumulativo, em pacientes com baixo risco de mortalidade, representa um fator associado a morbidade, enquanto no grupo de maior risco a presença de outros fatores, como choque séptico, a gravidade da doença parece ser o maior determinante para o óbito. Desta forma, a severidade da doença seria um potencial confundidor, uma vez que pacientes mais graves acabam por necessitar de maiores volumes de infusão e, via de regra apresentam SIRS, com alteração de permeabilidade vascular, permitindo que o líquido se acumule de forma mais intensa nas áreas mais inflamadas, agravando a evolução. (SILVERSIDES *et al.*, 2017)

Neste aspecto, deve-se ressaltar em nosso estudo, que o risco de mortalidade, estimado através do PIM 2, foi significativamente maior no grupo de não sobreviventes (13,6 *versus* 1,6; $p < 0,01$), demonstrando sua maior gravidade que se reverteu em maior mortalidade. Outra forma de avaliar a gravidade destes pacientes pode ser através do VIS (*Vasocative Inotropic Score*). O grupo de pacientes não sobreviventes apresentava mediana de VIS nos 3 primeiros dias (14, 25,8 e 40) significativamente superiores às medianas de VIS do grupo sobrevivente (zero, respectivamente; $p < 0,01$). Achados semelhantes já foram relatados, onde pacientes em diálise que evoluíram ao óbito além de terem apresentado maiores escores de PRISM III, tiveram necessidade de maiores doses de medicações vasopressoras. (CHOI *et al.*, 2017) O VIS maior que 20 em pacientes com choque séptico refratário à volume mostrou uma forte associação com maior mortalidade. (HAQUE *et al.*, 2015)

Observamos que já nas primeiras 24 horas de ventilação mecânica foram utilizados diuréticos, e as doses foram semelhantes nas primeiras 48 horas nos dois grupos; diferindo apenas a partir do 3º dia quando o grupo de não sobreviventes fez uso de maiores doses e teve uma menor resposta, com volumes de diurese significativamente menores, mais uma vez refletindo a gravidade da patologia de base. O uso precoce de diuréticos

observado no nosso estudo reflete a conscientização e a mudança ocorrida na prática clínica na última década. Já foi demonstrado, por exemplo, que pacientes com lesão pulmonar aguda podem ter um efeito protetor com uso de diuréticos.(LIU *et al.*, 2011) Um estudo retrospectivo em adultos admitidos em uma emergência reafirma as mudanças nas estratégias terapêuticas; mostrou a evolução no uso de fluídos endovenosos em um período de 10 anos, com uma redução na quantidade de pacientes que receberam grandes volumes de ressuscitação e volume médio de hemoderivados.(HARADA *et al.*, 2017) Uma metanálise concluiu que terapias mais restritivas de volume estiveram associadas a menor tempo de internação e mais dias fora de VM; no entanto não encontrou diferença em relação a mortalidade entre as duas terapêuticas. (SILVERSIDES *et al.*, 2017)

Em nosso estudo uma proporção maior de pacientes com SHA em 72 horas de VM foi submetido a terapia de substituição renal (TSR), no entanto, como destacado, também eram pacientes mais graves e a SHA não foi um fator independente associado a lesão renal. Em pacientes submetidos a TSR, a SHA% com valores de 10 a 20% tem se mostrado um fator independente para mortalidade.(GALASSO *et al.*, 2016) Recentemente a utilização da creatinina sérica na classificação da lesão renal tem sido questionada, especialmente nos pacientes com sobrecarga hídrica onde a creatinina pode estar hemodiluída. Alguns autores propõem que seja feito um cálculo de correção. (LIU *et al.*, 2011; SELEWSKI E GOLDSTEIN, 2016) Utilizando, portanto, a classificação pelo pRIFLE, a quantidade de pacientes com lesão renal poderia estar subestimada no presente estudo.

Em pacientes pediátricos com doença viral a SHA pode não estar associada ao índice de oxigenação (IO), mas associada a necessidade de maiores pressões na VM.(INGELSE *et al.*, 2017) No nosso estudo ao avaliarmos a oxigenação através da fração SatO₂/FiO₂ observamos associação com SHA nas primeiras 72 horas de

ventilação mecânica e uso de maiores parâmetros de VM (PIP e PEEP). Estes achados apontam que a sobrecarga de volume pode prejudicar a fisiologia pulmonar, possivelmente através do edema intersticial com extravasamento de líquido para o terceiro espaço, limitando a expansão pulmonar e prejudicando as trocas gasosas. (SINITSKY *et al.*, 2015; INGELSE *et al.*, 2017) O grupo de não sobreviventes requereu parâmetros ventilatórios compatíveis com doença mais severa desde o primeiro dia incluindo-se maiores PIP, PEEP e FiO₂, aliada a menores volumes correntes. Pacientes com SDRA em que se empregam modalidades de ventilação protetora com valores de PEEP mais altos e menores volumes correntes, bem como a posição prona, (CHIUMELLO *et al.*, 2017) e menores valores de sobrecarga hídrica tanto por restrição de volume como por remoção de excesso de volume tem apresentado melhores desfechos. (SILVERSIDES *et al.*, 2015; BEIN *et al.*, 2016)

Entre os fatores limitantes, destacamos tratar-se de um estudo observacional e retrospectivo através da revisão de prontuários, da ausência de informações referente a quantidade de fluidos administrados pré-admissão à UTI, entre outros. Por outro lado, ocorrendo grande heterogeneidade de doenças, é muito provável que a severidade da doença tenha um peso muito maior na mortalidade do que em estudos com populações mais específicas e uniformes onde o excesso de líquido cumulativo pode manifestar-se de forma mais independente no desfecho final. Deve-se ressaltar ainda que a UTI estudada é um centro de referência e já pratica regimes mais restritivos de volume, o que pode refletir também nos achados deste trabalho.

Mesmo levando em conta tais limitações, entendemos que nossos resultados são representativos de uma população geral e heterogênea que é comum à muitas UTI pediátrica e concordantes com diversos relatos da literatura. Por este comportamento diverso de populações específicas como no caso de cardiopatas e com SDRA, abre-se a

possibilidade de ampliar discussões sobre as melhores estratégias de manejo fluídico em diferentes situações clínicas que afetam a população pediátrica submetida a VM..

7.6 CONCLUSÃO

Pacientes com sobrecarga hídrica acumulada ($SHA \geq 10\%$) nas primeiras 72 horas de ventilação mecânica ainda representam uma grande parcela de pacientes pediátricos, mesmo estando em prática medidas restritivas de reposição fluídica. Este balanço cumulativo se associa a necessidade de maiores pressões na VM, maior uso de terapia de substituição renal e maior necessidade de medicações vasoativas. Há uma lacuna na literatura quanto ao melhor regime fluídico, bem como qual o fluído seria mais apropriado. Os achados controversos até o momento podem indicar que diferentes patologias podem necessitar de diferentes estratégias de ressuscitação, bem como diferentes composições fluídicas.

7.7 REFERÊNCIAS

BASHIR, M. U. et al. Hidden Obligatory Fluid Intake in Critical Care Patients. **Journal of Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 3, p. 223-227, Mar 2017. ISSN 0885-0666. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1177/0885066615625181> >.

BEIN, T. et al. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. **Intensive Care Medicine**, v. 42, n. 5, p. 699-711, May 2016. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4325-4> >.

BHASKAR, P. et al. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case– control study. **Intensive Care Medicine**, Berlin/Heidelberg, v. 41, n. 8, p. 1445-1453, 2015. ISSN 0342-4642.

CHEN, J. et al. Association of Fluid Accumulation with Clinical Outcomes in Critically Ill Children with Severe Sepsis. **PLoS One**, v. 11, n. 7, p. e0160093, 2016. ISSN 1932-6203. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0160093> >.

CHIUMELLO, D. et al. Respiratory support in patients with acute respiratory distress syndrome: an expert opinion. **Critical Care**, v. 21, n. 1, p. 240, Sep 12 2017. ISSN 1364-8535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-017-1820-0> >.

CHOI, S. J. et al. Factors Associated With Mortality in Continuous Renal Replacement Therapy for Pediatric Patients With Acute Kidney Injury. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 18, n. 2, p. e56-e61, Feb 2017. ISSN 1529-7535 (Print)1529-7535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/pcc.0000000000001024> >.

DELANEY, P. B. H. A. A. Fluid management in the ICU: has the tide turned? | SpringerLink. **Intensive Care Medicine**, v. 43, p. 3, 2017. Disponível em: < <https://link.springer.com/article/10.1007/s00134-016-4605-z> >.

DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 2, p. 580, 2013.

DIAZ, F. et al. Fluid overload and outcomes in critically ill children: A single center prospective cohort study. **Journal of Critical Care**, v. 39, p. 209-213, Jun 2017. ISSN 0883-9441. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.02.023> >.

FLORI, H. R. et al. Positive Fluid Balance Is Associated with Higher Mortality and Prolonged Mechanical Ventilation in Pediatric Patients with Acute Lung Injury. **Critical Care Research and Practice**, v. 2011, 2011. ISSN 2090-1305 (Print)2090-1313 (Electronic). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1155/2011/854142> >.

GALASSO, L. et al. Continuous renal replacement therapy in children: fluid overload does not always predict mortality. **Pediatric Nephrology**, Berlin/Heidelberg, v. 31, n. 4, p. 651-659, 2016. ISSN 0931-041X.

GOLDSTEIN, B.; GIROIR, B.; RANDOLPH, A. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 6, n. 1, p. 2-8, Jan 2005. ISSN 1529-7535 (Print)1529-7535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/01.pcc.0000149131.72248.e6> >.

GOLDSTEIN, S. L. et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. **Kidney International**, v. 67, n. 2, p. 653-8, Feb 2005. ISSN 0085-2538 (Print)0085-2538. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1111/j.1523-1755.2005.67121.x> >.

GRISSOM, C. K. et al. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome*. **Critical Care Medicine**, v. 43, n. 2, p. 288, 2015.

HAQUE, A. et al. Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock. **Indian Pediatrics**, v. 52, n. 4, p. 311-3, Apr 2015. ISSN 0019-6061. Disponível em: < <http://dx.doi.org/> >.

HARADA, M. Y. et al. 10-Year trend in crystalloid resuscitation: Reduced volume and lower mortality. **International Journal of Surgery**, v. 38, p. 78-82, Feb 2017. ISSN 1743-9159. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ijssu.2016.12.073> >.

HAZLE, M. A. et al. Fluid Overload in Infants Following Congenital Heart Surgery. **Pediatr Critical Care Medicine**, v. 14, p. 6, 2013 January 2013. Disponível em: < <http://europepmc.org/articles/PMC3668443> >.

INGELSE, S. A. et al. Early Fluid Overload Prolongs Mechanical Ventilation in Children With Viral-Lower Respiratory Tract Disease. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 18, n. 3, p. e106-e111, Mar 2017. ISSN 1529-7535 (Print)1529-7535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/pcc.0000000000001060> >.

KELM, D. J. et al. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. **Shock**. 2015 Jan;43(1):68-73. doi: 10.1097/SHK.0000000000000268.

KLEINMAN, R. E. et al. History of Pediatric Nutrition and Fluid Therapy. **Pediatric Research**, v. 54, n. 5, p. 762-772, 2003-11-01 2003. ISSN 0031-3998. Disponível em: <<http://www.nature.com/pr/journal/v54/n5/full/pr2003494a.html> >.

LEX, D. J. et al. Fluid Overload Is Associated With Higher Mortality and Morbidity in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 17, n. 4, p. 307-14, Apr 2016. ISSN 1529-7535 (Print)1529-7535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/pcc.0000000000000659> >.

LI, Y. et al. Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children. **European Journal of Pediatrics**, v. 175, n. 1, p. 39-48, Jan 2016. ISSN 0340-6199. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00431-015-2592-7> >.

LIU, K. D. et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. **Critical Care Medicine**, v. 39, n. 12, p. 2665-71, Dec 2011. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0b013e318228234b> >.

MAITLAND, K. et al. Mortality after Fluid Bolus in African Children with Severe Infection. **The New England Journal of Medicine**, 2011; 364:2483-2495. DOI: 10.1056/NEJMoa1101549. Disponível em: < <http://www.nejm.org/doi/full/10.1056/NEJMoa1101549#t=article> >.

MARIK, P. E. et al. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 5, p. 625-632, May 2017. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4675-y> >.

RAGHUNATHAN, K.; SHAW, A. D.; BAGSHAW, S. M. Fluids are drugs: type, dose and toxicity. **Current Opinion in Critical Care**, v. 19, n. 4, p. 290-8, Aug 2013. ISSN 1070-5295. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/MCC.0b013e3283632d77> >.

RHODES, A. et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. **Critical Care Medicine**, v. 45, n. 3, p. 486-552, Mar 2017. ISSN 0090-3493. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/ccm.0000000000002255> >.

RIVERS, E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 19, p. 1368-77, Nov 8 2001. ISSN 0028-4793 (Print)0028-4793. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1056/NEJMoa010307> >.

SELEWSKI, D. T.; GOLDSTEIN, S. L. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. **Pediatric Nephrology**, Nov 30 2016. ISSN 0931-041x. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00467-016-3539-6> >.

SILVERSIDES, J. A. et al. Fluid strategies and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome, systemic inflammatory response syndrome and sepsis: a protocol for a systematic review and meta-analysis.(Report). **Systematic Reviews**. 2015 Nov 12;4:162. doi: 10.1186/s13643-015-0150-z

_____. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. **Intensive Care Medicine**, v. 43, n. 2, p. 155-170, Feb 2017. ISSN 0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-016-4573-3> >.

SINITSKY, L. et al. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 16, n. 3, p. 205-9, Mar 2015. ISSN 1529-7535 (Print)1529-7535. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/pcc.0000000000000318> >.

SIRVENT, J. M. et al. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 33, n. 2, p. 186-9, Feb 2015. ISSN 0735-6757. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2014.11.016> >.

SLATER, A. et al. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. **Intensive Care Medicine**, v. 29, n. 2, p. 278-85, Feb 2003. ISSN 0342-4642 (Print)0342-4642. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-002-1601-2> >.

SOLER, Y. A. et al. pRIFLE (Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease) score identifies Acute Kidney Injury and predicts mortality in critically ill children : a prospective study. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 14, n. 4, p. e189-95, May 2013. ISSN 1529-7535 (Print). Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1097/PCC.0b013e3182745675> >.

SUTHERLAND, S. M. et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. **American Journal of Kidney Disease**, v. 55, n. 2, p. 316-25, Feb 2010. ISSN 0272-6386. Disponível em: < <http://dx.doi.org/10.1053/j.ajkd.2009.10.048> >.

WANG, N. et al. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study.(Research)(Clinical report). **Critical Care**. 2015 Oct 23;19:371. doi: 10.1186/s13054-015-1085-4.

WILDER, N. S. et al. Fluid overload is associated with late poor outcomes in neonates following cardiac surgery. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 17, n. 5, p. 420-427, 2016. ISSN 15297535.

8. CONCLUSÃO

Pacientes com sobrecarga hídrica acumulada ($SHA \geq 10\%$) nas primeiras 72 horas de ventilação mecânica necessitaram de maiores pressões de VM, tiveram maior necessidade de terapia de substituição renal e tiveram uma proporção maior de óbito. Porém, apesar de na análise uni variada, a SHA em 24 horas e em 72 horas ter se associado à mortalidade, quando ajustada à gravidade da doença neste estudo avaliado pelo PIM 2, a SHA não se mostrou fator associado ao óbito.

10. PRODUÇÃO BIBLIOGRÁFICA**11. CAPÍTULO DE LIVRO – PROTIPED – CICLO 9 – VOLUME 1 - SECAD****Manejo do excesso de volume hídrico em pacientes submetidos a ventilação
mecânica**

Clarice Laroque Sinott Lopes¹

Jefferson Pedro Piva²

1. Intensivista Pediátrica, Mestranda pelo Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS), Porto Alegre, RS, Brasil.
2. Chefe do serviço de Emergência e Medicina Intensiva Pediátrica do Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Professor Titular do Departamento de Pediatria da Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS) e do Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da UFRGS, Porto Alegre, RS, Brasil.

RESUMO

Pacientes admitidos em Unidade de Terapia Intensiva (UTI) estão sujeitos à sobrecarga fluídica acumulada (SFA), em função de ressuscitação volumétrica agressiva, preconizada nas recomendações de tratamento do choque séptico, e ainda de outras fontes de líquidos relacionadas às medicações e suporte nutricional. A estratégia liberal de oferta hídrica tem sido associada a maior morbidade e mortalidade. Apesar de haver poucos estudos prospectivos pediátricos, novas estratégias estão sendo propostas. Este texto discute a fisiopatologia da sobrecarga fluídica, as suas consequências, bem como as estratégias terapêuticas disponíveis. Durante a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) o glicocálce endotelial é danificado, favorecendo o extravasamento fluídico, traduzido em edema intersticial. O extravasamento para o terceiro espaço se traduz em maior tempo de ventilação mecânica, maior necessidade de terapia de substituição renal e mais tempo de internação na UTI e no hospital, entre outros. A monitorização hemodinâmica adequada, bem como a infusão cautelosa de fluídos pode minimizar estes danos. Uma vez instalada a SFA, o tratamento com o uso crônico de diuréticos de alça pode levar a uma resistência ao uso destas medicações, a utilização precoce de vasopressores (norepinefrina) para melhorar a perfusão renal, associação de diuréticos e uso da aminofilina para indução de diurese, assim como utilização de protocolos de sedação e mobilização precoce são algumas estratégias que poderão reduzir morbimortalidade na UTI.

Palavras-chave: sobrecarga hídrica, ventilação mecânica, insuficiência renal, terapia fluídica, monitorização hemodinâmica.

INTRODUÇÃO

A importância da reanimação fluídica de pacientes em choque e com Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) é inquestionável, tendo impacto na redução da mortalidade e da morbidade.^{1,2} No entanto, novas evidências mostram que após o manejo inicial com a expansão volumétrica endovenosa, a sobrecarga fluídica acumulada (SFA), frequentemente observada nos pacientes admitidos nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI) tem efeitos deletérios, podendo corroborar para desfechos desfavoráveis, como maior tempo em ventilação mecânica (VM), internação hospitalar prolongada, necessidade de terapia de substituição renal e maior risco de mortalidade.³⁻⁵

OBJETIVOS

Ao final deste artigo, o leitor poderá:

- Entender a fisiopatologia envolvida na sobrecarga fluídica, bem como as suas consequências;
- Conhecer as terapêuticas e estratégias disponíveis para o manejo do paciente com sobrecarga hídrica na UTI.

FISIOPATOLOGIA E CONSEQUÊNCIAS DA SFA

O endotélio vascular permite a passagem livre de água, eletrólitos, glicose e nutrientes. Esta troca transcapilar, depende de um balanço ótimo entre a pressão hidrostática, dada pelo volume intravascular, tônus endotelial e a pressão oncótica atribuída às proteínas e colóides que permanecem retidos no espaço intravascular. O fluido que transita através de uma barreira vascular íntegra pelos espaços intra e extravasculares é reabsorvido pelo sistema linfático, impossibilitando a formação do edema.⁶ Porém, diante de uma agressão provocada por processos inflamatórios ocorre a

quebra da barreira do glicocálice endovascular, provocando o extravasamento de fluido e conforme progride o processo, o edema. (Figura 1)

Além da estrutura capilar, o volume intravascular também é mantido estável por um sistema sensível e eficiente de *feedback* pelos barorreceptores localizados no seio carotídeo, no átrio e nas arteríolas aferentes renais. Diante de qualquer alteração no volume intravascular, o sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado, juntamente com a liberação de peptídeos natriuréticos, provocando uma retenção de sódio e água a nível renal, em uma tentativa de restaurar a volemia.⁷ O desequilíbrio entre as forças de Starling e a lesão do glicocálice endotelial resulta em uma transferência do líquido intravascular para o interstício, traduzido em edema, ascite, derrame pleural e fuga para o terceiro espaço. A diminuição relativa do volume circulante leva a hipotensão, hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica.⁶⁻⁸

Vários estudos utilizam a porcentagem de sobrecarga fluídica acumulada (SFA%) como ferramenta para estimar a quantidade de líquido retido em relação ao peso corpóreo, e verificar sua associação com desfechos desfavoráveis. A porcentagem de sobrecarga hídrica é calculada através da seguinte fórmula: $SFA\% = [(fluidos\ administrados - fluidos\ eliminados) / peso\ na\ admissão] \times 100$. Os fluidos são expressos em litros e o peso em quilogramas.

Valores de $SFA\% \geq 10\%$ estiveram fortemente associados a maior morbidade, tais como piores índices de oxigenação, maior tempo de ventilação mecânica, maior tempo de permanência na UTI, maior necessidade de terapia de substituição renal e, inclusive, maior mortalidade.⁹⁻¹¹

A lesão renal aguda (LRA) é sabidamente uma complicação relevante nos pacientes admitidos em UTI. As medicações utilizadas no manejo do choque podem promover lesão renal direta ou indireta, levando a piora da função renal e redução da

filtração glomerular resultando em mais sobrecarga de volume, que por sua vez pode promover um aumento da pressão venosa, levando ao aumento na pressão subcapsular renal, com piora da perfusão nos rins e redução na taxa de filtração glomerular.^{10, 12} Nos países desenvolvidos os fatores de risco mais frequentes de LRA são cirurgia cardíaca, necrose tubular aguda, sepse e uso de drogas nefrotóxicas.¹³

A epidemiologia da insuficiência renal na UTI é desconhecida, mas alguns estudos estimam que pode atingir cerca de 25% das crianças criticamente enfermas.¹⁴ Pacientes submetidos a terapia de substituição renal podem apresentar uma mortalidade de 38 a 58%, um dos fatores de risco associados é a SFA%, que quando atinge 10-20% tem se mostrado um fator independente para mortalidade.¹³

Estudos em pós-operatório cardíaco demonstram LRA em até 45% dos casos, sendo reconhecidos como fatores de risco a idade, uso de *bypass* cardíaco, classificação da cirurgia cardíaca (RACHS-1), necessidade de vasopressores e hipotensão no pós-operatório.¹⁵ Recentemente, uma coorte retrospectiva envolvendo 435 neonatos submetidos à cirurgia cardíaca com *bypass* demonstrou que a sobrecarga hídrica é um fator de risco independente para desfechos desfavoráveis no pós-operatório, podendo ser um marcador não invasivo da função renal.^{4, 10, 15} A sobrecarga hídrica acumulada influi diretamente na mortalidade, onde é estimado que para cada 1% de incremento na SFA% ocorre um aumento de 36% na *oddsratio* (OD) para mortalidade.⁴

Em crianças com Síndrome da Angústia Respiratória (ARDS), a sobrecarga volumétrica precoce esteve associada à mortalidade e ao tempo de ventilação mecânica.^{16,}

¹⁷ Um estudo prospectivo observacional, encontrou que o balanço hídrico positivo (retenção hídrica) durante a internação na UTI esteve associado à maior mortalidade em 28 dias.⁹ Outro estudo avaliou a morbidade respiratória e a mortalidade em pacientes pediátricos admitidos em uma UTI. Nesta pesquisa a sobrecarga de volume foi associada

à piora no índice de oxigenação e com o maior número de dias em ventilação mecânica invasiva, porém não evidenciou aumento de mortalidade associada à sobrecarga em 48 horas.¹⁷ Um estudo retrospectivo que revisou o índice de oxigenação, a porcentagem de sobrecarga hídrica e o índice prognóstico *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* diário de 80 pacientes, também mostrou que o pico de sobrecarga hídrica percentual e a severidade da sobrecarga hídrica estão associados à maior tempo de ventilação mecânica invasiva e maior tempo de permanência na UTI.¹⁸

A sobrecarga hídrica, manifestada por edema intersticial e extravasamento para o terceiro espaço, está associada a prejuízos ao miocárdio, ao sistema nervoso central, à função hepática, ao sistema digestório com síndrome de má absorção dos nutrientes, desencadeando desnutrição, dificuldade na cicatrização de feridas e maior risco de hipertensão intra-abdominal e síndrome compartimental abdominal.^{19, 20}

Pacientes vítimas de trauma, pós-operatório e ARDS submetidos a diferentes estratégias de ressuscitação volumétrica, apresentaram maior morbimortalidade associada às estratégias de infusão liberal de volume.²¹⁻²⁴ Pacientes com elevada SFA% apresentaram com maior frequência disfunção de múltiplos órgãos e morte.²⁵

RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA

O fluido ideal para a ressuscitação de pacientes em choque ainda não existe. O fluido ideal além de bom custo-efetividade deveria ter composição química semelhante ao plasma e reverter os sinais de choque sem extravasamento para o espaço extravascular.²⁶

A fase de ressuscitação tem por objetivo a restauração do volume intravascular, para promover a reversão da hipotensão, aumento do débito urinário, normalização de pulsos e da perfusão periférica e melhora do nível de consciência.³¹ A administração agressiva de volume durante a ressuscitação fluidica pode associar-se à sobrecarga de

volume.⁵ A quantidade de fluído necessária para a reversão do choque nesta fase é variável e desconhecida. Apesar de a administração rápida estar associada a melhores desfechos, a resposta a esta terapia deve ser avaliada.^{5, 8, 26} A administração de volume sem a monitorização adequada é um risco para sobrecarga de volume.⁵ O manejo com suporte vasopressor não deve ser retardado objetivando também a restauração e conservação da perfusão renal, otimizando a diurese, evitando o acúmulo de líquido.¹

Prever a resposta ao volume infundido reduz administração desnecessária de fluídos. A monitorização do débito cardíaco, da variação da pressão de pulso, a avaliação do diâmetro da veia cava e do débito cardíaco por ecografia são algumas ferramentas utilizadas para verificar a resposta que o paciente apresenta à administração de um *bolus* de volume.³² Estes métodos ainda possuem limitações devido à variação dos valores de referência em relação ao momento clínico do paciente, algumas destas variáveis hemodinâmicas não podem ser adequadamente medidas em pacientes não ventilados ou que estejam recebendo pequenos volumes correntes.^{26, 33} Porém, a medida dessas variáveis concomitante a elevação passiva dos membros inferiores pode ser útil na avaliação de pacientes que estão ventilando espontaneamente.³⁴ É importante ressaltar, no entanto que mesmo que o paciente seja respondedor à administração de volume, não necessariamente ele esteja hipovolêmico.³⁵ Na vigência de instabilidade hemodinâmica, pode ocorrer uma hipovolemia relativa devido à vasoplegia induzida por excesso de sedativos, ou pelo próprio processo infeccioso. Nesta situação o leito venoso mais complacente, favorece a estase sanguínea culminando com o aumento da pressão hidrostática, favorecendo ainda mais a formação do edema e fuga de líquido para o terceiro espaço. Considerando esta apresentação, as atuais recomendações para tratamento do choque séptico propõem que não se retarde o uso de drogas vasoativas em pacientes sépticos hipovolêmicos. (1)

Medidas da saturação venosa central e da PVC não se mostraram sensíveis ou específicas para prever a resposta a fluídoterapia.^{5,36} Estima-se que até 50% dos pacientes admitidos por sepse na UTI não respondam adequadamente às provas de volume, nestes casos infusão de volume apenas adiciona maiores riscos aos efeitos deletérios da sobrecarga de volume.^{5,36} Marcadores de hipoperfusão tecidual, como lactato e saturação venosa central são geralmente utilizadas para avaliar o momento de interromper a ressuscitação.³⁷ Um estudo retrospectivo com 405 paciente sépticos que receberam tratamento segundo o protocolo de terapia guiada por objetivos baseada na saturação venosa central, PVC e pressão arterial média (PAM) demonstrou maior risco de SFA e mortalidade.³⁸ No entanto estudos que avaliaram o uso da saturação venosa contínua como marcador de resposta a ressuscitação estiveram mais associados à sobrecarga de volume.³⁹

VOLUME DE MANUTENÇÃO

Em pacientes críticos internados em UTI tanto a hipervolemia como o balanço fluídico acumulado devem ser evitados, para isso o tratamento deve ser particularizado para cada paciente, levando em consideração a resposta clínica obtida durante a fase de ressuscitação.⁸ Como descrito anteriormente a hipervolemia está associada a graves efeitos deletérios, com maior risco de morbimortalidade.³⁶ O objetivo da infusão do volume de manutenção é a preservação do volume intravascular e reposição das perdas em andamento, através de drenos, de débito por fistulas intestinais ou de sondas, por exemplo.⁴⁰ Após a reversão da hipotensão, deve-se atentar para a adequada entrega de oxigênio (DO₂) aos tecidos, diretamente relacionada ao débito cardíaco, à concentração de hemoglobina e à saturação arterial.^{5,36}

O manejo conservador na administração de fluídos para além da ressuscitação inicial esteve associado à melhora nos índices de oxigenação, menor tempo de ventilação mecânica e menor tempo de internação em pacientes com lesão pulmonar.^{11, 21}

Os pacientes hospitalizados nas unidades de terapia intensiva estão constantemente sujeitos à sobrecarga de volume, além dos fluidos recebidos durante a fase de ressuscitação recebem uma quantidade de volume relacionada às medicações e à nutrição que facilmente promovem sobrecarga de volume. Portanto, nesta fase de manutenção é importante minimizar ou inclusive evitar a administração de fluídos não essenciais.^{8, 40}

Uma vez identificada a SFA nos paciente com maior estabilidade hemodinâmica, em redução de vasopressores e parâmetros de VM, deve-se objetivar a remoção do excesso de volume promovendo o balanço hídrico negativo.^{5, 40}

Identificando, prevenindo e tratando a hipervolemia

Indicadores tradicionais como a pressão arterial média (PAM), a frequência cardíaca (FC), o peso corporal e o edema periférico podem não ser confiáveis nos pacientes criticamente enfermos. A PAM e a FC podem ser facilmente influenciadas por inúmeras razões, entre elas o uso de medicações. Variáveis de volume como volume diastólico final e volume intratorácico, poderão ser úteis, mas ainda necessitam de mais estudos e validação clínica. A monitorização do índice cardíaco e da fração de ejeção pode ser utilizada para avaliação da SFA. Em pacientes em VM, a ausência de variação na pressão de pulso pode indicar SFA. A radiografia de tórax, também pode ser uma ferramenta útil, através da avaliação das linhas B de Kerley e o ingurgitamento da vascularização pulmonar, por exemplo.⁷

Um estudo com 49 pacientes utilizando o índice de resistência da artéria renal interlobar (IR) verificada por Doppler demonstrou uma melhor capacidade de predição da diurese através do IR em relação a mudança na pressão de pulso e aumento na PAM após administração de volume, sugerindo que a melhora hemodinâmica renal é essencial para que ocorra o débito urinário.⁴¹

Em pacientes sépticos com hipotensão, o mecanismo de auto regulação renal está prejudicado pela alteração na microcirculação, levando a falência orgânica.^{42, 43} Nesta fase as medicações vasopressoras são frequentemente utilizadas na tentativa de manter uma pressão de perfusão renal adequada para preservação da função renal e diurese. Estudos em adultos que analisaram o uso da noradrenalina com o objetivo de manter a pressão arterial média entre 65 e 75 mmHg, demonstraram melhora da perfusão renal, com desfechos nefrológicos mais favoráveis, com melhor débito urinário e menos necessidade de terapia de substituição renal. Um estudo clínico randomizado, duplo cego que comparou o uso de baixas doses de norepinefrina com placebo em 40 crianças em ventilação mecânica em uso de sedativos e analgésicos mostrou um aumento nos níveis pressóricos e significativo incremento na diurese no grupo que recebeu a norepinefrina.⁴⁴ Portanto, para otimizar a pressão de perfusão renal no paciente em choque séptico, a noradrenalina tem sido uma opção.^{43, 45} A PAM alvo durante o tratamento do choque séptico ainda não está bem estabelecida, e mais estudos ainda são necessários. As evidências sugerem que a PAM alvo deve ser individualizada conforme a história pregressa de cada paciente, níveis tensionais muito elevados (i.e., PAM 80- 85 mmHg) para adultos previamente hígidos não demonstraram benefícios.^{42, 43, 45}

A resposta terapêutica a infusão de diuréticos de alça, como a furosemida, depende de uma perfusão renal adequada, deve haver uma concentração mínima da medicação no sítio de ação no túbulo renal. Esta concentração pode estar prejudicada devido à

hipoalbuminemia ou redução da perfusão renal, além disso pode ocorrer devido à sobrecarga hídrica uma diluição do sódio, ainda que o sódio corporal total esteja dentro da normalidade ou aumentado. No caso de baixas concentrações de sódio na porção distal da alça de Henle, sítio de ação dos diuréticos de alça, a resposta terapêutica estará aquém do esperado.⁴⁶ Considerando, por exemplo, uma criança que esteja recebendo um volume de manutenção endovenoso de 70 ml/kg/dia, seria necessário atingir uma diurese de no mínimo 3 ml/kg/h para evitar o balanço hídrico positivo. No entanto um paciente criticamente enfermo recebe muito além do volume exemplificado, uma vez que além de fluídos de manutenção e possivelmente compostos nutricionais, soma-se ainda o volume relativo à infusão intermitente dos antibióticos, e contínua das medicações vasoativas e sedo-analgésicas. Portanto, para atingir com sucesso o balanço hídrico proposto, pode ser necessário em certas ocasiões manter uma diurese aproximada de 5 ml/kg/hora.

O uso de diuréticos de alça, como a furosemida, tem se mostrado efetivos na indução de diurese, tanto em crianças como em adultos. Doses baixas de diuréticos (p.ex.: furosemida 0,2mg/kg/dose) evitam episódios de hipovolemia aguda. Por outro lado, em pacientes com instabilidade hemodinâmica, pode-se recorrer à infusão contínua de furosemida (0,1 a 0,3 mg/kg/h), além de garantir uma concentração contínua da medicação no sítio de ação, evitando os mecanismos compensatórios de reabsorção de sódio entre as doses nas administrações intermitentes, evita-se as oscilações de volemia com possibilidade de piora hemodinâmica. Com o uso prolongado de diuréticos, estes pacientes podem desenvolver resistência ao uso dessas medicações.⁸ Propõem-se otimizar a concentração plasmática da medicação, bem como acrescentar outras drogas à terapia. Nesta situação, diuréticos tiazídicos também têm se mostrado efetivos na indução de diurese. O bloqueio da reabsorção de sódio em outras porções do túbulo renal evita reabsorção compensatória de sódio, aumentando a eficácia dos diuréticos.⁴⁶ Associações

com espironolactona e aminofilina também têm tido sucesso. Um estudo que analisou o efeito da aminofilina na indução de diurese em 34 crianças com até 18 anos encontrou um aumento de em média 1,0 ml/kg/h ($p= 0,0004$) no volume de diurese após 24 horas.⁴⁷ Em pacientes com hipoalbuminemia consequente ao catabolismo promovido pela sepse, a mobilização de líquido do terceiro espaço para o intravascular pode estar prejudicada. Estudos em adultos têm demonstrado indução eficaz de diurese, com melhora dos índices de oxigenação e melhor controle do balanço hídrico através da infusão combinada de albumina seguido de furosemida.⁸

As indicações clássicas de Terapia de Substituição Renal (TSR) são sobrecarga hídrica, uremia, distúrbios eletrolíticos e metabólicos. Estudos clínicos randomizados têm sugerido que a TSR precoce e contínua em pacientes sépticos está associada a maiores índices de recuperação renal e menor mortalidade. Atrasos excessivos no início da TSR estão associados a desfechos desfavoráveis, no entanto o momento ideal para iniciar a terapia ainda não está claro.^{8, 48}

A sobrecarga hídrica é manifestada clinicamente por edema, que revela excesso de líquido também no interstício. O uso de sedações excessivas pode proporcionar vasoplegia e instabilidade hemodinâmica gerando a necessidade de uso de mais medicações vasoativas e maior risco de infusão de maiores volumes de ressuscitação. Protocolos de sedação e analgesia, utilização de escalas de dor e sedação e assistência por uma equipe multidisciplinar treinada tem demonstrado a importância do manejo adequado dos pacientes no que concerne o conforto, diminuindo o estresse e o risco de abstinência e delirium.⁴⁹

Excesso de sedação também favorece a imobilidade do paciente, que é um dos fatores de risco atualmente conhecido para neuromiopia do doente crítico. A imobilização do paciente crítico está associada à disfunção microvascular, bem como ao

acúmulo de líquido no terceiro espaço por aumento da pressão hidrostática decorrente da diminuição da complacência venosa, redução do volume pulmonar com maior risco de atelectasias e aumento de produtos pró-inflamatórios e subprodutos do estresse oxidativo. Estudos de mobilização precoce tem demonstrado sucesso na redução do índice de delirium, do tempo de ventilação mecânica e no tempo de internação na UTI e no hospital. Apresenta poucos efeitos adversos, com baixas taxas de extubação acidental, de acidentes com quedas e de episódios de dessaturação transitória.⁵⁰

CONCLUSÃO

A sobrecarga hídrica, fator de risco potencialmente modificável, é um cenário frequente nas unidades de terapia intensiva pediátrica, quadros clínicos mais graves exigem ressuscitações mais agressivas, e, portanto, maior oferta de fluido. As evidências mais recentes sugerem efeitos deletérios desta sobrecarga. Estratégias de monitorização e oferta de volume atenta aos efeitos colaterais do uso liberal de volume nesses pacientes podem prevenir potenciais complicações reduzindo morbimortalidade na UTI. A ressuscitação deve ser individualizada e uma vez atingida a estabilidade hemodinâmica, a sobrecarga de volume deve ser prontamente manejada com uso de diuréticos ou terapia de substituição renal quando indicado, restrição de volumes não essenciais, mobilização precoce e sedo-analgesia adequada.

CASO CLÍNICO

Paciente de 2 anos é deixado pela família na Emergência Pediátrica inconsciente, com disfunção respiratória severa, dessaturação, febre e perfusão periférica comprometida. Imediatamente entubado e submetido à ventilação mecânica, recebeu um volume total de 100 ml/kg de ressuscitação devido a hipotensão ainda na Emergência. À avaliação radiológica evidência de pneumonia extensa. Paciente chega à UTI 2 horas após admissão hospitalar, ainda sem diurese em sonda vesical de demora.

1- Sobre o caso acima exposto assinale verdadeiro ou falso nas seguintes afirmações:

- () O uso de medicações vasopressoras, visando otimizar a perfusão renal e indução da diurese neste caso parece estar indicado.
- () Deve-se iniciar prontamente com terapia de substituição renal, visto que o paciente tem sobrecarga hídrica e não está urinando.
- () Para verificar o status hemodinâmico do paciente pode-se realizar uma avaliação do diâmetro da veia cava inferior e da fração de ejeção otimizando manejo com medicações vasoativas e volumes de expansão.
- () É imprescindível não retardar o início do volume de manutenção com volume pleno para evitar a desidratação.

QUESTÕES

- 2- Qual das seguintes estratégias seria a mais indicada na indução de diurese dos pacientes em sobrecarga hídrica ainda com instabilidade hemodinâmica e necessidade de medicações vasoativas?
- a- Furosemida em infusão contínua em doses de 0,1 a 0,3 mg/kg/h.
 - b- Furosemida doses baixas em infusões intermitentes.
 - c- Associação de furosemida e aminofilina intermitentes.

- d- Nestes pacientes não está indicado uso de diuréticos devido a labilidade hemodinâmica.
- 3- O volume de ressuscitação ideal ainda não existe mas deveria ter as seguintes características, exceto:
- a- Boa relação custo-efetividade.
 - b- Composição química semelhantes à do plasma.
 - c- Fácil metabolização hepática.
 - d- Reverter choque sem extravasamento para o extravascular.
- 4- São estratégias que podem ser utilizadas na prevenção e no manejo do paciente com sobrecarga hídrica em ventilação mecânica:
- a- Sedação contínua com doses suficientes para manter a imobilização do paciente a fim de otimizar ventilação mecânica e rápida recuperação.
 - b- Monitorização e oferta de volume cuidadosa, ressuscitação individualizada, uso de diuréticos ou terapia de substituição renal quando indicado, restrição de volumes não essenciais, mobilização precoce e sedo-analgesia adequada.
 - c- Está contraindicado mobilizar precocemente o paciente crítico a fim de não comprometer perfusão e estabilidade hemodinâmica.
 - d- Ainda não dispomos de estratégias efetivas para a prevenção da sobrecarga de volume e suas consequências.
- 5- Estão associados à sobrecarga hídrica, exceto:
- a- Maior tempo de ventilação mecânica e menores índices de oxigenação.
 - b- Maior necessidade de substituição renal.

- c- Maior risco de morte e disfunção de múltiplos órgãos.
 - d- Maior risco de hipertensão arterial sistêmica.
- 6- São achado do Rx de tórax do paciente com sobrecarga hídrica:
- a- Consolidações em mais de um quadrante pulmonar.
 - b- Calcificações na aorta torácica.
 - c- Linhas B de Kerley e o ingurgitamento da vascularização pulmonar.
 - d- Hiperexpansão pulmonar.
- 7- Um paciente admitido à UTI por choque séptico precisa ser avaliado quanto a resposta à fluidoterapia. São exames que podem ajudar:
- a- Avaliação do volume diastólico final, monitorização do índice cardíaco, avaliação da variação da pressão de pulso.
 - b- Avaliação de pressão arterial média invasiva, frequência cardíaca, peso e presença de edema.
 - c- Avaliação da pressão venosa central, lactato e saturação venosa central.
 - d- Todas as alternativas estão corretas.
- 8- Estão envolvidos nos mecanismos fisiopatológicos do extravasamento vascular de fluído:
- a- Desequilíbrio entre as forças de Starling.
 - b- Quebra da barreira do glicocálice diante de agressão inflamatória.
 - c- Alteração do volume intravascular com ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona.
 - d- Todas as alternativas anteriores estão corretas.
- 9- Julgue a seguinte afirmativa: Estudos recentes evidenciam que o uso da monitorização da pressão venosa central é adequado para avaliação da resposta às provas de volume.

- a- A afirmativa é falsa.
 - b- A afirmativa é verdadeira.
- 10- Uma menina de 10 anos, previamente hígida é admitida à UTI após apendicectomia por queda do estado geral, febre persistente e piora da perfusão periférica. Foi iniciado noradrenalina com boa resposta clínica e a paciente manteve pressão arterial média de 100 mmHg (p95 de PAM para idade e altura 89 mmHg). De acordo com o exposto no texto estudado, este valor de PAM é:
- a- Adequado, visto que é necessário otimizar perfusão renal para mantermos bom débito urinário.
 - b- Contraindicado, uma vez que não há evidências de que níveis pressóricos mais elevados melhorem o desfecho clínico. Neste caso, em uma paciente previamente hígida, é provável que a normotensão seja mais indicada, mantendo perfusão renal e diurese.
 - c- Contraindicado, uma vez que a pressão arterial não está relacionada a otimização da diurese.
 - d- Adequada, neste momento deve-se iniciar infusão contínua de furosemida e buscar negativar o balanço hídrico, provavelmente está hipertensa devido à sobrecarga de volume.
- 11- São associações medicamentosas que têm obtido sucesso na indução de diurese:
- a- Furosemida e aminofilina.
 - b- Furosemida e hidroclorotiazida.
 - c- Furosemida e espinolactona.
 - d- Todas as alternativas anteriores.

RESPOSTAS E COMENTÁRIOS

1. V F V F

O paciente admitido à UTI do caso clínico está em choque séptico, com comprometimento da perfusão periférica e hipotensão. Já recebeu volume de expansão, portanto o mais adequado seria não retardar o início das medicações vasopressoras para otimizar a perfusão renal e possibilitar a diurese. No caso de manutenção da oligoanúria mesmo após estabilização hemodinâmica pode-se utilizar diurético de alça em infusão contínua ou doses baixas e ainda associações para melhor resposta, no entanto estaria indicado terapia de substituição renal se pouca resposta à medidas instituídas, já que evidências mais recentes apontam maior risco de mortalidade em pacientes com maior sobrecarga hídrica. Paciente em ventilação mecânica com quadro clínico de instabilidade necessitam de inúmeras medicações por via endovenosa favorecendo a sobrecarga hídrica, portanto todo o volume não essencial pode ser suprimido.

2. A

Pacientes que se apresentam com sobrecarga hídrica, que estão ainda instáveis do ponto de vista hemodinâmico podem receber furosemida em infusão contínua, evitando períodos de hipotensão após doses intermitentes.

3. C

O fluido ideal além de bom custo-efetividade deveria ter composição química semelhante ao plasma e reverter os sinais de choque sem extravasamento para o espaço extravascular.

4. B

O paciente que se apresenta com choque necessita de ressuscitação hídrica individualizada, idealmente através de monitorização hemodinâmica evitando

administração desnecessária de fluídos. A sedação contínua induz vasoplegia, favorece estase sanguínea com aumento da pressão hidrostática promovendo extravasamento, estando portanto indicado mobilização precoce e sedação suficiente para promover o conforto e adequação da terapia indicada.

5. D

As evidências mais recentes têm demonstrado associação entre sobrecarga hídrica e maior tempo de ventilação mecânica, piores índices de oxigenação, maior risco de necessidade de terapia de substituição renal, de síndrome compartimental abdominal, de disfunção de múltiplos órgãos e morte. Também está associado à sobrecarga de volume maior dificuldade na cicatrização de feridas e dificuldade na absorção de nutrientes.

6. C

Muitos avanços tecnológicos têm possibilitado a avaliação cada vez mais precisa do status hemodinâmico dos pacientes e identificação de sobrecarga de volume, no entanto exames rotineiramente solicitados podem ajudar na identificação de pacientes com sobrecarga hídrica, como por exemplo o Rx de Tórax, com a identificação do engurgitamento da vascularização pulmonar e avaliação das linhas B de Kerley, que aparecem à radiografia devido ao edema dos septos interlobulares.

7. A

Estudos que avaliaram a resposta terapia com volume segundo o protocolo de terapia guiada por objetivos baseada na saturação venosa central, PVC e pressão arterial média (PAM) demonstrou maior risco de SFA e mortalidade. Indicadores tradicionais como a pressão arterial média (PAM), a frequência cardíaca (FC), o peso corporal e

o edema periférico podem não ser confiáveis nos pacientes criticamente enfermos e a PAM e a FC podem ser facilmente influenciadas por inúmeras razões, entre elas o uso de medicações. Portanto, avaliação através da monitorização hemodinâmica seria o mais indicado.

8. D

9. A

A utilização da PVC para monitorização e avaliação de resposta a fluídos endovenosos esteve associada a maior sobrecarga hídrica e maior morbimortalidade.

10. B

A PAM alvo durante o tratamento do choque séptico ainda não está bem estabelecida, mas evidências sugerem que a PAM alvo deve ser individualizada conforme a história pregressa de cada paciente. Níveis tensionais muito elevados para adultos previamente hígidos não demonstraram benefícios, portanto não está indicado manter níveis pressóricos acima do p95 para idade e altura.

11. D

O uso de diuréticos de alça, como a furosemida, tem se mostrado efetivos na indução de diurese, tanto em crianças como em adultos. Com o uso prolongado de diuréticos, estes pacientes podem desenvolver resistência ao uso dessas medicações. Propõem-se otimizar a concentração plasmática da medicação, bem como acrescentar outras drogas à terapia, como diuréticos tiazídicos, espironolactona e aminofilina. O bloqueio da reabsorção de sódio em outras porções do túbulo renal evita reabsorção compensatória de sódio, aumentando a eficácia dos diuréticos.

REFERÊNCIAS

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*. 2013;41(2):580.
2. Lee SJ, Ramar K, Park JG, Gajic O, Li G, Kashyap R. Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study. *Chest*. 2014;146(4):908.
3. Bhaskar P, Dhar A, Thompson M, Quigley R, Modem V. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case– control study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1445-53.
4. Li Y, Wang J, Bai Z, Chen J, Wang X, Pan J, et al. Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children. *Eur J Pediatr*. 2016;175(1):39-48.
5. Ogbu OC, Murphy D, Martin G. How to avoid fluid overload. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(4):315-21.
6. Aditjaningsih D, George YWH. Guiding principles of fluid and volume therapy. *Best Practice & Research Clinical Anaesthesiology*. 2014;28(3):249-60.
7. Subramanian S, Ziedalski TM. Oliguria, Volume Overload, Na + Balance, and Diuretics. *Critical Care Clinics*. 2005;21(2):291-303.
8. Ingelse SA, Wösten-van Asperen RM, Lemson J, Daams JG, Bem RA, van Woensel JB. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Fluid Management in the PICU. *Front Pediatr*. 2016;4:21.

9. Ketharanathan N, McCulloch M, Wilson C, Rossouw B, Salie S, Ahrens J, et al. Fluid Overload in a South African Pediatric Intensive Care Unit. *Journal Of Tropical Pediatrics*. 2014;60(6):428-33.
10. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi X-M. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study.(Research)(Clinical report). 2015;19:371.
11. Willson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper E, Truweit J, Conaway M, et al. The relationship of fluid administration to outcome in the pediatric calfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14(7):666-72.
12. McCammond AN, Axelrod DM, Bailly DK, Ramsey EZ, Costello JM. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Fluid Management. *Pediatric critical care medicine : a journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies*. 2016;17(3 Suppl 1):S35.
13. Galasso L, Emma F, Picca S, Nardo M, Rossetti E, Guzzo I. Continuous renal replacement therapy in children: fluid overload does not always predict mortality. *Pediatr Nephrol*. 2016;31(4):651-9.
14. Al-jboor, Al-jboor W AR, Al Bderat J, Frehat M, Al Masri H, Alajloni MS. Acute kidney injury in critically ill child. *Saudi J Kidney Dis Transpl*. 2016;27(4):740-7.
15. Wilder NS, Yu S, Donohue JE, Goldberg CS, Blatt NB. Fluid overload is associated with late poor outcomes in neonates following cardiac surgery. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(5):420-7.
16. Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive Fluid Balance Is Associated with Higher Mortality and Prolonged Mechanical Ventilation in Pediatric Patients with Acute Lung Injury. *Critical Care Research and Practice [Internet]*

2011; (2011): 854142. PMC. Web. 22 Oct. 2016. Available from:<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3114079/>

17. Sinitsky L, Walls D, Nadel S, Inwald DP. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(3):205-9.

18. Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children*. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2012;13(3):253-8.

19. Ogbu OC, Murphy DJ, Martin GS. How to avoid fluid overload. Current opinion in critical care. 2015;21(4):315.

20. Cordemans, C., De laet Inneke, Van Regenmortel, N., Schoonheydt, K., Dits, H., Huber, W., & Malbrain, M. L. (2012). Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Annals of Intensive Care*, 2(Suppl 1), S1. <http://doi.org/10.1186/2110-5820-2-S1-S1>

21. Grissom CK, Hirshberg EL, Dickerson JB, Brown SM, Lanspa MJ, Liu KD, et al. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2015;43(2):288.

22. Wang CH, Hsieh WH, Chou HC, Huang YS, Shen JH, Yeo YH, et al. Liberal versus restricted fluid resuscitation strategies in trauma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies*. *Crit Care Med*. 2014;42(4):954-61.

23. Barmparas G, Liou D, Lee D, Fierro N, Bloom M, Ley E, et al. Impact of positive fluid balance on critically ill surgical patients: A prospective observational study. *Journal of Critical Care*. 2014;29(6):936-41.

24. Shim HJ, Jang JY, Lee SH, Lee JG. The effect of positive balance on the outcomes of critically ill noncardiac postsurgical patients: A retrospective cohort study. *Journal of Critical Care*. 2014;29(1):43-8.
25. Sirvent J-M, Ferri C, Baró A, Murcia C, Lorenzo C. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *American Journal of Emergency Medicine*. 2015;33(2):186–9.
26. Semler MW, Rice TW. Sepsis Resuscitation: Fluid Choice and Dose. *Clin Chest Med*. 2016;37(2):241-50.
27. Raman S, Peters MJ. Fluid management in the critically ill child. *PediatrNephrol*. *Pediatr Nephrol*. 2014 Jan;29(1):23-34.
28. Reddy S, Weinberg L, Young P. Crystalloid fluid therapy. *Critical Care* [Internet] (2016) 20:59. Publish online on 15 March 2016. Available at: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1217-5>
29. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247-56.
30. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-11.
31. Zhang L, Zhu G, Han L, Fu P. Early goal-directed therapy in the management of severe sepsis or septic shock in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Medicine*. 2015;13(1):71.
32. Carsetti A, Cecconi M, Rhodes A. Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(5):388-94.

33. Marik P, Monnet X, Teboul J-L. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):1-9.
34. Caille V, Jabot J, Belliard G, Charron C, Jardin F, Vieillard-Baron A. Hemodynamic effects of passive leg raising: an echocardiographic study in patients with shock. *Intensive Care Med*. 2008;34(7):1239-45.
35. Walker LJ, Young PJ. Fluid administration, vasopressor use and patient outcomes in a group of high-risk cardiac surgical patients receiving postoperative goal-directed haemodynamic therapy: a pilot study. *Anaesth Intensive Care*. 2015;43(5):617-27.
36. Joosten A, Alexander B, Cannesson M. Defining goals of resuscitation in the critically ill patient. *Crit Care Clin*. 2015;31(1):113-32.
37. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
38. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock*. 2015;43(1):68-73.
39. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med*. 2015;372(14):1301-11.
40. Rewa O, Bagshaw SM. Principles of Fluid Management. *Critical Care Clinics*. 2015;31(4):785-801.
41. Moussa MD, Scolletta S, Fagnoul D, Pasquier P, Brasseur A, Taccone FS, et al. Effects of fluid administration on renal perfusion in critically ill patients. *Critical Care* (2015) 19:250.

42. Leone M, Asfar P, Radermacher P, Vincent JL, Martin C. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Crit Care*. 2015;19:101.
43. Kato R, Pinsky MR. Personalizing blood pressure management in septic shock. *Ann. Intensive Care*[Internet] (2015) 5:41. Available at: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4646890/>
44. Piva J, Alquati T, Garcia PC, Fiori H, Einloft P, Bruno F. Norepinephrine infusion increases urine output in children under sedative and analgesic infusion. *Rev Assoc Med Bras* (1992). 2014;60(3):208-15.
45. Deruddre S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med*. 2007;33(9):1557-62.
46. Bowman NB, Nawarskas JJ, Anderson RJ. Treating Diuretic Resistance: An Overview. *Cardiology in Review*. 2016;24(5):256-60.
47. Tamburro RF, Thomas NJ, Ceneviva GD, Dettorre MD, Brummel GL, Lucking SE. A prospective assessment of the effect of aminophylline therapy on urine output and inflammation in critically ill children. *Front Pediatr*. 2014;2:59.
48. Dellepiane S, Marengo M, Cantaluppi V. Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies. *Critical Care [Internet]*(2016); 20, 61. Available at: <http://doi.org/10.1186/s13054-016-1219-3>
49. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, Pokorna P, Wielenga J, Tume L, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill

infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals.

Intensive Care Med. 2016;42(6):972-86.

50. Lunardi N, Bryant M, Smith K, Lawson S. Early Mobilization in Critically Ill

Patients. *ICU Director.* 2012;3(1):17-20.

Tabela 1

Principais ações para prevenir e tratar sobrecarga hídrica em pacientes críticos	
1.	Na fase aguda repor criteriosamente a volemia com fluidos isotônicos.
2.	Evitar hiperestimar a manutenção hídrica ou uso de líquidos hipotônicos.
3.	Em presença de fatores indutores de vasoplegia (sedativos, opióides) objetivar manter a pressão arterial média com drogas vasoativas (noradrenalina), evitando o excesso de infusões hídricas.
4.	Mobilizar membros e mudar decúbito, evitando o acúmulo hídrico gravitacional ou por falta de mobilização.
5.	Objetivar uma sedação mais superficial em pacientes em VM.
6.	Manutenção de balanço cumulativo neutro.
7.	Em pacientes com balanço cumulativo positivo, estimular a diurese com doses baixas de diuréticos intermitentes (p.ex.: furosemida 0,2mg/kg) ou infusão contínua.
8.	Em pacientes com de efeitos deletérios (ex. alcalose metabólica) ou refratários a furosemida pode-se associar aminofilina EV, com controle dos níveis séricos, visando aumentar a diurese.
9.	Administração de albumina estaria indicada apenas em pacientes com causa conhecida de hipoalbuminemia;
10.	Em pacientes com comprometimento da função renal e balanço hídrico cumulativo positivo a instituição de terapia substituição renal pode ser antecipada.

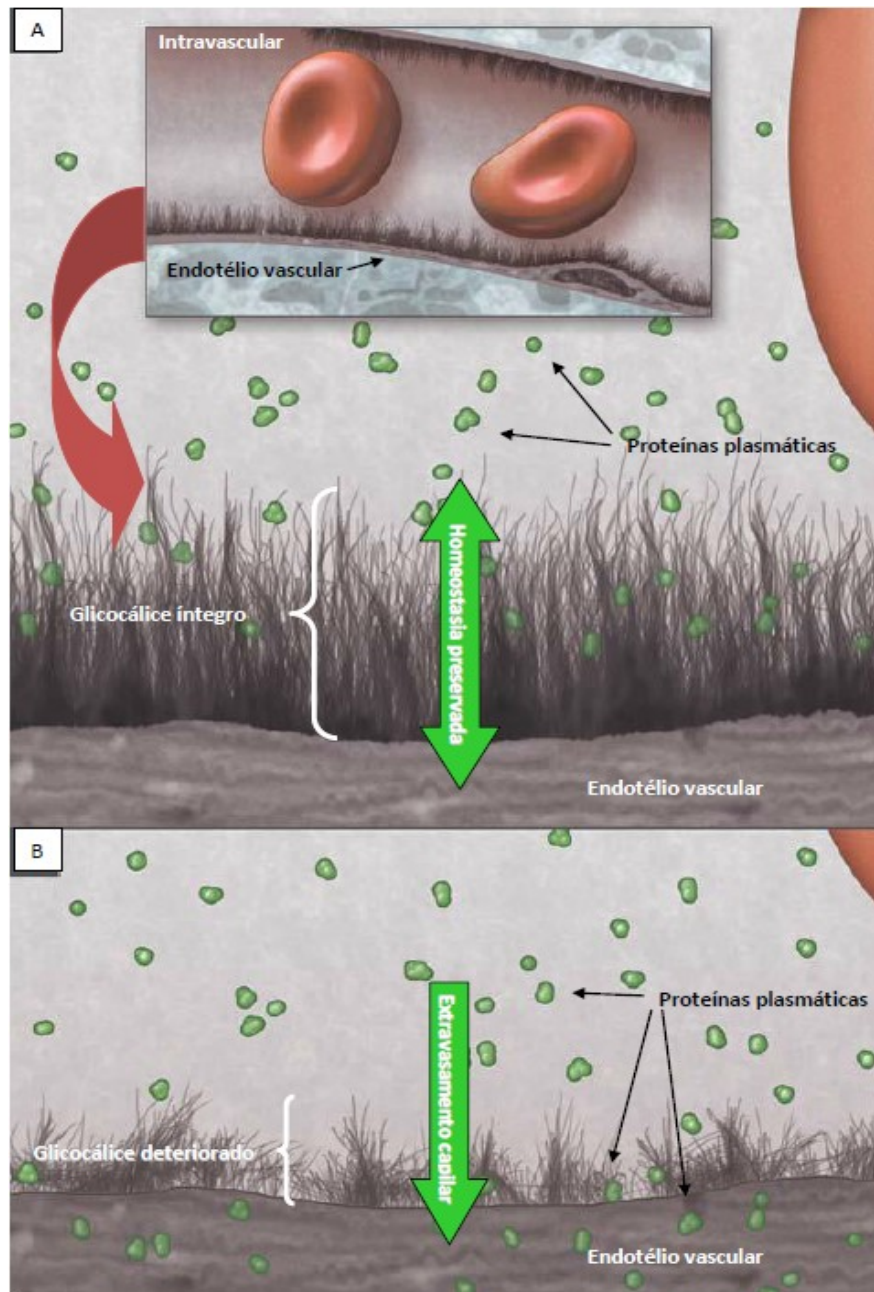


Figura 1 - Desenho esquemático representando o glicocálice endovascular. Na imagem A, glicocálice saudável mantendo equilíbrio transciliar; na imagem B observa-se glicocálice alterado devido a processo inflamatório, como na sepse, ocorrendo extravasamento com formação de edema e invasão dos tecidos adjacentes por citocinas pró-inflamatórias. Adaptado de Myburgh, J A et al. N Engl J Med 2013;369:1243-51.⁵¹

10.2 ARTIGO 1

Clárcia Laroque Sinott Lopes¹, Jefferson Pedro Piva^{1,2}

1. Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente, Universidade Federal do Rio Grande do Sul - Porto Alegre (RS), Brasil.
2. Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica, Hospital de Clínicas de Porto Alegre - Porto Alegre (RS), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 6 de setembro de 2016
Aceito em 3 de novembro de 2016

Autor correspondente:

Clárcia Laroque Sinott Lopes
Programa de Pós-Graduação em Saúde da Criança e do Adolescente da
Universidade Federal do Rio Grande do Sul
Rua Ramiro Barcelos, 2400 - 2º andar - Bairro Santana
CEP: 90035-003 - Porto Alegre (RS), Brasil
E-mail: clarciesinott@hotmail.com

Editor responsável: Werther Brunow de Carvalho

DOI

ARTIGO DE REVISÃO

Sobrecarga hídrica em crianças submetidas à ventilação mecânica

Fluid overload in children undergoing mechanical ventilation

RESUMO

Os pacientes admitidos em uma unidade de terapia intensiva estão sujeitos à sobrecarga fluidica acumulada e recebem volume endovenoso pela ressuscitação agressiva, preconizada nas recomendações de tratamento do choque séptico, além de outras fontes de líquidos relacionadas às medicações e ao suporte nutricional. A estratégia liberal de oferta hídrica tem sido associada a maiores morbidade e mortalidade. Apesar de haver poucos estudos prospectivos pediátricos, novas estratégias estão sendo propostas. Esta revisão não sistemática discute a fisiopatologia da sobrecarga fluidica, suas consequências e as estratégias terapêuticas disponíveis. Durante a síndrome da resposta inflamatória sistêmica, o glicocálice endotelial é danificado, favorecendo o extravasamento fluidico, traduzido em edema intersticial. O extravasamento para o terceiro espaço se traduz em

maior tempo de ventilação mecânica, maior necessidade de terapia de substituição renal e mais tempo de internação na unidade de terapia intensiva e no hospital, entre outros. A monitorização hemodinâmica adequada, bem como a infusão cautelosa de fluidos, pode minimizar estes danos. Uma vez instalada a sobrecarga fluidica acumulada, o tratamento com o uso crônico de diuréticos de alça pode levar a uma resistência ao uso destas medicações. A utilização precoce de vasopressores (norepinefrina) para melhora do débito cardíaco e perfusão renal, a associação de diuréticos e uso da aminofilina para indução de diurese, e a utilização de protocolos de sedação e mobilização precoce são algumas estratégias que podem reduzir morbimortalidade na unidade de terapia intensiva.

Descritores: Desequilíbrio hidroeletrólítico; Respiração artificial; Insuficiência renal; Hidratação; Hemodinâmica

INTRODUÇÃO

A importância da reanimação fluidica de pacientes em choque e com síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) é inquestionável, tendo impacto na redução da mortalidade e da morbidade.^(1,2) No entanto, novas evidências mostram que, após o manejo inicial com a expansão volumétrica endovenosa, a sobrecarga fluidica acumulada (SFA), frequentemente observada nos pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva (UTI) tem efeitos deletérios, podendo concorrer para desfechos desfavoráveis, como maior tempo em ventilação mecânica (VM), internação hospitalar prolongada, necessidade de terapia de substituição renal (TSR) e maior risco de mortalidade.⁽³⁻⁵⁾

FISIOPATOLOGIA

O endotélio vascular permite a passagem livre de água, eletrólitos, glicose e nutrientes. Esta troca transciliar depende de um balanço ótimo entre a pressão hidrostática, dada por volume intravascular, tônus endotelial e pressão oncótica atribuída às proteínas e aos colóides, que permanecem retidos no espaço intravascular. O fluido que transita através de uma barreira vascular íntegra pelos espaços intra e extravasculares é reabsorvido pelo sistema linfático, impossibilitando a formação do edema.⁽⁶⁾ Porém, diante de uma agressão provocada por processos inflamatórios, ocorre a quebra da barreira do glicocálce endovascular, provocando o extravasamento de fluido e, conforme progride o processo, o edema (Figura 1).⁽⁷⁾

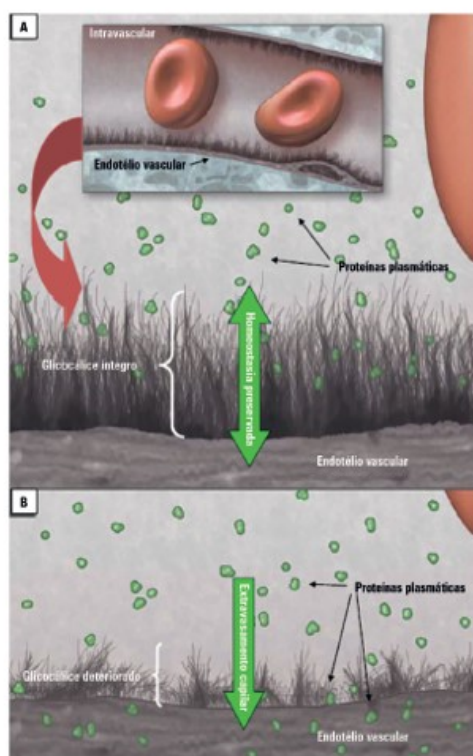


Figura 1 - Desenho esquemático representando o glicocálce endovascular. Na imagem A, glicocálce saudável mantendo equilíbrio transciliar; na imagem B, glicocálce alterado devido ao processo inflamatório, como na sepse, ocorrendo extravasamento com formação de edema e invasão dos tecidos adjacentes por citocinas pró-inflamatórias. Traduzido e adaptado de: Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1243-51.⁽⁸⁾

Além da estrutura capilar, o volume intravascular também é mantido estável por um sistema sensível e eficiente de *feedback* pelos barorreceptores localizados no seio carotídeo, no átrio e nas arteríolas aferentes renais. Diante de qualquer alteração no volume intravascular, o sistema renina-angiotensina-aldosterona é ativado, juntamente da liberação de peptídeos natriuréticos, provocando uma retenção de sódio e água a nível renal, em uma tentativa de restaurar a volemia.⁽⁹⁾ O desequilíbrio entre as forças de Starling e a lesão do glicocálce endotelial resulta em uma transferência do líquido intravascular para o interstício, traduzido em edema, ascite, derrame pleural e fuga para o terceiro espaço. A diminuição relativa do volume circulante leva a hipotensão, hipoperfusão tecidual e disfunção orgânica.^(6,8,9)

Vários estudos utilizam a porcentagem de SFA (SFA%) como ferramenta para estimar a quantidade de líquido retido em relação ao peso corpóreo e verificar sua associação com desfechos desfavoráveis. A porcentagem de sobrecarga hídrica é calculada por meio da seguinte fórmula:

$$\text{SFA\%} = \frac{[\text{fluidos administrados} - \text{fluidos eliminados}]/\text{peso na admissão}}{\text{peso na admissão}} \times 100$$

Os fluidos são expressos em litros e o peso, em quilogramas.

Valores de SFA% $\geq 10\%$ estiveram fortemente associados a maior morbidade, como piores índices de oxigenação, maior tempo de VM, maior tempo de permanência na UTI, maior necessidade de TSR e, inclusive, maior mortalidade.⁽¹⁰⁻¹²⁾

A lesão renal aguda (LRA) é sabidamente uma complicação relevante nos pacientes admitidos em UTI. As medicações utilizadas no manejo do choque podem promover lesão renal direta ou indireta, levando à piora da função renal e à redução da filtração glomerular, resultando em mais sobrecarga de volume, que, por sua vez, pode promover um aumento da pressão venosa, levando ao aumento na pressão subcapsular renal, com piora da perfusão nos rins e redução na taxa de filtração glomerular.^(11,13) Nos países desenvolvidos, os fatores de risco mais frequentes de LRA são cirurgia cardíaca, necrose tubular aguda, seps e uso de drogas nefrotóxicas.⁽¹⁴⁾

A epidemiologia da insuficiência renal na UTI é desconhecida, mas alguns estudos estimam que pode atingir cerca de 25% das crianças criticamente enfermas.⁽¹⁵⁾ Pacientes submetidos à TSR podem apresentar mortalidade de 38 a 58%. Um dos fatores de risco associados é a SFA%, que, quando atinge 10 - 20%, tem se mostrado um fator independente para mortalidade.⁽¹⁴⁾

Tabela 1 - Principais ações para prevenir e tratar sobrecarga hídrica em pacientes críticos

Na fase aguda, repor criteriosamente a volêmia com fluidos isotônicos
Evitar hiperestimar a manutenção hídrica ou o uso de líquidos hipotônicos
Em presença de fatores indutores de vasoplegia (sedativos e opioides), objetivar manter a pressão arterial média com drogas vasoativas (noradrenalina), evitando o excesso de infusões hídricas
Mobilizar membros e mudar decúbito, evitando o acúmulo hídrico gravitacional ou por falta de mobilização
Objetivar uma sedação mais superficial em pacientes em ventilação mecânica
Manutenção de balanço cumulativo neutro
Em pacientes com balanço cumulativo positivo, estimular a diurese com doses baixas de diuréticos intermitentes (por exemplo: furosemida 0,2mg/kg) ou infusão contínua
Em pacientes com efeitos deletérios (por exemplo: alcalose metabólica) ou refratários a furosemida, pode-se associar aminoflina endovenosa, com controle dos níveis séricos, visando aumentar a diurese
Administração de albumina estaria indicada apenas em pacientes com causa conhecida de hipoalbuminemia
Em pacientes com comprometimento da função renal e balanço hídrico cumulativo positivo, pode ser antecipada a instituição de terapia de substituição renal

Estudos em pós-operatório cardíaco demonstram LRA em até 45% dos casos, sendo reconhecidos como fatores de risco a idade, o uso de *bypass* cardíaco, a classificação da cirurgia cardíaca (*Risk Adjustment for Congenital Heart Surgery* - RACHS-1), a necessidade de vasopressores e a hipotensão no pós-operatório.⁽¹⁶⁾ Recentemente, uma coorte retrospectiva, envolvendo 435 neonatos submetidos à cirurgia cardíaca com *bypass*, demonstrou que a sobrecarga hídrica é um fator de risco independente para desfechos desfavoráveis no pós-operatório, podendo ser um marcador não invasivo da função renal.^(4,11,16) A sobrecarga hídrica acumulada influi diretamente na mortalidade, sendo estimado que, para cada 1% de incremento na SFA%, ocorre um aumento de 36% na *odds ratio* para mortalidade.⁽⁴⁾

Em crianças com Síndrome da Angústia Respiratória Aguda (SARA), a sobrecarga volumétrica precoce esteve associada à mortalidade e ao tempo de VM.^(17,18) Estudo prospectivo observacional encontrou que o balanço hídrico positivo (retenção hídrica) durante a internação na UTI esteve associado à maior mortalidade em 28 dias.⁽¹⁰⁾ Outro estudo avaliou a morbidade respiratória e a mortalidade em pacientes pediátricos admitidos em uma UTI. Nesta pesquisa, a sobrecarga de volume foi associada à piora no índice de oxigenação e com o maior número de dias em VM invasiva, porém não evidenciou aumento de mortalidade associada à sobrecarga em 48 horas.⁽¹⁸⁾ Estudo retrospectivo, que revisou o índice de oxigenação, a porcentagem de sobrecarga hídrica e o índice prognóstico *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* diário de 80 pacientes, também mostrou que o pico de sobrecarga hídrica porcentual e a

severidade da sobrecarga hídrica estão associados à maior tempo de VM invasiva e à maior tempo de permanência na UTI.⁽¹⁹⁾

A sobrecarga hídrica, manifestada por edema intersticial e extravasamento para o terceiro espaço, está associada a prejuízos no miocárdio, no sistema nervoso central, na função hepática e no sistema digestório com síndrome de má absorção dos nutrientes, desencadeando desnutrição, dificuldade na cicatrização de feridas, e maior risco de hipertensão intra-abdominal e de síndrome compartimental abdominal.^(5,20)

Pacientes vítimas de trauma, pós-operatório e SARA, submetidos a diferentes estratégias de ressuscitação volumétrica, apresentaram maior morbimortalidade associada às estratégias de infusão liberal de volume.⁽²¹⁻²⁴⁾ Pacientes com elevada SFA% apresentaram com maior frequência disfunção de múltiplos órgãos e morte.⁽²⁵⁾

COMPOSIÇÃO DO LÍQUIDO A SER INFUNDIDO

Ainda não existe o fluido ideal para a ressuscitação de pacientes em choque. Além de bom custo-efetividade, ele deveria ter composição química semelhante à do plasma e reverter os sinais de choque sem extravasamento para o espaço extravascular.⁽²⁶⁾ Atualmente, temos disponíveis dois grupos de fluidos: os cristaloides e os coloides.

Os cristaloides estão nas recomendações como a primeira linha de fluidos na reversão da instabilidade hemodinâmica nos pacientes em choque.^(1,6,27) São soluções compostas por íons com tonicidade variável, que se distribuem livremente pela barreira endotelial. O soro fisiológico tem uma composição isotônica em relação ao

plasma, mas possui concentrações mais elevadas de cloreto, predispondo a acidose metabólica hiperclorêmica.⁽²⁸⁾ As evidências da influência da acidose metabólica hiperclorêmica no desfecho dos pacientes ainda não são claras, mas alguns estudos têm associado a um maior risco de desenvolver insuficiência renal.⁽²⁶⁾ As soluções balanceadas, soluções de Ringer e Hartmann, são discretamente mais hipotônicas em relação ao fluido extracelular, estando também associadas à hiperclorêmia, mas com um pH mais próximo ao plasma.^(26,28) A distribuição do líquido infundido leva aproximadamente 30 minutos para ocorrer e, após este período, o aumento no volume do plasma é de 50 - 75%.⁽⁶⁾

Coloides são fluidos que contêm macromoléculas com peso suficiente para prevenir a passagem através de um endotélio saudável. São classificados como naturais (albumina) ou artificiais (gelatinas, dextrans e hidroxietilamido - HES).^(6,26)

Os coloides aumentam a pressão oncótica do plasma e, devido ao maior peso das moléculas, permanecem no interior do leito vascular. Enquanto os cristaloides se equilibram rapidamente entre os compartimentos, em barreiras endoteliais saudáveis os coloides podem permanecer no intravascular por até 16 horas.⁽⁶⁾ O estudo SAFE (*Saline versus Albumin Fluid Evaluation*) envolvendo mais de 7 mil pacientes na Austrália e Nova Zelândia não mostrou diferença na mortalidade em 28 dias quando comparada a albumina aos cristaloides.⁽²⁹⁾

Gelatinas são polipeptídeos derivados do colágeno bovino e têm capacidade de expansão do intravascular semelhante à albumina, porém estão associadas à maior lesão renal.⁽⁶⁾ HES é um polímero sintético derivado da substituição da amilopectina do sorgo, cereais ou batatas por um hidroxietil. Preparações com maiores pesos moleculares estiveram associadas a maiores taxas de insuficiência renal e alterações de coagulação.⁽⁶⁾ O estudo CHEST demonstrou necessidade de menos fluido (30% menos quando comparado a cristaloides), elevação mais rápida da pressão venosa central (PVC) e menor incidência de novo choque, porém encontrou maior necessidade de TSR nos pacientes que receberam HES.⁽³⁰⁾ Estudos comparando HES e cristaloides também demonstraram associação com maior mortalidade no grupo que recebeu o polímero sintético.⁽⁶⁾

RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA

A fase de ressuscitação tem por objetivo restaurar o volume intravascular, para promover a reversão da hipotensão, o aumento do débito urinário, a normalização de pulsos e da perfusão periférica, e a melhora do nível de

consciência.⁽³¹⁾ A administração agressiva de volume durante a ressuscitação fluidica pode se associar à sobrecarga de volume.⁽⁵⁾ A quantidade de fluido necessária para a reversão do choque nesta fase é variável e desconhecida. Apesar de a administração rápida estar associada a melhores desfechos, a resposta a esta terapia deve ser avaliada.^(5,9,26) A administração de volume sem a monitorização adequada é um risco para a sobrecarga de volume.⁽⁵⁾ O manejo com suporte vasopressor não deve ser retardado, objetivando também a restauração e a conservação da perfusão renal, otimizando a diurese, e evitando o acúmulo de líquido.⁽¹⁾

Prever a resposta ao volume infundido reduz a administração desnecessária de fluidos. A monitorização do débito cardíaco e da variação da pressão de pulso, e a avaliação do diâmetro da veia cava e do débito cardíaco por ecografia são algumas ferramentas utilizadas para verificar a resposta que o paciente apresenta à administração de um bólus de volume.⁽³²⁾ Estes métodos ainda possuem limitações, devido à variação dos valores de referência em relação ao momento clínico do paciente. Algumas destas variáveis hemodinâmicas não podem ser adequadamente medidas em pacientes não ventilados ou que estejam recebendo pequenos volumes correntes.^(26,33) Porém, a medida destas variáveis, concomitante à elevação passiva dos membros inferiores, pode ser útil na avaliação de pacientes que estão ventilando espontaneamente.⁽³⁴⁾ É importante ressaltar, no entanto, que mesmo que o paciente seja respondedor à administração de volume, não necessariamente ele esteja hipovolêmico.⁽³⁵⁾ Na vigência de instabilidade hemodinâmica, pode ocorrer uma hipovolemia relativa, devido à vasoplegia induzida por excesso de sedativos, ou pelo próprio processo infeccioso. Nesta situação, o leito venoso mais complacente favorece a estase sanguínea, culminando com o aumento da pressão hidrostática, favorecendo ainda mais a formação do edema e a fuga de líquido para o terceiro espaço. Considerando esta apresentação, as atuais recomendações para tratamento do choque séptico propõem que não se retarde o uso de drogas vasoativas em pacientes sépticos hipovolêmicos.⁽¹⁾

Medidas da saturação venosa central e da PVC não se mostraram sensíveis ou específicas para prever a resposta a fluidoterapia.^(5,36) Estima-se que até 50% dos pacientes admitidos por sepse na UTI não respondam adequadamente às provas de volume. Nestes casos, a infusão de volume apenas adiciona maiores riscos aos efeitos deletérios da sobrecarga de volume.^(5,36) Marcadores de hipoperfusão tecidual, como lactato e saturação venosa central, são geralmente utilizados para avaliar o momento de interromper a ressuscitação.⁽³⁷⁾ Um estudo retrospectivo com

405 paciente sépticos, que receberam tratamento segundo o protocolo de terapia guiada por metas baseada na saturação venosa central, PVC e pressão arterial média (PAM) demonstrou maior risco de SFA e mortalidade.⁽³⁸⁾ No entanto, estudos que avaliaram o uso da saturação venosa contínua como marcador de resposta à ressuscitação estiveram mais associados à sobrecarga de volume.⁽³⁹⁾

VOLUME DE MANUTENÇÃO

Em pacientes críticos internados em UTI, tanto a hipervolemia como o balanço fluídico acumulado devem ser evitados. Para isto, o tratamento deve ser particularizado para cada paciente, levando em consideração a resposta clínica obtida durante a fase de ressuscitação.⁽⁹⁾ Como descrito, a hipervolemia está associada a graves efeitos deletérios, com maior risco de morbimortalidade.⁽³⁶⁾ Os objetivos da infusão do volume de manutenção são a preservação do volume intravascular e a reposição das perdas em andamento, através de drenos, de débito por fistulas intestinais ou de sondas, por exemplo.⁽⁴⁰⁾ Após a reversão da hipotensão, deve-se atentar para a adequada entrega de oxigênio (DO₂) aos tecidos, diretamente relacionada ao débito cardíaco, à concentração de hemoglobina e à saturação arterial.^(5,36)

O manejo conservador na administração de fluidos para além da ressuscitação inicial esteve associado à melhora nos índices de oxigenação, menor tempo de VM e menor tempo de internação em pacientes com lesão pulmonar.^(12,21)

Os pacientes hospitalizados nas UTI estão constantemente sujeitos à sobrecarga de volume. Além dos fluidos recebidos durante a fase de ressuscitação, eles recebem uma quantidade de volume relacionada às medicações e à nutrição, que facilmente promove sobrecarga. Portanto, nesta fase de manutenção, é importante minimizar, ou inclusive evitar, a administração de fluidos não essenciais.^(9,40)

Uma vez identificada a SFA nos paciente com maior estabilidade hemodinâmica, em redução de vasopressores e parâmetros de VM, deve-se objetivar a remoção do excesso de volume, promovendo o balanço hídrico negativo.^(5,40)

IDENTIFICAR, PREVENIR E TRATAR A HIPERVOLEMIA

Indicadores tradicionais, como PAM, frequência cardíaca, peso corporal e edema periférico podem não ser confiáveis nos pacientes criticamente enfermos. A PAM e a frequência cardíaca podem ser facilmente influenciadas por inúmeras razões, entre elas o uso de medicações. Variáveis de volume, como volume diastólico final e volume intratorácico, podem ser úteis, mas ainda necessitam de

mais estudos e validação clínica. A monitorização do índice cardíaco e da fração de ejeção pode ser utilizada para avaliação da SFA. Em pacientes em VM, a ausência de variação na pressão de pulso pode indicar SFA. A radiografia de tórax também pode ser uma ferramenta útil, por meio da avaliação das linhas B de Kerley e do ingurgitamento da vascularização pulmonar, por exemplo.⁽⁴⁰⁾

Estudo com 49 pacientes utilizando o índice de resistência da artéria renal interlobar verificada por Doppler demonstrou melhor capacidade de predição da diurese por meio do índice em relação à mudança na pressão de pulso e ao aumento na PAM, após administração de volume, sugerindo que a melhora hemodinâmica renal é essencial para que ocorra o débito urinário.⁽⁴¹⁾

Em pacientes sépticos com hipotensão, o mecanismo de autorregulação renal está prejudicado pela alteração na microcirculação, levando à falência orgânica.^(42,43) Nesta fase, as medicações vasopressoras são frequentemente utilizadas, na tentativa de manter uma pressão de perfusão renal adequada para preservação da função renal e diurese. Estudos em adultos, que analisaram o uso da noradrenalina com o objetivo de manter a PAM entre 65 e 75mmHg, demonstraram melhora da perfusão renal, com desfechos nefrológicos mais favoráveis, com melhor débito urinário e menos necessidade de TSR. Estudo clínico randomizado, duplo-cego, que comparou a utilização de baixas doses de norepinefrina com placebo em 40 crianças em VM em uso de sedativos e analgésicos mostrou aumento nos níveis pressóricos e significativo incremento na diurese no grupo que recebeu a norepinefrina.⁽⁴⁴⁾ Portanto, para otimizar a pressão de perfusão renal no paciente em choque séptico, a noradrenalina tem sido uma opção.^(43,45) A PAM alvo, durante o tratamento do choque séptico, ainda não está bem estabelecida, e mais estudos ainda são necessários. As evidências sugerem que a PAM alvo deve ser individualizada conforme a história pregressa de cada paciente, pois níveis tensionais muito elevados (por exemplo: PAM 80 - 85mmHg) para adultos previamente hígidos não demonstraram benefícios.^(42,43,45)

A resposta terapêutica à infusão de diuréticos de alça, como a furosemida, depende de uma perfusão renal adequada, devendo existir uma concentração mínima da medicação no sítio de ação no túbulo renal. Esta concentração pode estar prejudicada devido à hipalbuminemia ou à redução da perfusão renal. Uma diluição do sódio também pode ocorrer devido à sobrecarga hídrica, ainda que o sódio corporal total esteja dentro da normalidade, ou aumentado. No caso de baixas concentrações de sódio na porção distal da alça de Henle, sítio de ação dos diuréticos de alça, a resposta terapêutica estará aquém do

esperado.⁽⁴⁶⁾ Considerando, por exemplo, uma criança que esteja recebendo um volume de manutenção endovenoso de 70mL/kg/dia, seria necessário atingir uma diurese de, no mínimo, 3mL/kg/hora, para evitar o balanço hídrico positivo. No entanto, um paciente criticamente enfermo recebe muito além do volume exemplificado, uma vez que, além dos fluidos de manutenção e, possivelmente, os compostos nutricionais, somam-se ainda os volumes da infusão intermitente dos antibióticos e das medicações contínuas vasoativas e sedoanalésicas. Portanto, para atingir com sucesso o balanço hídrico proposto, pode ser necessário em certas ocasiões manter uma diurese aproximada de 5mL/kg/hora.

O uso de diuréticos de alça, como a furosemida, tem se mostrado efetivos na indução de diurese, tanto em crianças como em adultos. Doses baixas de diuréticos (por exemplo: furosemida 0,2mg/kg/dose) evitam episódios de hipovolemia aguda. Por outro lado, em pacientes com instabilidade hemodinâmica, pode-se recorrer à infusão contínua de furosemida (0,1 a 0,3mg/kg/hora), além de garantir uma concentração contínua da medicação no sítio de ação, evitando os mecanismos compensatórios de reabsorção de sódio entre as doses nas administrações intermitentes. Evitam-se ainda as oscilações de volemia, com possibilidade de piora hemodinâmica, pode-se recorrer à infusão prolongada de diuréticos, estes pacientes podem desenvolver resistência ao uso destas medicações.⁽⁹⁾ Propõe-se otimizar a concentração plasmática da medicação, bem como acrescentar outras drogas à terapia. Nesta situação, diuréticos tiazídicos também têm se mostrado efetivos na indução de diurese. O bloqueio da reabsorção de sódio em outras porções do túbulo renal evita reabsorção compensatória de sódio, aumentando a eficácia dos diuréticos.⁽⁴⁶⁾ Associações com espironolactona e aminofilina também têm tido sucesso. Estudo que analisou o efeito da aminofilina na indução de diurese em 34 crianças com até 18 anos encontrou aumento de em média 1,0mL/kg/hora ($p = 0,0004$) no volume de diurese após 24 horas.⁽⁴⁷⁾ Em pacientes com hipoalbuminemia consequente ao catabolismo promovido pela sepse, a mobilização de líquido do terceiro espaço para o intravascular pode estar prejudicada. Estudos em adultos têm demonstrado indução eficaz de diurese, com melhora dos índices de oxigenação e melhor controle do balanço hídrico por meio da infusão combinada de albumina, seguida de furosemida.⁽⁹⁾

As indicações clássicas de TSR são sobrecarga hídrica, uremia, distúrbios eletrolíticos e metabólicos. Estudos clínicos randomizados têm sugerido que a TSR precoce e

contínua em pacientes sépticos está associada a maiores índices de recuperação renal e menor mortalidade. Atrasos excessivos no início da TSR estão associados a desfechos desfavoráveis, no entanto, o momento ideal para iniciar a terapia ainda não está claro.^(9,48)

A sobrecarga hídrica é manifestada clinicamente por edema, que revela excesso de líquido também no interstício. O uso de sedações excessivas pode proporcionar vasoplegia e instabilidade hemodinâmica, gerando a necessidade de uso de mais medicações vasoativas e maior risco de infusão de maiores volumes de ressuscitação. Protocolos de sedação e analgesia, utilização de escalas de dor e sedação, e assistência de uma equipe multidisciplinar treinada têm demonstrado a importância do manejo adequado dos pacientes, no que concerne o conforto, diminuindo o estresse, e o risco de abstinência e *delirium*.⁽⁴⁹⁾

Excesso de sedação também favorece a imobilidade do paciente, que é um dos fatores de risco atualmente conhecido para neuromiopia do doente crítico. A imobilização do paciente crítico está associada à disfunção microvascular, bem como ao acúmulo de líquido no terceiro espaço por aumento da pressão hidrostática decorrente da diminuição da complacência venosa, redução do volume pulmonar com maior risco de atelectasias, e aumento de produtos pró-inflamatórios e subprodutos do estresse oxidativo. Estudos de mobilização precoce têm demonstrado sucesso na redução do índice de *delirium*, do tempo de VM e no tempo de internação na UTI e no hospital. Apresenta poucos efeitos adversos, com baixas taxas de extubação acidental, acidentes com quedas e episódios de dessaturação transitória.⁽⁵⁰⁾

CONCLUSÃO

A sobrecarga hídrica, fator de risco potencialmente modificável, é um cenário frequente nas unidades de terapia intensiva pediátrica. Quadros clínicos mais graves exigem ressuscitações mais agressivas e, portanto, maior oferta de fluido. As evidências mais recentes sugerem efeitos deletérios desta sobrecarga. Estratégias de monitorização e oferta de volume atenta aos efeitos colaterais do uso liberal de volume nesses pacientes podem prevenir potenciais complicações, reduzindo a morbimortalidade na unidade de terapia intensiva. A ressuscitação deve ser individualizada e, uma vez atingida a estabilidade hemodinâmica, a sobrecarga de volume deve ser prontamente manejada com uso de diuréticos ou terapia de substituição renal - quando indicado, restrição de volumes não essenciais, mobilização precoce e sedoanalgesia adequada.

ABSTRACT

Patients admitted to an intensive care unit are prone to cumulated fluid overload and receive intravenous volumes through the aggressive resuscitation recommended for septic shock treatment, as well as other fluid sources related to medications and nutritional support. The liberal liquid supply strategy has been associated with higher morbidity and mortality. Although there are few prospective pediatric studies, new strategies are being proposed. This non-systematic review discusses the pathophysiology of fluid overload, its consequences, and the available therapeutic strategies. During systemic inflammatory response syndrome, the endothelial glycocalyx is damaged, favoring fluid extravasation and resulting in interstitial edema. Extravasation to the third space

results in longer mechanical ventilation, a greater need for renal replacement therapy, and longer intensive care unit and hospital stays, among other changes. Proper hemodynamic monitoring, as well as cautious infusion of fluids, can minimize these damages. Once cumulative fluid overload is established, treatment with long-term use of loop diuretics may lead to resistance to these medications. Strategies that can reduce intensive care unit morbidity and mortality include the early use of vasopressors (norepinephrine) to improve cardiac output and renal perfusion, the use of a combination of diuretics and aminophylline to induce diuresis, and the use of sedation and early mobilization protocols.

Keywords: Water-electrolyte imbalance; Respiration, artificial; Renal insufficiency; Fluid therapy; Hemodynamics

REFERÊNCIAS

- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Boale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013;41(2):580-637.
- Lee SJ, Ramar K, Park JG, Gajic O, Li G, Kashyap R. Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study. *Chest.* 2014;146(4):908-15.
- Bhaskar P, Dhar AV, Thompson M, Quigley R, Modem V. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case-control study. *Intensive Care Med.* 2015;41(8):1445-53.
- Li Y, Wang J, Bai Z, Chen J, Wang X, Pan J, et al. Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children. *Eur J Pediatr.* 2016;175(1):39-48.
- Ogbu OC, Murphy DJ, Martin GS. How to avoid fluid overload. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(4):315-21.
- Aditjaningsih D, George YW. Guiding principles of fluid and volume therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol.* 2014;28(3):249-60.
- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1243-51.
- Subramanian S, Ziedalski TM. Oliguria, volume overload, Na⁺ balance, and diuretics. *Crit Care Clin.* 2005;21(2):291-303.
- Ingelse SA, Wosten-van Asperen RM, Lemson J, Daams JG, Bem RA, van Woensel JB. Pediatric Acute Respiratory Distress Syndrome: Fluid Management in the PICU. *Front Pediatr.* 2016;4.
- Ketharanathan N, McCulloch M, Wilson C, Rossouw B, Salie S, Ahrens J, et al. Fluid Overload in a South African Pediatric Intensive Care Unit. *J Trop Pediatr.* 2014;60(6):428-33.
- Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi XM; Beijing Acute Kidney Injury Trial (BAKIT) Workgroup. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study. *Crit Care.* 2015;19:371.
- Wilson DF, Thomas NJ, Tamburro R, Truemper E, Truitt J, Conway M, Traul C, Egan EE; Pediatric Acute Lung and Sepsis Investigators Network. The relationship of fluid administration to outcome in the pediatric callfactant in acute respiratory distress syndrome trial. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(7):666-72.
- McCammond AN, Axelrod DM, Bailly DK, Ramsey EZ, Costello JM. Pediatric Cardiac Intensive Care Society 2014 Consensus Statement: Pharmacotherapies in Cardiac Critical Care Fluid Management. *Pediatr Crit Care Med.* 2016;17(3 Suppl 1):S35-48.
- de Galasso L, Emma F, Picca S, Nardo M, Rossetti E, Guzzo I. Continuous renal replacement therapy in children: fluid overload does not always predict mortality. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(4):651-9.
- Al-Jboor W, Almaradni R, Al Bderat J, Frehat M, Al Masri H, Alajlani MS. Acute kidney injury in critically ill child. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2016;27(4):740-7.
- Wilder NS, Yu S, Donohue JE, Goldberg CS, Blatt NB. Fluid overload is associated with late poor outcomes in neonates following cardiac surgery. *Ped Crit Care Med.* 2016;17(5):420-7.
- Flori HR, Church G, Liu KD, Gildengorin G, Matthay MA. Positive fluid balance is associated with higher mortality and prolonged mechanical ventilation in pediatric patients with acute lung injury. *Crit Care Res Pract.* 2011;2011:854142.
- Sinitsky L, Walls D, Nadel S, Inwald DP. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med.* 2015;16(3):205-9.
- Arikan AA, Zappitelli M, Goldstein SL, Naipaul A, Jefferson LS, Loftis LL. Fluid overload is associated with impaired oxygenation and morbidity in critically ill children. *Pediatr Crit Care Med.* 2012;13(3):253-8.
- Cordemans C, De Laet I, Van Regenmortel N, Schoonheydt K, Dits H, Huber W, et al. Fluid management in critically ill patients: the role of extravascular lung water, abdominal hypertension, capillary leak, and fluid balance. *Ann Intensive Care.* 2012;2(Suppl 1 Diagnosis and management of intra-abdominal hypertension):S1.
- Grissom CK, Hirschberg EL, Dickerson JB, Brown SM, Lanspa MJ, Liu KD, Schoenfeld D, Tidswell M, Hite RD, Rock P, Miller RR 3rd, Morris AH; National Heart Lung and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome Clinical Trials Network. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med.* 2015;43(2):288-95.
- Wang CH, Hsieh WH, Chou HC, Huang YS, Shen JH, Yeo YH, et al. Liberal versus restricted fluid resuscitation strategies in trauma patients: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials and observational studies. *Crit Care Med.* 2014;42(4):954-61.
- Barmparas G, Liou D, Lee D, Fierro N, Bloom M, Ley E, et al. Impact of positive fluid balance on critically ill surgical patients: a prospective observational study. *J Crit Care.* 2014;29(6):936-41.

24. Shim HJ, Jang JY, Lee SH, Lee JG. The effect of positive balance on the outcomes of critically ill noncardiac postsurgical patients: a retrospective cohort study. *J Crit Care.* 2014;29(1):43-8.
25. Sirvent JM, Ferri C, Baró A, Murcia C, Lorenzo C. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *Am J Emerg Med.* 2015;33(2):186-9.
26. Semler MW, Rice TW. Sepsis Resuscitation: Fluid Choice and Dose. *Clin Chest Med.* 2016;37(2):241-50.
27. Raman S, Peters MJ. Fluid management in the critically ill child. *Pediatr Nephrol.* 2014;29(1):23-34.
28. Reddy S, Weinberg L, Young P. Crystalloid fluid therapy. *Crit Care [Internet].* 2016; 20(1):59. Publish online on 15 March 2016. Available at: <https://ccforum.biomedcentral.com/articles/10.1186/s13054-016-1217-5>
29. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350(22):2247-56.
30. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367(20):1901-11. Erratum in *Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care.* [*N Engl J Med.* 2016].
31. Zhang L, Zhu G, Han L, Fu P. Early goal-directed therapy in the management of severe sepsis or septic shock in adults: a meta-analysis of randomized controlled trials. (Research article)(Report). 2015;13:71.
32. Carsetti A, Cecconi M, Rhodes A. Fluid bolus therapy: monitoring and predicting fluid responsiveness. *Curr Opin Crit Care.* 2015;21(5):388-94.
33. Marik PE, Monnet X, Toboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care.* 2011;1(1):1.
34. Caille V, Jabot J, Belliard G, Charon C, Jardin F, Vieillard-Baron A. Hemodynamic effects of passive leg raising: an echocardiographic study in patients with shock. *Intensive Care Med.* 2008;34(7):1239-45.
35. Walker LJ, Young PJ. Fluid administration, vasopressor use and patient outcomes in a group of high-risk cardiac surgical patients receiving postoperative goal-directed haemodynamic therapy: a pilot study. *Anaesth Intensive Care.* 2015;43(5):617-27.
36. Joosten A, Alexander B, Cnossen M. Defining goals of resuscitation in the critically ill patient. *Crit Care Clin.* 2015;31(1):113-32.
37. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
38. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock.* 2015;43(1):68-73.
39. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grievio RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-11.
40. Rewa O, Bagshaw SM. Principles of fluid management. *Crit Care Clin.* 2015;31(4):785-801.
41. Moussa MD, Scolletta S, Fagnoul D, Pasquier P, Brassour A, Taccone FS, et al. Effects of fluid administration on renal perfusion in critically ill patients. *Crit Care.* 2015;19:250.
42. Leone M, Asfar P, Radermacher P, Vincent JL, Martin C. Optimizing mean arterial pressure in septic shock: a critical reappraisal of the literature. *Crit Care.* 2015;19:101.
43. Kato R, Pinsky MR. Personalizing blood pressure management in septic shock. *Ann Intensive Care.* 2015 Dec;5(1):41.
44. Piva J, Alquati T, Garcia PC, Fiori H, Einloft P, Bruno F. Norepinephrine infusion increases urine output in children under sedative and analgesic infusion. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2014;60(3):208-15.
45. Derudder S, Cheisson G, Mazoit JX, Vicaut E, Benhamou D, Duranteau J. Renal arterial resistance in septic shock: effects of increasing mean arterial pressure with norepinephrine on the renal resistive index assessed with Doppler ultrasonography. *Intensive Care Med.* 2007;33(9):1557-62.
46. Bowman NB, Nawarskas JJ, Anderson JR. Treating diuretic resistance: an overview. *Cardiol Rev.* 2016;24(5):256-60.
47. Tamburro RF, Thomas NJ, Ceneviva GD, Dettorre MD, Brummel GL, Lucking SE. A prospective assessment of the effect of aminophylline therapy on urine output and inflammation in critically ill children. *Front Pediatr.* 2014;2:59.
48. Dellepiane S, Marengo M, Cantaluppi V. Detrimental cross-talk between sepsis and acute kidney injury: new pathogenic mechanisms, early biomarkers and targeted therapies. *Crit Care.* 2016;20:61.
49. Harris J, Ramelet AS, van Dijk M, Pokoma P, Wielenga J, Turne L, et al. Clinical recommendations for pain, sedation, withdrawal and delirium assessment in critically ill infants and children: an ESPNIC position statement for healthcare professionals. *Intensive Care Med.* 2016;42(6):972-86.
50. Lunardi N, Bryant M, Smith K, Lowson S. Early mobilization in critically ill patients. *ICU Director.* 2012;3(1):17-20.

10.3 ARTIGO ORIGINAL

Early positive cumulative fluid balance affects mechanical ventilation parameters without influencing mortality

Authors:

Clarice Laroque Sinott Lopes¹ MD, MSc, Guilherme Unchalo Eckert² MD, MSc, Taís Sicca da Rocha² MD, PhD, Patrícia S. Fontela⁴ MD, PhD, Jefferson Pedro Piva⁵ MD, PhD

Affiliations:

1. Pediatric Intensive Care Unit, Hospital da Criança Santo Antônio in Porto Alegre, Brazil
2. Pediatric Intensive Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil.
3. Division of Pediatric Critical Care, The Montreal Children's Hospital, McGill University, Canada
4. Pediatric Intensive Care Unit, Hospital de Clínicas de Porto Alegre, Brazil. School of medicine – UFRGS University, Brazil

The present study was performed at the Pediatric Intensive Care Unit of Hospital de Clínica de Porto Alegre, Brazil.

Corresponding Author:

Clarice Laroque Sinott Lopes MD, MSc

PPGSCA – UFRGS – Rua Ramiro Barcelos, 2400 - 2º andar | Bairro Santana | Porto Alegre, RS – Brazil | CEP 90035-003

Telephone: (55) 51 98220-6409

Email: claricesinott@hotmail.com

Financial support: There were no financial support, nor use of institutional department funds.

Conflict of interest: The authors do not have any conflict of interest to declare.

Tweet: Mortality in critical ill children submitted to mechanical ventilation is related to severity of illness rather than to fluid overload.

Keywords: Pediatric Intensive Care Unit, critically ill, water- electrolyte imbalance, mechanical ventilation, fluid therapy, child.

ABSTRACT

Objective: To evaluate the evolution of pediatric patients according to the cumulative fluid balance presented in the first 72 hours of mechanical ventilation (MV).

Design: Retrospective cohort study.

Setting: Pediatric Intensive Care Unit (PICU) of a tertiary-level university hospital.

Patients: children submitted to mechanical ventilation for more than 24 hours.

Interventions: none.

Measurements and main results: A total of 186 mechanically ventilated patients (30 days to 18 years of age) between 2015 and 2016 were included. Clinical and demographic data were collected in the first 72 hours of MV. Fluid overload (FO%) was calculated as [(fluid administered-fluid eliminated / weight at admission) x100%]. The median age was 13.8 (IQR 3.8-34.0) months and mortality was 12.4%. The median FO% in the first 72 hours was 8.0% (IQR 3.6% – 11.2%). FO% \geq 10% body weight was associated with a need for higher ventilatory parameters (PIP and PEEP, $p = 0.023$ and 0.003 , respectively), renal replacement therapy ($p = 0.02$), and a higher proportion of deaths (8,8% *versus* 19,7%). In multivariate Cox regression models adjusted for disease severity, fluid overload at 24, 48 and 72 hours was not independently associated with mortality.

Conclusion: In a heterogeneous mechanically ventilated pediatric population, early cumulative fluid overload ($\geq 10\%$ weight) is associated with the need for higher ventilatory parameters and for renal replacement therapy, but not to mortality.

Keywords: Pediatric Intensive Care Units, critically ill, water-electrolyte imbalance, mechanical ventilation, fluid therapy, child.

INTRODUCTION

Dehydration and/or shock are frequently observed in both infectious and other acute conditions in childhood. (1) In such situations, fluid replacement is fundamental for correcting hypovolemia, improving tissue oxygenation and cardiac output, and consequently for reducing mortality. (2) Since the 1990's, literature shows that fluid resuscitation in children with septic shock is associated with better survival rates and outcomes, being an essential and recommended measure in the initial treatment of such critically ill patients. (3-5). Despite these undisputed beneficial effects, some studies have highlighted the occurrence of adverse effects associated with the infusion of intravenous fluids. The timing of transition from fluid resuscitation to fluid maintenance, as well as the optimal regimen and the type of fluid to be used, are still controversial.

Patients admitted to Pediatric Intensive Care Units (PICU) are subject to cumulative fluid overload due to the volume of fluids used in both the resuscitation and the maintenance phases, as well as to fluids employed as diluents of medications. (6). In addition, in patients with systemic inflammatory response syndrome (SIRS) secondary to infectious or non-infectious causes, endothelial glycocalyx is damaged with consequent fluid leakage to the third space (edema). This not only increases the risk for fluid overload and but also for reducing oxygen delivery to cells. (2)

The cumulative water balance in adult and in pediatric populations has been associated with a longer length of mechanical ventilation, increment of renal replacement therapy and higher mortality. (7, 8-13) However, the real influence of cumulative fluid overload in the outcome of pediatric patients submitted to mechanical ventilation (MV) is still controversial. Thus, the aim of the present study was to evaluate the evolution of pediatric patients according to the cumulative fluid balance presented in the first 72 hours of MV.

METHODS

We performed a retrospective cohort study that included children admitted to a single PICU in southern Brazil between January 2015 and December 2016. This tertiary and university-affiliated 13-bed PICU admits between 500 and 550 patients/year. Patient case-mix includes oncology patients, liver transplants, and the postoperative of major surgeries. This study was approved by the Research Ethics Committee of the Hospital de Clínicas of Porto Alegre (CAAE 54927716.0.1001.5327).

Eligible patients were between one month and 18 years who underwent MV for more than 24 hours. We excluded patients with co-morbidities including cardiac disease, renal insufficiency or with chronic lung disease, and palliative care patients.

We collected data on patient demographics and clinical variables, including duration of MV, need for inotropes and vasopressors, duration of vasopressors, vasoactive-inotropic score (VIS) (14), severity score at PICU admission (Pediatric Index of Mortality 2 / PIM 2) (15), primary diagnosis, reason for PICU admission, cumulative fluid balance in the first 24, 48 and 72 hours of mechanical ventilation, percentage of fluid overload (FO%) in the first 24, 48 and 72 hours of mechanical ventilation, length of ICU stay, severity of renal dysfunction classified by pRIFLE criteria, and mortality.

Fluid balance (FB) was calculated by the difference between the administered and the eliminated volume during a 24-hour period. The percentage of cumulative fluid overload (FO%) was calculated as $[(\text{fluids given (L)} - \text{fluids eliminated (L)}) / \text{PICU admission weight (kg)}] \times 100$ during the first 72 hours of MV. (20) Patients with FO% equal or over 10% were considered to have fluid overload.

The VIS was calculated by the following equation: $[\text{Dopamine} + \text{Dobutamine} + (100 \times \text{Adrenaline}) + (10 \times \text{Milrinone}) + (10,000 \times \text{Vasopressin}) + (100 \times \text{Noradrenaline})]$, we recorded the value calculated in the end of the first 24, 48 and 72 hours of mechanical

ventilation in mg/Kg/min. We assessed the severity of renal dysfunction using the pRIFLE criteria at PICU admission. (16)

Duration of MV (days), PICU mortality, length of hospital stay (days), and need for renal replacement therapy were our study outcomes.

Our sample size was estimated to detect a minimum difference of 1 day of MV among patients with and without fluid overload in the first 72 hours of MV, considering a standard deviation (SD) of two days (12), with a power of 80% and level of significance of 5%. We assumed that a cumulative fluid overload of 10% of the weight at the end of 72 hours would occur in at least 25% of the patients. To account for possible losses, we inflated our sample size calculation by 20%, resulting in a final sample size of 128 subjects.

In addition to reaching the final sample size, the authors aimed to include two full years (24 months) of study to avoid possible bias due to influences of some epidemic outbreak in a given period of the year.

Continuous variables were expressed as means (SD) or median (interquartile range – IQR), and were compared with Student's t test (parametric variables) and Mann-Whitney U test (non-parametric variables). Categorical variables are expressed in proportions and compared using the chi-square or Fisher's exact test. We performed multivariate Cox regression models to determine the association between fluid overload and mortality. The Spearman's correlation test was used to evaluate FO% and time of MV. Statistical analysis was performed using SPSS 20.0.

RESULTS

During the study period, 439 episodes of MV were identified (341 patients). Of the 439 cases of MV, 253 did not meet the inclusion criteria, leaving 186 cases for the present study (Figure 2).

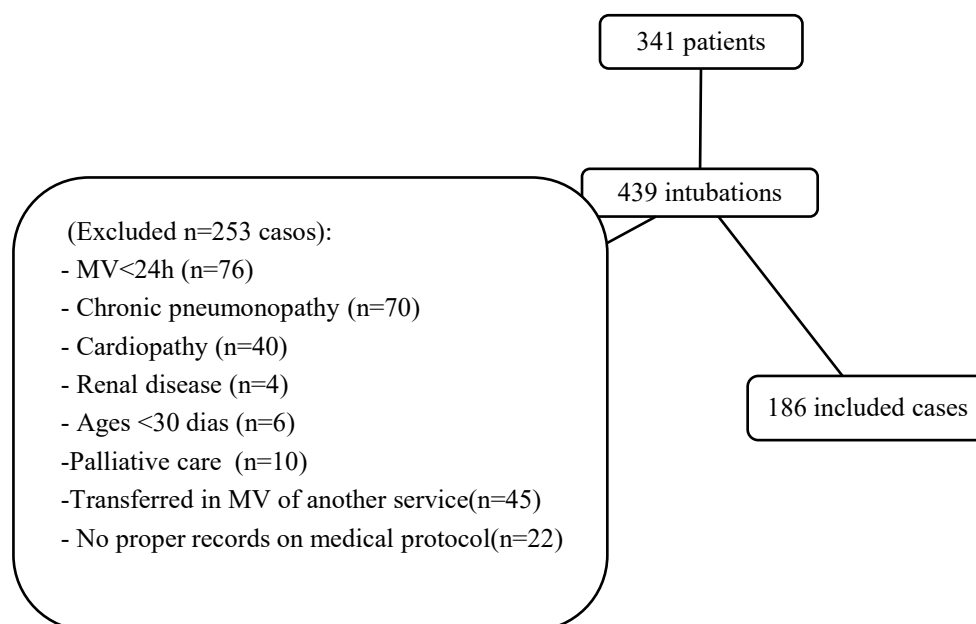


Figure 1: Number of cases included and excluded from the study in the period of 2015 and 2016.

The 186 patients included presented median age of 13.8 months (IQR 3.8-34.0) and a mortality of 12.4% (23 patients). The non-survivors showed greater severity manifested by higher PIM2 scores, lower SatO₂/FiO₂ ratio, and the need for higher positive inspiratory pressures (PIP) and positive end expiratory pressure (PEEP), and lower tidal volumes. (Table 1).

Table 1: General and clinical characteristics of patients submitted to mechanical ventilation

Characteristics	All n=186	Survivors n=163 (87.6%)	Deaths n=23 (12.4%)	P
Age (months)	13.8 (3.8-34.0)	13.1 (3.4-31.1)	31.0 (8.9-118.8)	0.002*
Weight (Kg)	8.8 (4.9-14.2)	10.8 (4.7-13)	14 (6.7-27)	0.004*
Body surface (m²)	0.4 (0.2-0.6)	0.4 (0.2-0.5)	0.6 (0.3-0.9)	0.004*
Gender				0.96**
Male (%)	118 (63.4)	104 (63.8)	14 (60.9)	0.78
Vt 24 hours	9.7 ± 1.3	9.8 ± 1.3	8.8 ± 1.0	0.01***
Vt 48 hours	9.8 ± 1.8	9.9 ± 1.8	8.6 ± 1.3	0.02***
Vt 72 hours	9.7 ± 1.5	9.9 ± 1.4	8.1 ± 1.6	<0.01***
MV 24 hours				
PIP	27 ± 6.0	25.8 ± 5.8	28.9 ± 4.2	0.01***

PEEP	6.3 ± 2.0	6.1 ± 1.6	8.4 ± 3.1	<0.01***
FiO2	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.1	0.5 ± 0.2	<0.01***
MV 48 hours				
PIP	26.0 ± 5.7	25.8 ± 5.8	28.9 ± 4.2	0.10***
PEEP	6.4 ± 2.1	6.1 ± 1.6	8.8 ± 3.4	<0.01***
FiO2	0.3 ± 0.1	0.3 ± 0.06	0.4 ± 0.1	<0.01***
MV 72 hours				
PIP	26.6 ± 6.7	25.78 ± 6.56	32.46 ± 4.66	<0.01***
PEEP	6.4 ± 2.2	6.0 ± 1.5	9.8 ± 3.7	<0.01***
FiO2	0.3 ± 0.08	0.3 ± 0.08	0.4 ± 0.1	<0.01***
SatO2/FiO2 24h	294.2 ± 74.7	303.3 ± 68	230.7 ± 89.3	<0.01***
SatO2/FiO2 48h	313.2 ± 68.3	320.0 ± 64.4	254.5 ± 71.0	<0.01***
SatO2/FiO2 72h	307.3 ± 73.2	316.8 ± 68.1	226.0 ± 66.3	<0.01***
RIFLE admission				0.03**
Under or over risk (%)	171 (91.9%)	153 (93.8%)	18 (78.2)	
Some injury (%)	15 (8.1%)	10 (6.2%)	5 (21.8)	
Reason for admission (%)				<0.01**
Respiratory	113 (60.8)	103 (63.2)	10 (43.5)	
Other	73 (39.2)	60 (36.8)	13 (56.5)	
Main diagnosis (%)				<0.01**
Respiratory	98 (52.7)	98 (60.1)	0	
Infectious	35 (18.8)	19 (11.7)	16 (69.5)	
Other	53 (28.5)	46 (28.2)	7 (30.5)	
PIM 2 admission	1.8 (1.0 - 5.3)	1.6 (1.0-4.4)	13.2 (5.1-26.0)	<0.01*

Vt: tidal volume, MV: mechanical ventilation, PIP: inspiratory pressure, PEEP: final expiratory pressure, FiO2: inspired fraction of oxygen, SatO2 / FiO2: oxygen saturation / inspired fraction ratio, pRIFLE: pediatric risk, injury, failure, end stage kidney disease, PIM2: Pediatric Index of Mortality 2. * Mann-Whitney U-test ** Chi-square test *** Student's t test

Patients who progressed to death presented worse pRifle scores at admission and predominance of infection as the main diagnosis. This group also required higher doses of vasoactive medications as shown by the VIS at 24, 48 and 72 hours. Serum creatinine was significantly higher only in the first 24 hours of MV, with patients requiring higher doses of furosemide and presenting lower volumes of diuresis and higher median fluid balance on the third day of MV ($p = 0.042$). However, in spite of all these differences, no

difference was observed in the cumulative FO% between groups during the first 72 hours of MV. (Table 2)

There was no difference in the duration of MV and the length of PICU stay between survivors and deceased patients ($p = 0.55$ and 0.17 , respectively). However, patients who did not survive used vasoactive drugs for longer period and had a higher proportion of dialysis. (Table 3)

When stratifying the groups by the percentage of accumulated fluid overload in the first 72 hours of MV (Table 4), $FO\% \geq 10\%$ was observed in 32.8% (61/186) of the patients. This group presented higher median PIP and PEEP ($p = 0.023$ and 0.003 , respectively), greater need for renal replacement therapy, and higher mortality (19.7 *versus* 8.8%, $p = 0.04$). In the univariate analysis, $FO\% \geq 10\%$ presented an odds ratio for mortality of 2.53 (95% CI 1.05-6.15).

Table 2 - Hemodynamic and hydroelectrolytic characteristics of patients submitted to mechanical ventilation according to the outcome

Characteristics	All N=186	Survivors N=163 (87.6%)	Deaths n=23 (12.4%)	P
VIS 24 hs	0.0 (0.0 - 12.0)	0.0 (0.0-10.0)	14.0 (6.0-70.0)	<0.01*
VIS 48 hs	5.0 (0.0 - 12.0)	0.0 (0.0-10.0)	25.8 (10.5-93.7)	<0.01*
VIS 72 hs	0.0 (0.0 -10.0)	0.0 (0.0-9.0)	40.0 (6.0-100.0)	<0.01*
Creatinine 24hs	0.2 (0.2 - 0.4)	0.2 (0.2-0.3)	0.5 (0.3-0.8)	<0.01*
Creatinine 48 hs	0.3 (0.2 - 0.5)	0.3 (0.2-0.4)	0.5 (0.3-0.8)	0.02*
Creatinine72 hs	0.3 (0.2 - 0.4)	0.2 (0.1-0.3)	0.4 (0.3-1.0)	<0.01*
Furosemide 24 hs	0.5 (0.0 -1.2)	0.8 (0.0-1.2)	0.7 (0-1.4)	0.93*
Furosemide 48 hs	1.2 (0.3 - 1.6)	1.0 (0.3-1.6)	1.3 (0.4-2.2)	0.18*
Furosemide72 hs	1.2 (0.6 - 2.0)	1.2 (0.6-1.8)	2.4 (0.4-6.0)	0.042*
Diuresis 24 hs	2.7 (1.7 - 3.7)	2.7 (1.7-3.7)	2.5 (1.4-3.5)	0.56*
Diuresis 48 hs	3.4 (3.5 - 4.6)	3.4 (2.5-4.7)	3.1 (1.7-4.4)	0.32*
Diuresis 72 hs	3.6 (2.7 - 4.7)	3.8 (2.8-4.7)	2.5 (0.9-4.3)	0.015*

TWB 24 hs	308.0 (129.0 - 601.5)	294.0 (125.4- 546.1)	616.6 (204.6- 1061.0)	0.012*
TWB 48 hs	141.0 (-12.9 - 356.4)	141.0 (0.7- 313.9)	133.3 (-200.3- 577.7)	0.79*
TWB 72 hs	116.5 (-11.6 - 329.7)	108.5 (-6.6- 290.4)	460.1 (-60.0- 926.3)	0.04*
FO% 24 hs	3.9 (1.7 - 6.3)	3.8 (1.6-6.0)	6.5 (1.7-8.9)	0.08*
FO% 48 hs	5.9 (2.3 - 9.1)	5.8 (2.4-8.8)	6.9 (1.3-13.1)	0.20*
FO% 72 hs	7.9 (3.3 – 11.2)	7.9 (3.3-10.7)	10.6 (2.1-17.2)	0.17*

VIS: Vaso-inotropic Score (inotropic score and vasopressor score), TWB: total water balance, FO%: percentage of accumulated fluid overload. * Mann-Whitney U

When using multivariate Cox regression models adjusted for age, PIM 2, VIS and need for renal replacement therapy, the accumulated fluid overload during the first 72 hours of MV was not an independent factor associated with mortality. (Table 5)

When comparing groups of patients with FO \geq 10% versus FO <10%, excluding the non survivors patients, higher ventilatory parameters (PIP and PEEP) were required in patients with FO \geq 10%, as well as a longer MV duration (median of 6.5 days *versus* median of 8 days, $p < 0.05$). (Table 6) Despite this difference, the correlation between MV duration and accumulated fluid overload in the first 72 hours of MV was low ($r^2 = 0.25$; $p < 0.01$).

Table 3- Characteristics of the groups according to the outcome

Characteristics	All N=186	Survivors N=163 (87.6%)	Deaths n=23 (12.4%)	P
Extubation failure (%)	14 (7.5%)	14 (8.6)	0	NA
Reason for failure				NA
Obstruction high(%)	9 (64.3)	9 (5.5)	0	

Failure (%)	5 (35.7)	5 (3.1)	0	
Extubation failure time (hours)	15.0 (2.7 - 40.0)	15.0 (2.7 - 40.0)	0	NA
MV time (days)	7.0 (4.7 - 9.0)	7.0 (5.0-9.0)	7 (4.0-13.0)	0.55**
ICU time (days)	9.0 (6.0 - 15.0)	9.0 (7.0-15.0)	8.0 (3.0-16.0)	0.17**
VIS time (hours)	48.0 (0.0 - 126.0)	39.0 (0.0-110.0)	96.0 (48.0-255.0)	<0.01**
Dialysis (%)				<0.01*
Yes	10 (5.4)	2 (1.2)	8 (34.8)	
No	176 (95.6)	161 (98.8)	15 (65.2)	

MV: mechanical ventilation, ICU: intensive care unit, VIS: Vaso-inotropic Score (score of vasopressor and inotropic medications). * Chi-square test ** Mann-Whitney U-test.

Table 4 - Characteristics of the patients according to the percentage of accumulated fluid overload in the first 72 hours of MV.

Characteristics	FO%<10% n=125	FO%≥10,0 n=61	P
Age (months)	16.1 (3.8-39.7)	8.9 (3.7-31.1)	0.45*
Weight (Kg)	10 (5-16)	7.2 (4.5-12.4)	0.05*
SC (m²)	0.47 (0.28-0.66)	0.36 (0.26-0.55)	0.05*
Gender			0.28**
Male(%)	60.8	68.9	
CAV 72 hours	9.7±1.5	9.6±1.6	0.78***
MV 72 hours			
PIP	25.2±6.6	29.1±6.1	<0.01***
PEEP	6.1±1.8	7.1±2.8	0.02***

FiO2	0.32±0.07	0.35±0.1	0.08***
SatO2/FiO2 72h	313±69.5	294±79.3	0.15***
VIS 72 hours	10 (6-15)	11.5 (9.7-51.9)	0.03*
Creatinine 72 h	0.26 (0.2-0.4)	0.31 (0.22-0.5)	0.30*
Furosemide 72 h	1.2 (0.6-1.9)	1.2 (0.6-2.4)	0.55*
Diuresis 72 h	3.8 (2.9-4.9)	3.2 (2.3-4.1)	0.02*
WB72h	57.0 (-62.2-184)	263.0 (110.7- 477.8)	<0.01*
FO% 72h	5.0 (1.5-8.0)	13.3 (11.2-17.0)	<0.05*
PIM 2 admission	1.8 (1.0-4.6)	1.9 (1.0-6.6)	0.25*
RIFLE admission			0.43**
Without injury (%)	94 (65.7)	49 (34.3)	
RIFLE (%)	31 (24.8)	12 (75.2)	
Extubation failure (%)	8 (6.4)	6 (9.8)	0.40**
Reason for failure			0.87**
High obstruction (%)	5 (4)	4 (6.6)	
Failure (%)	3 (2.4)	2 (3.3)	
MV time(days)	7 (4-8)	7 (5-10)	0.12*
ICU time (days)	9 (6-14)	9 (6-15.5)	0.90*
VIS time (hours)	36.0 (0-113.5)	60 (0-168)	0.17*
Dialysis (%)			0.06**
Was performed	4 (3.2)	6 (9.8)	
Was not performed	121 (96.8)	55 (90.2)	
Reason for admission (%)			0.76**
Respiratory	75 (60)	38 (62.3)	

Other	50 (40)	23 (37.7)	
Diagnosis(%)			0.07**
Respiratory	68 (54.4)	30 (49.1)	
Infection	18 (14.4)	17 (28)	
Other	39 (31.2)	14 (22.9)	
Outcome(%)			
Death	11 (8.8)	12 (19.7)	0.03**

CAV: current air volume, MV: mechanical ventilation, PIP: inspiratory pressure, PEEP: final expiratory pressure, FiO₂: inspired oxygen fraction, SatO₂ / FiO₂: oxygen saturation ratio / inspired oxygen fraction, PIM2: Pediatric Index of Mortality (Inferphic and Vasopressor Drug Score), ICU: Intensive Care Unit, VIS: Vaso-Inotropic Score (RIFLE): Risk, Injury, End Stage (Risk, Injury, * Mann-Whitney U-test ** Chi-square test *** Student's t-test.

Table 5: Multivariate analysis of fluid overload in 72 hours and other factors associated with mortality during mechanical ventilation.

Characteristic	P	IC 95%
FO%72h	0.41	0.93-1.02
PIM2	0.42	0.96-1.01
VIS72h	0.03	1.010-1.013
RRT	0.05	0.97-12.89
Age	0.47	0.99-1.003

FO% 72h: accumulated fluid overload in 72 hours of mechanical ventilation, PIM2: Pediatric Index of Mortality 2, VIS72h: Vaso-inotropic Score (72-hour vasoactive and inotropic drug score, RRT: Renal replacement therapy. The variables that were statistically significant at $p < 0.05$ were included in the model in the univariate analysis.

**Table 6: Comparison of surviving patients according to water accumulation in
72 hours FO<10% versus FO 72h ≥ 10%**

Characteristics	FO 72H< 10% N= 114	FO 72h ≥ 10% N= 49	P
Age	14.8 (3.7-33.2)	5.66 (3.3-20.3)	0.18*
Weight	9.9 (5.0-14.8)	6.0 (4.3-10.1)	<0.01*
Male gender	69	35	0.21
CAV 72h	9.8 ± 1.5	9.9 ± 1.2	0.78***
MV 72h			
PIP	24.8 ± 6.5	28.2 ± 61	0.03***
PEEP	5.8 ± 1.0	6.5 ± 2.2	0.04***
FiO2	0.31 ± 0.07	0.32 ± 0.09	0.37***
SatO2/FiO2	319 ± 66	310 ± 71	0.48***
VIS 72h	10 (6.5-15.0)	10 (8.0-12.8)	0.94*
WB72h	68.5 (-53.0- 184.0)	201 (101.7- 339.9)	<0.01*
Creatinine 72h	0.23 (0.18-0.32)	0.29 (0.21-0.44)	0.2*
Furosemide 72h	1.2 (0.57-1.92)	1.2 (0.6-1.6)	0.75*
Diuresis72h	3.9 ± 1.4	3.7±1.8	0.48***
PIM2 admission	1.7 (1.0-3.9)	1.4 (1.0-4.6)	0.77*
pRIFLE			0.19**
Without injury	89	43	
With injury	25	6	
RRT			1.0**
No	112	49	
yes	2	0	
Extubation failure			
ICU time	9 (6- 14)	10 (7-16)	0.42*
MV time	6.5 (4-8)	8 (5-10.5)	0.04*
VIS time	34 (0-101)	53 (0-121)	0.51*
Reason for admission			0.16**
Respiratory	68	35	
Other	46	14	
Main diagnosis			0.85**

Respiratory	68	30
Other	46	19

CAV: current air volume, MV: mechanical ventilation, PIP: inspiratory pressure, PEEP: final expiratory pressure, FiO₂: inspired oxygen fraction, SatO₂ / FiO₂: oxygen saturation ratio / inspired oxygen fraction, PIM2: Pediatric Index of Mortality (Inferphic and Vasopressor Drug Score), ICU: Intensive Care Unit, VIS: Vaso-Inotropic Score (RIFLE): Risk, Injury, End Stage (Risk, Injury, * Mann-Whitney U-test ** Chi-square test *** Student's t-test.

DISCUSSION

In our study, despite identifying several interventions aiming to early remove fluids (e.g. early use of diuretics and vasoactive drugs), we also observed a high proportion of patients (32.8%) with FO_≥10%, at the end of the first 72 hours of mechanical ventilation. Like in similar studies, this group required more aggressive MV settings and had a higher need for renal replacement therapy and larger doses of vasoactive medications. (9, 17, 18).

The first studies evaluating fluid overload in mechanically ventilated children demonstrated its high prevalence, as well as its association with mortality and morbidity. (12, 17, 19, 20). In order to reduce this problem, studies recommended the use of a less liberal fluid strategy in pediatric patients undergoing MV. (2, 21) Such recommendations, allied to interventions that promote the early removal of the accumulated fluid, were adopted in several PICU and were associated with a reduction in mortality and morbidity. (9, 18).

In patients with renal insufficiency, a higher mortality rate associated with the degree of cumulative fluid (> 10-20%) has been described regardless of the severity of the disease. (22-24) Neonates in the cardiac postoperative period who reached higher peak loads of accumulated water, needed more time to undo fluid overload and had worse outcomes. (25, 26) Patients with acute respiratory distress syndrome (ARDS) for whom

cumulative fluid overload was observed also needed longer MV duration and presented worse oxygenation and higher mortality. (7, 8, 12, 27) Finally, higher mortality associated with the amount of volume administered in the first few hours of PICUs has also been described in pediatric patients with septic shock (28).

However, in our study, after performing multivariate regression analysis, we observed that cumulative fluid overload in the first 72 hours of MV ($FO \geq 10\%$) was not an independent factor associated with mortality. This finding has already been observed in other studies and it suggests that the patient population characteristics and the severity have a determining role in this outcome. (9, 17, 18). In studies including PICUs patients requiring MV due to lower airway viral infection, in which mortality is low, the same phenomenon is observed: cumulative fluid overload is a factor associated with longer MV duration, but not with mortality. (9, 17, 18). This aspect is also very clear in our study as respiratory diseases were the main diagnosis in 60% of the survivors group, but in none of the deceased patients. In the later, there was a greater proportion of oncological and infectious diseases, illnesses that naturally evolve with worse outcomes. Therefore, cumulative fluid overload in patients with low mortality risk seems to be a factor associated with morbidity. In patients with systemic diseases, such as septic shock, the severity of the illness seems to be the major determinant of death. Consequently, the severity of the disease would be a potential confounder for the association between fluid overload and mortality. Severely ill patients tend to present SIRS, which will lead to the need for higher fluid volumes due to the increase in vascular permeability. This allows the fluid to accumulate more intensely in the most inflamed areas, worsening even more the patient's clinical condition. (2)

In our study, the mortality risk, estimated through the PIM 2, was significantly higher in the non-survivors group (13.6 versus 1.6; $p < 0.01$), demonstrating that it was

their greater severity that led to higher mortality. Furthermore, the group of non-survivors presented median VIS in the first 3 days (14, 25.8 and 40) significantly higher than the median VIS of the surviving group (zero, respectively, $p < 0.01$). Similar findings have been reported in which dialysis patients who progressed to death and presented higher PRISM III scores had a need for higher doses of vasopressor medications. (29) VIS greater than 20 in patients with volume-refractory septic shock showed a strong association with higher mortality. (30)

We observed that diuretics were used in similar doses in the first 48 hours of MV in both groups. The use differed only on day three, when higher doses were used in the group of non-survivors, but these presented a worse response, with significantly lower urine output, again reflecting the severity of the underlying disease. The early use of diuretics observed in our study reflects the awareness and change that has occurred in clinical practice in the last decade. It has been shown, for example, that the use of diuretics may have a protective effect in patients with acute lung injury. (31) Silversides et al. meta-analysis concluded that more restrictive volume therapies were associated with shorter length of stay and more MV-free days, without an effect on mortality. (2)

In our study, a greater proportion of patients with fluid overload in the first 72 hours of MV underwent renal replacement therapy. However, as previously highlighted, they were also more severe patients and FO% was not an independent factor associated with renal injury. (17) Recently, the use of serum creatinine in the classification of renal injury has been questioned, especially in patients with fluid overload in which the creatinine may be hemodiluted. Some authors propose that a correction calculation should be made. (24, 31) Thus, because we used the pRIFLE criteria, the number of patients with renal injury could have been underestimated in the present study.

In pediatric patients with viral disease, fluid overload may not be associated with the oxygenation index, but with the need for higher MV pressures. (9) In our study when evaluating oxygenation through the SatO₂/FiO₂ fraction, we also observed an association with fluid overload in the first 72 hours of MV and use of higher MV parameters (PIP and PEEP). These findings suggest that fluid overload may impair pulmonary physiology, possibly through interstitial edema with extravasation of fluid to the third space, limiting lung expansion and impairing gas exchange. (9, 12) The group of non-survivors required ventilatory parameters compatible with more severe disease from the day one, including higher PIP, PEEP and FiO₂, together with lower tidal volumes. Patients with ARDS in whom protective ventilation strategies with higher PEEP values and lower tidal volumes are used, as well (32) as control of fluid overload by both volume restriction and removal of excess volume have presented better outcomes. (21, 33)

Among the limiting factors of this study, we did not have information regarding the volume of fluids administered before PICU admission. However, when evaluating a heterogeneous population like ours, it is very probable that the severity of the disease carries a much greater weight in mortality than in studies with more specific and uniform populations in which the excess of cumulative liquid can manifest itself more independently in the final outcome. In addition, our PICU has already adopted the use of more restrictive fluid strategies, which can also reflect in our findings. Nevertheless, our study also presents important strengths. Our results are representative of a general and heterogeneous population that is common to many PICUs and consistent with several reports in the literature. Due to this diverse behavior of specific populations as in the case of patients with heart disease and with ARDS, it is possible to expand discussions on the best strategies of fluid management in different clinical situations that affect the pediatric population submitted to MV.

CONCLUSION

Patients with cumulative $FO \geq 10\%$ in the first 72 hours of MV still represent a large proportion of PICU patients, despite the frequent use of restrictive fluid measures. In patients with respiratory diseases and low mortality, fluid overload is associated with longer MV duration, but not with mortality. For patients with systemic diseases, it seems that disease severity, which drives fluid overload, is the main reason for mortality. There is still a gap in the literature regarding the best fluid regime, as well as which fluid is the most appropriate. The current controversial findings may indicate that different pathologies may require different resuscitation strategies, as well as different fluid compositions.

REFERENCES

1. Raghunathan K, Shaw AD, Bagshaw SM. Fluids are drugs: type, dose and toxicity. *Curr Opin Crit Care*. 2013;19(4):290-8.
2. Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, Mann EE, McAuley DF, Marshall JC, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2017;43(2):155-70.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Critical care medicine*. 2013;41(2):580.
4. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
5. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med*. 2017;45(3):486-552.
6. Bashir MU, Tawil A, Mani VR, Farooq U, M AD. Hidden Obligatory Fluid Intake in Critical Care Patients. *J Intensive Care Med*. 2017;32(3):223-7.
7. Bhaskar P, Dhar A, Thompson M, Quigley R, Modem V. Early fluid accumulation in children with shock and ICU mortality: a matched case– control study. *Intensive Care Med*. 2015;41(8):1445-53.
8. Chen J, Li X, Bai Z, Fang F, Hua J, Li Y, et al. Association of Fluid Accumulation with Clinical Outcomes in Critically Ill Children with Severe Sepsis. *PLoS One*. 2016;11(7):e0160093.

9. Ingelse SA, Wiegers HM, Calis JC, van Woensel JB, Bem RA. Early Fluid Overload Prolongs Mechanical Ventilation in Children With Viral-Lower Respiratory Tract Disease. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(3):e106-e11.
10. Lex DJ, Toth R, Czobor NR, Alexander SI, Breuer T, Sapi E, et al. Fluid Overload Is Associated With Higher Mortality and Morbidity in Pediatric Patients Undergoing Cardiac Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2016;17(4):307-14.
11. Wang N, Jiang L, Zhu B, Wen Y, Xi X-M. Fluid balance and mortality in critically ill patients with acute kidney injury: a multicenter prospective epidemiological study.(Research)(Clinical report). 2015;19:371.
12. Sinitsky L, Walls D, Nadel S, Inwald DP. Fluid overload at 48 hours is associated with respiratory morbidity but not mortality in a general PICU: retrospective cohort study. *Pediatr Crit Care Med*. 2015;16(3):205-9.
13. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. 2015. p. 68-73.
14. Gaies MG, Jeffries HE, Niebler RA, Pasquali SK, Donohue JE, Yu S, et al. Vasoactive-Inotropic Score (VIS) is Associated with Outcome After Infant Cardiac Surgery: An Analysis from the Pediatric Cardiac Critical Care Consortium (PC4) and Virtual PICU System Registries. *Pediatr Crit Care Med*. 2014;15(6):529-37.
15. Slater A, Shann F, Pearson G. PIM2: a revised version of the Paediatric Index of Mortality. *Intensive Care Med*. 2003;29(2):278-85.
16. Soler YA, Nieves-Plaza M, Prieto M, García-De Jesús R, Suárez-Rivera M. pRIFLE (Pediatric Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease) score identifies

Acute Kidney Injury and predicts mortality in critically ill children : a prospective study. *Pediatr Crit Care Med.* 2013;14(4):e189-95.

17. Galasso L, Emma F, Picca S, Nardo M, Rossetti E, Guzzo I. Continuous renal replacement therapy in children: fluid overload does not always predict mortality. *Pediatr Nephrol.* 2016;31(4):651-9.

18. Diaz F, Benfield M, Brown L, Hayes L. Fluid overload and outcomes in critically ill children: A single center prospective cohort study. *J Crit Care.* 2017;39:209-13.

19. Grissom CK, Hirshberg EL, Dickerson JB, Brown SM, Lanspa MJ, Liu KD, et al. Fluid management with a simplified conservative protocol for the acute respiratory distress syndrome*. *Critical care medicine.* 2015;43(2):288.

20. Sirvent JM, Ferri C, Baro A, Murcia C, Lorenzo C. Fluid balance in sepsis and septic shock as a determining factor of mortality. *Am J Emerg Med.* 2015;33(2):186-9.

21. Bein T, Grasso S, Moerer O, Quintel M, Guerin C, Deja M, et al. The standard of care of patients with ARDS: ventilatory settings and rescue therapies for refractory hypoxemia. *Intensive Care Med.* 2016;42(5):699-711.

22. Goldstein SL, Somers MJ, Baum MA, Symons JM, Brophy PD, Blowey D, et al. Pediatric patients with multi-organ dysfunction syndrome receiving continuous renal replacement therapy. *Kidney Int.* 2005;67(2):653-8.

23. Sutherland SM, Zappitelli M, Alexander SR, Chua AN, Brophy PD, Bunchman TE, et al. Fluid overload and mortality in children receiving continuous renal replacement therapy: the prospective pediatric continuous renal replacement therapy registry. *Am J Kidney Dis.* 2010;55(2):316-25.

24. Selewski DT, Goldstein SL. The role of fluid overload in the prediction of outcome in acute kidney injury. *Pediatr Nephrol.* 2016.

25. Hazle MA, Gajarski RJ, Yu S, Donohue J, Blatt NB. Fluid Overload in Infants Following Congenital Heart Surgery. *Pediatr Crit Care Med*. 2013;14:6.
26. Wilder NS, Yu S, Donohue JE, Goldberg CS, Blatt NB. Fluid overload is associated with late poor outcomes in neonates following cardiac surgery. *Pediatric Critical Care Medicine*. 2016;17(5):420-7.
27. Li Y, Wang J, Bai Z, Chen J, Wang X, Pan J, et al. Early fluid overload is associated with acute kidney injury and PICU mortality in critically ill children. *Eur J Pediatr*. 2016;175(1):39-48.
28. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA, Sahatjian J, Hansell D. Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med*. 2017;43(5):625-32.
29. Choi SJ, Ha EJ, Jhang WK, Park SJ. Factors Associated With Mortality in Continuous Renal Replacement Therapy for Pediatric Patients With Acute Kidney Injury. *Pediatr Crit Care Med*. 2017;18(2):e56-e61.
30. Haque A, Siddiqui NR, Munir O, Saleem S, Mian A. Association between vasoactive-inotropic score and mortality in pediatric septic shock. *Indian Pediatr*. 2015;52(4):311-3.
31. Liu KD, Thompson BT, Ancukiewicz M, Steingrub JS, Douglas IS, Matthay MA, et al. Acute kidney injury in patients with acute lung injury: impact of fluid accumulation on classification of acute kidney injury and associated outcomes. *Crit Care Med*. 2011;39(12):2665-71.
32. Chiumello D, Brochard L, Marini JJ, Slutsky AS, Mancebo J, Ranieri VM, et al. Respiratory support in patients with acute respiratory distress syndrome: an expert opinion. *Crit Care*. 2017;21(1):240.

33. Silversides JA, Ferguson AJ, McAuley DF, Blackwood B, Marshall JC, Fan E. Fluid strategies and outcomes in patients with acute respiratory distress syndrome, systemic inflammatory response syndrome and sepsis: a protocol for a systematic review and meta-analysis. Syst Rev. 2015 Nov 12;4:162.