



**UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
CURSO DE MESTRADO EM DOENÇAS TROPICAIS**

**VICTOR NELSON PACHECO ALCOCER**

**SEPSE E CHOQUE SÉPTICO:  
AVALIAÇÃO DE FATORES PREDITIVOS EM CRIANÇAS PORTADORAS DE  
DOENÇAS ONCOLÓGICAS ADMITIDAS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA  
PEDIÁTRICA**

Dissertação de Mestrado em Doenças Tropicais apresentada para o Núcleo de Medicina Tropical da Universidade Federal do Pará, como requisito para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma.

**BELÉM – PARÁ  
2009**

**Dados Internacionais de Catalogação-na-Publicação (CIP)**  
**Biblioteca do Núcleo de Medicina Tropical da UFPA**

---

Alcocer, Victor Nelson Pacheco.

Sepse e Choque Séptico: avaliação de fatores preditivos em crianças portadoras de doenças oncológicas admitidas na unidade de terapia intensiva pediátrica / Victor Nelson Pacheco Alcocer; orientador, Juarez Antônio Simões Quaresma. — 2009.

Dissertação (Mestrado) - Universidade Federal do Pará, Núcleo de Medicina Tropical, Programa de Pós-Graduação em Doenças Tropicais, Belém, 2009.

1. Sepse. 2. Choque séptico. 3. Oncologia pediátrica. 3. Terapia Intensiva. I. Quaresma, Juarez Antônio Simões, orient. II. Título.

CDD – 22. ed. 616.994

**VICTOR NELSON PACHECO ALCOCER**

**SEPSE E CHOQUE SÉPTICO**

**AVALIAÇÃO DE FATORES PREDITIVOS EM CRIANÇAS PORTADORAS DE  
DOENÇAS ONCOLÓGICAS ADMITIDAS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA  
PEDIÁTRICA**

Dissertação de Mestrado em Doenças Tropicais  
apresentada para o Núcleo de Medicina Tropical  
da Universidade Federal do Pará, como requisito  
para obtenção do título de Mestre.

Orientador: Juarez Antônio Simões Quaresma  
Prof. Dr. do Núcleo de Medicina Tropical - UFPA

**Data de aprovação: 18 de dezembro de 2009**

**Banca examinadora:**

-----  
Edna Aoba Yassui Ishikawa  
Profa. Dra. do Núcleo de Medicina Tropical - UFPA

-----  
Hellen Thais Fuzil  
Profa. Dra. do Núcleo de Medicina Tropical - UFPA

-----  
Rosana Maria Feio Libonati  
Profa. Dra. do Núcleo de Medicina Tropical – UFPA

-----  
Suplente: Luiza Caricio Martins  
Profa. Dra. do Núcleo de Medicina Tropical – UFPA

## AGRADECIMENTOS

A **Deus** por me conceder a vida e iluminar meu caminho, sempre olhando por mim e nunca me deixando desistir dos meus objetivos.

A minha mãe, **Albina**, que me ensino à maior virtude da vida, a sabedoria, a quem devo tudo o que sou.

A minha esposa, **Amariles**, que foi meu pilar em muitos momentos e esteve ao meu lado dando-me suporte, confiança e muito amor.

Aos meus filhos, **Diego e Larissa**, que mesmo longe sempre me deram orgulho, carinho e incentivo.

Aos **meus amigos**, pela amizade, pelo companheirismo e por todos os momentos divididos.

Ao meu orientador, **Prof. Dr. Juarez Antônio Simões Quaresma**, pela atenção prestada no decorrer da construção deste trabalho.

As minhas colegas e amigas, **Rita e Kátia** pelo incentivo e colaboração na obtenção dos dados dos pacientes.

Aos meus pequenos pacientes, fruto do início deste projeto, pela lição de vida transmitida por eles.

A todas as pessoas que, de uma forma ou de outra, nos ajudaram ou torceram para que este objetivo fosse alcançado. Muito obrigado!

"Embora ninguém possa voltar atrás e  
fazer um novo começo, qualquer um pode  
começar agora e fazer um novo fim"

Chico Xavier

ALCOCER, Victor Nelson Pacheco. **Sepse e choque séptico**: avaliação de fatores preditivos em crianças portadoras de doenças oncológicas admitidos na unidade de terapia intensiva pediátrica. 2009. 109 p. Dissertação (Mestrado em Doenças Tropicais) Núcleo de Medicina Tropical, Universidade Federal do Pará, Belém, 2009.

## RESUMO

Trata-se de um estudo prospectivo, que analisou fatores preditivos relacionados com a evolução da sepse e choque séptico em pacientes portadores de doenças oncológicas linfoproliferativas e tumorações sólidas que foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica do Hospital Ophir Loyola e validou o escore PRISM III para prever a evolução dos mesmos. Foram incluídos os pacientes na faixa etária de 30 dias a 16 anos internados no período de dezembro de 2007 a março de 2008 e que sobreviveram nas primeiras 24 horas. Os dados dos pacientes, constando parâmetros epidemiológicos, clínicos, laboratoriais, tratamento realizado e evolução para óbito ou alta foram coletados através de uma ficha clínica, assim como o escore PRISM coletado nas primeiras 24 horas de admissão na unidade. Realizou-se a análise estatística de regressão logística, através das variáveis epidemiológicas, clínicas e laboratoriais. Os resultados demonstraram que a idade média dos pacientes foi de 72,8 meses, sendo que 66,18% do sexo masculino, com média de tempo de internação de 12,10 dias, e a maior porcentagem (69,12%) procedente do interior do estado e de outros estados. A causa mais frequente de admissão foi a sepse (41,18%), mais da metade apresentou neutropenia febril (55,88%) e precisaram de drogas inotrópicas-vasoativas (55,88%), utilizaram ventilação mecânica 47,06%, evoluindo para o óbito em 51,47% dos casos. A análise de regressão logística univariada evidenciou como fator de risco significativo para o óbito o tempo de internamento, utilização de drogas inotrópicas-vasoativas e ventilação mecânica. A análise do óbito em relação ao escore PRISM III também foi significativa. A análise multivariada apresentou como mais significativos fatores de risco de óbito a utilização de drogas inotrópicas-vasoativas, o uso de ventilação mecânica e o escore PRISM III. O início precoce do tratamento intensivo para crianças com câncer apresentando sepse e choque séptico pode ser um fator capaz de influenciar a mortalidade desses pacientes.

**Palavras-chave:** Sepse. Choque séptico. Oncologia pediátrica. Terapia intensiva.

## ABSTRACT

This is a prospective study that analyzed predictive factors related with the evolution of sepsis and the septic shock, regarding patients carrying oncologic lymphoproliferative disorder and solid tumors which were admitted in the Pediatric Intensive Care Unit of the Hospital Ophir Loyola, and also validated the PRISM III score in order to predict the evolution of these patients. The study included patients in the age bracket of 30 days – 16 years hospitalized between December 2007 and March 2008 whom survived for the first 24 hours. The data of the patients consisted in epidemiologic, clinical and laboratorial parameters, treatment received and evolution to death or recovery, that were collected from a clinical chart, as well as the PRISM score collected in the first 24 hours since admitted in the unit. The logistic regression statistics analysis was performed through the epidemiologic, clinical and laboratorial variables. The results demonstrated that the average age of the patients was 72.8 months, of whom 66.18% were male with a hospitalization average time of 12.10 days, and also that the major percentage (69.12%) came from the countryside and other states. The most common cause of admission was sepsis (41.18%); more than half of the patients presented neutropenic fever (55.88%) and required inotropic-vasoactive drugs (55.88%); used mechanic ventilation (47.06%) with 51.47 % of the cases concluding in death. The univariate logistic regression evidenced as significant risk factor for death the time of hospitalization, utilization of inotropic-vasoactive drugs and mechanic ventilation. The analysis of the death related to the PRISM score was also significant. The multivariate analysis presented as the most significant risk factors for death the utilization of inotropic-vasoactive drugs, the use of mechanic ventilation and the PRISM III score. The untimely start of the intensive treatment for children with cancer presenting sepsis and septic shock can be a factor capable to influence the mortality of these patients.

**Key Words:** sepsis, septic shock, pediatric oncology, intensive care.

## LISTA DE QUADROS

<b>Quadro 1</b> - Patogênese da sepse, evoluindo para choque séptico e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos.....	<b>20</b>
<b>Quadro 2</b> -Manifestações clínicas iniciais da SRIS e Sepse .....	<b>27</b>

## LISTAS DE FIGURAS

<b>Figura 1</b> - Relação da procedência no grupo geral de internações .....	<b>52</b>
<b>Figura 2</b> - Relação do sexo no grupo geral de internações .....	<b>53</b>
<b>Figura 3</b> - Relação da neutropenia febril no grupo geral de internações .....	<b>53</b>
<b>Figura 4</b> - Relação do uso de drogas inotrópicas no grupo geral de internações.....	<b>54</b>
<b>Figura 5</b> - Relação do uso de VPM no grupo geral de internações .....	<b>54</b>
<b>Figura 6</b> - Relação do óbito no grupo geral de internações .....	<b>55</b>
<b>Figura 7</b> - Causa mais frequente de admissão na UTIP .....	<b>56</b>
<b>Figura 8</b> - Relação entre o grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com o sexo .....	<b>58</b>
<b>Figura 9</b> - Relação entre o grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com a procedência .....	<b>58</b>
<b>Figura 10</b> - Relação entre o grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com VPM.....	<b>59</b>
<b>Figura 11</b> - Relação entre o grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com neutropenia febril.....	<b>59</b>
<b>Figura 12</b> - Relação entre o grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com uso de drogas inotrópicas.....	<b>60</b>
<b>Figura 13</b> - Relação entre o grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com óbito.....	<b>61</b>
<b>Figura 14</b> - Relação entre idade e óbito no grupo geral de internações .....	<b>62</b>
<b>Figura 15</b> - Relação entre idade e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas .....	<b>63</b>
<b>Figura 16</b> - Relação entre TI e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas.....	<b>63</b>
<b>Figura 17</b> - Relação entre idade e óbito no grupo de tumores sólidos .....	<b>64</b>
<b>Figura 18</b> - Relação entre TI e óbito no grupo de tumores sólidos .....	<b>65</b>
<b>Figura 19</b> - Relação entre sexo e óbito no grupo geral de internações .....	<b>66</b>
<b>Figura 20</b> - Relação entre procedência e óbito no grupo geral de internações .....	<b>66</b>
<b>Figura 21</b> - Relação entre uso de VPM e óbito no grupo geral de internações .....	<b>67</b>
<b>Figura 22</b> - Relação entre neutropenia febril e óbito no grupo geral de internações.....	<b>67</b>
<b>Figura 23</b> - Relação entre uso de drogas Inotrópicas e óbito no grupo geral de internações.....	<b>68</b>
<b>Figura 24</b> - Relação entre escore PRISM III e óbito no grupo geral de internações.....	<b>69</b>
<b>Figura 25</b> - Relação entre escore PRISM III e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas .....	<b>70</b>
<b>Figura 26</b> - Relação entre escore PRISM III e óbito no grupo de tumores sólidos ...	<b>70</b>

<b>Figura 27</b> - Relação entre sexo e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas .....	<b>72</b>
<b>Figura 28</b> - Relação entre sexo e procedência com óbito no grupo de doenças linfoproliferativas .....	<b>72</b>
<b>Figura 29</b> - Relação entre VPM e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas .....	<b>73</b>
<b>Figura 30</b> - Relação entre neutropenia febril e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas .....	<b>73</b>
<b>Figura 31</b> - Relação entre uso de drogas inotrópicas e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas .....	<b>74</b>
<b>Figura 32</b> - Relação entre sexo e óbito no grupo de tumores sólidos.....	<b>74</b>
<b>Figura 33</b> - Relação entre procedência e óbito no grupo de tumores sólidos.....	<b>75</b>
<b>Figura 34</b> - Relação entre uso de VPM e óbito no grupo de tumores sólidos.....	<b>75</b>
<b>Figura 35</b> - Relação entre neutropenia febril e óbito no grupo de tumores sólidos...	<b>76</b>
<b>Figura 36</b> - Relação entre drogas inotrópicas e óbito no grupo de tumores sólidos.	<b>76</b>
<b>Figura 37</b> - Antibióticos mais frequentemente utilizados na UTIP .....	<b>79</b>
<b>Figura 38</b> - Culturas realizadas.....	<b>80</b>
<b>Figura 39</b> - Resultado das culturas realizadas.....	<b>80</b>
<b>Figura 40</b> - Relação do resultado das culturas realizadas.....	<b>81</b>

## LISTAS DE TABELAS

<b>Tabela 1</b> - Admissões na UTIP segundo o tipo de neoplasias.....	<b>50</b>
<b>Tabela 2</b> - Variáveis quantitativas idade e TI no grupo geral de internações.....	<b>51</b>
<b>Tabela 3</b> - Variáveis qualitativas no grupo geral de internações.....	<b>52</b>
<b>Tabela 4</b> - Causas de admissões na UTIP .....	<b>55</b>
<b>Tabela 5</b> - Idade e TI nos grupos: doenças linfoproliferativas e tumores sólidos.....	<b>56</b>
<b>Tabela 6</b> - Variáveis qualitativas nos grupos: doenças linfoproliferativas e tumores sólidos .....	<b>57</b>
<b>Tabela 7</b> - Óbito e sobrevida nos grupos: doenças linfoproliferativas e tumores sólidos .....	<b>60</b>
<b>Tabela 8</b> - Análise da idade com óbito no grupo geral de internações .....	<b>61</b>
<b>Tabela 9</b> - Análise da idade e TI no grupo de doenças linfoproliferativas com óbito .....	<b>62</b>
<b>Tabela 10</b> - Análise da idade e TI do grupo de tumores sólidos com óbito.....	<b>64</b>
<b>Tabela 11</b> - Análise das variáveis qualitativas com óbito no grupo geral de internações.....	<b>65</b>
<b>Tabela 12</b> - Relação do escore PRISM III com óbito no grupo geral de internações	<b>68</b>
<b>Tabela 13</b> - Relação do escore PRISM III com óbito no grupo de doenças linfoproliferativas .....	<b>69</b>
<b>Tabela 14</b> - Relação do escore PRISM III com óbito no grupo de tumores sólidos .	<b>69</b>
<b>Tabela 15</b> - Análise das variáveis qualitativas do grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com óbito.....	<b>71</b>
<b>Tabela 16</b> - Regressão logística de todos os grupos .....	<b>77</b>
<b>Tabela 17</b> - Regressão logística por grupo de doenças.....	<b>77</b>
<b>Tabela 18</b> - Condutas terapêuticas .....	<b>78</b>
<b>Tabela 19</b> - Frequência do uso de antibióticos .....	<b>78</b>
<b>Tabela 20</b> - Relação de culturas realizadas.....	<b>79</b>

## LISTAS DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

APACHE	<i>Acute physiology and chronic health evaluation</i>
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
DMOS	Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas
EGDT	<i>Early Goal-Directed Therapy</i>
LLA	Leucemia linfoblástica aguda
LOS	<i>Length of stay</i>
MIF	Fator inibitório de migração dos Macrófagos
NUSS	Sistema vital nacional de estatísticas
PAF	Fator de ativação plaquetária
PCT	Procalcitonina
PIRO	<i>Predisposition infection response organ dysfunction</i>
PSI	<i>Physiologic Stability Index</i>
PRISM	<i>Pediatric risk of mortality score</i>
ROC	<i>Receiver Operating Characteristic</i>
SNC	Sistema nervoso central
SRIS	Síndrome de resposta inflamatória sistêmica
TI	Tempo de internação
TMO	Transplante de medula óssea
TNF $\alpha$	Fator de necrose tumoral alfa
UTIs	Unidades de terapia intensiva
UTIPs	Unidades de terapia intensiva pediátrica
VPM	Ventilação pulmonar mecânica invasiva

## SUMÁRIO

<b>INTRODUÇÃO</b> .....	<b>14</b>
<b>2 OBJETIVOS</b> .....	<b>17</b>
2.1 OBJETIVO GERAL .....	17
2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS .....	17
<b>3 REVISÃO DE LITERATURA</b> .....	<b>18</b>
<b>4 CASUÍSTICA E MÉTODOS</b> .....	<b>46</b>
4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	46
4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO .....	47
4.3 COLETA DE DADOS .....	47
4.4 INSTRUMENTO E TÉCNICA DE COLETA DE DADOS .....	48
4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA .....	48
4.6 ASPECTOS ÉTICOS.....	49
<b>5 RESULTADOS</b> .....	<b>50</b>
5.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO .....	50
5.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS.....	50
5.3 ASPECTOS LABORATORIAIS E TERAPÊUTICOS .....	77
<b>6 DISCUSSÃO</b> .....	<b>82</b>
<b>7 CONCLUSÕES</b> .....	<b>88</b>
<b>8 REFERÊNCIAS</b> .....	<b>90</b>
<b>ANEXOS</b> .....	<b>97</b>

## 1 INTRODUÇÃO

Nos últimos anos, observou-se um grande avanço no conhecimento e atendimento de pacientes pediátricos que de alguma maneira, devido ao estado crítico de sua doença, necessitam de tratamento em Unidades de Terapia Intensiva Pediátrica (UTIPs), provocando modificações significativas na evolução e prognóstico destes pacientes. A sobrevivência de crianças com doenças graves, como doenças neoplásicas e cardiopatias congênitas melhorou muito, porém a diminuição da mortalidade veio acompanhada de elevada morbidade (SAPOLNIK, 2002).

As neoplasias são doenças com impacto devastador em termos de morbidade e mortalidade no mundo. Nos últimos 30 anos tem ocorrido uma importante evolução no conhecimento da etiologia destas doenças e melhora na possibilidade de cura, sendo vistas de forma mais otimista (ESCOBAR, 2003).

Estatísticas recentes, nos Estados Unidos, assinalam que 12.400 crianças e adolescentes com idade inferior a 20 anos têm o diagnóstico de câncer a cada ano. Em 2002, 9100 crianças com idade até 15 anos tiveram o diagnóstico de neoplasias (JEMAL *et al.*, 2002; VASILATOU-KOSMIDIS, 2003).

O câncer no Brasil constitui a terceira causa de óbito por doença na faixa etária de 1 a 14 anos, e o número estimado de casos novos por ano é de 7.000 em crianças de 0 a 12 anos e de 11.000 na faixa etária de 0 a 20 anos (BRAGA *et al.*, 2002; WUNSCH, MONCAU, 2002).

O tratamento das neoplasias em pediatria sofreu avanços enormes, principalmente devido às novas drogas quimioterápicas, à radioterapia, aos transplantes de medula óssea e o aperfeiçoamento das técnicas cirúrgicas (ABRAHAM, 2002). No entanto, essas novas terapias aliadas à doença de base, podem levar à imunodepressão tornando os pacientes altamente susceptíveis a infecções que constituem a maior causa de morbidade e mortalidade secundária ao tratamento do câncer (PANCERA *et al.*, 2005). O suporte oferecido por uma UTIP, muitas vezes, é essencial para o adequado manejo destas complicações (ABRAHAM, 2002; HEYING *et al.*, 2001; HALLAHAN *et al.*, 2000; ALEXANDER *et al.*, 2002; HENEY *et al.*, 1992).

Crianças com doenças crônicas, como câncer são muito mais suscetíveis às infecções graves, aumentando a incidência de sepse e choque séptico em pediatria

em até 150% desde a década de 80. Em países desenvolvidos, como Estados Unidos, até 0,5 mortes/1.000 habitantes ocorrem todos os anos decorrentes de quadros sépticos. No Brasil, não há dados estatísticos consolidados sobre a prevalência e mortalidade devido à sepse e choque séptico na faixa etária pediátrica (SAPOLNIK, 2002).

A sepse juntamente com seus desfechos como o choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas, é assunto de interesse dentro da terapia intensiva, uma vez que, além de sua alta incidência e prevalência nas diversas faixas etárias, envolvem aspectos relacionados a uma elevada morbimortalidade, apesar dos avanços adquiridos no conhecimento de sua fisiopatologia (SAPOLNIK, 2002).

Desde o Consenso de 1991, as novas definições e os critérios para o diagnóstico de sepse, mesmo que carecendo de especificidade, especialmente para o paciente pediátrico permitiram que os pesquisadores falassem a mesma linguagem e comparassem os resultados de seus ensaios (BONE *et al.*, 1992).

Em 2001, a Conferência Internacional de Definição da Sepse, congregando um número maior de pesquisadores e peritos de várias partes do mundo, optou por não modificar as definições vigentes e por ampliar a lista de sinais e sintomas da sepse, valorizando assim a experiência clínica dos intensivistas (LEVY *et al.*, 2003). Entretanto, os limites que separam a sepse da sepse grave, e essa do choque séptico não são claramente detectados na prática clínica das Unidades de Terapia Intensiva (UTIs), ou mesmo do ponto de vista conceitual (BONE, 1996; PROULX *et al.*, 1996). A última conferência sobre sepse propôs o desenvolvimento de um sistema de estagiamento para a sepse que venha a caracterizar melhor a síndrome com base nos fatores predisponentes e nas condições pré-mórbidas, na natureza da infecção subjacente, nas características da resposta do hospedeiro e na extensão da disfunção de órgãos, resultante com o sistema PIRO (do inglês P – “predisposition” predisposição; I – “infection” infecção; R – “response” resposta inflamatória; O – “organ disfunction” disfunção de órgãos) (LEVY *et al.*, 2003).

Apesar de toda a polêmica, os conceitos de sepse, sepse grave e choque séptico permanecem úteis na prática clínica. Atualmente, não há evidências consistentes disponíveis para que se altere essa forma de classificação. Acreditamos que as definições da Conferência de Consenso de 1991 são as mais adequadas e, dessa forma, devem ser seguidas na nossa prática diária em Unidades de Terapia Intensiva (MATOS; VICTORINO, 2003).

Embora tenham ocorrido grandes avanços no suporte avançado de vida, permitindo uma maior sobrevivência, é necessário um melhor cuidado para os pacientes com sepse, que requerem uma melhor compreensão dos complexos mecanismos fisiopatológicos, para ocorrer uma redução na morbimortalidade desta síndrome. A interrupção da seqüência, na patogênese, em múltiplos pontos e intervenções mais precoces, é a melhor chance na redução da alta mortalidade atual desta importante entidade clínica (BOCHUD, CALANDRA, 2003).

A presença frequente da sepse nas UTIP, seu tratamento agressivo e sua elevada mortalidade foi o marco que deu início a nosso estudo. Assim, pretendemos, nesta pesquisa, contribuir para um melhor entendimento dos fatores de risco de óbito por sepse em pacientes internados em UTIP com base no diferencial clínico de pacientes que possuem patologias oncológicas, possibilitando uma melhor resolutividade de situações de enorme risco de vida, tendo em vista a escassez de trabalhos de pesquisa desenvolvidos sobre este tema em nossa região.

O presente estudo irá fornecer informações sobre os subsídios quanto à etiologia, diagnóstico e tratamento da sepse e choque séptico em crianças com diferentes tipos de neoplasias.

## 2 OBJETIVOS

### 2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar as características clínicas de crianças e adolescentes portadores de doenças oncológicas linfoproliferativas e tumorações sólidas que foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva Pediátrica Oncológica, apresentando quadro de sepse e choque séptico, através de levantamento do prontuário, no período de dezembro de 2007 a março de 2009.

### 2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Analisar fatores preditivos relacionados com a evolução da sepse e choque séptico para alta ou óbito em pacientes pediátricos com câncer.
- Validar o escore PRISM III para prever a evolução (sobrevida/óbito) de crianças e adolescentes com câncer na UTIP.

### 3 REVISÃO DE LITERATURA

As UTIs integram o ambiente hospitalar e se destinam à assistência de indivíduos criticamente enfermos, onde se concentram recursos humanos qualificados e recursos científico-tecnológicos sofisticados, com a finalidade de possibilitar rapidez, eficiência e racionalização (LIRA, 2002).

Segundo LINO e SILVA (2001), as primeiras UTIs criadas no Brasil datam de 1960 no Hospital do Servidor do Estado do Rio de Janeiro e de 1961 no Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina de São Paulo, tendo-se desenvolvido nas demais regiões a partir de 1970.

Em relação à criança, esta iniciativa, bem mais recente, partiu dos esforços de neonatologistas e cirurgiões pediátricos, particularmente os cardíacos, que sentiram a necessidade de agrupar os pacientes de alto risco, que necessitem de observação e cuidados mais intensivos (LIRA, 2002).

No entanto, pelo curto espaço de tempo desde o surgimento das primeiras UTIPs, permanecem a ser definidos uma série de parâmetros ainda não determinados em relação à criança, constituindo-se em um amplo campo aberto à pesquisa (LIRA, 2002).

Os cuidados da UTIP alcançaram enormes avanços nas últimas décadas. A sobrevivência de crianças com doenças graves, como câncer, cardiopatias congênitas e outras doenças graves melhoraram muito, porém a diminuição da mortalidade veio acompanhada de elevada morbidade (SAPOLNIK, 2002).

Sepse, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos constituem uma das maiores causas de morte nas UTIs, apesar dos recentes avanços tecnológicos. Representam a décima causa mais frequente de morte nos Estados Unidos e, no Brasil, apesar de não termos dados oficiais sobre a prevalência, estima-se que tenham um papel mais importante ainda para a etiologia de morte geral. Um estudo recente realizado nos Estados Unidos revelou que a sepse grave é responsável por mais de 215.000 mortes anuais a partir de uma população total de 750.000 pacientes com taxa média de mortalidade de aproximadamente 29%. Com o envelhecimento da população, a disseminação de procedimentos invasivos, o uso de drogas imunossupressoras para o tratamento de neoplasias, doenças auto-imunes e transplantes, fez com que a incidência da sepse aumentasse

expressivamente nas últimas décadas, e a tendência é que aumente cada vez mais nos próximos anos (SENTALIN, 2003).

Dessa forma, como se trata de uma doença de alta prevalência mundial e com elevada taxa de morbimortalidade, surgiu a necessidade de padronização de critérios diagnósticos com o objetivo de realizar o diagnóstico precoce, de forma a influenciar na melhora da sobrevivência dos pacientes. Até o início da década de 90, havia uma variedade de definições e termos como: septicemia, síndrome séptica ou sepse grave, o que tornava extremamente difícil a padronização diagnóstica. Então em 1991, foi realizada a Conferência de Consenso de Sepse da ACCP/SCCM (American College of Chest Physicians / Society of Critical Care Medicine), cujo objetivo era determinar a padronização de novas definições e termos sobre sepse, para aumentar a precisão e a rapidez do diagnóstico (SENTALIN, 2003).

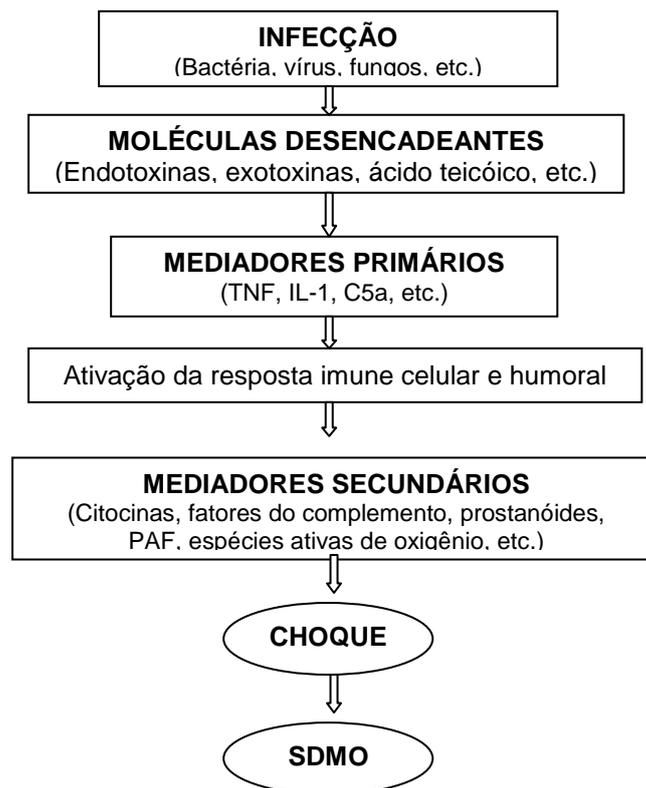
A sepse por definição corresponde a uma resposta inflamatória desordenada em reação a um determinado microorganismo. O organismo possui uma série de mecanismos de defesa que o protegem da invasão de microorganismos, assim a inflamação é uma resposta normal do hospedeiro contra agentes infecciosos. A interação entre agressor e hospedeiro depende de características tanto de um quanto de outro, dando início a um processo inflamatório complexo (CARVALHO *et al.*, 1992; PIRILLO, 1993; SENTALIN, 2003).

Sepse e Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) são caracterizadas pela produção excessiva de mediadores inflamatórios e pela excessiva ativação de células inflamatórias, resultando em uma anarquia metabólica, na qual “o próprio organismo não consegue controlar o que ele próprio criou” (BONE, 1994). Tendo como principal consequência desta resposta inflamatória o comprometimento de vários órgãos e o quadro de choque com evolução para a síndrome da insuficiência de múltiplos órgãos, que é acompanhada de alta mortalidade. Portanto, a terapia farmacológica neste processo deve mimetizar e compensar a defesa natural do organismo, com o objetivo de bloquear a resposta inflamatória tão logo quanto possível (BONE, 1994; PIRILLO, 1993; RÉA NETO, 1996).

Instalada a infecção ou bacteremia, a primeira linha de defesa do hospedeiro é realizada por células fagocitárias (macrófagos, monócitos e granulócitos polimorfonucleares) e pela via alternativa do complemento, agindo de maneira não específica. Logo após, as imunoglobulinas e as células imunocompetentes iniciam

uma resposta imune específica (BONE, 1994; RÉA NETO, 1996; EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE, 1994).

Os componentes da parede bacteriana são os principais ativadores desta resposta no hospedeiro: as endotoxinas dos microorganismos gram-negativos (principalmente o lipídio A) e o ácido teicóico dos microorganismos gram-positivos, desencadeando uma cascata inflamatória, onde inicialmente, são liberados o Fator de Necrose Tumoral alfa ( $TNF\alpha$ ) e a Interleucina-1 (IL-1), que estimulam uma intensa resposta celular, com liberação de mediadores secundários, quimiotaxia e ativação de granulócitos (EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE, 1994; THIJIS *et al.*, 1995). Os mediadores secundários são responsáveis pela reativação das células fagocitárias e da cascata inflamatória, formando um ciclo inflamatório vicioso (BONE, 1994; PIRILLO, 1993).



Fonte: RÉA NETO, A. Fisiopatologia e manifestações clínicas da sepse, 1996.

**Quadro 1** - Patogênese da sepse, evoluindo para choque séptico e síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO).

Em 2001, uma nova Conferência de Consenso ocorreu nos EUA, com o intuito de discutir esses conceitos e adaptá-los aos novos conhecimentos. A recente Conferência Internacional sobre Definição de Sepses, ainda que mantendo as definições propostas pelo consenso anterior, ampliou a lista de possíveis sinais clínicos e laboratoriais da sepse, contemplando inúmeros indicadores de infecção grave na criança. Os pesquisadores e peritos consideraram ser primordial o diagnóstico da sepse à beira do leito como critério para inclusão em pesquisa clínica (LEVY *et al.*, 2003).

Assim, para o clínico ou o intensivista, o diagnóstico da sepse está baseado em um alto índice de suspeita, onde se exige uma minuciosa coleta de informações sobre o estado atual e os antecedentes médicos do paciente, uma boa avaliação clínica, alguns exames laboratoriais, além de um rigoroso acompanhamento clínico do paciente. Frente a uma suspeita de infecção grave, deve ser excluída a possibilidade de se tratar de alguma outra condição inflamatória sistêmica não infecciosa (LEVY *et al.*, 2003).

No entanto, a classificação de 1991 mantém-se até os dias atuais, e está resumida no que se segue:

- **Bacteremia:** presença de bactéria viável no sangue.
- **Infecção:** fenômeno microbiológico caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microorganismos ou invasão de tecidos orgânicos geralmente não habitáveis por eles.
- **Síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS):** resposta inflamatória sistêmica a uma variedade de insultos clínicos graves, manifestados por duas ou mais das condições seguintes: 1) temperatura > 38°C ou < 36°C; 2) FC > 90bpm; 3) FR > 20 rpm ou PaCO<sub>2</sub> < 32 mmHg; e 4) contagem de leucócitos > 12.000/mm<sup>3</sup>, < 4.000/mm<sup>3</sup> ou > 10% de formas imaturas.
- **Sepses:** resposta inflamatória sistêmica à infecção. As manifestações da sepse são as mesmas que as previamente definidas para SRIS em associação com infecção. Pode ser determinada como sendo uma parte da resposta sistêmica direta à presença de um processo infeccioso e representa uma alteração aguda na ausência de outras causas conhecidas para as alterações.
- **Sepses graves:** sepse associada com disfunção de órgãos, hipoperfusão ou hipotensão. Alterações de perfusão e hipotensão podem incluir, dentre outros, acidose láctica, oligúria ou uma alteração aguda do estado mental.

- **Choque séptico:** um estágio da sepse grave, definida como hipotensão sepse-induzida, apesar da ressuscitação fluídica adequada, juntamente com a presença de alterações de perfusão que podem incluir, dentre outros, acidose láctica, oligúria ou alteração aguda do estado mental. Pacientes recebendo agentes inotrópicos e vasopressores podem manter hipotensão por longo tempo, manifestar alterações de hipoperfusão ou disfunção orgânica, e serem considerados como tendo choque séptico.

- **Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS):** presença de função orgânica alterada, em pacientes com doença aguda, tanto que a homeostase não pode ser mantida sem intervenção.

- **Hipotensão sepse-induzida:** PA sistólica < 90 mmHg ou redução de  $\geq 40$  mmHg do limite, na ausência de outras causas de hipotensão.

Estas definições representam estágios de uma mesma doença, refletindo a resposta sistêmica à infecção (BONE *et al.*, 1997; HERNANDEZ *et al.*, 1999; JAFARI *et al.*, 1992; SÁEZ-LLORENS, MCCRACKEN, 1993). Os estágios do processo séptico estão diretamente relacionados com a morbidade e a mortalidade dos pacientes. Demonstrando que há um maior risco para falência de múltiplos órgãos nos grupos classificados como sepse grave e choque séptico (DESPOND *et al.*, 2001; PITTET *et al.*, 1993; RANGEL-FRAUSTO *et al.*, 1995; WILKINSON *et al.*, 1987).

Consensos de sepse posteriores as definições de 1991, trataram do tema e definiram alguns critérios de diagnóstico específicos para a idade pediátrica (GOLDSTEIN *et al.*, 2005).

Na Conferência Internacional de Consenso de Sepse em Pediatria realizada em São Antônio, no Texas em 2002, na qual participaram 20 especialistas procedentes de cinco países, foi aprovado um documento, que posteriormente foi submetido a comentários antes de ser publicado pela Pediatric Section of the Society of Critical Care Medicine, American College of Critical Care Medicine (ACCCM) e Section on Critical Care da American Academy of Pediatrics (GOLDSTEIN *et al.*, 2005).

As variáveis clínicas utilizadas para definir SRIS e disfunção orgânica mudam de forma notória em função da idade. Estabeleceram-se seis grupos de idade, para contemplar a variação fisiológica própria da idade pediátrica e poder correlacionar sinais vitais e dados de laboratório por grupo (GOLDSTEIN *et al.*, 2005).

Certos de que a taquicardia e a taquipnéia são sintomas freqüentes que se apresentam em muitas enfermidades pediátricas, se incorpora a **definição de SRIS** em crianças a necessidade de que alterações na temperatura corporal e/ou leucograma estejam presentes. Assim SRIS em crianças não podem ser diagnosticadas somente pela presença de taquipnéia e taquicardia. Também, se incorpora a bradicardia como uma das variáveis para o diagnóstico de SRIS nos pacientes menores de um ano (GOLDSTEIN *et al.*, 2005).

As crianças com mais de 38°C de temperatura corporal são consideradas classicamente como febris. Neste consenso se adota 38,5°C como a temperatura necessária para considerar febre, já que determina maior especificidade e reflete, também, a prática de muitas UTIPs. A hipotermia indica infecção severa, sobretudo em lactentes (GOLDSTEIN *et al.*, 2005).

As **definições de infecção** e de **seps** não foram modificadas, mas **definição de choque séptico** é a mais problemática. Como as crianças podem manter a pressão arterial apesar de estarem severamente doentes, não é requisito a presença de hipotensão arterial para realizar o diagnóstico de choque séptico como acontece nos adultos. O choque nas crianças pode estar claramente presente antes que apareça a hipotensão arterial (GOLDSTEIN *et al.*, 2005).

Os critérios para **definir disfunção orgânica** pediátrica e os escores para quantificá-la foram também revistos, já que os critérios de adultos que foram aplicados a populações pediátricas tiveram escassa evidência de validação. Os critérios utilizados foram selecionados em função da especificidade, sensibilidade e disponibilidade do teste de laboratório a partir de diferentes sistemas de escores de disfunção orgânica múltipla pediátrica. Os especialistas consideraram que as duas disfunções orgânicas mais importantes são a cardiovascular e a respiratória (GOLDSTEIN *et al.*, 2005).

O consenso determinou que a definição de seps pediátrica devesse estar em continua revisão, porém as definições propostas outorgam um marco uniforme para clínicos e investigadores no tema. Estas definições facilitam o reconhecimento precoce da seps pediátrica, e, como consequência, do tratamento o que pode contribuir na diminuição da mortalidade por esta causa (GOLDSTEIN *et al.*, 2005).

O diagnóstico da seps é o primeiro dos desafios com os quais se depara o clínico ou intensivista, especialmente porque a sua identificação, quando não for suficientemente precoce e que permita alguma intervenção, poderá resultar em

choque, falência orgânica ou até a morte do paciente. O diagnóstico precoce da sepse continua sendo uma tarefa das mais difíceis seja porque as suas primeiras manifestações clínicas podem passar despercebidas, ou porque podem ser confundidas com aquelas de outros processos não infecciosos. Além disso, os indicadores laboratoriais indiretos, usualmente empregados para chegar ao diagnóstico da sepse, individualmente são poucos sensíveis e menos ainda específicos e geralmente os resultados de exames bacteriológicos coletados por ocasião da primeira suspeita não estão imediatamente disponíveis para orientar terapias específicas (CARVALHO, TROTTA, 2003).

Na última década, inúmeros marcadores têm sido sugeridos para o diagnóstico precoce da sepse, dentre os quais está a dosagem sérica de algumas citocinas, de seus respectivos receptores solúveis (receptor do TNF), proteínas de fase aguda (proteína C reativa) e procalcitonina (HERNANDEZ *et al.*, 1999).

Então podemos nos perguntar se existe um mediador central na sepse? Grande parte da atenção tem sido desviada para o TNF $\alpha$ . Porém, ele não é exclusivo da sepse, sendo encontrado em pacientes com outras doenças. No entanto, parece ser o mediador que mais reflete à resposta imune (BONE, 1994; RÉA NETO, 1996).

Como parece não haver um mediador central que explique a origem da sepse, podemos considerar que há uma interação específica entre dois ou mais mediadores que desencadeiam o estímulo inicial. A complexidade desta cascata torna difícil a elucidação exata de quais os efeitos que podem ser atribuídos a cada mediador, pois muitos têm efeitos sinérgicos (BONE, 1994; MOLDAWER, 1994).

Carcillo *et al.* (2006) avaliaram marcadores biomédicos que futuramente podem provar ser mais objetivos e de confiança, do que sinais e sintomas clínicos ou parâmetros fisiológicos, em determinar o início da sepse e em quantificar a resposta à terapia. Entretanto, isoladamente ou em combinação os biomarcadores não mostraram ser ainda suficientemente fortes para cumprir este papel. Estes autores apontam que os marcadores atuais disponíveis para sepse e para infecção em crianças devem ser reavaliados, assim como a possível utilidade futura de novos marcadores sob investigação.

Desde uma perspectiva clínica, um marcador clínico ou biológico rápido e de confiança para o diagnóstico precoce da infecção ou da sepse seria inestimável. A importância do tratamento precoce com antibióticos nos recém nascidos e crianças

com sepse foi demonstrada pelo estudo de tratamento domiciliar da sepse executado na Índia rural por Bang *et al.* (2005). A taxa da mortalidade diminuiu de 16% a 3% no grupo que recebeu a terapia antibiótica (CARCILLO *et al.*, 2006).

Um parâmetro importante para o reconhecimento clínico precoce da infecção e da sepse pode ser demonstrado, por exemplo, em crianças imunocomprometidas e prematuras, onde o sinal mais precoce pode ser hipotermia ou, ocasionalmente, febre. Sendo que o desenvolvimento de sinais sistêmicos anormais nos recém-nascidos e nas crianças pressagia o início da sepse (CARCILLO *et al.*, 2006).

Está claro que existe a necessidade de marcadores bioquímicos mais exatos para o reconhecimento de sepse em crianças. Até hoje, nenhum marcador bioquímico é forte e exato o bastante para servir as exigências clínicas, ou para determinar a resposta terapêutica. Talvez a melhor esperança no futuro dos biomarcadores para infecção e sepse encontra-se em combinar diferentes classificações de biomarcadores atuais, ou no desenvolvimento rápido de um antígeno, reação em cadeia da polimerase (PCR), ou testes de desenvolvimento de perfil proteômico. (CARCILLO *et al.*, 2006).

O desenvolvimento da sepse ou de suas sequelas não depende necessariamente da liberação permanente de endotoxinas na corrente sanguínea, pois muitos mediadores químicos podem iniciar e manter o processo, o que explica porque muitos pacientes sépticos nunca desenvolvem bacteremia (EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE, 1994; PEREIRA JUNIOR *et al.*, 1998; NIEDERMAN *et al.*, 1994).

A quantidade de endotoxinas ou mediadores liberados inicialmente pode não ser necessariamente grande, pois pequenas quantidades de TNF $\alpha$  ou Fator de ativação plaquetária (PAF) podem desencadear sepse, com ativação dos neutrófilos e dano endotelial subsequente (BONE, 1994; PEREIRA JUNIOR *et al.*, 1998). Assim como diferentes mediadores podem também constituir-se em um estímulo inicial em diferentes pacientes, o que poderia explicar o porquê da inexistência de uniformidade no padrão de lesão de um determinado órgão. O TNF $\alpha$  liga-se, preferencialmente, aos rins, pulmões e fígado, enquanto o PAF, frequentemente, contribui para a ulceração do trato gastrointestinal (BONE, 1994).

O planejamento terapêutico na sepse depende da gravidade do momento atual da infecção, onde o paciente poderá ter múltiplos e persistentes sítios de inflamação, cada um num estágio diferente de inflamação (SIBBALD, 1995).

Embora existam critérios para o estabelecimento da sepse e suas variações, as manifestações clínicas podem ser diversas e nem sempre apresentar os sinais clássicos. Elas estão relacionadas com o processo infeccioso primário, o processo inflamatório subjacente e as disfunções orgânicas instaladas ou em instalação (BORGES, 1996; RÉA NETO, 1996). Sendo que os sintomas e sinais decorrentes do insulto infeccioso primário dependem da localização do foco infeccioso inicial (RÉA NETO, 1996).

Diversos microorganismos podem causar sepse ou choque séptico (bactérias, vírus, fungos, protozoários), sendo que as bactérias são os agentes etiológicos mais comuns. Principalmente as bactérias gram-negativas, e as gram-positivas são responsáveis pelos casos remanescentes. Nos pacientes imunodeprimidos, os fungos, bem como as bactérias, podem causar sepse (QUENZER *et al.*, 1994).

Na ativação inflamatória as manifestações clínicas são inespecíficas e incluem a febre ou hipotermia, taquicardia, taquipnéia e alcalose respiratória, leucocitose ou leucopenia com aumento do número de bastonetes, hipermetabolismo sistêmico, consumo elevado de oxigênio, hipoperfusão sistêmica e acidose metabólica, e um estado circulatório hiperdinâmico (BORGES, 1996). A proporção das alterações clínicas pode não se correlacionar com a gravidade da síndrome. No entanto, a hipotermia e a leucopenia podem ser fatores de risco independentes para um prognóstico sombrio (PIRILLO, 1993; SIBBALD, 1995). Ver Quadro 2.

Hipotensão sistêmica, defeitos microcirculatórios regionais, hipoxia tecidual e ativação da cascata inflamatória estão relacionados às lesões de múltiplos órgãos que caracterizam a evolução clínica da sepse até sepse severa (BONE, 1994). As disfunções pulmonares e renais são habitualmente reconhecidas nos estágios iniciais, principalmente por fazerem parte da avaliação clínica rotineira. As disfunções neurológicas, hepáticas e gastrintestinais são, geralmente, reconhecidas do ponto de vista clínico mais tardiamente, mas também já existem no plano bioquímico, desde o início do processo séptico (BONE, 1994; BORGES, 1996; SHOEMAKER, 1995).

<b>Sinais e sintomas clínicos</b>	Febre ou hipotermia
	Taquicardia inexplicada
	Taquipnéia (hipoxemia/hipocapnia)
	Alterações do estado de consciência
	Oligúria
	Acidose metabólica (láctica)
	Intolerância periférica à glicose
	Elevação da uréia e creatinina plasmáticas
	Hipermetabolismo – desnutrição

Fonte: Sibbald, 1995.

**Quadro 2** – Manifestações clínicas iniciais da SRIS e Sepses

O objetivo fundamental do tratamento da sepse é a manutenção de um suporte cardiorrespiratório e metabólico, capaz de permitir que o paciente permaneça vivo até a sua recuperação integral. O controle definitivo do foco infeccioso é imperativo no tratamento, sendo uma prioridade (BORGES, 1996).

Atualmente, vem sendo testadas estratégias para regular a excessiva geração ou ação de mediadores na sepse. É difícil identificar com base nas características clínicas, os tipos de microorganismos gram-negativos ou gram-positivos que estão levando à sepse. Entretanto, certos fatores epidemiológicos e clínicos do paciente aumentam a incidência de certos organismos selecionados (QUENZER *et al.*, 1994).

É imprescindível o uso de antibióticos e prioridade a identificação do causador da infecção com início precoce de antibioticoterapia adequada. Uma antibioticoterapia inicial, inadequada, na sepse, encontra-se associada a um risco de morte aumentado em até cinco vezes. Como também, a antibioticoterapia indiscriminada é responsável pelo surgimento crescente de bactérias multiresistentes e infecções fúngicas (AKAMINE *et al.*, 1994). Na maioria das vezes, a escolha do(s) antibiótico(s) é empírica, recorrendo-se a dados clínicos, epidemiológicos e laboratoriais (QUENZER *et al.*, 1994).

Na reposição volêmica o déficit de volume deve ser considerado. O objetivo imediato da reposição do volume é o aumento da perfusão tecidual que deve ser prioritário, rápido e agressivo. O volume aumentará a pré-carga e o débito cardíaco, elevando a oferta de oxigênio (NUNES, 1996).

Pode ser utilizado coloide associado com cristalóide, na tentativa de encontrar uma pressão capilar pulmonar entre 15 e 18 mmHg. Embora ainda não haja uma clara evidência de que os colóides sejam significativamente superiores aos cristalóides, na reposição volêmica do paciente séptico, deve ser evitada uma grande diminuição da pressão coloidosmótica (a quantidade de cristalóides necessária pode ser duas a cinco vezes maiores que o volume de colóides) (AKAMINE *et al.*, 1994).

Transfusão sanguínea pode ser necessária para aumentar a pré-carga cardíaca e elevar o conteúdo arterial de oxigênio, porém não há um consenso sobre o seu papel no tratamento de suporte. A hemoglobina deve ser mantida em torno de 10 g% (AKAMINE *et al.*, 1994).

Drogas vasoativas devem ser usadas em pacientes sépticos, nos quais a reposição volêmica não foi suficiente para restaurar a pressão de perfusão a níveis consistentes com uma adequada função renal e cerebral. O prazo máximo de tempo, aguardando por um efeito pressórico pela infusão de volume, é de trinta minutos. Após esse tempo, deve ser iniciada a infusão de drogas vasoativas, procurando-se atingir uma pressão arterial sistólica de 90 mmHg, em até sessenta minutos. A droga de eleição continua sendo a dopamina (NUNES, 1996).

É importante também um suporte nutricional adequado, pois os pacientes com SRIS, de origem séptica ou não, cursam com quadro hipermetabólico, grande perda de massa muscular magra corpórea, desproporcional ao período de jejum, com um balanço nitrogenado, acentuadamente negativo (CAMPOS *et al.*, 1996). O suporte nutricional é fundamental no tratamento deste estado de hipermetabolismo, sendo que a via de administração e sua composição de nutrientes, devem ser analisadas individualmente (FROST *et al.*, 1997). Seu objetivo é preservar a massa corporal ou minimizar sua perda e produzir um impacto positivo na economia de nitrogênio (CAMPOS *et al.*, 1996). Priorizando a nutrição enteral, embora muitos dos pacientes, por impossibilidade parcial ou temporária de acesso e absorção enteral dos nutrientes, devem ser nutridos exclusivamente ou complementados por nutrição parenteral (GRIFFITHS *et al.*, 1997).

Conhecendo a fisiopatologia do choque séptico, uma abordagem direta sobre a endotoxina ou sobre os mediadores da sepse e os efeitos do óxido nítrico parecem consensuais. A questão básica é como bloquear ou interromper estas ações. Embora o uso de corticoides tenha reduzido a mortalidade em modelos

animais de choque séptico, os estudos clínicos têm demonstrado, convincentemente, que os corticoides não melhoram a sobrevivência em humanos (FROST *et al.*, 1997; LOWRY, 1994; SIMONS *et al.*, 1994).

A utilização de anticorpos monoclonais e policlonais antiendotoxinas em estudos clínicos de pacientes com sepse mostraram uma redução da mortalidade e da incidência de insuficiências orgânicas em alguns subgrupos de pacientes, evidenciando que a endotoxina é importante na patogênese do choque e no desenvolvimento de insuficiência orgânica (LOWRY, 1994; SUFFREDINI, 1994). Entretanto, os pacientes nos quais a terapia foi efetiva, não podem ser identificados precocemente no curso da infecção, quando a terapia deve ser iniciada, além do fato de que outras características dos pacientes beneficiados pelo tratamento variaram nos diferentes estudos (BONE, 1991; SIMONS *et al.*, 1994; SUFFREDINI, 1994).

Aparentemente o uso de anticorpos anticitocinas é eficaz tanto em casos de sepse por microorganismos gram-negativos ou gram-positivos (EIDELMAN *et al.*, 1995; SIMONS *et al.*, 1994). Em estudos clínicos com anticorpos monoclonais do fator de necrose tumoral, além de antagonistas do receptor de interleucina-1 e receptores solúveis (inativos) do fator de necrose tumoral, os resultados foram decepcionantes (LOWRY, 1994; SUFFREDINI, 1994).

Assim é preciso muita cautela no uso dos inibidores de mediadores do choque séptico, pois os mecanismos patogênicos são muito complexos e interdependentes, sendo que, muitos deles representam uma resposta compensatória do organismo ao quadro séptico, tendo efeitos benéficos (SUFFREDINI, 1994).

Irazuza *et al.* (2007) realizaram uma revisão bibliográfica da literatura médica relacionada ao diagnóstico e cuidados do choque séptico e cuidados sequenciais em crianças, usando a base de dados Medline. Os artigos foram selecionados de acordo com sua relevância e de acordo com a opinião dos autores, demonstrando que o resultado da sepse e choque séptico é dependente do reconhecimento precoce e implementação de terapias sensíveis ao tempo direcionadas ao objetivo. Isso inclui um fluido agressivo rápido ressuscitador seguido por uma farmacoterapia bem desenvolvida. Os objetivos da ressuscitação são a restauração da microcirculação e a melhor perfusão do tecido. Os marcadores clínicos e laboratoriais são necessários para determinar um tratamento adequado. A farmacocinética alterada e respostas farmacodinâmicas detectam que agentes

vasoativos podem ser ajustados para atingir objetivos predeterminados. Na reanimação inicial com soluções isotônicas, tanto infusão colóide, como cristalóide podem ser usadas. Contudo se: (a) pressão do pulso elevada, baixa pressão sanguínea, ou pulsação irregular presentes, a norepinefrina pode ser considerada; (b) carga capilar prolongada, pulso fraco, pressão do pulso insuficiente, normotensão, a dopamina, epinefrina, ou dobutamina podem ser consideradas. Além disso, terapia adjunta com dose estresse de corticosteroide é indicada em algumas populações. Concluindo que a hemodinâmica do choque séptico é um processo mutativo que requer uma frequente avaliação e ajustes terapêuticos.

Marzena Zielinska *et al.* (2005) avaliaram o tratamento da sepse severa em crianças com proteína C reativa humana recombinante (rhAPC) que é recomendada em pacientes adultos com choque séptico e elevado-risco de morte, publicando somente os dados limitados sobre a eficácia e a segurança desta droga entre pacientes pediátricos. A decisão de incluir o rhAPC no tratamento da sepse severa nas crianças deve respeitar a possibilidade de complicações e o início dos primeiros sintomas do choque séptico. Quatro exemplos de crianças admitidas na UTIP por causa de choque séptico, tratadas com a proteína C reativada humana recombinante, foram apresentados. Em todas as crianças, o tratamento padrão da sepse severa foi usado. Três pacientes sobreviveram, um morreu. A época do início da infusão da rhAPC variou entre 5 e 72 horas dos primeiros sintomas da sepse. A criança que foi admitida na UTIP tardiamente, não sobreviveu. Demonstrando que o início precoce da infusão do rhAPC parece ser crucial para o bom prognóstico na sepse severa em pacientes pediátricos.

Otero *et al.* (2006) realizaram um estudo utilizando tratamento precoce guiado por metas (Early Goal Directed Therapy – EGDT) para mudar os paradigmas no tratamento inicial dos pacientes com sepse grave e choque séptico. Desde a publicação do estudo original do EGDT, muitas considerações têm sido feitas a respeito da patogênese da sepse, com controvérsias sobre o algoritmo de tratamento, efeitos sobre morbimortalidade, assim como sua implantação.

As alterações hemodinâmicas da sepse acarretam um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio pelos tecidos, assim como consequente hipóxia tissular global e choque, que podem ser avaliados pela saturação venosa central de oxigênio (ScvO<sub>2</sub>) e dosagem sérica de lactato. Esses parâmetros podem estar alterados mesmo quando os sinais vitais estão normais e, se essa fase não é

reconhecida ou se o tratamento ocorre tardiamente, há aumento na morbimortalidade dos pacientes. Portanto, a ScvO<sub>2</sub> e o lactato podem ser utilizados para monitorar o balanço entre a oferta e o consumo de oxigênio e para quantificar o grau da hipóxia tissular (OTERO *et al.*, 2006).

Diferentemente dos outros estudos que não encontraram diferença na mortalidade com a otimização hemodinâmica, o EGDT foi realizado na pré-internação da UTI ou na sala de emergência e, portanto, o elemento chave do tratamento foi o tempo (primeiras seis horas), tanto para o diagnóstico quanto para a avaliação da terapêutica e o prognóstico (OTERO *et al.*, 2006).

Embora o EGDT seja considerado, por alguns autores, como uma estratégia com uso liberal de fluidos, o grupo com esta terapêutica recebeu mais volume de concentrado de hemácias durante as primeiras seis horas de tratamento, não havendo diferença na quantidade de volume durante as primeiras 72 horas após a sepse. Portanto, a quantidade de volume administrado é apenas uma questão de tempo. Nos pacientes tratados com EGDT houve menor uso cumulativo de vasopressores; embora haja controvérsias quanto ao uso de inotrópicos, seu uso foi benéfico desde que utilizados em doses menores e após adequação da volemia. A hipotensão após uso de dobutamina pode ser sinal de hipovolemia não reconhecida (OTERO *et al.*, 2006).

Em relação às novas descobertas referentes ao EGDT, observa-se o uso da dosagem de peptídeo natriurético cerebral (BNP) para avaliação de disfunção cardíaca. No EGDT, pacientes cuja dosagem de BNP era maior que 230 pg/ml tinham menor frequência cardíaca, pressão venosa central e nível sérico de lactato aumentados e maior gravidade de insuficiência renal quando comparados com os pacientes com baixos níveis de BNP (OTERO *et al.*, 2006).

Uma das explicações para o fato de os pacientes tratados com EGDT utilizarem menos ventilação mecânica, a despeito do uso liberal de fluidos, seria a redução dos níveis de interleucina 8 (IL-8), que tem associação com lesão pulmonar aguda (OTERO *et al.*, 2006).

Vários trabalhos mostram que, após a implementação do EGDT nos hospitais, houve redução na mortalidade, além de diminuição nos custos hospitalares dos pacientes com sepse grave e choque séptico (OTERO *et al.*, 2006).

Embora o estudo tenha sido realizado em adultos, a sepse grave e o choque séptico são algumas das principais causas de morbimortalidade em pediatria, com

fisiopatologia e tratamentos semelhantes (OTERO *et al.*, 2006).

Fang *et al.* (2008) estudaram o uso de soluções cristaloides hipertônicas, incluindo cloreto de sódio e bicarbonato, para tratamento de sepse severa que tem sido muito discutido em investigações prévias, investigando os efeitos das três soluções cristaloides na reanimação de 94 pacientes, com sepse severa e hipotensão, divididos em três grupos. Os pacientes receberam seguidas injeções em menos de 15 min. no início do tratamento de solução salina normal; de cloreto de sódio; e de bicarbonato de sódio. A potência cardíaca (CO), pressão sistólica do sangue, média da pressão arterial (MAP), temperatura do corpo, taxa cardíaca, taxa respiratória, gases de sangue foram mensurados, comprovando que não existe nenhuma diferença entre as três soluções na avaliação clínica e nenhuma diferença significativa foi observada na taxa de mortalidade depois de 28 dias, concluindo que todas as três soluções podem ser usadas por carga de volume inicial em sepse severa, no entanto o bicarbonato de sódio confere um benefício limitado.

Fioretto *et al.* (2007) estudaram o comportamento da procalcitonina e verificaram se esta é capaz de diferenciar crianças com quadros sépticos. Crianças de 28 dias a 14 anos de idade, admitidas na UTIP da Universidade do Estado de São Paulo (UNESP) com sepse ou choque séptico, foram incluídas prospectivamente. Dois grupos foram constituídos: grupo da sepse (GS; n=47) e grupo do choque séptico (GCS; n=43), demonstrando ao final do estudo que a procalcitonina permite diferenciar sepse de choque séptico, podendo auxiliar no diagnóstico de quadros sépticos em crianças e estar relacionada com a gravidade dos pacientes.

Mutlu *et al.* (2004) estudaram o papel da vasopressina no tratamento do choque séptico que é um potente vasopressor e pode melhorar a perfusão de órgãos durante o choque séptico. O fundamento para o uso de vasopressina é a relativa deficiência dos níveis de plasma e hipersensibilidade aos efeitos do vasopressor durante o choque séptico. Crescentes evidências sugerem que baixas doses (<0.04 U/min) de vasopressor são seguras e efetivas para o tratamento do choque vasodilatador. Embora isso tenha sido usado com mais frequência, não existe nenhum estudo clínico indicando a vasopressina como agente de primeira linha comumente usado como vasopressor. Contudo, vasopressina causa contração das células sanguíneas da artéria através do caminho do receptor, assim sendo representa um coadjuvante interessante para o tratamento do choque séptico,

especialmente quando catecolaminas não são efetivas.

Emonts *et al.* (2007) analisaram o fator inibitório de migração dos macrófagos (MIF), como mediador da imunidade inata da sepse experimental, como novo atrativo para o tratamento da sepse. As concentrações circulantes de MIF foram medidas em 2 grupos experimentais clínicos de 145 pacientes pediátricos e adultos, que tiveram sepse severa ou choque séptico causados predominantemente pela infecção por *Neisseria meningitidis* ou outras bactérias gram-negativas. Estes autores estudaram a dinâmica do MIF durante a sepse, analisando a interação entre MIF e outros mediadores da sepse ou hormônios de estresse (hormônio adrenocorticotrófico e cortisol), e determinaram se o MIF está associado com o resultado dos pacientes.

A elevada concentração circulante de MIF observada em 96% das crianças e dos adultos que tiveram sepse severa ou choque séptico permaneceu elevada por vários dias. Os níveis de MIF foram correlacionados com contagens da sepse severa, presença de choque, coagulação intravascular disseminada, oligúria, pH sanguíneo, e os níveis do lactato e das citocinas. Altos níveis de MIF foram associados com um resultado de mortalidade precoce. Além disso, na sepse meningocócica, as concentrações de MIF foram positivamente correlacionadas com os níveis de hormônio adrenocorticotrófico e negativamente correlacionadas com níveis de cortisol, sugerindo uma inapropriada resposta adrenal para a sepse. O que sugere que MIF é marcadamente e persistentemente um importante regulador em crianças e adultos com sepse por gram-negativos e é associado com os parâmetros da severidade da doença (EMONTS *et al.*, 2007).

Bassi *et al.* (2006) realizaram uma revisão da relação da terapia com drogas vasoativas durante o choque e discutiram suas interações com o metabolismo e o sistema imune. Baseado nos diferentes perfis farmacodinâmicos, drogas vasoativas têm sido divididas tradicionalmente em inotrópicas, incluindo principalmente catecolaminas como epinefrina, dopamina, e dobutamina, e vasopressores como fenilefrina e vasopressina. De acordo com este estudo, essa subdivisão pode ser enganadora, pois catecolaminas muitas vezes revelam propriedades de ambas as categorias.

As catecolaminas são fundamentais no tratamento dos problemas circulatórios; entretanto, os clínicos devem focalizar sua atenção não somente aos efeitos hemodinâmicos, mas também em usar o mais racionalmente possível

considerando as consequências metabólicas, endocrinológicas, e imunológicas na administração de catecolaminas. Olhando estratégias alternativas para catecolaminas no tratamento do choque, as evidências de seus efeitos benéficos em falhas hemodinâmicas da vasopressina durante o choque séptico estão presentes. Não obstante, não há nenhum dado que demonstre a superioridade da vasopressina em relação às catecolaminas nos termos da mortalidade e da morbidade, e nenhuma conclusão definitiva pode ser extraída com respeito aos efeitos prejudiciais, potenciais da vasopressina na circulação esplâncnica. Além disso, as consequências metabólicas e imunológicas da vasopressina permanecem em aberto. Atualmente, o uso da vasopressina é recomendado somente em protocolos clínicos de investigação (BASSI *et al.*, 2006).

Fioretto *et al.* (2008) examinaram o comportamento da interleucina-6 (IL-6) e procalcitonina (PCT), e verificaram se elas podem ser usadas para diferenciar crianças em condições de sepse. Crianças com sepse e idade entre 28 dias e 14 anos, prospectivamente foram divididas em grupos de sepse (SG; n=47) e choque séptico (SSG; n=43). A IL-6 e a PCT foram mensuradas na admissão e 12 horas depois. Os resultados da PCT foram classificados como: 0.5 ng/ml = incomum a sepse;  $\geq 0.5$  a  $< 2$  = possível sepse;  $\geq 2$  a  $< 10$  = inflamação sistêmica;  $> 10$  = choque séptico, noventa crianças foram incluídas. Na admissão a frequência de SSG foi maior com alto nível de PCT comparado com SG. Resultados similares foram observados 12h depois. O Pediatric Risk of Mortality Score (PRISM) foi significativamente maior para pacientes do grupo SSG com alto nível de PCT do que o grupo SG. Já com relação aos níveis de IL-6 na admissão foram maiores no SSG, mas não estatisticamente diferente nas 12h depois. Os níveis de IL-6 foram positivamente correlacionados com o escore do PRISM em pacientes admitidos no grupo SSG. A PCT e a IL-6 parecem auxiliar no manejo da sepse pediátrica, no valor diagnóstico na admissão, e estão relacionados com a severidade da doença.

É importante afirmar que, apesar dos avanços tecnológicos, diagnósticos e terapêuticos dos últimos anos, pouco progresso foi conseguido em relação à mudança de mortalidade na sepse. Principalmente devido à complexidade das relações agressor-hospedeiro, que não podem ser reguladas, e cuja modulação depende muito mais da resposta do hospedeiro do que da intervenção terapêutica. Algumas estratégias certamente são benéficas, como o reconhecimento precoce da sepse, uma intervenção inicial agressiva contra os distúrbios hemodinâmicos e o

manejo racional dos antimicrobianos. Qualquer avanço no entendimento dessas três estratégias certamente aumentará as chances prognósticas, porém não se espera que sejam de grande magnitude. A combinação de terapias imunomoduladoras parece ser o futuro da pesquisa nessa área. O uso de corticóide, em pacientes com insuficiência adrenal ou não, está ressurgindo como uma estratégia promissora. Da mesma forma, a drotrecogina- $\alpha$  parece ter sido a única substância que demonstrou impacto na mortalidade, ainda que de forma não excepcional. No entanto, recomendamos cautela com o entusiasmo inicial com relação à drotrecogina, considerando que desde a publicação do ensaio original, não houve reprodução da pesquisa em outro cenário. Em função das particularidades da criança, da escassez de estudos e da complexidade da sepse nesse grupo etário, os pediatras devem estar atentos às novas descobertas nessa área (CARVALHO, TROTTA, 2003).

Diversos *protocolos* nos últimos 10 anos têm tentado fornecer diretrizes seguras e consolidadas para o diagnóstico e tratamento dos pacientes oncológicos pediátricos com neutropenia febril, infecção, sepse, choque séptico e disfunção de órgãos e sistemas (NUNES, 1996; QUENZER *et al.*, 1994). A importância justifica-se, pois essas afecções constituem a principal causa de mortalidade em crianças com câncer e o principal motivo de indicação de terapia intensiva, tanto nas que se curam como nas que falecem da doença oncológica (TAMBURRO, 2005).

As abordagens da maioria dos protocolos geralmente focam-se em pacientes adultos e não se detêm em questões que envolvem de maneira peculiar a população pediátrica (BONE, 1994; PIRILLO, 1993).

Desta forma, para que seja segura, a abordagem clínica da neutropenia febril, da infecção e da sepse em oncologia pediátrica deve levar em consideração questões específicas que envolvem esta população (BONE, 1994).

A principal complicação no paciente oncológico é de natureza infecciosa, estando o risco de infecção principalmente relacionado com a intensidade e duração da imunossupressão consequente a quimioterapia. Pacientes oncológicos são particularmente vulneráveis a complicações infecciosas. A identificação e o tratamento precoce são fundamentais para a melhora da sobrevida desses pacientes (SEGAL *et al.*, 2001).

Nos Estados Unidos da América as estatísticas de morte de crianças entre 01 e 14 anos decorrentes de neoplasias em 1999 ocupam o segundo lugar, índice superado somente pelos acidentes por lesões não intencionais, que constituem a

primeira causa de óbito na infância e adolescência (JEMAL *et al.*, 2002).

O Câncer é a 4<sup>o</sup> causa mais comum de mortalidade (após ferimentos, homicídios, e o suicídio involuntário) entre as pessoas com idade entre 1-19 anos nos Estados Unidos. O CDC (Centers for Disease Control and Prevention) analisou taxas de mortalidade por câncer entre as crianças (definidas como 0-14 anos) e adolescentes (definidos como 15-19 anos) para o período de 1990--2004 pelo sexo, grupo de idade, raça e etnia, nos ESTADOS UNIDOS usando os dados mais recentes disponíveis do Sistema Vital Nacional de Estatísticas (NVSS). O relatório dessa análise, indica que a taxa de morte total por câncer na infância diminuiu significativamente durante 1990--2004 entre ambos os sexos, e os dois grupos de idade, todas as raças (exceto os Indianos/nativos americanos de Alaska), Hispânicos, não-Hispânicos, em todas as regiões dos ESTADOS UNIDOS (SEGAL *et al.*, 2001).

O NVSS coletou dados de mortalidade de todos os 50 estados, mortes relatadas entre crianças e adolescentes durante 1990--2004 foram incluídos nesta análise. As taxas e as tendências de mortalidade foram calculadas para todos os tipos de câncer (SEGAL *et al.*, 2001).

Um total de 34.500 mortes por câncer na infância foi relatado nos Estados Unidos durante 1990--2004. Um total de 2.223 mortes por câncer ocorreu em 2004; entre os quais, as leucemias eram o diagnóstico mais comum (25.5%), seguidos por tumores cerebrais e por outras neoplasias do sistema nervoso (25.0%). De 1990 a 2004, as taxas de mortalidade declinaram significativamente para leucemias (3.0% por ano), para os tumores do cérebro e outras neoplasias do sistema nervoso (1.0% por ano), e para todos os tipos de câncer restantes combinados (1.3% por ano) (SEGAL *et al.*, 2001).

Para todos os tipos de câncer durante 1990-2004, meninos tiveram taxa de mortalidade significativamente mais elevada do que as meninas; os adolescentes tiveram uma taxa de mortalidade significativamente mais elevada do que as crianças, respectivamente. As taxas de mortalidade diminuíram similarmente para o sexo, grupo de idade, e raça; as diminuições variaram de 1.5% a 2.0% por ano durante 1990-2004 (SEGAL *et al.*, 2001).

Jun Li *et al.* (2008), descreveram as taxas da mortalidade e tendência do câncer na população infantil no período de 37 anos no Japão e em outros países desenvolvidos. Para todas as combinações de câncer, a taxa da mortalidade durante

2000-2006 era 2.20 para 100.000 da população de meninos e 1.89 de meninas. A mortalidade para todas as combinações de câncer diminuiu desde 1970 no Japão. Uma tendência estável foi observada em cinco anos recentes para meninas. Para a leucemia, uma tendência declinável foi observada no período inteiro para meninas e em 1976-2006 para meninos. As taxas da mortalidade para tumores do sistema nervoso central da infância permaneceram estáveis em um nível baixo durante 1980-2006 para meninos.

No Brasil os óbitos por câncer entre 01 e 18 anos, para o período de 2001 - 2005 figuram entre as dez primeiras causas de morte. No país, o óbito por neoplasia correspondeu, na faixa etária de 1 a 18 anos, a quarta e quinta causas de morte para o sexo masculino e feminino, respectivamente. Destaca-se que a partir dos cinco anos de idade, excetuando-se as causas externas e mal definidas, os óbitos por câncer correspondem à primeira causa de morte (BRASIL, 2007).

Para as regiões norte e nordeste, as neoplasias ocuparam a quinta causa de óbito para ambos os sexos, na faixa etária de 1 a 18 anos. A partir dos cinco anos, na região nordeste, os óbitos por câncer corresponderam à terceira causa de morte, entretanto, para a faixa etária de 15-18 no sexo feminino, ocupou a quarta posição. Na região centro-oeste, as neoplasias foram a segunda causa de morte mais frequente para o sexo masculino e a terceira para o sexo feminino, enquanto ocuparam a segunda posição para ambos os sexos nas regiões sudeste e sul (BRASIL, 2007).

Foi observado um discreto declínio nas taxas de mortalidade, por todos os tipos de câncer no Brasil, entre os anos de 1979 e 2005 (BRASIL, 2007).

As análises por regiões apresentaram perfis bem distintos. As regiões norte e nordeste apresentaram um aumento significativo nas taxas de mortalidade e as regiões centro-oeste, sudeste e sul, declínio. Para estas duas últimas, as reduções nas taxas de mortalidade foram significativas, o que pode explicar parte do discreto decréscimo no Brasil como um todo. Vale ressaltar que a partir de 2000 houve melhoria expressiva na qualidade das informações coletadas nas regiões norte e nordeste, onde parte dos óbitos de causas mal definidas podem ter sido classificadas como câncer (BRASIL, 2007).

A leucemia é a neoplasia mais comum em crianças até os 15 anos de idade e, em 1960, era considerada uma doença incurável. Atualmente, a sobrevivência excede os 80% após cinco anos, elevando-se dramaticamente nas últimas quatro décadas

(PASTORE *et al.*, 2001).

Segundo Petrilli *et al.* (1997) no Brasil, um estudo recente mostrou que 70% das crianças com diagnóstico de leucemia linfoblástica aguda (LLA) estão vivas e fora de tratamento com o uso de protocolos terapêuticos específicos.

O estudo de Ribeiro (2007) no Brasil demonstrou uma tendência decrescente na mortalidade para o período entre 1980 e 2002. Segundo o índice de exclusão social (SEI) descrito pelo autor, essa redução foi maior nos estados mais desenvolvidos. Houve um decréscimo da mortalidade em ambos os sexos no Distrito Federal e nos estados do Espírito Santo, Goiás, Minas Gerais, Paraná, Rio Grande do Sul e São Paulo. Observou-se um aumento da mortalidade nos estados de Alagoas, Ceará, Maranhão, Piauí, Amazonas e Rio Grande do Norte. Houve, ainda, uma correlação significativa entre o SEI e as taxas de mortalidade, pois a mortalidade diminuiu mais nos estados com melhores condições socioeconômicas.

Para Poplack e Reaman (1988), as leucemias são relatadas como um verdadeiro sucesso histórico da medicina moderna, em razão dos avanços no tratamento da quimioterapia combinada e profilaxia do sistema nervoso central (SNC), da informação adicional proporcionada pela citogenética, da imunofenotipagem, do conhecimento do genoma, das características moleculares da doença, assim como a estratificação em grupos de risco e detecção de doença residual mínima.

Em pacientes com tumores sólidos, a sobrevida livre de doença depende da erradicação local e sistemática da doença. A terapêutica atual inclui a cirurgia com margens amplas de ressecção, radioterapia e quimioterapia. A cirurgia e a radioterapia locais são utilizadas no controle local do tumor e a quimioterapia coadjuvante é aplicada como abordagem das micrometástases. Esta estratégia de tratamento tem modificado a sobrevida após cinco anos do diagnóstico da doença (BERG *et al.*, 1991).

Os mais frequentes tumores sólidos na faixa etária pediátrica são representados por tumores do Sistema nervoso central (SNC). Nos países desenvolvidos, estima-se que cerca de 8% a 15% das neoplasias pediátricas são representadas por tumores do SNC representam o segundo grupo de diagnóstico mais comum na infância, contribuindo com cerca de 19% a 27% das neoplasias. Nos países em desenvolvimento constituem o terceiro mais incidente (LITTLE, 1999 (RIES *et al.*, 1999).

As taxas de mortalidade para tumores cerebrais no Brasil foram analisadas por Monteiro e Koifman (2003), quando observaram um acréscimo de 2,24/100.000 habitantes para 3,35/100.000 habitantes, correspondendo a um aumento de 50% no período estudado (1980-1998). Essas taxas foram mais elevadas na infância que na adolescência, aumentando posteriormente com a idade e alcançando níveis altos nos mais idosos. Os autores sugerem que este crescimento pode ser explicado parcialmente pela maior disponibilidade de acesso aos cuidados com a saúde, em particular aos meios de diagnóstico por imagem.

Com a contínua mudança do prognóstico dos portadores de doenças oncológicas, antes considerados sem possibilidade de cura ou sobrevida, e com a grande possibilidade de cura em algumas doenças como as leucemias, linfomas e alguns tumores sólidos, ocorreram alterações na indicação da internação destas crianças na UTIP e aumentou a responsabilidade do reconhecimento precoce das complicações e tratamento agressivo nestas unidades (EWIG *et al.*, 1998; LLOYD-THOMAS *et al.*, 1986; TURNBULL *et al.*, 1976).

Mendes *et al.* (2007) em sua avaliação de 206 admissões em UTIP por um período de 9 anos, demonstrou uma mortalidade de 29%, sendo que, nos pacientes com choque séptico, em uso de ventilação mecânica e drogas vasoativas, a taxa de sobrevida foi de 54%. Nos pacientes em choque séptico, a mortalidade foi de 43%, e na disfunção de órgãos, as taxas foram de 36%, 66% e 83% para a presença de dois, três ou quatro órgãos em disfunção, respectivamente. A mortalidade foi significativamente maior nos pacientes de transplante de medula óssea (46%). No segmento de 3,5 anos, 45% das crianças estavam livres de doença oncológica, sem seqüelas neurológicas, 2% com persistência do câncer e 4% sem doença, porém com seqüela clínica. Os autores argumentam que os resultados positivos resultaram de uma melhor integração entre oncologistas e intensivistas, com indicação precoce de suporte avançado antes do estabelecimento das diferentes disfunções orgânicas. Recentemente, Fiser, *et al.* (2005) estudaram 446 admissões de crianças oncológicas em uma UTIP por um período de 13 anos (1990-2002). A taxa geral de mortalidade foi de 17%, sendo de 30% nas crianças em transplante de medula óssea e 12% nos demais pacientes. Nas 106 admissões em que foram utilizadas ventilação mecânica e drogas vasoativas, a mortalidade foi de 64%; nestes pacientes, a sobrevida após 6 meses foi de 71%. A mortalidade foi mais elevada nos pacientes com hemocultura positiva para fungos, transplantados de medula óssea,

utilização de múltiplos inotrópicos e escore de gravidade PRISM.

Pound *et al.* (2008) em uma revisão de todos os pacientes oncológicos admitidos numa UTIP em um hospital infantil de cuidados especiais, nos últimos 11 anos apresentando diagnóstico de choque séptico que tinham idade e gênero similares com pacientes não oncológicos também admitidos na UTIP com choque séptico durante o mesmo período, compararam as taxas de morbidade e mortalidade e os fatores de risco dos resultados examinados. Os gráficos de 69 pacientes oncológicos e 69 pacientes em controle foram analisados e a taxa de mortalidade na UTIP mostrou não ter diferença significativa entre os dois grupos (15.9% no grupo oncológico, contra 11.6% no grupo controle). A disfunção dos órgãos foi maior no grupo oncológico, embora a estada na UTIP seja mais curta. Não houve diferença em dias de uso de ventilação e vasopressor. Nesta revisão não houve diferença significativa entre os pacientes oncológicos sobreviventes que foram admitidos na UTIP e os pacientes em controle, o que foi significativamente mais alto em estudos anteriores. Um acompanhamento agressivo dessas crianças tornou mais favorável seu prognóstico.

Butt *et al.* (1998) observaram que determinadas condições nas crianças com doença hematológica maligna que precisaram de cuidados intensivos são associadas com uma taxa da mortalidade de aproximadamente 75%. Estes incluem o seguinte: choque séptico, pneumonia intersticial, encefalopatia devido à sepse ou hemorragia. Nas crianças com estas circunstâncias de doença, a terapia deveria ser melhorada porque neste estágio, os pacientes não se beneficiaram da admissão na UTIP.

Heying *et al.* (2001) analisaram 48 crianças admitidas na UTIP para avaliar a eficácia da medicina intensiva no cuidado de pacientes oncológicos pediátricos recentemente diagnosticados e nos pacientes sob tratamento oncológico progressivo. Foram divididos em dois grupos: no grupo A, crianças no momento do diagnóstico oncológico e, no grupo B, crianças em tratamento quimioterápico com protocolo específico. A causa mais frequente de admissão foi à insuficiência respiratória aguda (IRA), seguida de lise tumoral e insuficiência cardiovascular. O tempo de permanência foi de seis dias no grupo A e cinco dias no grupo B: 92% do grupo A sobreviveram, e 66% do grupo B. Concluindo que o diagnóstico do câncer não exclui o benefício potencial do cuidado de medicina intensiva nestas crianças, embora as complicações severas possam afetar o prognóstico.

Abraham (2002) analisando prontuários de 94 crianças admitidas na UTIP, entre janeiro de 1989 e janeiro de 1999 com idade média de 7,3 anos (variação, 2-21), incluindo doenças hematológicas malignas 45 (48%), tumores sólidos extra cranianos 21 (22%), e tumores intracranianos 28 (30%). Verificaram que em 30 dias a taxa de sobrevivência foi de 66%. A mortalidade foi maior entre as crianças admitidas por insuficiência respiratória (40%). Elevada taxa de mortalidade também foi encontrada para aqueles com colapso circulatório (33,3%) e a deterioração neurológica (31%). O escore do risco de mortalidade pediátrico na admissão (PRISM), entre os sobreviventes foi de  $6,6 \pm 1,3$ , comparados com  $15,2 \pm 3$ , entre o óbito. O número de falência de múltiplos órgãos foi maior entre os que não sobreviveram na internação. A necessidade de suporte ventilatório ou inotrópico correspondeu ao pior resultado. Em termos globais, 36 (38%) das crianças apresentaram sepse durante a sua estadia UTIP, com uma taxa de mortalidade de 50% em comparação com 24% entre as crianças não sépticas. Sepse presente na admissão foi posteriormente correlacionado com o desenvolvimento da falha de órgãos. A alta (66%) taxa de sobrevivência justifica a admissão precoce em UTI de crianças com sinais de envolvimento de múltiplos órgãos, o que é refletido pelo elevado PRISM e a necessidade de ventilação ou suporte inotrópico. Um requinte confiável de previsões clínicas de sobrevivência permitirá uma melhor triagem dessas crianças na UTI para a prevenção de possíveis complicações sistêmicas e redução das taxas de mortalidade.

Pancera *et al.* (2005) analisaram prospectivamente as características clínicas de crianças e adolescentes portadores de doenças oncológicas admitidos na UTIP apresentando sepse grave ou choque séptico para determinar os fatores preditores de óbito e uso de ventilação pulmonar mecânica invasiva (VPM) de 33 crianças com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, no Hospital do Câncer, entre junho e dezembro de 2001 cuja idade variou entre 1 e 23 anos; 16 (48%) eram do sexo masculino e 17 (52%) do feminino. Vinte pacientes eram portadores de leucemia ou linfoma e 13 de tumores sólidos. Vinte e oito pacientes apresentaram quadro infeccioso documentado. Houve crescimento de patógenos em 73%, sendo que as infecções por germes gram-negativos foram responsáveis por 67% das amostras. Suporte respiratório foi necessário em 18 casos (54%), a administração de drogas inotrópicas em 22 (67%) e, em quatro casos a diálise foi indicada. A taxa de mortalidade foi de 41% para os pacientes que necessitaram de drogas inotrópicas,

69% para os que utilizaram VPM e 100% para aqueles submetidos à diálise. A taxa de mortalidade foi de 27%. Estes dados sugerem que o início precoce de tratamento intensivo para crianças com câncer apresentando sepse grave e choque séptico pode ser um fator capaz de influenciar na mortalidade desses pacientes. E a utilização da ventilação pulmonar mecânica não invasiva demonstrou ser um procedimento capaz de reduzir a necessidade de intubação orotraqueal e ventilação pulmonar mecânica invasiva.

Fiser *et al.* (2005) em pesquisa de pacientes com câncer, admitidos na UTIP do Hospital São Judas de Pediatria entre janeiro de 1990 a dezembro de 2002, identificaram 446 admissões e 359 pacientes elegíveis. A mortalidade total na UTIP foi de 76 de 446 (17%), 40 de 132 (30%) em admissões de transplante de medula óssea (BMT) e, de 36 de 314 (12%) nas admissões dos não transplantados (não-BMT). Nas 106 admissões que requereram a ventilação mecânica e o suporte inotrópico, a mortalidade na UTIP foi de 68 de 106 (64%). A respeito dos pacientes individualmente, uma sobrevivência de seis meses foi de 170 de 248 (69%) entre pacientes do não-BMT contra 43 de 111 (39%) para os pacientes de BMT. Quando os 38 pacientes que sobreviveram ao internamento da UTIP após ter requerido a ventilação mecânica e a sustentação inotrópica/vasoativa são considerados, 27 (71%) estavam vivos 6 meses depois do internamento na UTIP (22 de 27 dos não-BMT [81%] contra 5 de 27 dos BMT [19%]). A mortalidade na UTIP variou por causa da patogenia. Na série maior de pacientes pediátricos oncológicos com sepse severa, a mortalidade da UTIP foi somente de 17% do total. O número dos pacientes vivos em seis meses e a sobrevivência animadora na UTIP, justifica mais o uso de intervenções agressivas nesta população.

Khattab *et al.* (2004) em uma revisão retrospectiva de todas as admissões da UTIP da clínica pediátrica de oncologia do KKNHG entre 1997 e 2001, analisaram pacientes pediátricos relacionando o tipo do câncer, à indicação para a admissão, o resultado e necessidade de sustentação cardiorrespiratória. Num período de 50 meses, 40% (79/196) dos pacientes pediátricos da clínica oncológica foram admitidos na UTIP. Foram divididos em dois grupos baseados nas complicações: comprometimento respiratório (1) ou descompensação cardiovascular (2). No grupo um 25/38 (66%) precisaram de ventilação mecânica por uma média de três dias, 12/38 (32%) suporte inotrópico e oito destes mais de um inotrópico, a mortalidade total neste grupo foi de 67%. No grupo dois, 25/41 (61%) precisaram de

suporte inotrópico, 14/25 mais de um inotrópico e 5/41 (12%) suporte ventilatório, a mortalidade total neste grupo foi de 32%. A mortalidade total geral foi de 34/79 (43%) e doença resistente/recidivante foi um fator que contribuiu em 56% destas mortes, a infecção com ou sem choque séptico foi o fator principal precipitante. O reconhecimento precoce da sepse com controle agressivo da função cardiorrespiratória incluindo o suporte ventilatório contribuiu na redução da taxa elevada de mortalidade.

A partir da década de 70, escores prognósticos começaram a ser utilizados em pacientes internados nas UTIs. Esse método de avaliação prognóstica foi desenvolvido com o objetivo de criar parâmetros de internação e alta da UTI, estimar o prognóstico e o risco de mortalidade, melhorar a eficácia do atendimento e comparar as UTIs entre si, devido ao aumento na demanda de pacientes e sobrevida nos últimos anos (WELL *et al.*, 1996).

Os protocolos de tratamento Intensivo melhoraram a sobrevivência nas crianças com neoplasias; entretanto, a terapia intensiva multimodal de neoplasias pediátricas pode ser associada com um risco significativo de eventos adversos sérios. Os escores de risco (PRISM, PRISM III, APACHE-II) podem falhar na predição da mortalidade nestes pacientes (MEYER *et al.*, 2005).

O PRISM é um modelo desenvolvido em 1988 por Pollack derivado do PSI (Physiologic Stability Index- Índice de Estabilidade Fisiológica), criado com o objetivo de diminuir o número de variáveis utilizadas para medir o risco de mortalidade em UTIP. Em sua publicação original apresentou um excelente desempenho discriminatório e preditivo (POLLACK *et al.*, 1988).

Em 1996, uma nova versão foi desenvolvida, o PRISM III, por Pollack e colaboradores, e seu surgimento partiu da explicação de que a relação entre o estado fisiológico e o risco de mortalidade pode mudar à medida que novos protocolos de intervenção terapêutica e novas medidas de monitorização surgem com o passar dos anos, além de outras mudanças como as características populacionais (POLLACK *et al.*, 1996).

Gemke *et al.* (1994) na Holanda, avaliaram o desempenho do PRISM em uma UTIP. O desempenho do escore considerado bom demonstrou um  $p=0,35$  para teste de ajuste de Hosmer Lemeshow e uma curva ROC (Receiver Operating Characteristic) de 0,92 nos pacientes em geral quando comparada à mortalidade observada com a esperada, demonstrando uma boa calibração e um bom poder

discriminatório.

Ao contrário, outros estudos não demonstraram bons resultados, como o de Wells *et al.* (1996) na África do Sul o PRISM apresentou naquela população um pobre desempenho discriminatório com uma área sob a curva ROC de 0,73. Neste estudo o PRISM é questionado como modelo ideal, pois deveria ser independente da instituição na qual é estudada, questiona o quão acurado é o teste para estimar o risco de mortalidade em populações de outros países e de cada paciente individualmente. Explicação dada pelas características de internação e maior taxa de mortalidade do grupo, diferente do grupo que serviu de base ao modelo original. As diferenças estão baseadas em fatores sócio-econômicos e em condições epidemiológicas de determinadas doenças, o que escore nenhum avalia. Na época, este estudo era o único realizado em países em desenvolvimento (WELLS *et al.*, 1996).

Bertolini *et al.* (1998) na Itália ao avaliarem o desempenho do PRISM em 26 UTIP italianas evidenciaram uma boa capacidade de discriminação do teste com uma área sob a curva ROC nunca menor que 0,82, porém a capacidade de calibração mostrou-se insatisfatória com um teste de Hosmer-Lemeshow evidenciando na maior parte dos subgrupos divididos um  $p$  menor que 0,01.

Singhal *et al.* (2001) na Índia avaliaram o PRISM e não encontraram diferença significativa entre a mortalidade esperada e a mortalidade observada ( $p < 0,05$ ) para faixas de risco, porém, o poder de discriminação entre sobreviventes e não sobreviventes, demonstrado através da área sob a curva ROC de 0,72, foram fracos. Fato que pode ter acontecido devido aos modelos de UTP indianas, diferentes das demais, com suas limitações no campo do intensivismo, além do estudo ter apresentado um volume menor de pacientes ao ser comparado com os estudos europeus e americanos. Porém foi um estudo que levantou a possibilidade do PRISM não poder ser aceito de forma igual a todas as populações, principalmente as populações mais carentes do terceiro mundo.

El-Nawawy (2003), em estudo prospectivo para avaliar o uso do escore de risco de morte pediátrico para prever o resultado de pacientes na unidade de cuidados intensivos pediátricos de Alexandria (PICU), incluindo todas as admissões que por 13 meses foram sujeitos a fazer exames complementares da história e o exame clínico. A contagem de PRISM foi obtida dentro de 8 h da admissão. Os resultados mostraram que a taxa total e parcial de mortalidade era de 50 e 38 %

respectivamente. O significado da média de PRISM na admissão foi 26. Os não-sobreviventes mostraram uma contagem média significativamente mais elevada comparada com os sobreviventes (36 contra 17), os não-sobreviventes comparados com os sobreviventes foram significativamente mais novos (12 contra 23 meses), tiveram um tempo de permanência mais curto (3.8 contra 5.3 dias), três ou quatro falências de órgãos na admissão (77 contra 25 por cento, e 9 contra 0 por cento dos pacientes) e tiveram uma porcentagem significativamente mais elevada de síndrome séptica e de doenças neurológicas como o primeiro sistema afetado (20 contra 10 por cento e 26 contra 16 por cento).

O resultado do escore de PRISM mostrou uma correlação significativamente positiva, apenas com o número da falência de órgãos na admissão. O ponto de corte da sobrevivência foi de 26 do escore do PRISM com relação prevista/observada de 1.05 para não-sobreviventes com 91.6% de exatidão. A análise de regressão logística múltipla revelou que a contagem de PRISM, tempo de permanência, e o sistema afetado inicialmente eram preditores relevantes dos resultados de pacientes em UTIP, provando a contagem de PRISM ser um preditor bom no resultado dos pacientes admitidos (MARTHA *et al.*, 2005).

A maioria dos trabalhos publicados para validar o PRISM o fez. Embora exista uma série de problemas a serem resolvidos, como a coleta de dados usando valores das primeiras 24 horas de internação que se torna difícil pela mesma pessoa que recebeu o paciente. Além disso, sofre sérios problemas de metodologia: ele parece ser mais acurado do que realmente é: nas UTIP estudadas, mais de 40 % das mortes ocorreram nas primeiras 24 horas, sendo o perigo de o escore diagnosticar morte antes de prevê-la (MARTHA *et al.*, 2005).

Embora o escore de risco de mortalidade seja de valor prognóstico na avaliação do resultado em curto prazo nestes pacientes, a validação como perspectiva em um grupo maior de estudo é imperativo. Além disso, deve-se enfatizar que o escore de risco não deve ser usado para tomada de decisões em pacientes individualmente (MEYER *et al.*, 2005).

Não existe, até o presente momento escores específicos para aplicação em pacientes pediátricos portadores de câncer, os escores utilizados na literatura são os mesmos usados para pacientes pediátricos que não possuem doença oncológica (TURNBULL *et al.*, 1976).

## 4 CASUÍSTICA E MÉTODOS

Foi realizado um estudo de coorte longitudinal prospectivo baseado em dados coletados dos prontuários de pacientes com doença oncológica que foram internados na UTIP do Hospital Ophir Loyola (HOL), município de Belém estado do Pará com o diagnóstico de sepse e choque séptico, no período de dezembro de 2007 a março de 2009.

A escolha deste local foi determinada por tratar-se de uma Unidade de Referência no tratamento de pacientes com doenças oncológicas.

Atualmente o HOL admite em torno de 370 casos novos por ano na clínica pediátrica, vindos do interior do estado, estados vizinhos e do município de Belém. Após a confirmação do diagnóstico específico da doença (clínico e patológico), estes pacientes passam a ser acompanhados por uma equipe médica multidisciplinar, incluindo uma equipe de enfermeiros, psicólogos, nutricionistas, fisioterapeutas, terapeutas ocupacionais e pedagogos.

Os pacientes também são acompanhados em consultas ambulatoriais, e o tratamento quimioterápico e radioterápico é realizado de acordo com protocolos específicos em salas adequadas para este fim.

Segundo a evolução, os pacientes recebem alta voltando para casa ou albergues, e se houver alguma complicação após reavaliação prévia estes são internados em leitos de enfermaria ou na UTIP, se o caso requerer.

### 4.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

A amostra consistiu de pacientes na faixa etária de 30 dias a 16 anos com doenças oncológicas internados na UTIP do HOL, que apresentaram sepse ou choque séptico e que sobreviveram nas primeiras 24 horas.

## 4.2 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- óbito ou alta da UTIP antes de 24 horas;
- pacientes internados para realização de pós-operatório;
- pacientes com prontuários clínicos que impossibilitaram a coleta de dados do PRISM III;
- pacientes que não concordaram em assinar o termo de consentimento livre e esclarecido e/ou que tiveram interrupção não planejada do tratamento.

## 4.3 COLETA DE DADOS

Os dados foram coletados dos prontuários de pacientes com doenças oncológicas pelo próprio pesquisador para análise das seguintes variáveis:

- procedência do paciente;
- período de internação na UTIP;
- idade de maior prevalência da sepse e choque séptico;
- diagnóstico de base da internação (doença linfoproliferativa e tumor sólido);
- causa da internação na UTIP;
- uso de drogas vasoativas e/ou inotrópicas;
- uso de ventilação pulmonar mecânica invasiva (VPM);
- escore numérico do PRISM III;
- evolução para óbito ou sobrevida;
- presença ou não de neutropenia febril.

Analisamos as variáveis para o grupo geral de admissões de pacientes na UTIP que desenvolveram sepse ou choque séptico e dividimos posteriormente em dois grupos segundo o tipo de neoplasias (doenças linfoproliferativas ou tumorações sólidas), realizando uma análise para cada grupo. Na análise das variáveis, consideramos a idade (em meses), o sexo (masculino e feminino) e a doença

oncológica (linfoproliferativas ou tumorações sólidas).

Consideramos sepse ou choque séptico no caso de pacientes que apresentavam alterações clínicas de acordo com as definições do consenso internacional da sepse de 1991.

Consideramos neutropenia a contagem total de neutrófilos  $< 500/ \text{mm}^3$ , ou  $< 1.000/ \text{mm}^3$ , com previsão de queda nos 2 dias consecutivos.

A VPM foi considerada em casos de ventilação invasiva com o uso de pressão positiva e sonda endotraqueal.

O escore pediátrico PRISM III (ANEXO B) de terceira geração criado por Pollack em 1996 baseado em dados fisiológicos é constituído por 17 variáveis fisiológicas, subdivididas em 26 faixas em que o resultado da soma do escore bruto foi dividido em 3 categorias, segundo o valor numérico obtido: a 1 com escores de 0 a 10, a 2 com escore de 11 a 20, e a 3 com escore de 21 a 30, sendo mais graves os pacientes com escores mais elevados

#### 4.4 INSTRUMENTO E TÉCNICA DE COLETA DE DADOS

As informações coletadas e registradas no prontuário dos pacientes estão de acordo com os dados da ficha clínica (ANEXO A), no que se refere à procedência, faixa etária, diagnóstico de base, diagnóstico de internação na UTIP, fatores de risco, exames laboratoriais, tipo de tratamento e evolução para óbito e/ou alta e ficha de coleta de dados nas primeiras 24 horas para realização do escore pediátrico PRISM III, o período de observação para coleta de dados mais precisos para avaliação do risco total de mortalidade foi de 24 horas.

#### 4.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Após o término do período estabelecido para coleta de dados, as informações foram inseridas em planilha do Microsoft Excel 2003 para construção de banco de dados.

A descrição dos resultados foi apresentada por meio de tabelas, quadros e figuras.

Para as variáveis numéricas, idade e tempo de internação, foram calculadas as medidas de posição e dispersão mostrando assim as estatísticas descritivas das mesmas.

As variáveis qualitativas foram apresentadas com frequências absolutas (N) e relativas (%) na amostra geral, assim como, em cada grupo de neoplasia estudado.

A verificação da diferença significativa entre as médias das variáveis numéricas nos grupos foi feita através do teste t-Student, da mesma forma quando analisadas em relação ao óbito. As comparações das variáveis qualitativas com a ocorrência do óbito foram realizadas usando análise univariada com teste Qui-Quadrado. O nível de significância adotado para comprovação da existência de associações foi  $\alpha = 0.05$ , ou seja,  $p < 0.05$ . A análise multivariada foi realizada por meio de Regressão Logística para verificação da associação do óbito com todas as variáveis estudadas conjuntamente. Para todas as variáveis incluídas na Regressão foi encontrada a Odds ratio com Intervalo de Confiança (IC) de 95%.

#### 4.6 ASPECTOS ÉTICOS

A pesquisa foi realizada com o menor prejuízo para os participantes e manteve o anonimato dos mesmos durante todo o estudo e seguindo os preceitos da Declaração de Helsinque e do Código de Nuremberg, respeitadas as recomendações éticas da Resolução do Conselho Nacional de Saúde (CSN) 196/96.

Solicitamos a autorização para realizar a pesquisa na Instituição responsável pelo prontuário dos pacientes. Na realização da pesquisa foi respeitada a privacidade e confidencialidade, assim como fornecemos novas informações para bem-estar dos sujeitos da pesquisa toda vez que foi necessário. Os dados coletados foram utilizados exclusivamente para objeto desta pesquisa e poderão contribuir com um melhor entendimento e tratamento das doenças envolvidas.

## 5 RESULTADOS

### 5.1 DESCRIÇÃO DA POPULAÇÃO

No período de 16 meses, 494 pacientes portadores de doenças neoplásicas foram internados na clínica pediátrica do HOL, sendo que 68 tiveram que ser admitidos na UTIP devido a complicações decorrentes do tratamento destas doenças, que evoluíram para sepse ou choque séptico. A frequência das admissões, de acordo com o tipo da neoplasia encontra-se sumarizada na tabela 1.

**Tabela 1** - Admissões na UTIP segundo o tipo de neoplasias.

<b>NEOPLASIA DE BASE</b>	<b>Nº de pacientes</b>	<b>%</b>
<b>Doença Linfoproliferativa</b>	<b>50</b>	<b>73.5</b>
Leucemia Linfoide Aguda	34	68.0
Leucemia Mieloide Aguda	9	18.0
Leucemia Bifenotípica	1	2.0
Linfoma Hodgkin	1	2.0
Linfoma Não Hodgkin	5	10.0
<b>Tumores Sólidos</b>	<b>18</b>	<b>26.5</b>
Astrocitoma	1	25.0
Craniofaringioma	1	25.0
Tumor de fossa posterior indiferenciado	1	25.0
Tuberculoma	1	25.0
Osteossarcoma	1	7.1
Sarcoma de Ewing	2	14.3
Neuroblastoma	2	14.3
Nefroblastoma	5	35.7
Hepatoblastoma	3	21.4
Leiomiomasarcoma	1	7.1
<b>TOTAL GERAL</b>	<b>68</b>	<b>100.0</b>

### 5.2 ASPECTOS EPIDEMIOLÓGICOS E CLÍNICOS

A idade média de internamento foi de 72,8 meses, variando de 1 mês até 192 meses, com desvio-padrão de 47,3 meses. A média do tempo de internamento (TI) foi de  $12,10 \pm 9,60$  dias no grupo geral (Tabela 2).

**Tabela 2** - Variáveis quantitativas idade e TI no grupo geral de internações.

	<b>Média</b>	<b>Mediana</b>	<b>Desvio padrão</b>
Idade (meses)	72,8	64	47,3
TI (dias)	12,10	9,5	9,6

<b>Estatística Descritiva</b>	<b>IDADE (meses)</b>	<b>TI (dias)</b>
Tamanho da amostra =	68	68
Mínimo	9	1
Máximo	167	47
Amplitude Total	158	46
Mediana	64.0	9.5
Primeiro Quartil (25%)	32.0	5.0
Terceiro Quartil (75%)	114.75	17.25
Média Aritmética	72.84	12.10
Variância	2234.32	92.06
Desvio Padrão	47.27	9.60
Coeficiente de Variação	64.90%	79.28%

Em relação à procedência a maior porcentagem de pacientes foi oriunda do interior e outros estados (69,12%) em relação aos do Município de Belém (30,88%) (Tabela 3 e Figura 1).

Quanto à distribuição segundo o sexo, foram internados 45 pacientes do sexo masculino (66,18%) e 23 (33,82%) do feminino (Tabela 3 e Figura 2).

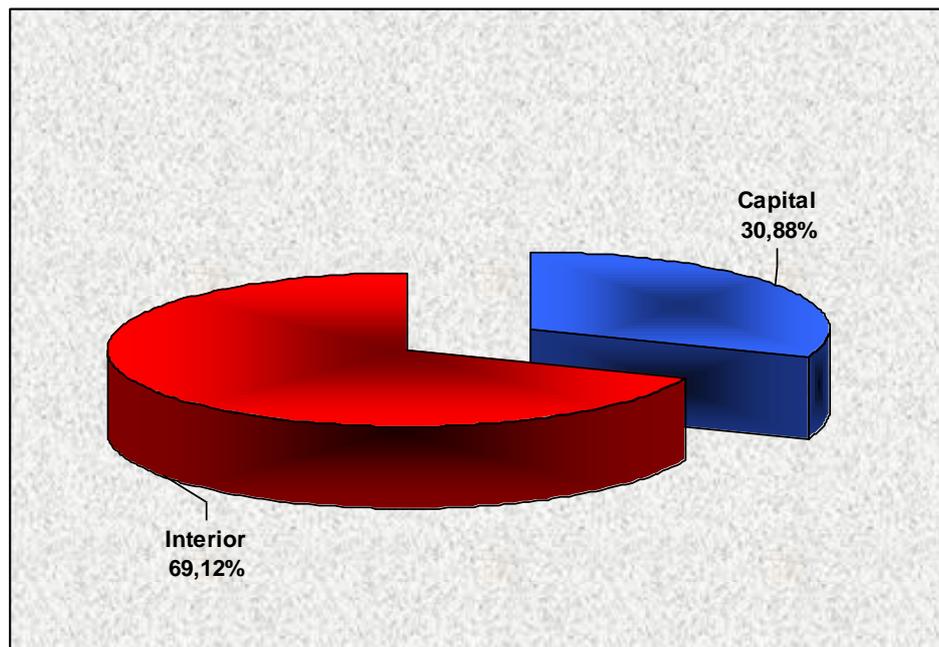
Apresentaram neutropenia febril 38 pacientes (55,88%) do total de internações (Tabela 3 e Figura 3).

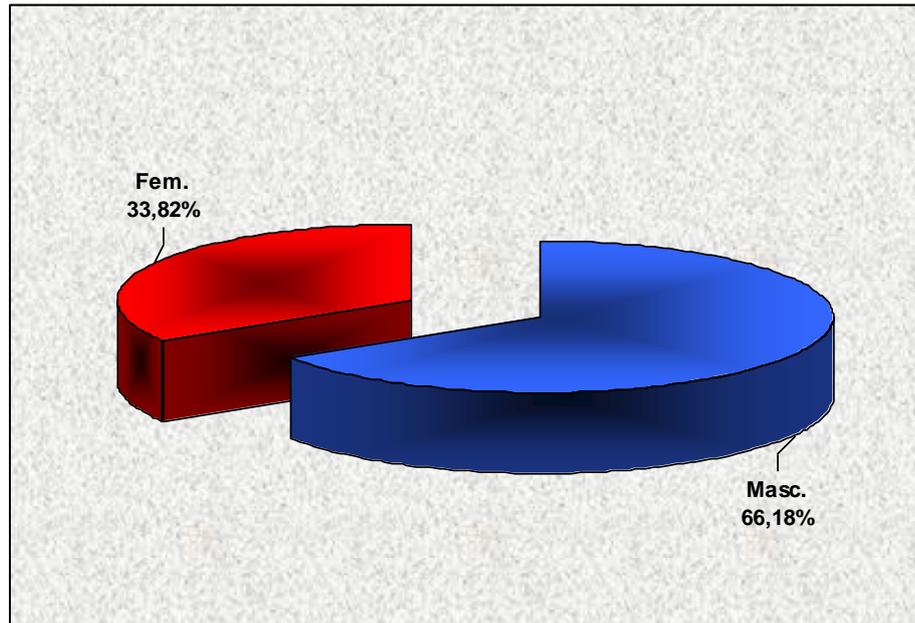
Houve necessidade de uso de drogas inotrópicas/vasoativas em 38 internações (55,88%) e utilização de VPM em 32 internações (47,06%) (Tabela 3 e Figuras 4 e 5).

No grupo geral de internações 35 (51,47%) pacientes evoluíram para o óbito e 33 (48,52%) sobreviveram (Tabela 3 e Figura 6).

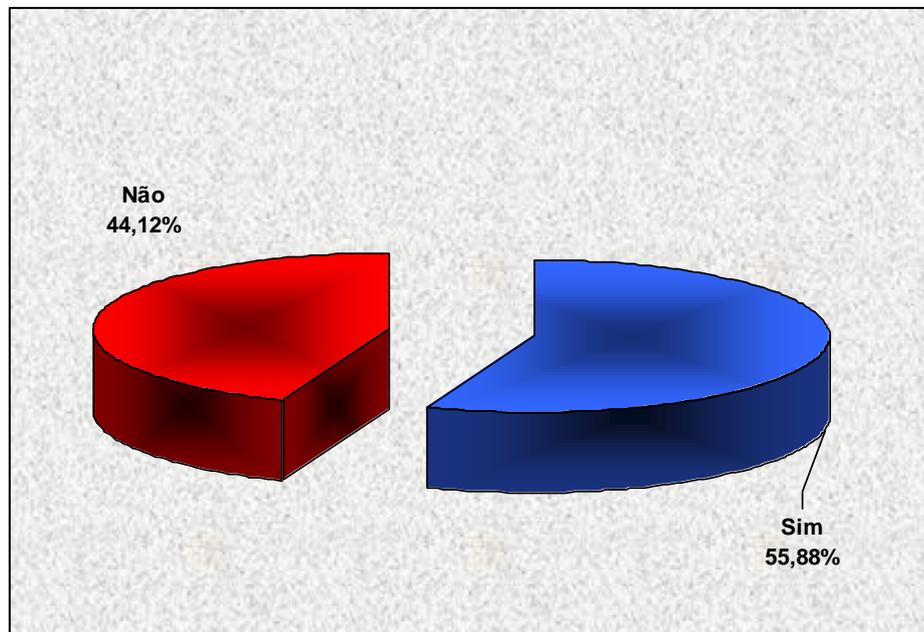
**Tabela 3** - Variáveis qualitativas no grupo geral de internações.

VARIÁVEL	CATEGORIA	N	%
SEXO	Masc.	45	66.18
	Fem.	23	33.82
PROCEDÊNCIA	Capital	21	30.88
	Interior	47	69.12
VPM	Sim	32	47.06
	Não	36	52.94
NEUTROPENIA FEBRIL	Sim	38	55.88
	Não	30	44.12
DROGAS INOTRÓPICAS	Sim	38	55.88
	Não	30	44.12
ÓBITO	Sim	35	51.47
	Não	33	48.53
SEPSE e CHOQUE SÉPTICO	Sim	68	100.00

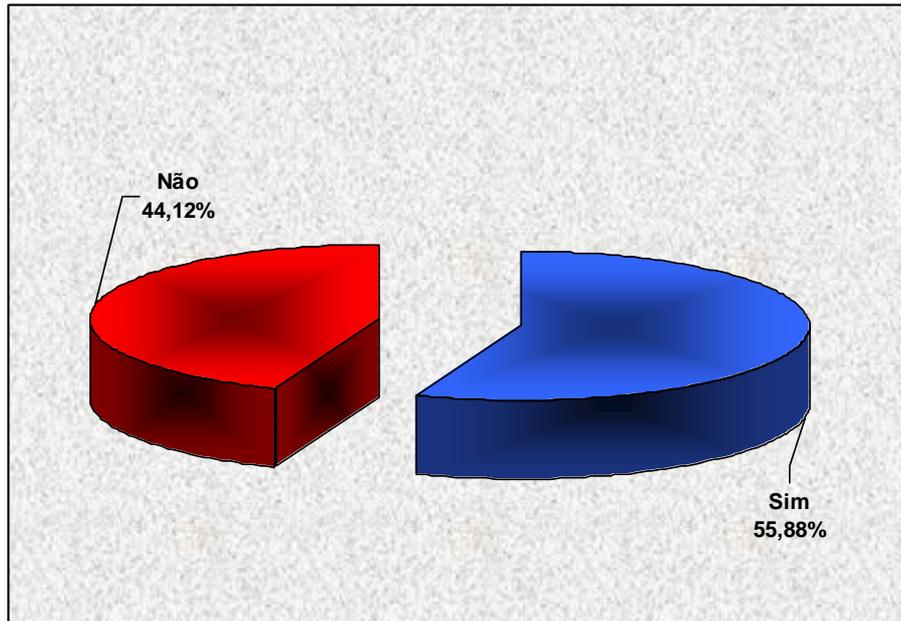
**Figura 1** - Relação da procedência no grupo geral de internações.



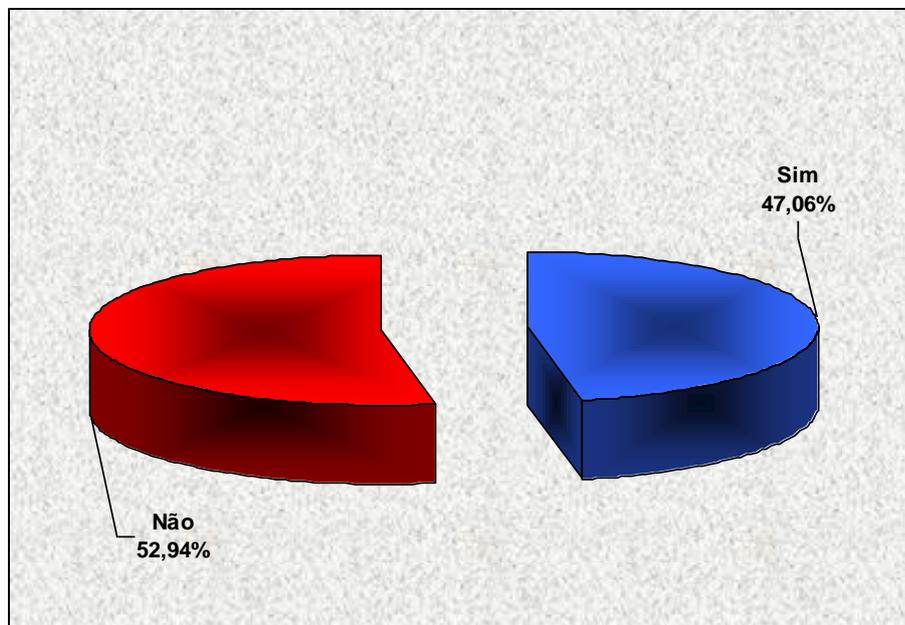
**Figura 2** - Relação do sexo no grupo geral de internações.



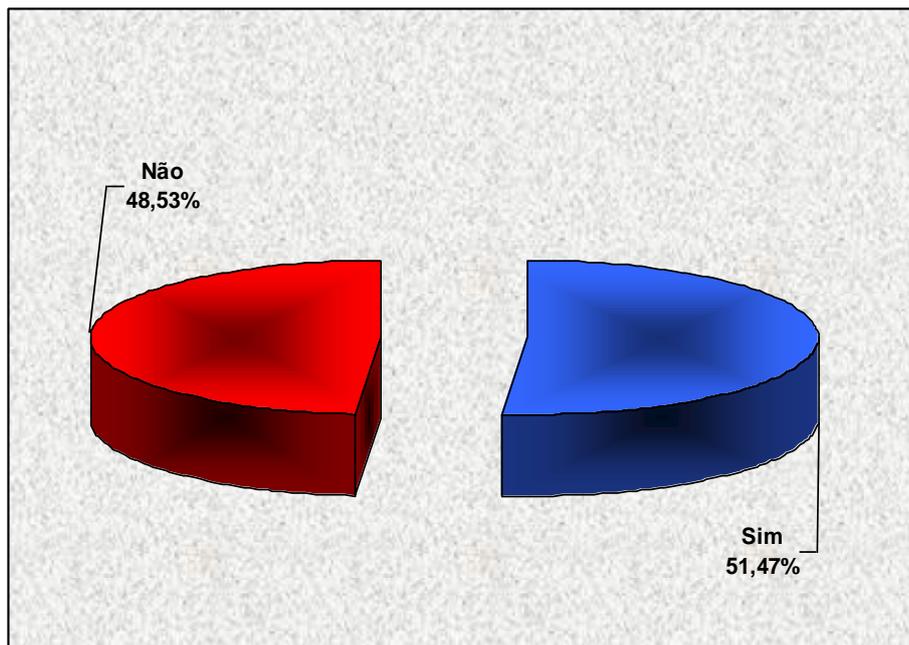
**Figura 3** - Relação da neutropenia febril no grupo geral de internações.



**Figura 4** - Relação do uso de drogas intrópicas no grupo geral de internações.



**Figura 5** - Relação do uso de VPM no grupo geral de internações.

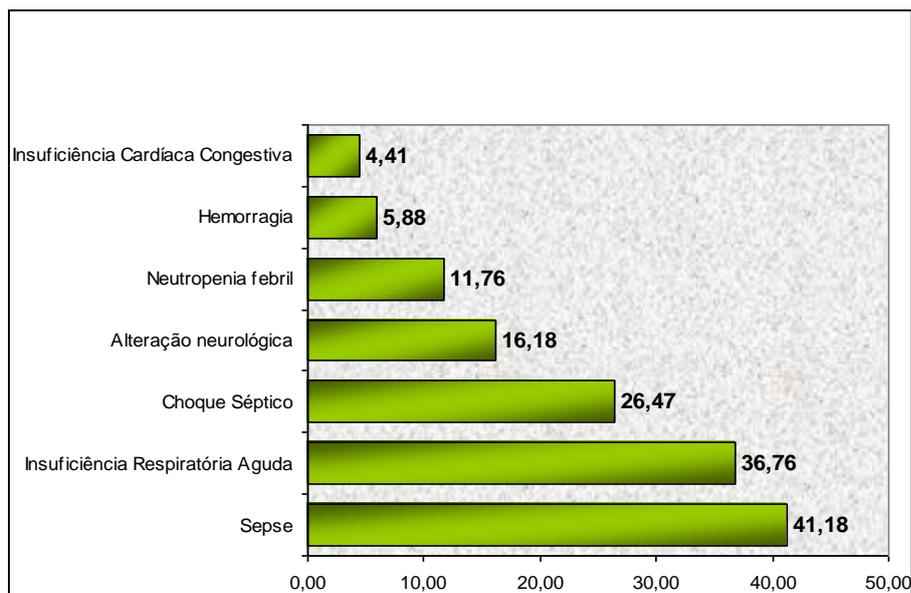


**Figura 6** - Relação do óbito no grupo geral de internações.

As causas mais frequentes de admissão na UTIP que evoluíram com sepse ou choque séptico foram: sepse (n=28) 41,18%, insuficiência respiratória (n=25) 36,76%, choque séptico (n=18) 26,47%, alteração neurológica (n=11) 16,18%, neutropenia febril (n=8) 11,76%, hemorragia (n=4) 5,88% e insuficiência cardíaca congestiva (n=3) 4,41%. (Tabela 4 e Figura 7).

**Tabela 4** - Causas de admissões na UTIP.

CAUSAS DE ADMISSÕES NA UTI	N	%
Sepse	28	41.18
Insuficiência Respiratória Aguda	25	36.76
Choque Séptico	18	26.47
Alteração Neurológica	11	16.18
Neutropenia febril	8	11.76
Hemorragia	4	5.88
Insuficiência Cardíaca Congestiva	3	4.41



**Figura 7** - Causa mais frequente de admissão na UTIP.

Na análise das variáveis por doença de base, a idade média dos pacientes com doenças linfoproliferativas foi de 81,9 meses e no grupo dos tumores sólidos, a idade média foi de 47,8 meses. Em relação ao TI os pacientes com doenças linfoproliferativas tiveram média de  $11,7 \pm 9,2$  dias, e no grupo dos tumores sólidos o TI foi de  $13,3 \pm 10,9$  dias (Tabela 5).

**Tabela 5** - Idade e TI nos grupos: doenças linfoproliferativas e tumores sólidos.

Idade (meses)	Tipo de doenças	
	Doença Linfoproliferativa	Tumores Sólidos
Tamanho da amostra =	50	18
Mínimo	12	9
Máximo	167	144
Amplitude Total	155	135
Mediana	73.0	31.5
Primeiro Quartil (25%)	40.5	17.3
Terceiro Quartil (75%)	120.0	61.8
Média Aritmética	81.9	47.8
Variância	2125.4	1775.2
Desvio Padrão	46.1	42.1
Coeficiente de Variação	56.32%	88.19%
TI (dias)	Doença Linfoproliferativa	Tumores Sólidos
Tamanho da amostra =	50	18
Mínimo	1	3
Máximo	42	47
Amplitude Total	41	44

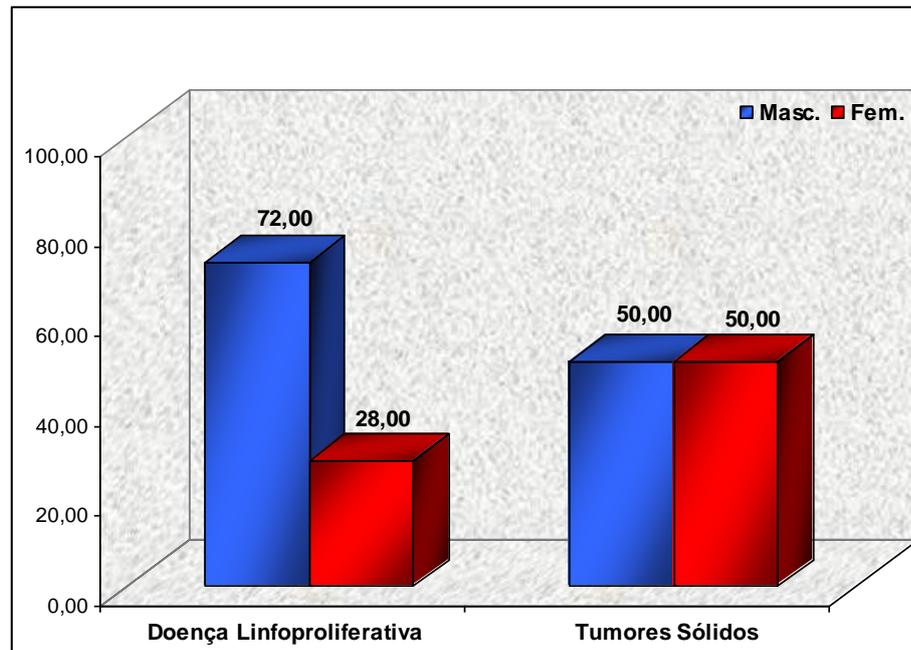
*continua...*

TI (dias)	Doença Linfoproliferativa	Tumores Sólidos
Mediana	9.0	10.5
Primeiro Quartil (25%)	5.0	5.3
Terceiro Quartil (75%)	17.8	15.8
Média Aritmética	11.7	13.3
Variância	84.1	118.1
Desvio Padrão	9.2	10.9
Coeficiente de Variação	78.67%	81.51%

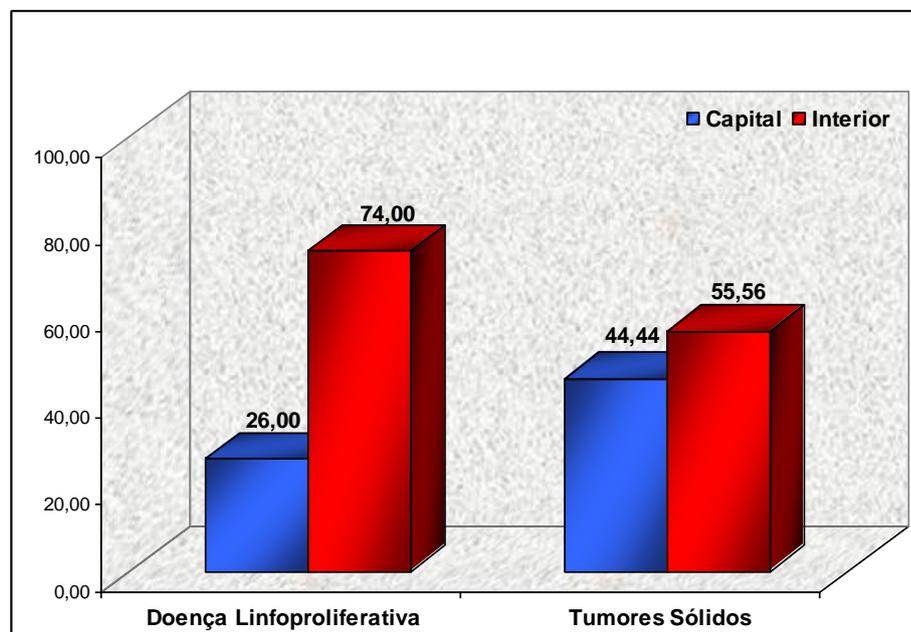
O resultado da análise das variáveis sexo, procedência, VPM, neutropenia febril, drogas inotrópicas/vasoativas, e óbito, divididas, segundo os grupos de neoplasias, se encontram na tabela 6 e figuras 8, 9, 10, 11 e 12.

**Tabela 6** - Variáveis qualitativas nos grupos: doenças linfoproliferativas e tumores sólidos.

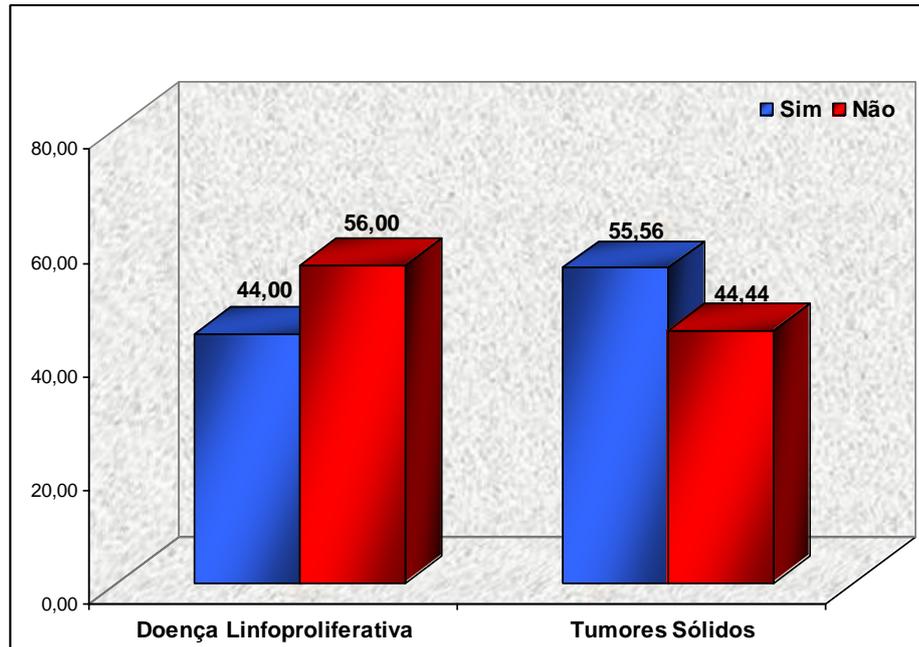
VARIÁVEL	CATEGORIA	TIPO DE DOENÇAS			
		Doença Linfoproliferativa		Tumores Sólidos	
		N	%	N	%
Sexo	Masc.	36	72.00	9	50.00
	Fem.	14	28.00	9	50.00
Procedência	Capital	13	26.00	8	44.44
	Interior	37	74.00	10	55.56
VPM	Sim	22	44.00	10	55.56
	Não	28	56.00	8	44.44
Neutropenia Febril	Sim	32	64.00	6	33.33
	Não	18	36.00	12	66.67
Drogas Inotrópicas	Sim	27	54.00	11	61.11
	Não	23	46.00	7	38.89
Sepse e Choque Séptico	Sim	50	100.00	18	100.00



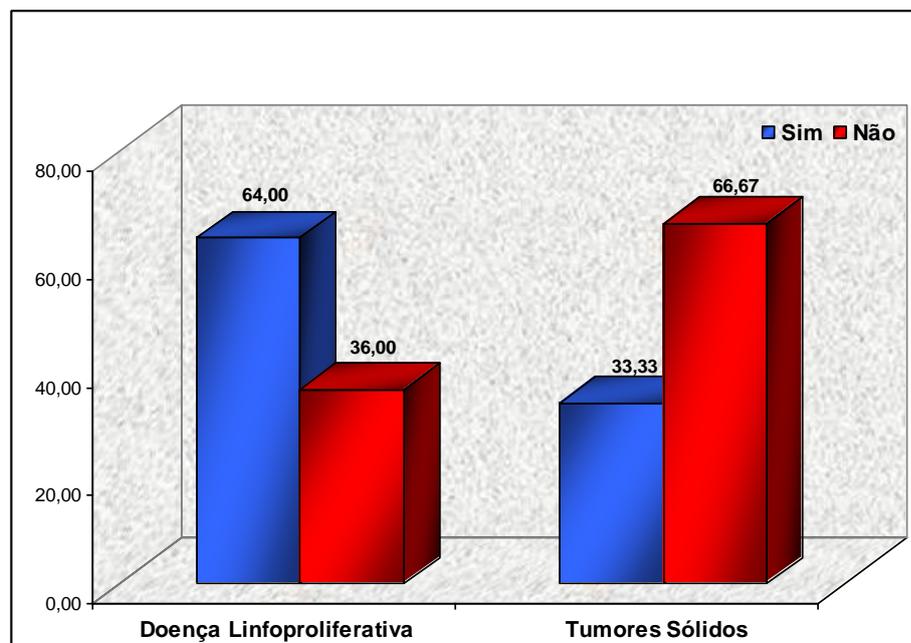
**Figura 8** - Relação entre o grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com o sexo.



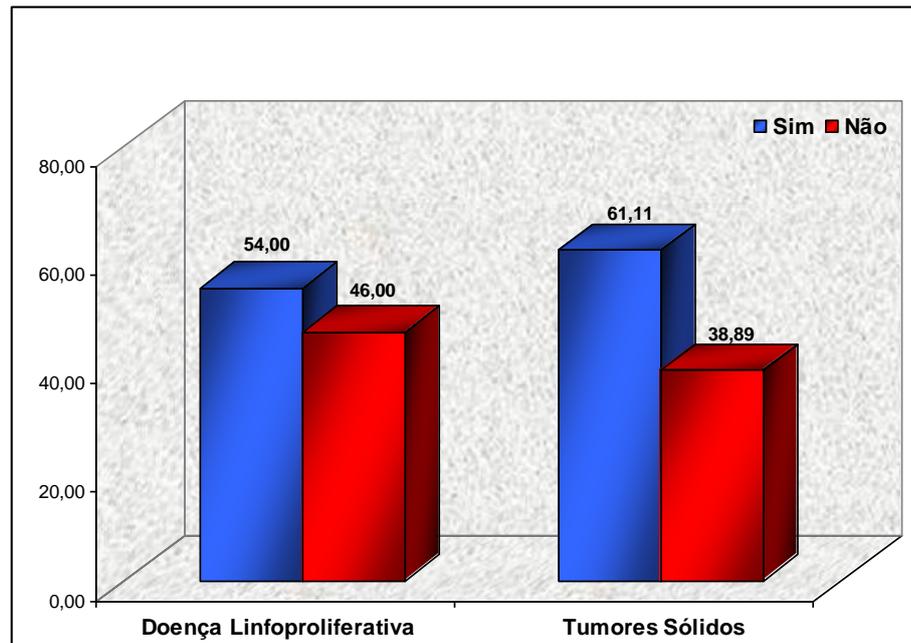
**Figura 9** - Relação entre o grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com a procedência.



**Figura 10** - Relação entre o grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com VPM.



**Figura 11** - Relação entre o grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com neutropenia febril.

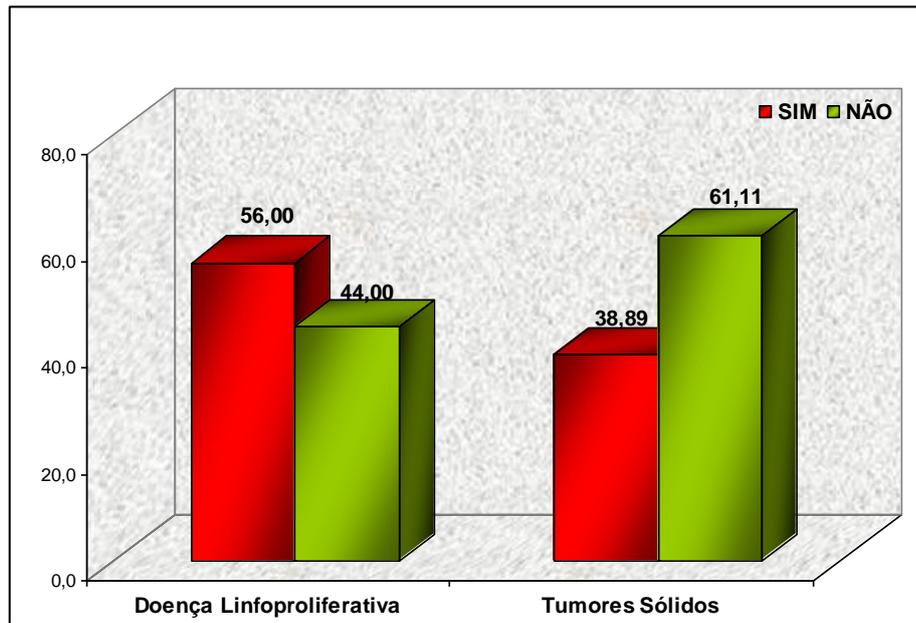


**Figura 12** - Relação entre o grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com uso de drogas inotrópicas.

No grupo das doenças linfoproliferativas, 28 pacientes evoluíram para óbito (56,00%) e no grupo dos tumores sólidos, aconteceram 7 óbitos (38,89%), como indica o resultado desta análise na Tabela 7 e Figura 13.

**Tabela 7** - Óbito e sobrevida nos grupos: doenças linfoproliferativas e tumores sólidos.

TIPO DE DOENÇAS	ÓBITO				p-valor
	SIM		NÃO		
	N	%	N	%	
Doença Linfoproliferativa	28	56.00	22	44.00	0,3318
Tumores Sólidos	7	38.89	11	61.11	

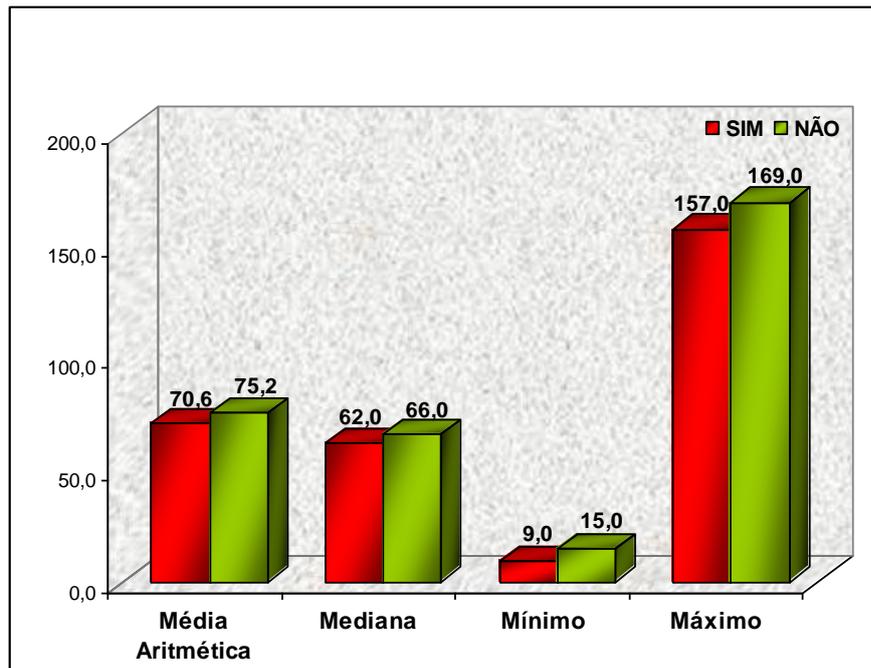


**Figura 13** - Relação entre o grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com óbito.

Na análise univariada do grupo geral de internações a idade prevalente para óbito foi de 70,6 meses (Tabela 8 e Figura 14).

**Tabela 8** - Análise da Idade com Óbito no grupo geral de internações.

IDADE (meses)	ÓBITO		p-valor
	SIM	NÃO	
Média Aritmética	70.6	75.2	0,3436
Mediana	62.0	66.0	
Desvio Padrão	47.2	48.0	
Mínimo	9.0	15.0	
Máximo	157.0	169.0	



**Figura 14** - Relação entre idade e óbito no grupo geral de internações.

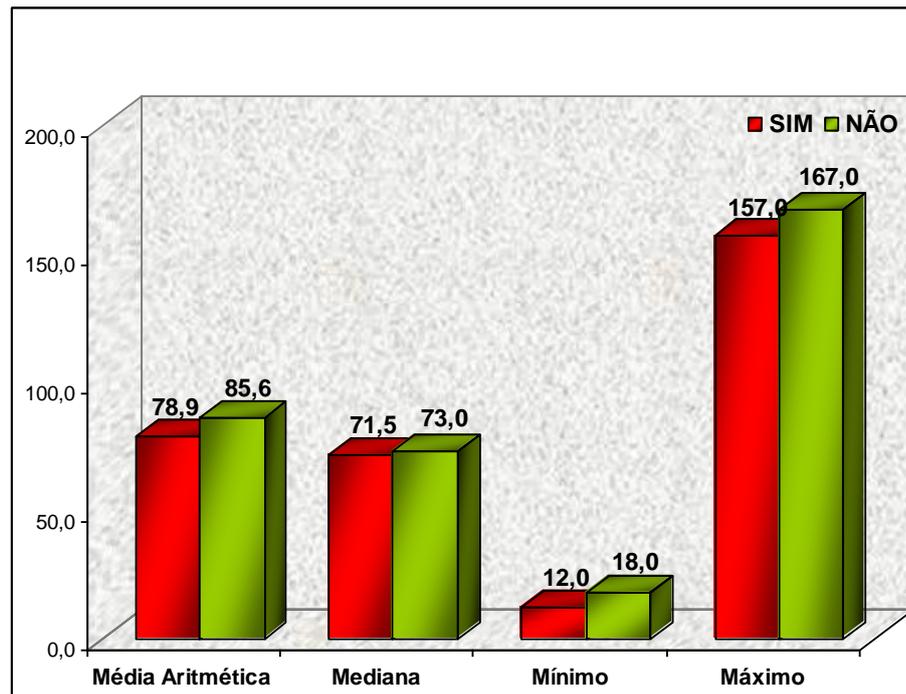
Na análise de regressão logística univariada para o óbito com relação à idade no grupo de doenças linfoproliferativas foi de 78,9 meses e o TI de 9,8 dias com valor significativo neste último resultado (Tabela 9 e Figuras 15 e 16).

**Tabela 9** - Análise da Idade e TI no grupo de doenças linfoproliferativas com óbito.

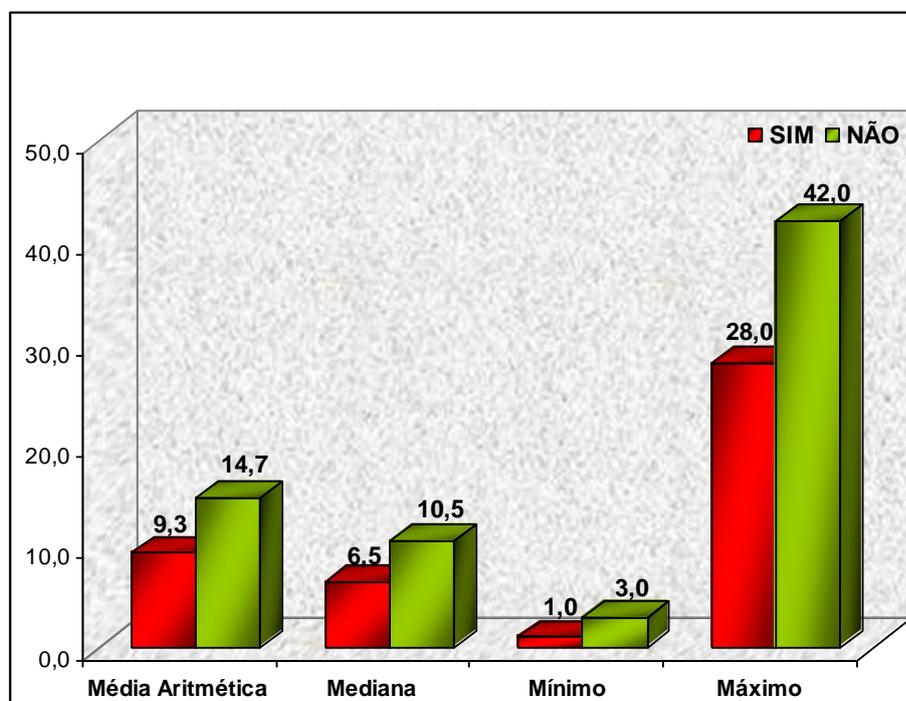
IDADE (meses)	ÓBITO		p-valor
	SIM	NÃO	
Média Aritmética	78.9	85.6	0,3114
Mediana	71.5	73.0	
Desvio padrão	43,6	49.7	
Mínimo	12.0	18.0	
Máximo	157.0	167.0	

TI (dias)	ÓBITO		p-valor
	SIM	NÃO	
Média Aritmética	9.3	14.7	<b>0,0219*</b>
Mediana	6.5	10.5	
Desvio padrão	7,4	10,4	
Mínimo	1.0	3.0	
Máximo	28.0	42.0	



**Figura 15** - Relação entre idade e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas.



**Figura 16** - Relação entre TI e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas.

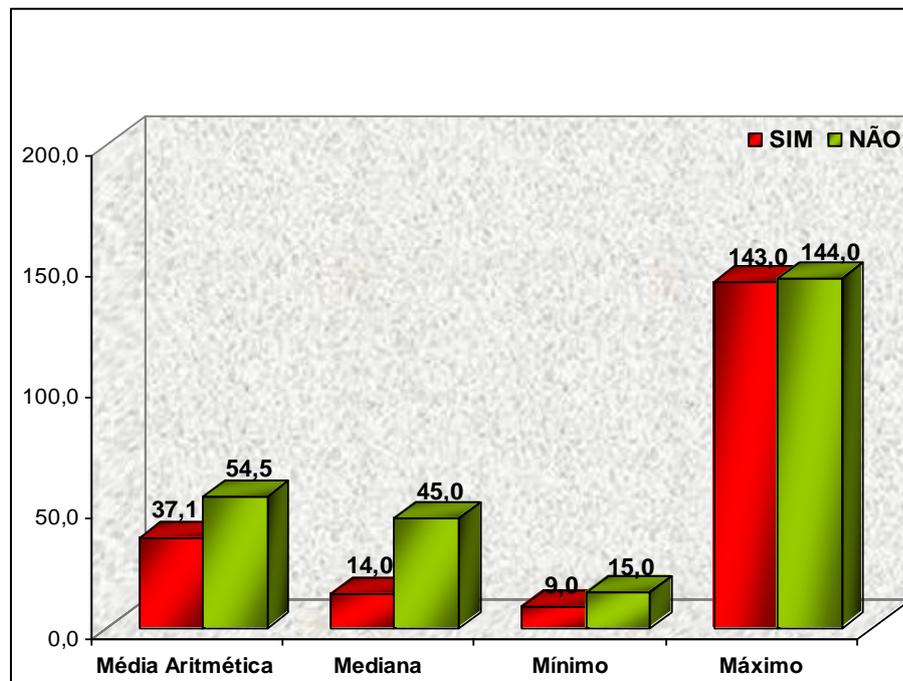
Os resultados nesta mesma análise do grupo dos tumores sólidos para a

relação do óbito com a idade foi de 37,1 meses e do TI a média foi de 14,7 dias com valor significativo neste último caso (Tabela 10 e Figuras 17 e 18)

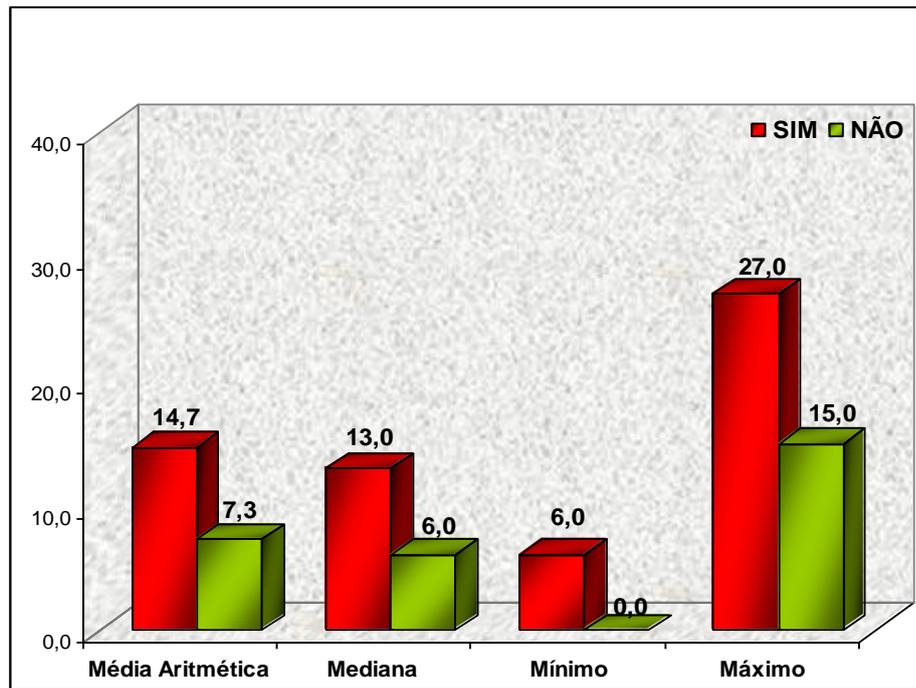
**TABELA 10** - Análise da idade e TI do grupo de tumores sólidos com óbito.

IDADE (meses)	ÓBITO		p-valor
	SIM	NÃO	
Média Aritmética	37.1	54.5	0,2210
Mediana	14.0	45.0	
Desvio padrão	48,8	38,2	
Mínimo	9.0	15.0	
Máximo	143.0	144.0	

TI (dias)	ÓBITO		p-valor
	SIM	NÃO	
Média Aritmética	14.7	7.3	<b>0,0156*</b>
Mediana	13.0	6.0	
Desvio padrão	7.1	6.1	
Mínimo	6.0	0.0	
Máximo	27.0	15.0	



**Figura 17** - Relação entre idade e óbito no grupo de tumores sólidos.



**Figura 18** - Relação entre TI e óbito no grupo de tumores sólidos.

Na análise de regressão logística univariada, as variáveis estatisticamente significantes com óbito no grupo geral das internações foram às drogas inotrópicas/vasoativas e a VPM. Não foi significativa o sexo, procedência, idade, tempo de internamento e neutropenia febril (Tabelas 11 e Figuras 19, 20, 21, 22 e 23).

**Tabela 11** - Análise das variáveis qualitativas com óbito no grupo geral de internações.

VARIÁVEL	CATEGORIA	ÓBITO				p-valor
		SIM		NÃO		
		N	%	N	%	
Sexo	Masc.	22	62.86	23	69.70	0,7343
	Fem.	13	37.14	10	30.30	
Procedência	Capital	8	22.86	13	39.39	0,2253
	Interior	27	77.14	20	60.61	
VPM	Sim	24	68.57	8	24.24	<b>0.0006*</b>
	Não	11	31.43	25	75.76	
Neutropenia Febril	Sim	20	57.14	18	54.55	0,9771
	Não	15	42.86	15	45.45	
Drogas Inotrópicas	Sim	25	71.43	13	39.39	<b>0,0158*</b>
	Não	10	28.57	20	60.61	
Sepse e Choque Séptico	Sim	25	71.43	33	100.00	NSA

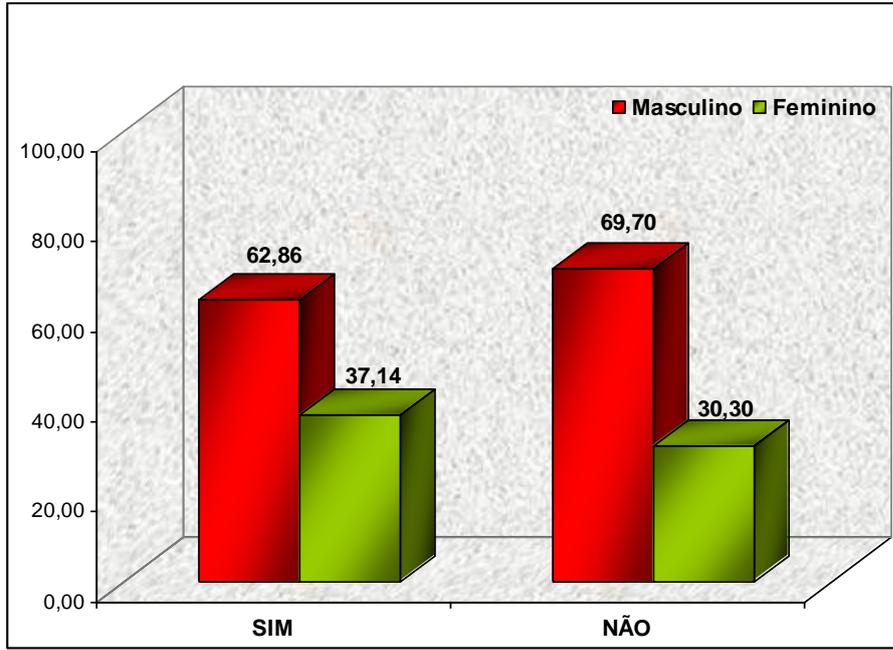


Figura 19 - Relação entre sexo e óbito no grupo geral de internações.

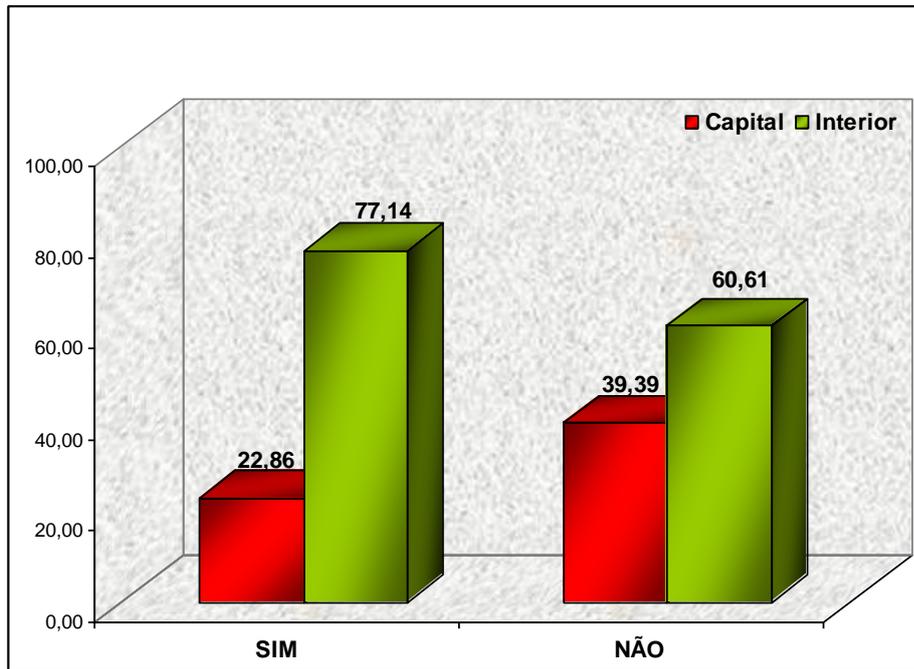
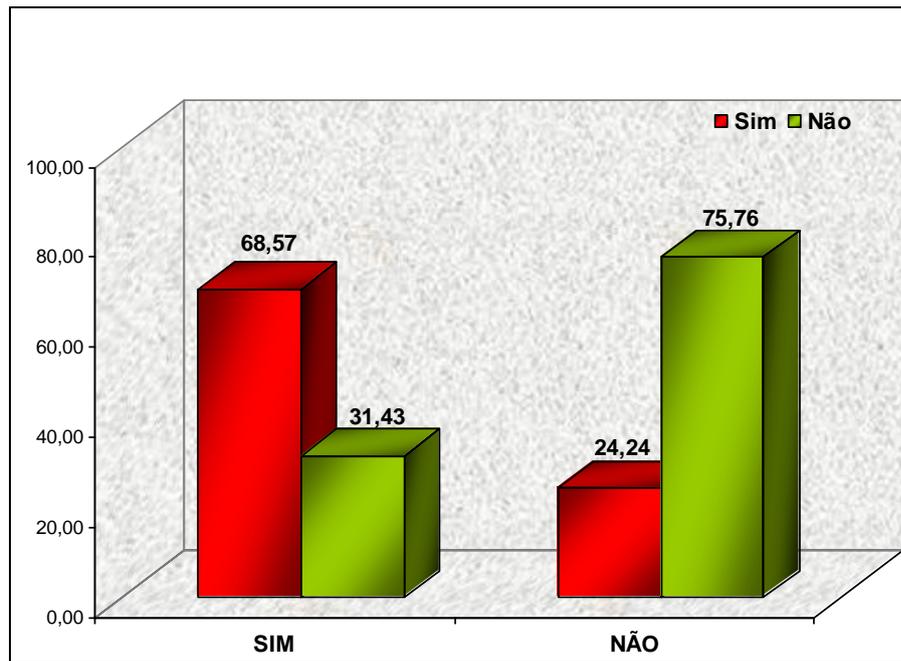
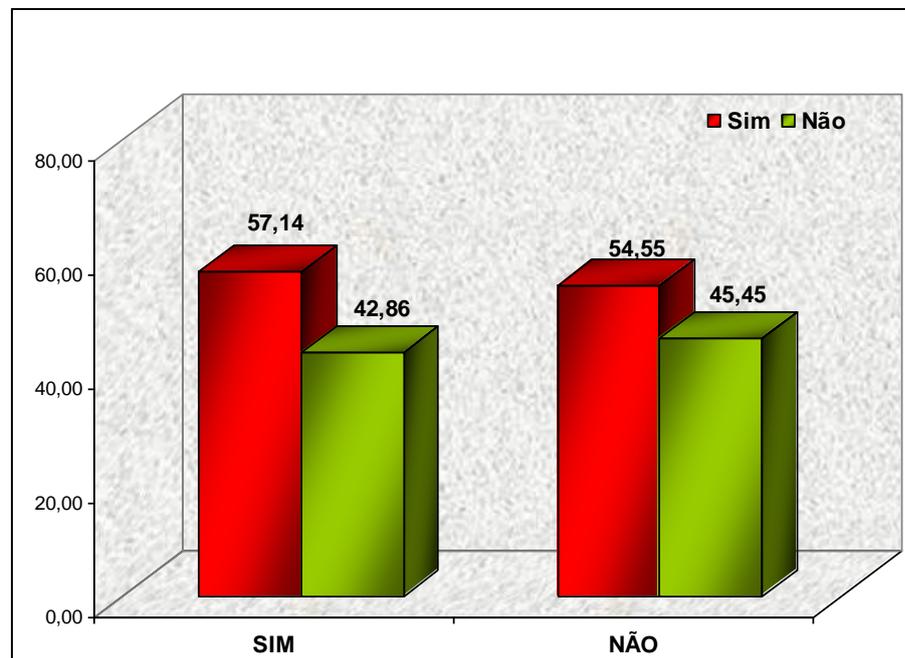


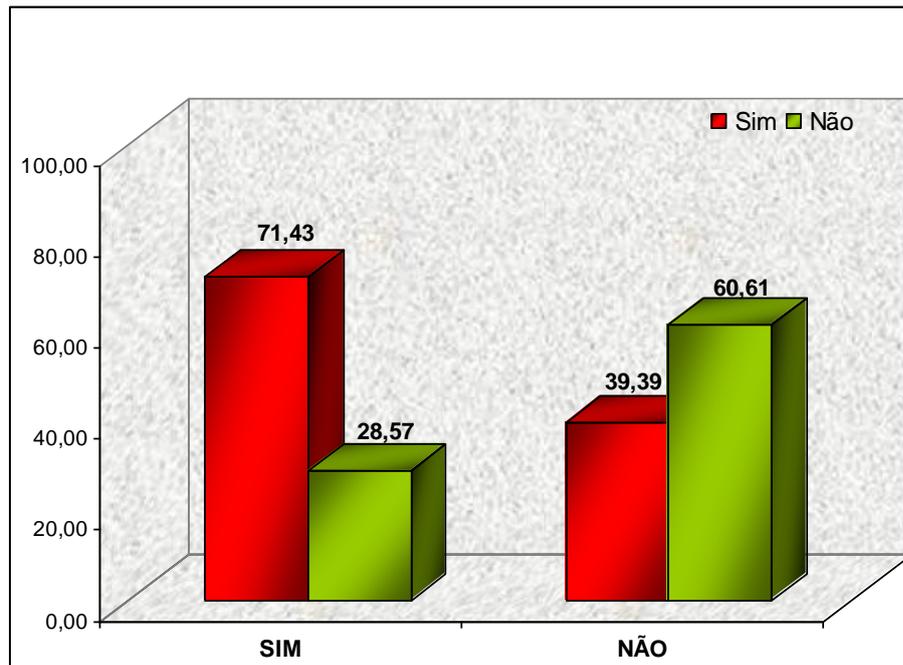
Figura 20 - Relação entre procedência e óbito no grupo geral de internações.



**Figura 21** - Relação entre uso de VPM e óbito no grupo geral de internações.



**Figura 22** - Relação entre neutropenia febril e óbito no grupo geral de internações.

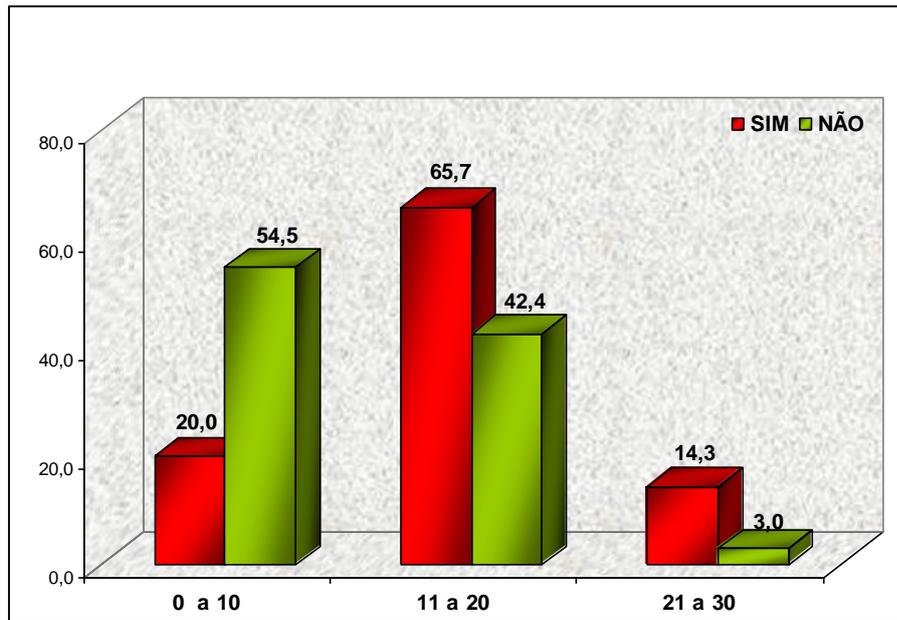


**Figura 23** - Relação entre uso de drogas inotrópicas e óbito no grupo geral de internações.

A análise do óbito em relação com o escore PRISM III, no grupo geral das internações com resultado significativo foi de 7 (20,0%) internações que pertenciam ao primeiro grupo, 23 (65,7%) ao segundo grupo e 5 (14,3%) ao terceiro. (Tabelas 12 e Figura 24)

**Tabela 12** - Relação do escore PRISM III com óbito no grupo Geral de Internações.

PRISM III	ÓBITO				p-valor
	SIM	%	NÃO	%	
0 a 10	7	20.0	18	54.5	<b>0,008*</b>
11 a 20	23	65.7	14	42.4	
21 a 30	5	14.3	1	3.0	



**Figura 24** - Relação entre escore PRISM III e óbito no grupo geral de internações.

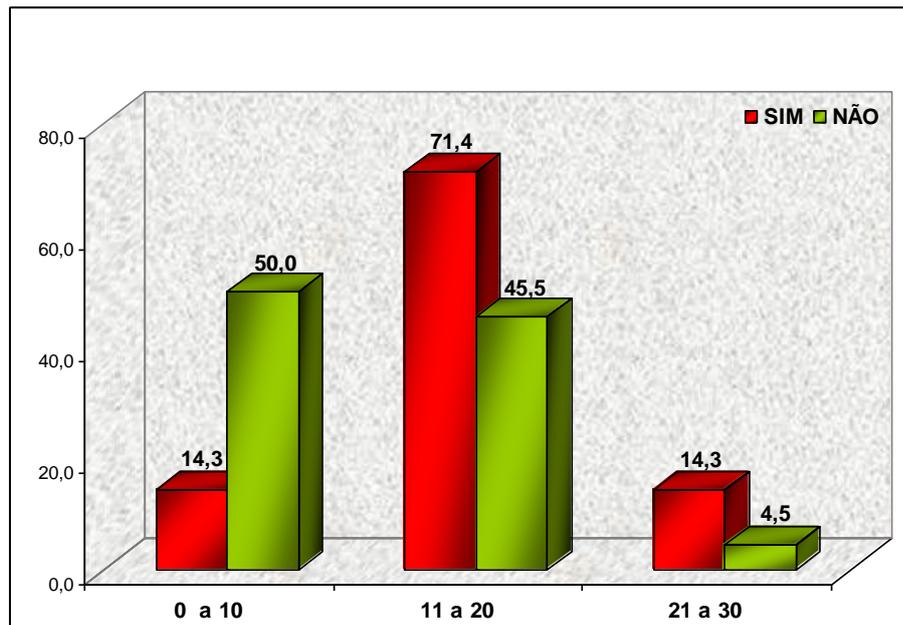
No grupo de doenças linfoproliferativas, nesta mesma análise com resultado também significativo, foi observado 4 (14,3%) internações no primeiro grupo, 20 (71,4%) no segundo e 4 (14,3%) no terceiro. No grupo de tumores sólidos o resultado foi de 3 (42,9%) no primeiro grupo, 3 (42,9%) no segundo e 1 (14,3%) no terceiro sem significância estatística (Tabelas 13 e 14 e Figuras 25 e 26).

**Tabela 13** - Relação do escore PRISM III com óbito no grupo de doenças linfoproliferativas.

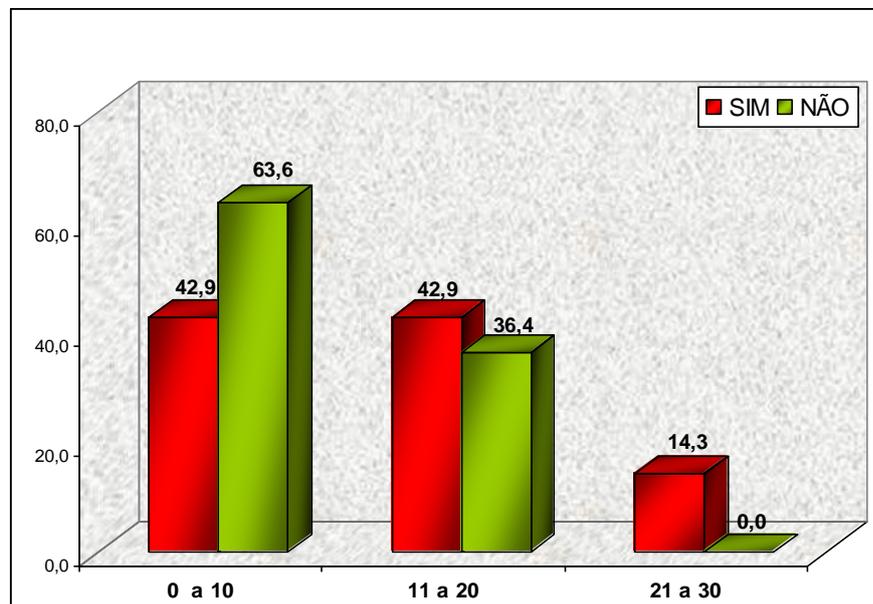
PRISM III	ÓBITO				p-valor
	SIM	%	NÃO	%	
0 a 10	4	14.3	11	50.0	<b>0,0203*</b>
11 a 20	20	71.4	10	45.5	
21 a 30	4	14.3	1	4.5	

**Tabela 14** - Relação do escore PRISM III com óbito no grupo de tumores sólidos.

PRISM III	ÓBITO				p-valor
	SIM	%	NÃO	%	
0 a 10	3	42.9	7	63.6	0,3771
11 a 20	3	42.9	4	36.4	
21 a 30	1	14.3	0	0.0	



**Figura 25** - Relação entre escore PRISM III e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas.



**Figura 26** - Relação entre escore PRISM III e óbito no grupo de tumores sólidos.

Na análise univariada, no grupo das doenças linfoproliferativas as variáveis significantes para o óbito foram o TI, a necessidade de drogas inotrópicas/vasoativas e a VPM (Tabelas 9 e 15, Figuras 16, 29 e 31). Não significantes foram idade, sexo

e neutropenia febril. (Tabela 15 e Figuras 27, 28 e 30).

No grupo dos tumores sólidos foi significativa para o óbito o TI (Tabela 10), sexo, neutropenia febril, drogas inotrópico-vasoativas e VPM não mostraram significância neste grupo (Tabela 15 e Figuras 32, 33, 34, 35 e 36).

**Tabela 15** - Análise das variáveis qualitativas do grupo de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos com óbito.

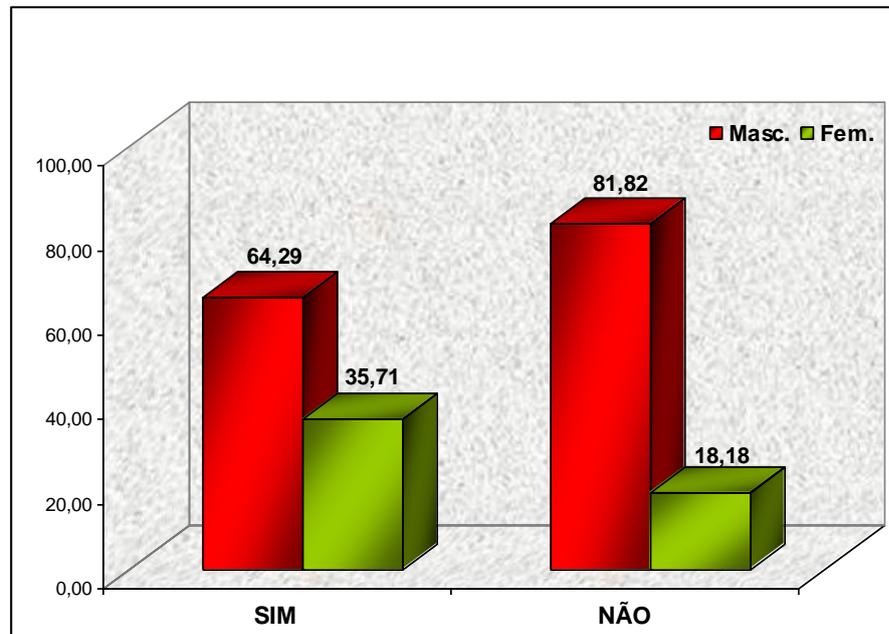
#### DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS

VARIÁVEL	CATEGORIA	ÓBITO				p-valor
		SIM		NÃO		
		N	%	N	%	
Sexo	Masc.	18	64.29	18	81.82	0,2922
	Fem.	10	35.71	4	18.18	
Procedência	Capital	5	17.86	8	36.36	0,2476
	Interior	23	82.14	14	63.64	
VPM	Sim	19	67.86	3	13.64	<b>0,0001*</b>
	Não	9	32.14	19	86.36	
Neutropenia	Sim	19	67.86	13	59.09	0,7307

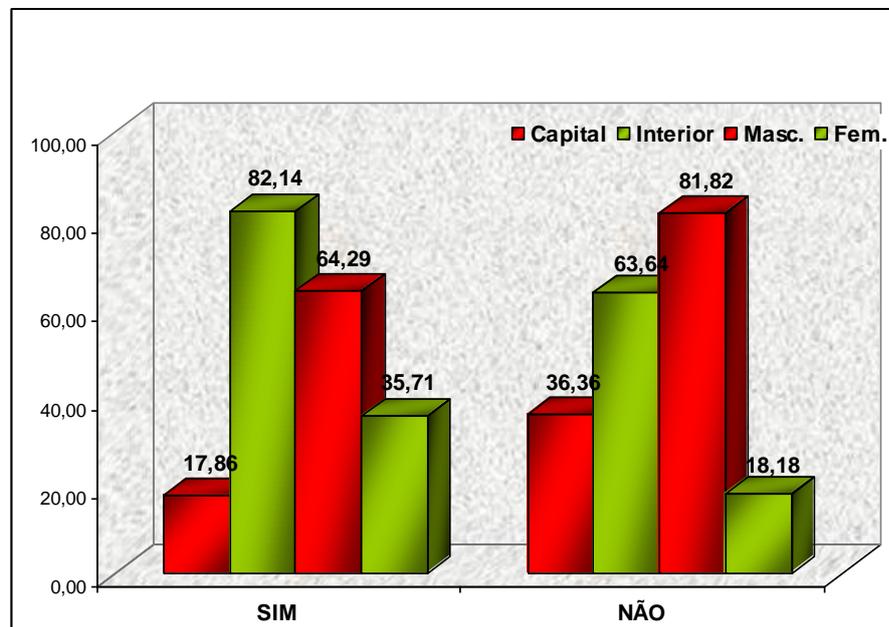
VARIÁVEL	CATEGORIA	ÓBITO				p-valor
		SIM		NÃO		
		N	%	N	%	
Drogas Inotrópicas	Não	9	32.14	9	40.91	<b>0,0123*</b>
	Sim	20	71.43	7	31.82	
Sepse e Choque Séptico	Sim	28	100.00	22	100.00	NSA

#### GRUPO TUMORES SÓLIDOS

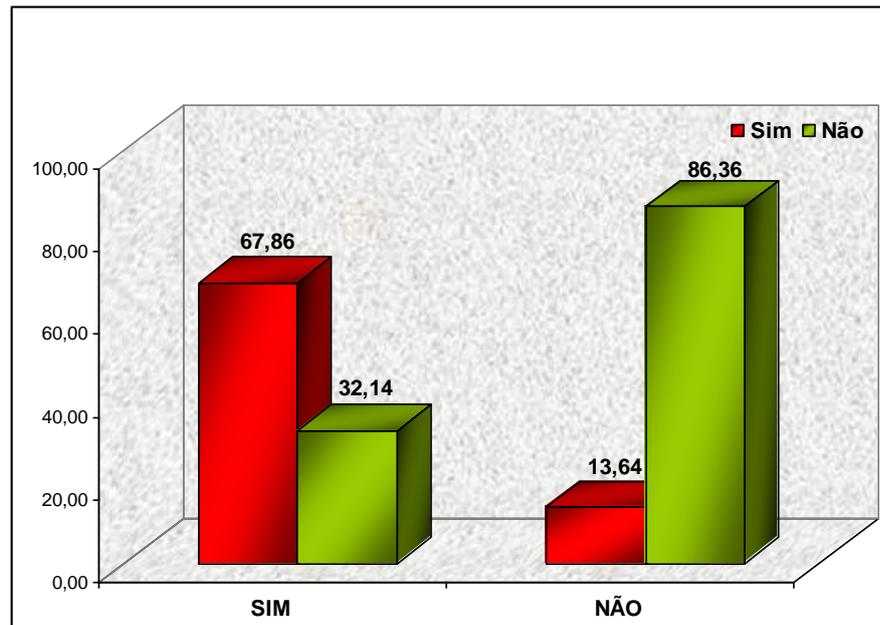
VARIÁVEL	CATEGORIA	ÓBITO				p-valor
		SIM		NÃO		
		N	%	N	%	
Sexo	Masc.	4	57.14	5	45.45	0,9999
	Fem.	3	42.86	6	54.55	
Procedência	Capital	3	42.86	5	45.45	0,9999
	Interior	4	57.14	6	54.55	
VPM	Sim	5	71.43	5	45.45	0,3665
	Não	2	28.57	6	54.55	
Neutropenia	Sim	1	14.29	5	45.45	0,3156
	Não	6	85.71	6	54.55	
Drogas Inotrópicas	Sim	5	71.43	6	54.55	0,6371
	Não	2	28.57	5	45.45	
Sepse e Choque Séptico	Sim	7	100.00	11	100.00	NSA



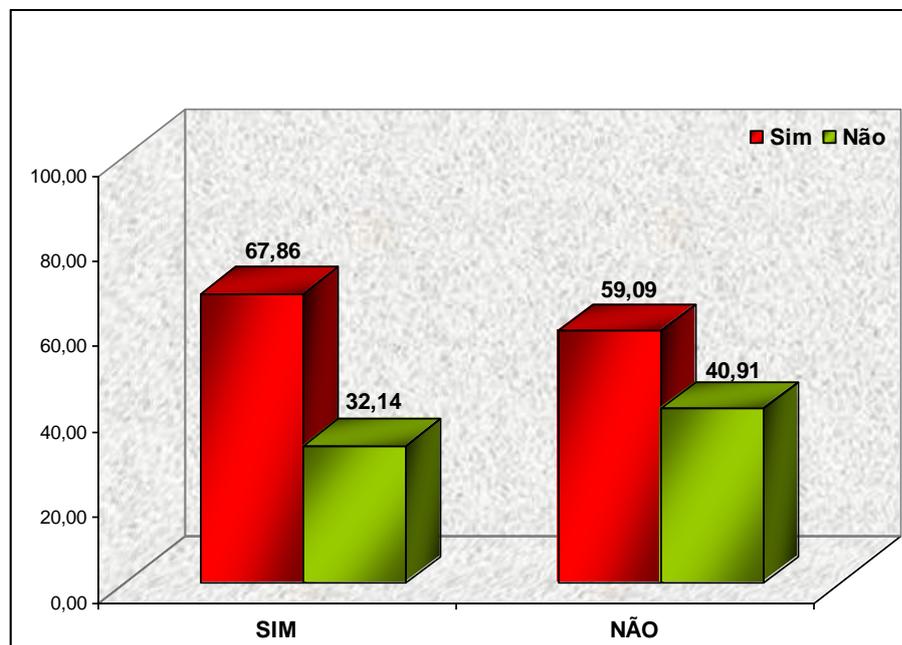
**Figura 27** - Relação entre sexo e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas.



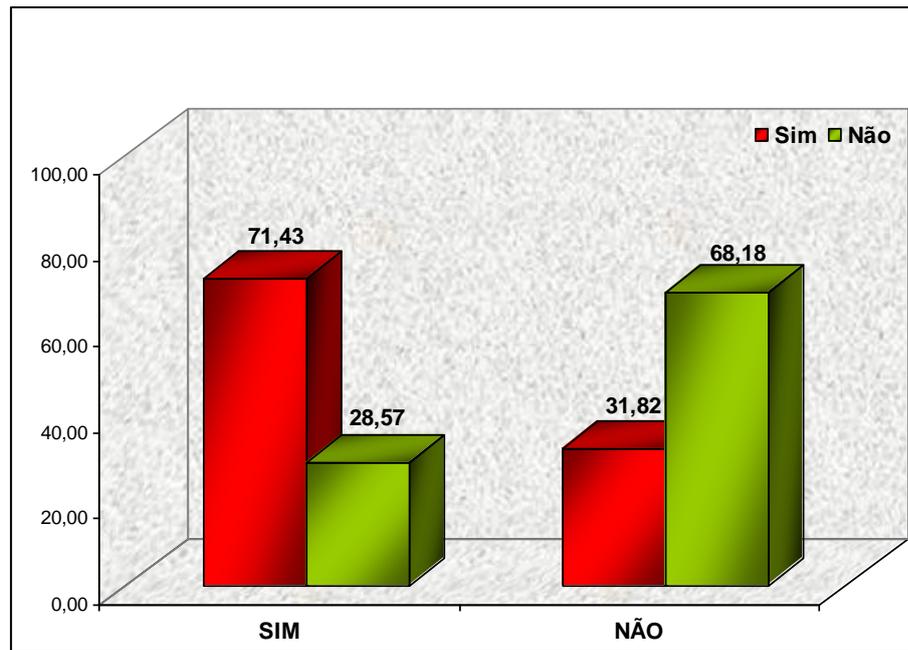
**Figura 28** - Relação entre sexo e procedência com óbito no grupo de doenças linfoproliferativas.



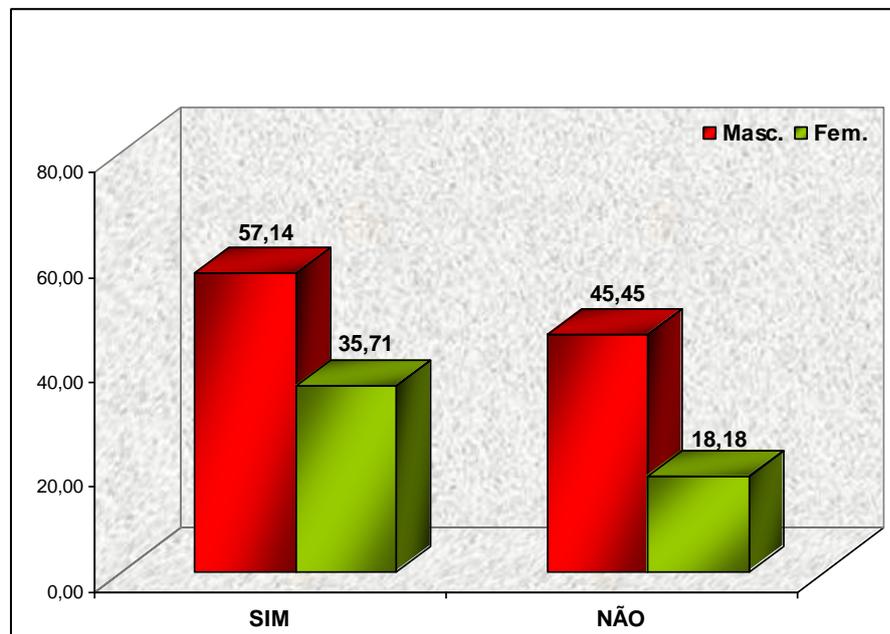
**Figura 29** - Relação entre VPM e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas



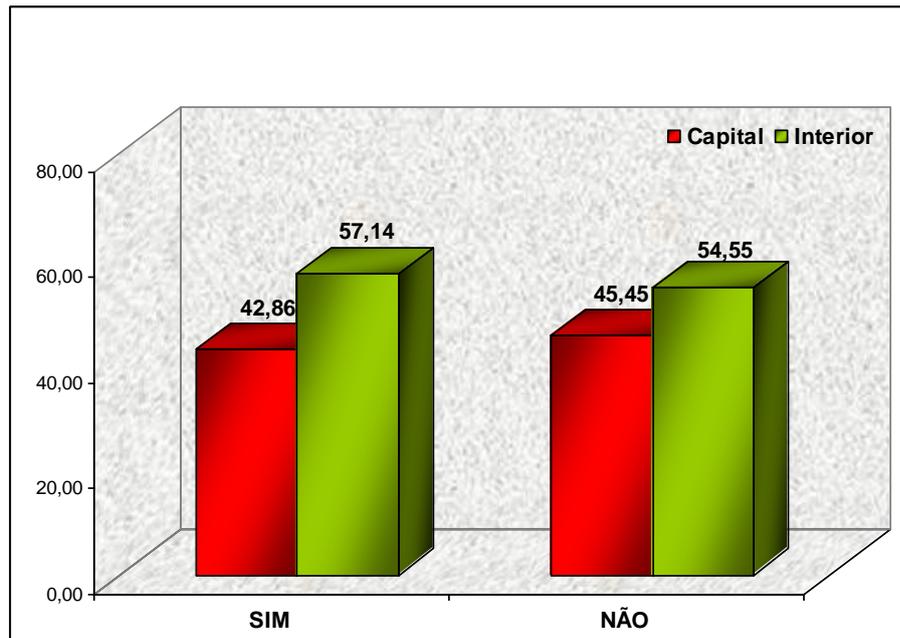
**Figura 30** - Relação entre neutropenia febril e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas.



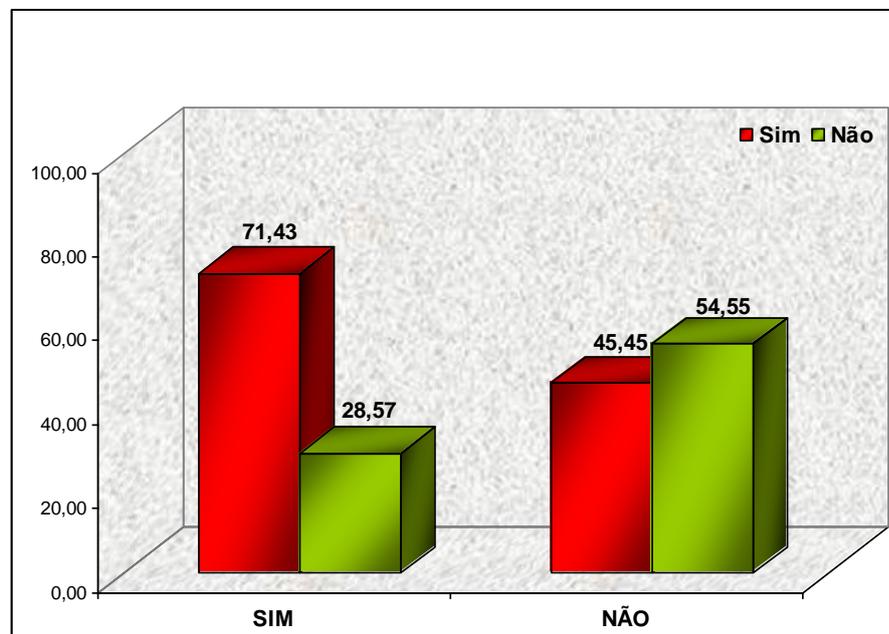
**Figura 31** - Relação entre uso de drogas inotrópicas e óbito no grupo de doenças linfoproliferativas.



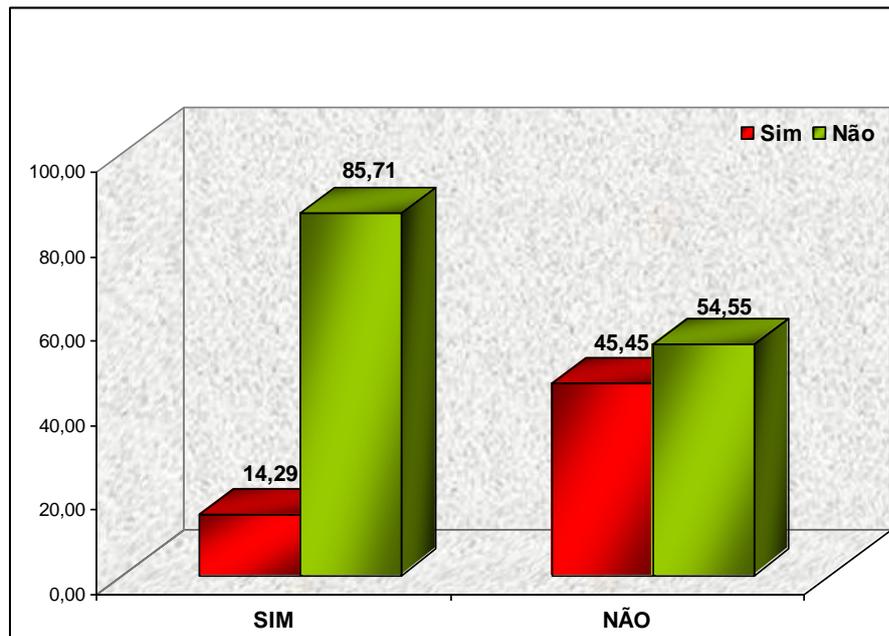
**Figura 32** - Relação entre sexo e óbito no grupo de tumores sólidos.



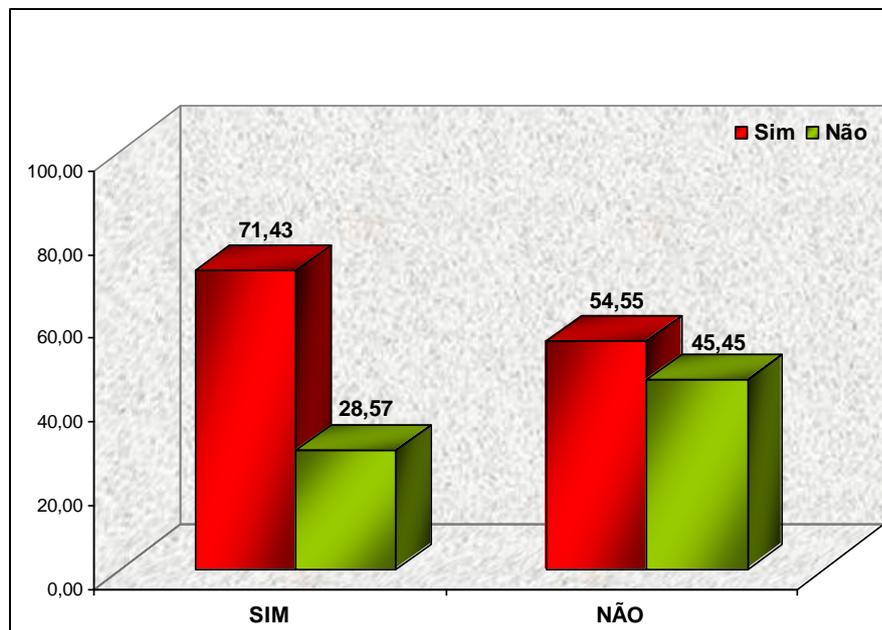
**Figura 33** - Relação entre procedência e óbito no grupo de tumores sólidos.



**Figura 34** - Relação entre uso de VPM e óbito no grupo de tumores sólidos.



**Figura 35** - Relação entre neutropenia febril e óbito no grupo de tumores sólidos.



**Figura 36** - Relação entre drogas inotrópicas e óbito no grupo de tumores sólidos.

Na análise multivariada do grupo geral de admissões, as variáveis significantes associadas com o óbito foram a VPM, as drogas inotrópicas/vasoativas

e o PRISM III(Tabela 16). No grupo das doenças linfoproliferativas, as variáveis significantes foram a VPM (Tabela 17) e no grupo dos tumores sólidos não houve variáveis significantes (Tabela 17).

**Tabela 16** - Regressão logística de todos os grupos.

**GRUPO GERAL DAS ADMISSÕES**

<b>Variável</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>p-valor</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Limite superior</b>
VPM	1.7712	<b>0,0016*</b>	5.8780	1.951	17.712
Drogas Inotrópicas	1.1190	<b>0,0469*</b>	3.0618	1.015	9.233
PRISM	0,1212	<b>0,0284*</b>	1.1288	1.01	1.26

**Tabela 17** - Regressão logística por grupo de doenças.

**GRUPO DE DOENÇAS LINFOPROLIFERATIVAS**

<b>Variável</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>p-valor</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Limite superior</b>
VPM	2.3629	<b>0,0034*</b>	10.6219	2.189	51.541
Drogas Inotrópicas	1.1418	0.1224	3.1323	0.736	13.337
Tempo de Internação (> 9 dias)	-1.1660	0.1159	0.3116	0.073	1.333

**GRUPO DE TUMORES SÓLIDOS**

<b>Variável</b>	<b>Coefficiente</b>	<b>p-valor</b>	<b>Odds ratio</b>	<b>Limite inferior</b>	<b>Limite superior</b>
Tempo de Internação (> 14 dias)	0.2719	0.7831	1.3125	0.189	9.102

### 5.3 ASPECTOS LABORATORIAIS E TERAPÊUTICOS

Na análise das condutas terapêuticas, o uso de sonda vesical, sonda nasogástrica e uso de drogas inotrópicas/vasoativas tiveram significância (Tabela 18).

**Tabela 18** – Condutas terapêuticas.

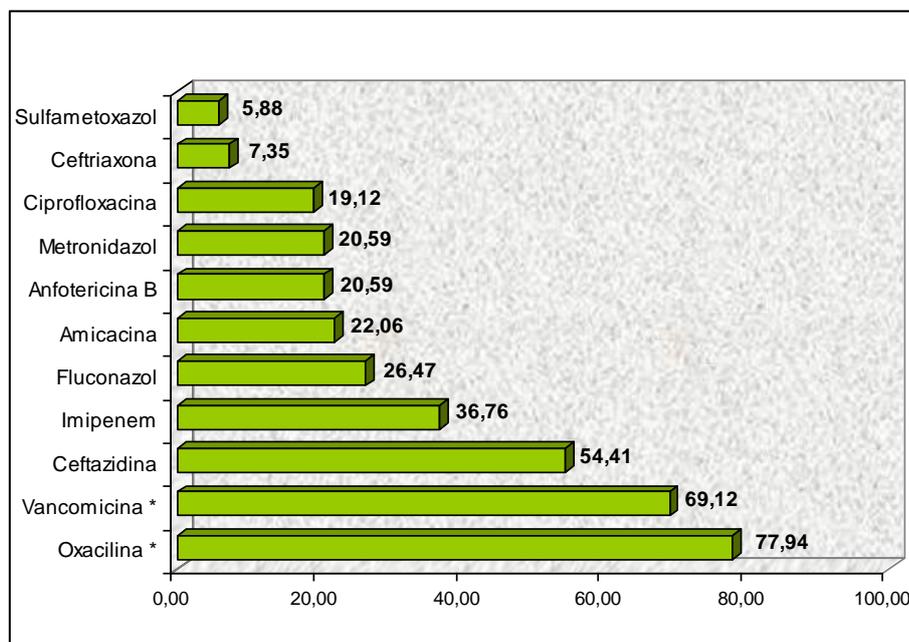
Variável	Coefficiente	p-valor	Odds ratio	IC 95% O.R.
Uso de Catéter Central	1.2148	0.0626	3.3696	0,938 - 12,105
Uso de Catéter Periférico	-1.0806	0.217	0.3394	0,061 - 1,887
Uso de Sonda vesical	2.2192	<b>0,0001*</b>	9.2000	3,025 - 27,980
Uso de Sonda Nasogástrica	1.7579	<b>0,0020*</b>	5.8000	1,903 - 17,680
Uso de Nutrição Parenteral Periférica	-0.0288	0.6634	0.7500	0,205 - 2,740
Uso de drogas vasoativas	1.3471	<b>0,0091*</b>	3.8462	1,397 - 10,588

A análise do uso de antibioticoterapia mostra uma maior frequência do uso de oxacilina (77,94%), vancomicina (69,12%) e ceftazidina (54,41%) como se observa na tabela 19 e figura 37.

**Tabela 19** - Frequência do uso de antibióticos.

ANTIBIÓTICOS	N	%
Oxacilina *	53	77.94
Vancomicina *	47	69.12
Ceftazidina	37	54.41
Imipenem	25	36.76
Fluconazol	18	26.47
Amicacina	15	22.06
Anfotericina B	14	20.59
Metronidazol	14	20.59
Ciprofloxacina	13	19.12
Ceftriaxona	5	7.35
Sulfametoxazol	4	5.88

\*p < 0,05\* (Qui-Quadrado)



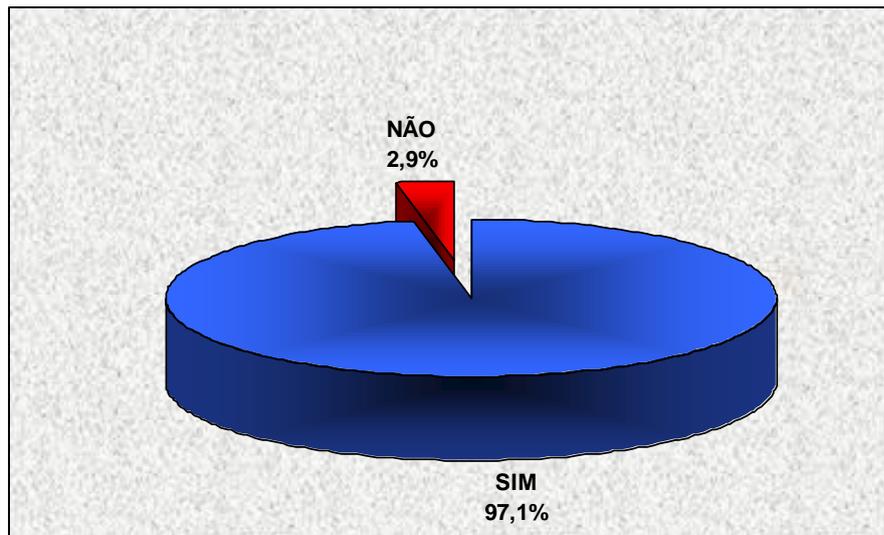
**Figura 37** - Antibióticos mais frequentemente utilizados na UTIP.

A análise das culturas realizadas pelo método automatizado mostra uma frequência maior de resultados negativos (72,5%), e entre os resultados positivos (27,5%) a bactéria mais frequentemente encontrada foi a *Klebsiella spp* (10%) (Tabela 20 e Figuras 38, 39 e 40).

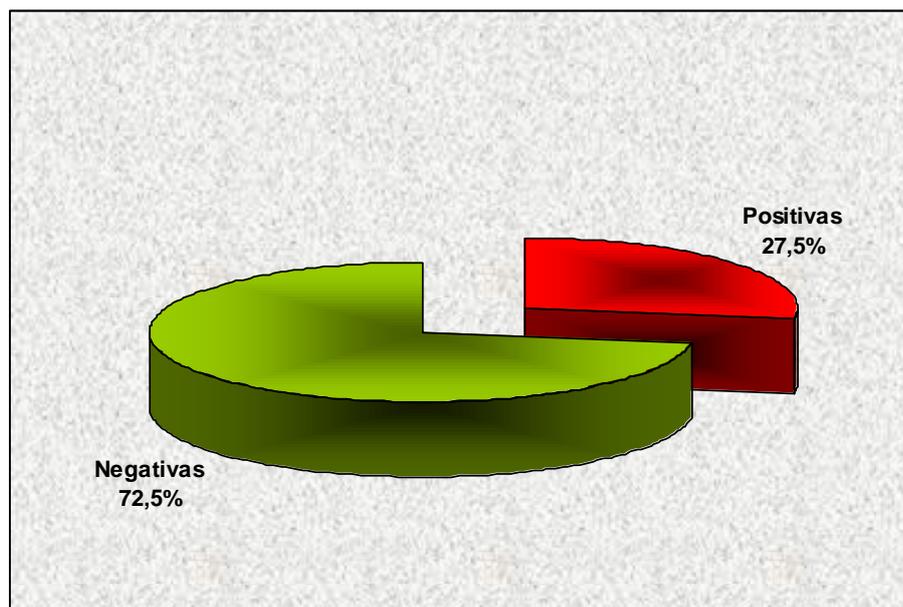
**Tabela 20** - Relação de culturas realizadas.

CULTURAS	Frequência	%
<b>REALIZOU</b>		<b>N = 68</b>
SIM	66	97.1%
NÃO	2	2.9%
<b>TIPO</b>		<b>N = 66</b>
Hemocultura	65	98.5%
Urocultura	12	18.2%
LCR	2	3.0%
Cateter	1	1.5%
<b>RESULTADO</b>		<b>N = 80</b>
Positivas	22	27.5%
Negativas	58	72.5%
<b>BACTÉRIAS</b>		<b>N = 80</b>
<i>Klebsiella spp.</i>	8	10.0%
<i>Bacilo Gram Negativo Não Fermentador</i>	4	5.0%
<i>Enterobacter aerogenes</i>	4	5.0% continua..

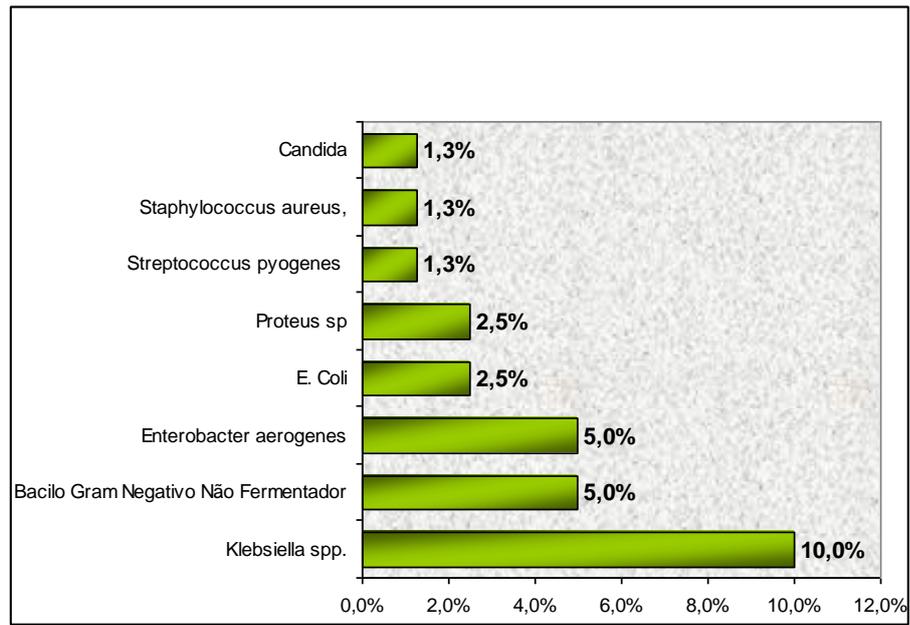
<i>E. Coli</i>	2	2.5%
<i>Proteus sp</i>	2	2.5%
<i>Streptococcus pyogenes</i>	1	1.3%
<i>Staphylococcus aureus,</i> <i>Cândida</i>	1	1.3%
<b>TOTAL de culturas realizadas</b>	<b>80</b>	<b>-----</b>



**Figura 38** - Culturas realizadas.



**Figura 39** - Resultado das culturas realizadas.



**Figura 40** - Relação do resultado das culturas realizadas.

## 6 DISCUSSÃO

A indicação da terapia intensiva na criança oncológica estava, há alguns anos, revestida de atitudes de ceticismo e pessimismo, com diversos questionamentos sobre a validade dos tratamentos intensivos, sofisticados e dispendiosos, com índices de mortalidade de até 85%, porém depois de quase uma década, a melhora da sobrevida da sepse em crianças com câncer aumentou substancialmente (MENDES *et al.*, 2007). Poucos são os relatos e não existem protocolos ou escores específicos para pacientes com neoplasias que evoluíram com complicações graves e precisaram de internamento em UTIPs (HEYING *et al.*, 2001; VEEN *et al.*, 1996). Frequentemente, o suporte das UTIP é necessário para estas crianças e graças a este suporte muitos pacientes têm conseguido superar a fase mais aguda da doença neoplásica. Dentre as indicações a terapia intensiva mais frequentes na criança com câncer, estão as complicações infecciosas, desde quadros localizados, até disseminação com sepse e choque séptico.

Ressaltamos que este estudo foi realizado dentro de uma unidade especializada em cuidados intensivos pediátricos de um hospital que atende exclusivamente crianças, adolescentes e adultos com câncer.

Em nossa análise geral das admissões nesta unidade que evoluíram com sepse ou choque séptico durante o tempo de pesquisa, de acordo com a neoplasia de base, 50 internações corresponderam a doenças linfoprolifertivas (73,5%) e 18 internações a tumores sólidos (26,5%). Isoladamente, a LLA foi a neoplasia mais frequente (68,00%), o que também acontece em outras publicações (LITTLE *et al.*, 1999; RIBEIRO *et al.*, 2007; RIES *et al.*, 1995; RON BEN *et al.*, 2002). Seguida dos tumores sólidos onde se destaca a incidência maior dos nefroblastomas (35,7%).

A causa mais frequente da admissão na UTIP foi a sepse, similarmente ao descrito em outros centros (ABRAHAM *et al.*, 2002; FISER *et al.*, 2005; KEENGWE *et al.*, 1999).

A segunda causa de admissão em nossa análise foi à insuficiência respiratória aguda como no estudo de Heney (1992) e constituiu a primeira causa de internação em outros estudos (ABRAHAM *et al.*, 2002; HEYING *et al.*, 2001; SIVAN *et al.*, 1991) por infiltração pulmonar em casos principalmente de leucemia após o início da quimioterapia, síndrome da veia cava superior principalmente em casos de

linfomas da região cervical e mediastinal que por compressão da traquéia e vias aéreas podem causar IRA e infecção pulmonar que é descrita como fator de pior prognóstico entre crianças em tratamento oncológico, internadas em UTIP (KEENGWE *et al.*, 1999).

Choque séptico foi a terceira causa de admissão geralmente associada à insuficiência respiratória aguda.

Alterações neurológicas constituíram a quarta causa de internação, devido a hipertensão intracraniana, compressão do canal medular, status epiléticos e hemorragia intracraniana ou em casos de tumores do SNC, alterações do nível de consciência, hipertensão intracraniana e crises convulsivas, prolongadas e frequentes, que podem levar a sequelas neurológicas importantes, e principalmente por complicações clínicas de pacientes portadores de sepse ou choque séptico no momento da internação, sendo indicada em outros estudos como primeira causa de admissão e, a terceira e a quinta causas, mas sempre como causa importante de internação em UTIP ( KEENGWE *et al.*, 1999; RON BEN *et al.*, 2002).

Neutropenia febril e hemorragias principalmente do trato digestivo geralmente se correlacionam e se apresentaram como quinta e sexta causas de internação geralmente associadas ao tratamento quimioterápico ou sepse e redução e consumo dos fatores de coagulação em razão de infiltração do tumor na medula óssea.

A ICC foi à última causa de admissão, que pode ocorrer devido a derrame pericárdico, tamponamento cardíaco, compressão do coração e grandes vasos por tumor, ou arritmias graves com sintomas de baixo débito cardíaco e complicações cardiovasculares decorrentes da quimioterapia (antracíclicos, mitoxantrone). Em outros estudos esta constitui a terceira causa de internação (VASILATOU-KOSMIDIS *et al.*, 2003).

Outros centros citam como causa de admissão a síndrome de lise tumoral (SLT), porém neste serviço, os pacientes são encaminhados à UTIP para evitar a SLT e não após a sua instalação, quando o prognóstico piora (VASILATOU-KOSMIDIS *et al.*, 2003).

A idade média de internamento foi de 72,8 meses no grupo geral de admissões, é discretamente menor em relação a outras análises (ABRAHAM *et al.*, 2002; HEYING *et al.*, 2001; RON BEN *et al.*, 2002).

No grupo de doenças linfoproliferativas a idade prevalente para o óbito foi de

78,9 meses e no grupo de tumores sólidos foi de 37,1 meses, provavelmente relacionada ao fato de que a idade de maior incidência das doenças linfoproliferativas é de 48 a 72 meses e nos tumores sólidos está relacionada ao subtipo tumoral que em nossa casuística constituiu valores mais elevados dos nefroblastomas e hepatoblastomas que acometem idades mais baixas, em média 30 a 40 meses, embora a idade não fosse um fator significativo do ponto de vista estatístico nesta análise.

O maior número das admissões foi para pacientes do sexo masculino, tanto na análise do grupo geral como nos dois grupos de neoplasias, similar a outros estudos (LITTLE *et al.*, 1999; RIES *et al.*, 1995; RON BEN *et al.*, 2002).

A neutropenia febril esteve presente em 38 pacientes (55,88%), porém esta variável não foi significativa para a sobrevida do ponto de vista estatístico, quando analisada como risco de óbito no grupo geral e nos grupos de doenças linfoproliferativas e tumores sólidos. Ressaltamos que isto pode ser resultante do fato de não ter sido analisado o tempo de duração da neutropenia, apenas a sua presença ou ausência nos pacientes analisados na unidade como demonstrado em outro estudo. Sabemos que a neutropenia febril, se prolongada, é associada com o aumento do risco de mortalidade, pois aumenta o risco de desenvolvimento de infecções graves por agentes oportunistas, sepse e choque séptico (HENEY *et al.*, 1992; PANCERA *et al.*, 2005).

Questões especiais devem ser consideradas ao utilizar quaisquer critérios de risco em pediatria. Uma delas é a doença de base, pois alguns autores recomendam que pacientes com neutropenia decorrente do tratamento de neoplasias hematológicas nunca sejam considerados como de baixo risco (MENDES *et al.*, 2007).

Quando analisamos as condutas terapêuticas, observamos que a utilização da sonda nasogástrica, sonda vesical e uso de drogas inotrópicas/vasoativas tiveram significância provavelmente porque são condutas relacionadas diretamente com a gravidade do quadro clínico que possibilita tratamento rápido e agressivo.

O suporte de drogas inotrópicas/vasoativas foi requerido em 38 internações (55,88%) e a utilização de ventilação pulmonar mecânica invasiva em 32 internações (47,06%).

Quando comparados os grupos, houve maior requerimento de drogas inotrópicas/vasoativas no grupo dos tumores sólidos (61,11%) em relação às

doenças linfoproliferativas (54,00%), assim como a necessidade de VPM que foi maior no grupo de tumores sólidos (55,56%) em relação às doenças linfoproliferativas (44,00%) com significância destas duas variáveis. No entanto, se comparamos as admissões que requereram suporte inotrópico/vasoativo e evoluíram para óbito, os dois grupos tiveram resultado similar (71,43%) com valor significativo para o grupo de doenças linfoproliferativas. Quanto à necessidade de VPM e evolução para óbito, o grupo de doenças linfoproliferativas teve um resultado menor (67,86%) em relação ao grupo de tumores sólidos (71,43%) com valor significativo para o primeiro grupo. Estudos realizados em crianças com necessidade de suporte inotrópico/vasoativo e VPM apresentaram evolução ruim e similar a nosso estudo, constituindo fatores de pior prognóstico (ABRAHAM *et al.*, 2002; ALEDO *et al.*, 1998; FISER *et al.*, 2005; KEENGWE *et al.*, 1999; KHATTAB *et al.*, 2004).

No presente estudo, de 68 admissões ocorreram 35 óbitos (51,47%), sendo importante ressaltar que o número de óbitos no grupo de doenças linfoproliferativas foi de 28 (56,00%) para 50 (73,52%) internações, e de 7 (38,89%) para 18 (26,47%) internações no grupo dos tumores sólidos, porcentagem relativamente maior que relatos recentes da literatura (ABRAHAM *et al.*, 2002; FISER *et al.*, 2005; KHATTAB *et al.*, 2004; MENDES *et al.*, 2007; POUND *et al.*, 2008). Provavelmente estes resultados devem-se às características dos pacientes que na sua maioria são oriundos de municípios do interior do estado e estados vizinhos, que encontram dificuldades de locomoção devido a fatores geográficos da região amazônica que tem dimensões continentais e pouco acesso aos meios de transporte, dificultando assim, o diagnóstico e tratamento precoces, evoluindo com complicações clínicas mais frequentes e mais graves.

A mortalidade nos pacientes com tumores sólidos em uma população com as mesmas características foi menor em relação aos pacientes admitidos com doença linfoproliferativa, similar à observada no presente estudo (KEENGWE *et al.*, 1999).

Em outros estudos a mortalidade também foi elevada, de 84% quando sepse e choque séptico estavam presentes na admissão. Caso estejam associados a suporte inotrópico/vasoativo e VPM, a mortalidade descrita foi maior (HENEY *et al.*, 1992).

Em nossa análise, o PRISM III elevado aplicado na admissão foi fator

preditivo significativo para a sobrevida, contrariando o descrito em outras séries, onde os escores não foram úteis para prever a mortalidade (HEYING *et al.*, 2001; MEYER *et al.*, 2005). Ainda que o PRISM seja o índice de valor preditivo mais conhecido e utilizado nas UTIPs do mundo, precisa ser validado nas unidades em que passa a ser empregado, uma vez que foi desenvolvido nos EUA, com pacientes, patologias e recursos terapêuticos próprios daquele país e que depois de patenteado não é mais de domínio público, precisando ser licenciada para sua adoção nas UTIs interessadas em utilizá-la (FISER *et al.*, 2005; PANCERA *et al.*, 2005; RIBEIRO *et al.*, 2007).

O TI na UTIP em nossa análise foi em média de 12,10 dias, com desvio padrão de 9,6 dias para o grupo geral. Quando analisados separadamente, o grupo de doenças linfoproliferativas foi de 11,7 dias e o grupo de tumores sólidos de 13,3 dias e não demonstrou ser fator preditivo significativo em relação à sobrevida na análise do grupo geral das internações. Quando dividimos as admissões nos dois grupos para análise da relação com o óbito, a média do TI para o grupo de doenças linfoproliferativas foi de 9,3 dias e para o grupo de tumores sólidos de 14,7 dias demonstrando-se significativo em ambos os grupos. Outras análises do TI na UTIP e UCI utilizando-se o escore LOS observaram que a mortalidade estava relacionada com TI prolongado (HEYING *et al.*, 2001; RON BEN *et al.*, 2002; SELLER *et al.*, 2001). Em nosso estudo pode estar relacionado o óbito com a maior permanência, pelo número de procedimentos invasivos.

Na análise univariada, as variáveis significantes relacionadas com o óbito foram VPM ( $p=0,0$ ), suporte inotrópico/vasoativo ( $p=0,01$ ) e escore PRISM III ( $p=0,0$ ), associadas, provavelmente, com doença avançada e alterações metabólicas importantes, não alcançando, com todo o tratamento mais agressivo utilizado, a sobrevida das mesmas. Desta forma, há necessidade de serem discutidas novas estratégias na atenção médica, dando-se ênfase à internação precoce destes doentes em UTIP.

Na análise dos grupos de doenças linfoproliferativas, os fatores preditivos para óbito com significância estatística foram suporte inotrópico/vasoativo ( $p=0,0123$ ), VPM ( $p=0,001$ ), TI ( $p=0,0219$ ) e PRISM III ( $p=0,021$ ).

No grupo dos tumores sólidos, o fator preditivo para óbito com significância estatística foi TI ( $p=0,0156$ ), e é provável que as outras variáveis não apresentaram significância estatística devido ao pequeno número de pacientes avaliados.

Na análise multivariada, os pacientes com necessidade de suporte inotrópico/vasoativo, VPM e escore PRISM III elevado tiveram mais chances de óbito na UTIP que os pacientes sem necessidade destes suportes ou escore PRISM III baixo na admissão. Contudo baseando-se em nos dados obtidos neste estudo, acreditamos serem necessários escores mais práticos e que tenham resultados mais precoces que nas primeiras 24 horas de internação para pacientes com doenças neoplásicas, priorizando alguns dados inerentes para este tipo de doença, como a contagem de leucócitos.

Em 66 pacientes (97,1%) foi possível realizar culturas, 65 (98,5%) hemoculturas, 12 (18,2%) uroculturas, 2 (3%) no LCR e 1 (1,5%) no catéter venoso central, identificando o agente causador da sepse em 22 (27,5%) pacientes e apresentando 58 (72,5%) resultados negativos, lembrando porém que nos pacientes em questão em torno de 55,8% eram neutropênicos febris, onde a taxa de isolamento bacteriano costuma ser baixa, além da alta frequência de uso prévio de antibioticoterapia empírica antes da admissão na UTIP.

O germe isolado nas culturas positivas mais comum foi a *Klebsiella spp.* (10%) seguida de outros germes gram-negativos. A pequena incidência de bactérias gram-positivas provavelmente se deve ao fato de não terem sido realizadas um número maior de culturas nos catéteres centrais.

A antibioticoterapia empírica foi iniciada antes da internação na UTIP na maioria dos pacientes, estes tiveram troca do esquema antibiótico, baseando-se na avaliação clínica e resultado de culturas. O uso de antibióticos mais frequentemente utilizados está relacionado com a frequência dos germes encontrados nas culturas.

## 7 CONCLUSÕES

- A maior parte dos pacientes internados na UTIP do HOL que evoluíram com sepse e choque séptico eram procedentes de municípios do interior do estado do Pará ou de outros estados vizinhos que permaneceram muitas das vezes em casas de apoio não adequadas, sem condições específicas para pacientes que apresentam neoplasias ou muitas das vezes em “quartos” com condições sociais inadequadas, e que ao serem admitidos na clínica apresentavam tempo de evolução da doença prolongado, principalmente pela dificuldade de diagnóstico no local de origem, estágio avançado, necessitando de maior agressividade no tratamento oncológico e aumentando não só a chance de complicações como também o índice mais elevado de óbito (51,47%);
- A causa mais freqüente de internação na UTIP foi a sepse decorrente de infecção documentada ou não, devido ao tratamento específico da doença de base;
- O tempo de internamento foi um fator preditivo significativo para o óbito, quando analisamos os grupos separadamente, relacionado principalmente com as condutas cada vez mais agressivas associadas com a permanência prolongada;
- A necessidade do uso de drogas inotrópicas/vasoativas e a VPM, condutas diretamente relacionadas com a gravidade do quadro clínico, foram fatores preditivos de pior prognóstico para a sobrevida estatisticamente significantes;
- Os pacientes com necessidade de drogas inotrópicas/vasoativas e a VPM tiveram 3,06 e 5,87 vezes, respectivamente, mais chance de óbito do que os pacientes sem necessidade desses suportes, valor que aumenta no grupo de doenças linfoproliferativas na VPM para 10,62 vezes;
- O resultado do escore PRISM III aplicado nesta população de pacientes foi preditivo de óbito, pacientes com PRISM III elevado (11-20 e 21-30) têm mais chances de óbito do que pacientes com PRISM III baixo. Na

análise, por grupos de neoplasias, foi fator preditivo significativo para óbito também no grupo de doenças linfoproliferativas;

- Em 27,5% das culturas foi possível identificar o agente causador da sepse, lembrando porém que nos pacientes em questão em torno de 55,8 % eram neutropênicos febris, onde a taxa de isolamento bacteriano costuma ser baixa, além da alta frequência de uso prévio de antibioticoterapia empírica, prévia à admissão na UTIP.
- O início precoce do tratamento intensivo para crianças com câncer apresentando sepse e choque séptico pode ser um fator capaz de influenciar na mortalidade desses pacientes. Pois à medida que o quadro clínico evolui, há necessidade de procedimentos mais invasivos e a frequência de óbito aumenta.

## 8 REFERÊNCIAS

- ABRAHAM, R.B.; et al. Predictors of outcome in the pediatric intensive care units of children with malignancies. **J. Pediatr. Hematol. Oncol.**, v. 24, n.1, p. 23-27, Jan. 2002.
- AKAMINE, N. et al. Choque séptico. In: KNOBEL, E. **Condutas no paciente grave**. São Paulo: Atheneu, 1994. p. 175-210.
- ALEDO, A.; HELLER, G.; REN, L. et al. Sepsis and septic shock in pediatric patients: 140 consecutive cases on a pediatric hematology: oncology service. **J Pediatr Hematol Oncol.**, v. 20, n. 3, p. 215-21, 1998.
- ALEXANDER, W.S.; WALSH, T.J.; FREIFELD, A.G. et al. Infectious complications in pediatric cancer patients. In: PIZZO, P.A.; POPLACK, D.G. editors. **Principles and practice of pediatric oncology.**, 4rd. ed. Philadelphia: Lippincott-Raven, 2002. p. 1239-84.
- BANG, A.T.; BANG, R.A.; REDDY, M.H. et al. Simple clinical criteria to identify sepsis or pneumonia in neonates in the community needing treatment or referral. **Pediatr Infect Dis J.**, v. 24, p. 335-41, 2005.
- BASSI, G.; RADERMACHER, P.; CALZIA, E. Catecholamines and Vasopressin During Critical Illness. **Endocrinol. Metab. Clin. N. Am.**, v. 35, p. 839–857, 2006.
- BERG, S.L.; GRISELL, D.L.; DELANEY, T.F. et al. Principles of treatment of pediatric solid tumors. **Pediatr. Clin. N. Am.**, v. 38, n. 2, p. 249-265, 1991.
- BERTOLINI, G.; RIPAMONTI, D.; CATTANEO, A. et al. Pediatric risk of mortality: an assessment of its performance in a sample of 26 Italian intensive care units. **Crit Care Med.**, v. 26, n. 8, p. 1427-32, aug.1998.
- BOCHUD, P.Y.; CALANDRA, T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. **BMJ**, v. 326, p. 262-6, 2003.
- BONE, R. C. The pathogenesis of sepsis. **Ann. Intern. Med.**, v. 115, p. 457-469, 1991.
- BONE, R.C. Sepsis and its complications: the clinical problem. **Crit. Care Med.**, v. 22, supl., p. S8-S11, 1994.
- BONE, R.C.; BALK, R.A.; CERRA, F. B. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP /SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. **Chest**, v. 101, n. 6, p. 1644-1655, 1992.
- BONE, R.C.; GRODZIN, C.J.; BALK, R.A. Sepsis: a new hypothesis for pathogenesis of the disease process. **Chest**, v. 112, n. 1, p. 235-43, Jul. 1997.
- BONE, R.C. Sir Issac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. **Crit Care Med.**, v. 24, p. 1125-8, 1996.
- BORGES, L.A.A. Choque séptico. **Clin. Bras. Med. Intensiva**, v. 1, p. 101-107, 1996.
- BRAGA, P.E.; LATORRE, M.R.D.O.; CURADO, M.P. Câncer na infância: análise comparativa da incidência, mortalidade e sobrevida em Goiania (Brasil) e outros

países/Childhood cancer: a comparative analysis of incidence, mortality, and survival in Goiania (Brazil) and other countries. **Cad. Saúde Pública**, v. 18, n. 1, p. 33-44, 2002.

BRASIL. Instituto Nacional de Câncer (INCA). **Estimativas 2008: Incidência de Câncer no Brasil**. Brasília: Ministério da Saúde, 2007.

BREDAN, A.S.; CAUWELS, A. Is there NO (óxido nítrico) treatment for severe sepsis? **Libyan J. Med.**, p. 1-6, 2007.

BUTT, W. et al. Outcome of children with hematologic malignancy who are admitted to an intensive care unit. **Crit. Care Med.**, v. 17, n. 8, p. 847, 1989.

CAMPOS, A.C.L. et al. Alterações metabólicas e suporte nutricional no doente hiper metabólico. **Clin. Bras. Med. Intensiva**, v. 1, p. 21-31, 1996.

CARCILLO, J.A.; PLANQUOIS, JEAN-MICHEL S.; GOLDSTEIN, B. Early Markers of Infection and Sepsis in Newborns and Children. **Adv. Sepsis**, v. 5, n. 4, p. 118-25, 2006.

CARVALHO, A.C.A.; FLECK, W.A.; CUNHA, J. Septecemia. In: PIVA, J.P.; CARVALHO, P.; GARCIA, P.C. **Terapia intensiva em pediatria**. 3. ed. Rio de Janeiro: Medsi, 1992. p. 381-412.

CARVALHO, P.R.; TROTTA, E. Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse. **J. pediatr.**, v. 79, Supl. 2, p. 195-204, 2003.

DESPOND, O.; PROULX, F.; CARCILLO, J.A., et al. Pediatric sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. **Curr. Opin. Pediatr.**, v. 13, n. 3, p. 247-53, 2001.

EIDELMAN, L.A. et al. New therapeutic approaches in sepsis: a critical review. **Intensive Care Med.**, v. 21, supl., p. S269-S272, 1995.

EL-NAWAWY, A. Evaluation of the Outcome of Patients Admitted to the Pediatric Intensive Care Unit in Alexandria Using the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) Score. **Journal of Tropical Pediatrics**, v. 49, n. 2, p. 109-114, 2003.

EMONTS, M. et al. Association between High Levels of Blood Macrophage Migration Inhibitory Factor, Inappropriate Adrenal Response, and Early Death in Patients with Severe Sepsis. **Clin Infect Dis.**, v. 44, p. 1321-8, 2007.

ESCOBAR, N.C.P. **Avaliação de fatores prognósticos em crianças e adolescentes internados em Unidade de Cuidados Intensivos Oncopediátrica**. 2003. 107 f. Tese (Doutorado em Medicina) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 2003.

EUROPEAN SOCIETY OF INTENSIVE CARE MEDICINE. The problem of sepsis. **Intensive Care Med.**, v. 20, p. 300-304, 1994.

EWIG, S.; TORRES, A.; RIQUELME, R. et al. Pulmonary complications in patients with haematological malignancies treated at a respiratory ICU. **Eur Respir J.**, v. 12, p. 116-22, 1998.

FANG, Z.X.; LI, Y.F.; ZHOU X.Q. et al Effects of resuscitation with crystalloid fluids on cardiac function in patients with severe sepsis. **BMC Infectious Diseases**, v. 8, n. 50, p. 10.1186, 2008.

FIORETTO, J.R.; BORIN, F.C.; BONATTO, R.C. et al. Procalcitonina em crianças com sepse e choque séptico. **J. Pediatr.**, v. 83, n. 4, 2007.

- FIORETTO, J.R R. et al. **A Interleukin-6 and procalcitonin in children with sepsis and septic shock.** Experimental Research Center of Pediatrics Department, Sao Paulo State University-UNESP, Sao Paulo, 2008.
- FISER, R. T. et al. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. **Pediatr. Crit. Care Med.**, v.6, n. 5, p. 610-601, sep. 2005.
- FROST, P. et al. Gastric emptying in the critically ill - the way forward? **Intensive Care Med.**, v. 23, p. 243-245, 1997.
- GEMKE, R.J.; BONSEL, G.J.; VAN VUGHT, A.J. Effectiveness and efficiency of a Dutch pediatric intensive care unit: validity and application of the Pediatric Risk of Mortality score. **Crit Care Med.**, v. 22, n. 9, p. 1477-84, 1994.
- GOLDSTEIN, B.; GIROIR, B.; RANDOLPH, A. Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. **Pediatr Crit Care Med.**, v. 6, n. 1, p. 2-8, 2005.
- GRIFFITHS, R. D. et al. Feeding the critically ill - should we do better? **Intensive Care Med.**, v. 23, p. 246-247, 1997.
- HALLAHAN, R.; SHAW, P.J.; ROWLL, G. et al. Improved outcomes of children with malignancy admitted to a pediatric intensive care unit. **Crit. Care Med.**, v. 28, n. 11, p. 3718-21, 2000.
- HENEY, D.; LEWIS, I.J.; LOCKWOOD, L. et al. The intensive care unit in pediatric oncology. **Arch Dis Child.**, v. 67, n. 3, p. 294-8, 1992.
- HERNANDEZ, G.; DOUGNAC, A.; CASTRO, J. Systemic inflammatory response syndrome: is it comparable with severe sepsis? **Rev. Med. Chil.**, v. 127, n. 11, p. 1339-44, 1999.
- HEYING, R.; SCHNEIDER, D.T.; KÖRHOLZ, D. et al. Efficacy and outcome of intensive care in pediatric oncologic patients. **Crit. Care Med.**, v. 29, n. 12, p. 1-12, 2001.
- IRAZUZTA, J; SULLIVAN, K.J.; GARCIA, P.C. et al. Pharmacologic support of infants and children in septic shock. **J. Pediatr.** v. 83, n. 2, p. 36-45, 2007.
- JAFARI, H.S.; MCCracken, G.H. Sepsis and septic shock: a review for clinicians. **Pediatr. Infect. Dis. J.**, v. 1, p. 739-49, 1992.
- JEMAL, A.; THOMAS, A.; MURRAY, T. Cancer statistics, 2002. **CA Cancer J. Clin.**, v. 52, n. 1, p. 23-47, jan./fev. 2002.
- KEENGWE, I.N.; STANSFIELD, F.; EDEN, O.B. et al. Paediatric oncology and intensive care treatment changing trends. **Arch Dis Child.**, v. 80, p. 553-55, 1999.
- KHATTAB, T.M. et al. Outcome of severe sepsis in pediatric oncology patients. **J. clin. Oncol.**, v. 22, n. 14, suppl., p. S14, Jul. 2004.
- KHATTAB, T.M.; FELIMBAN, S.K.; BAKER AND A, D.L. et al. Pediatric oncology admission to pediatric intensive care unit (PICU). A 4-year experience at King Khalid National Guard Hospital (KKNHG), Jeddah, Saudi Arabia. **J. Clin. Oncology**, v. 22, Supl. p. 14S, jul. 2004.
- LEVY, M. M.; FINK, M.P.; MARSHALL, J.C. et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Crit. Care Med.**, v. 31, p. 1250-6, 2003.
- LI, J.; THOMPSON, T.D.; MILLER, J.W. et al. Cancer incidence among children and adolescents in the United States, 2001-2003. **Pediatrics.**, v. 121, n. 6, p. 1470-7,

2008.

LINO, M.M.; SILVA, S.C. Enfermagem na Unidade de Terapia Intensiva: a história como explicação de uma prática. **Nursing**, v. 41, n. 4, p. 25-29, out. 2001.

LIRA, M.M.F.L. **Humanização em unidade de terapia intensiva pediátrica**. 2002. Disponível em: <<http://www.portalhumaniza.org.br>>. Acesso em: 18 setembro 2006.

LITTLE, J. Introduction. In: LITTLE, J. **Epidemiology of childhood cancer**. Lyon: International Agency for Research on Cancer/ World Health Organization; 1999.

LLOYD-THOMAS, A.R.; DHALLIWAL, H.S.; LISTER, T.A. et al. Intensive therapy for life-threatening medical complications of haematological malignancy. **Inter Care Med.**, v. 12, p. 317-24, 1986.

LOWRY, S.F. Sepsis and its complications: clinical definitions and therapeutic prospects. **Crit. Care Med.**, v. 22, Supl., p. S1-S2, 1994.

MARTHA, V.F.; GARCIA, P.C.; PIVA, J.P. et al. Comparison of two prognostic scores (PRISM and PIM) at a pediatric intensive care unit. **J Pediatr.**, v. 81, n. 3, p. 259-64, jun. 2005.

MARZENA ZIELINSKA, A.D.G.; MAGDALENA CHECINASKA, B.E.; BEATA PYREK, C.E. et al. Recombinant human activated protein C in the treatment of severe sepsis in children- case reports. **J Ped Neo.**, v. 2, n. 4, p. 76-83, 2005.

MATOS, G. F. Janot; VICTORINO, J. A. Consenso Brasileiro de Sepse. Critérios para o diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico. Gustavo Faissol Janot de Matos, Josué Almeida Victorino. Disponível em: <<http://www.einstein.br/sepse/pdf2.htm>> Acesso em: 18 agosto 2003.

MENDES, A. V.; SAPOLNIK, R.; MENDONÇA, N. New guidelines for the clinical management of febrile neutropenia and sepsis in pediatric oncology patients. **J Pediatr.**, v. 83, Supl. 2, p. S54-63, 2007.

MEYER, S.; GOTTSCHLING, S.; BIRAN, T. et al Assessing the risk of mortality in paediatric cancer patients admitted to the paediatric intensive care unit: a novel risk score? **Eur J Pediatr.**, v. 164, n. 9, p. 563-7, set. 2005.

MOLDAWER, L.L. Biology of proinflammatory cytokines and their antagonists. **Crit. Care Med.**, v. 22, Supl., p. S3-S7, 1994.

MONTEIRO, G. T.; KOIFMAN, S. Mortalidade por tumores de cérebro no Brasil, 1980-1988. **Cad. Saúde Pública.**, v. 19, n. 4, July 2003.

MUTLU, G.M.; FACTOR, P. Role of vasopressin in the management of septic shock. **Intensive Care Med.**, v. 30, n. 7, p. 1276-91, 2004.

NIEDERMAN, M.S. et al. Predicting bacteremia in critically ill patients: a clinically relevant effort? **Intensive Care Med.**, v. 20, p. 405-406, 1994.

NUNES, A.L. B. Objetivos terapêuticos na sepse. **Clin. Bras. Med. Intensiva**, v. 3, p. 441-453, 1996.

OTERO, R.; NGUYEN, H.B.; HUANG, D.T. et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies and contemporary findings. **Chest**, v. 130, n. 5, p. 1579-95, 2006.

PANCERA, C. F.; COSTA, C.M.L.; HAYASHI, M. Sepse grave e choque séptico em

crianças com câncer: fatores preditores de óbito. **Pediatr. Crit.Care Med.**, v. 6, n. 5, p. 531-6, sep. 2005.

PASTORE, G.; MAGNANI, C.; VERDECCHIA, A. et al. Survival of childhood lymphomas in Europe, 1978-1992: a report from the EUROCARE study. **Eur. J. Cancer**, v. 37, n. 6, p. 703-10, 2001.

PEREIRA JUNIOR, G.A. et al. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 31, p. 349-362, jul./set. 1998.

PETRILLI, A.S.; CARNEIRO, Jr. J.L.; CYPRIANO, M.; et al. Diferenças clínicas, epidemiológicas e biológicas entre o câncer na criança e no adulto. Clinical, epidemiological and biological differences between câncer in children and in adults. **Rev Bras Cancerol.**, v. 43, n. 3, p. 191-203, 1997.

PIRILLO, J.E. Pathogenetic mechanisms of septic shock. **N. Engl. J. Med.**, v. 328, n. 20, p. 1471-77, 1993.

PITTET, D.; THIEVENT, B.; WENZEL, R.P. et al. Importance of pre-existing comorbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. **Intensive Care Med.**, v. 19, p. 265-72, 1993.

POEZE, M.; GRAHAM, R.; GERLACH, H.; RULOTTA, F.; LEVY, M. An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. **Critical Care.**, v. 8, p. 409-13, oct. 2004.

POLLACK, M.M.; PATEL, K.M.; RUTTIMANN, U.E. PRISM III: an updated Pediatric Risk of Mortality score. **Crit Care Med.**, v. 24, n. 5, p. 743-52, may. 1996.

POLLACK, M.M.; RUTTIMANN, U.E.; GETSON, P.R. Pediatric risk of mortality (PRISM) score. **Crit Care Med.**, v. 16, n. 11, p.1110-6, 1988.

POPLACK, D.G.; REAMAN, G. Acute predisposition to cancer and familial cancer syndromes. **Pediatr. Clin. N. Am.**, v. 35, n. 4, p. 903-25, 1988.

POUND, C.M.; JOHNSTON, D.L.; ARMSTRONG, R. et al. The morbidity and mortality of pediatric oncology patients presenting to the intensive care unit with septic shock. **Cancer Blood Pediatr.**, v. 51, n. 5, p. 584-588, 2008.

PROULX, F.; FAYON, M.; FARRELL, C.A. et al. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. **Chest**, v. 109, p. 1033-7, 1996.

QUENZER, R. et al. Infections in the critically ill. In: BONGARD, F.S.; SUE DY. **Current critical care diagnosis & treatment**. Connecticut: Appleton & Lange, 1994. p. 131-155.

RANGEL-FRAUSTO, M.S.; PITTOT, D.; COOTIGAN, M. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome: a prospective study. **JAMA**, v. 273, p. 117-23, 1995.

RÉA NETO, A. Fisiopatologia e manifestação clínicas da sepse. **Clin. Bras. Med. Intensiva**, v. 1, p. 1-9, 1996.

RIBEIRO, K.C.B.; ANTONELI, C.B.G. Trends in eye Cancer mortality among children in Brazil, 1980-2002. **Pediatr. Blood. Cancer**, v. 48, n. 3, p. 296-305, 2007.

RIES, L. A. G.; SMITH, M. A.; GURNEY, J. G. et al. **Cancer Incidence and Survival among Children and Adolescents**. United States SEER Program 1975-1995. 1999. Disponível em: <<http://www-seer.ims.nci.nih.gov>> Acesso em: 15 agosto 2008.

RON BEN, A.; TOREN, A.; ONO, N. et al. Predictors of outcome in the Pediatric Intensive Care Units of children with malignancies. **J Pediatr Hematol/Oncol.**, v. 24, n. 1, p. 23-6, 2002.

SÁEZ-LLORENS, X.; MCCRACKEN, J.R.G.H. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: Current concepts of terminology, path physiology, and management. **J. Pediatr.**, v. 123, n. 4, p. 497-508, 1993.

SAPOLNIK, R. Tratamento de choque em pediatria: um desafio a ser resolvido. **J Pediatr.**, v. 78, n. 6, p. 443-4, 2002.

SEGAL, BH.; WALSH, T.J.; HOLLAND, S.M. Infections in the câncer patient. In: DEVITA, V.T.; HELLMAN, S.; ROSENBERG, S.A. (Ed.). **Cancer, Principles & Practice of Oncology**, 6th Edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p. 2815.

SELLER, G.; HERRERA, M.E.; MUÑOZ, A. et al. Pacientes hematológicos admitidos em cuidados intensivos: análisis de supervivencia. **Med. Intensiva**, v. 25, p. 145-51. 2001.

SENTALIN, P. B. R. **Sepse e choque séptico em crianças em unidade de terapia intensiva**: epidemiologia e fatores de risco para óbito. 2003. Dissertação (Mestrado em Medicina) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade Estadual de Campinas, Campinas, 2003.

SHOEMAKER, W. C. Diagnosis and treatment of the shock syndromes. In: SHOEMAKER W.C. et al. **Textbook of critical care**. 3th ed. Philadelphia, Pennsylvania: W. B. Saunders, 1995. p. 85-102.

SIBBALD, W.J. et al. Round table conference on clinical trials for the treatment of sepsis. **Crit. Care Med.**, v. 23, p. 394-399, 1995.

SIMONS, R.K. et al. Immunomodulation. In: MAULL, K.I.; CLEVELAND, H.C.; FELICIANO, D.V. **Advances in trauma and critical care**. Chicago: Mosby, 1994. p. 135-167.

SINGHAL, D.; KUMAR, N.; PULIYEL, J.M. et al. Prediction of mortality by application of PRISM score in intensive care unit. **Indian Pediatr.**, v. 38, n. 7, p. 714-9, jul. 2001.

SIVAN, Y.; SCHWARTZ, P.H.; SCHONFELD, T. et al. Outcome of oncology patients in the Pediatric Intensive Care Unit. **Intensive Care Med.**, v. 17, p. 11-15, 1991.

SUFFREDINI, A.F. Current prospects for the treatment of clinical sepsis. **Crit. Care Med.**, v. 22, supl., p. S12-S18, 1994.

TAMBURRO, R. Pediatric cancer patients in clinical trials of sepsis: factors that predispose to sepsis and stratify outcome. **Pediatr. Crit. Care Med.**, v. 6, p. 1234-40, 2005.

THIJS, L.G. et al. Time course of cytokine levels in sepsis. **Intensive Care Med.**, v. 21, supl., S258-S3-S7, 1995.

TURNBULL, A.; GOLDINER, P.; SILVERMAN, D. et al. The role of an intensive care unit in a câncer center. An analysis of 1035 critically ill patients treated for life-threatening complications. **Cancer**, v. 37, n. 1, p. 82-84, jan. 1976.

VASILATOU-KOSMIDIS, H. Compact overview – cancer in neonates and infants. **Méd. Pediatr. Oncol.**, v. 41, n. 41, p. 7-9, 2003.

VEEN, A.V.; KARSTENS, A; HOEK, A.C.J.V.D. et al. The prognosis of oncologic patients in the pediatric intensive care unit. **Intensive Care Méd.**, v. 22, p. 237-41, 1996.

WELLS, M.; RIERA FANEGO, J.F.; LUYT, D.K. et al. Poor discriminatory performance of the Pediatric Risk of Mortality (PRISM) score in a South African intensive care unit. **Crit Care Med.**, v. 24, n. 9, p. 1507-513, sep. 1996.

WILKINSON, J.D.; POLLACK, M.M.; GLASS, N.L.; et al. Mortality associated with multiple organ system failure and sepsis in pediatric intensive care unit. **J. Pediatr.**, v. 111, n. 3, p. 324-8, 1987.

WUNSCH, F.V.; MONCAU, J.E. Mortalidade por câncer no Brasil 1980-1995: padrões regionais e tendências temporais. **Rev. Assoc. Med. Bras.**, v. 48, n. 3, p. 250-7, 2002.

**ANEXOS**

## ANEXO A

## FICHA CLÍNICA 1

<b>Data da observação:</b>	<b>N° de Registro:</b>	
<b>Iniciais:</b>	<b>Idade:</b>	
<b>Procedência:</b>		
<b>Data de admissão clínica:</b>		
<b>Data de admissão no UTIP:</b>		
<b>Diagnóstico de base:</b>		
<b>Diagnóstico de admissão no UTIP:</b>		
<b>Critérios para o diagnóstico de sepse e choque séptico:</b>		
Temperatura corporal: > 38°C ( ) < 36°C ( )		
Taquicardia: > 90 bpm ( ) sim ( ) não		
Taquipnéia: > 20 irpm ( ) sim ( ) não		
Leucocitose: > 12.000 cels/mm <sup>3</sup> ( ) sim ( ) não		
< 4.000 cels/mm <sup>3</sup> ( ) sim ( ) não		
> 10% de formas jovens (bastões) ( ) sim ( ) não		
<b>Tratamento:</b>		
Cirúrgico: (...) sim (...) não.		
Clínico: (...) sim (...) não.		
Quimioterapia: (...) sim (...) não.		
Radioterapia: (...) sim (...) não.		
Antibioticoterapia: Tipo:		

<b>Exames de laboratório:</b>	
Hemograma:	
Coagulograma:	
<b>Cultura:</b> Positiva: ( ) Negativa: ( ) Não realizada: ( )	
Germe isolado:	
Sensibilidade:	
<b>Material e local de colheita:</b>	
Sangue: Periférico: ( ) Central: ( ) Data:	
Cateter: ( ) sim ( ) não Data:	
Urina: ( ) Data:	
LCR: ( ) Data:	
Fezes: ( ) Data:	
Métodos de cultura:	
<b>Fatores de risco:</b>	
Cateter: implantável (...) introduzido em:	retirado em:
não implantável (...) introduzido em:	retirado em:
Ventilação mecânica: VPM (...) Início:	a
Sonda: SNG ( ) SV ( ) Gastrostomia ( )	
NPP: Sim ( ) Não ( )	
<b>Antibioticoterapia:</b> Tipo	
Início:	Termino:
<b>Drogas Inotrópicas/vasoativas:</b> Sim ( ) Não ( )	
<b>Evolução do Tratamento:</b>	

**Tempo de internação:**

**Tipo de Alta:** Óbito: Sim ( ) Não ( )

## ANEXO B

### FICHA CLÍNICA 2

#### PRISM III

#### UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA DO HOSPITAL OPHIR LOYOLA

#### IDENTIFICAÇÃO DO PACIENTE

INICIAIS: \_\_\_\_\_ RG: \_\_\_\_\_  
 IDADE: \_\_\_\_\_ DATA DE NASCIMENTO: \_\_\_\_\_ SEXO: \_\_\_\_\_  
 DATA DE INTERNAÇÃO: \_\_\_\_\_ DATA DE ALTA ou ÓBITO: \_\_\_\_\_  
 HIPÓTESE DIAGNÓSTICA: \_\_\_\_\_  
 DIAGNÓSTICO DE ADMISSÃO: \_\_\_\_\_

#### SINAIS VITAIS CARDIO VASCULARES, TEMPERATURA E NEUROLÓGICOS DE ACORDO COM A IDADE

PRESSÃO ARTERIAL: (mmHg)		FREQUÊNCIA CARDÍACA: (bpm)		
	Escore = 3	Escore = 7	Escore=3	Escore=4
Recém nascido	40 - 55	<40	Recém nascido	215 - 225
Lactente	45 - 65	<45	Lactente	215 - 225
Crianças	55 - 75	<55	Crianças	185 - 205
Adolescentes	65 - 85	<65	Adolescentes	145 - 155
TEMPERATURA: (C)		REFLEXOS PUPILARES:		
	Escore = 3		Escore = 7	Escore = 11
Todas as idades	< 33 ou > 40	Todas as idades	Uma fixa, Uma reativa	Ambas fixas
NÍVEL DE CONSCIÊNCIA:				
	Escore = 5			
Todas as idades	Estupor, coma ( Glasgow < 8)			

#### GASES ARTERIAIS – EQUILÍBRIO ÁCIDO BÁSICO

ACIDOSE (CO <sub>2</sub> t mmol/L ou pH):				
	Escore = 2	Escore = 6		
Todas as idades	pH 7,0 – 7,28	pH < 7,0		
	CO <sub>2</sub> t 5 – 16,9	CO <sub>2</sub> t < 5		
CO <sub>2</sub> TOTAL: (mmHg)		pH:		
	Escore = 4		Escore = 2	Escore = 3
Todas as idades	> 34	Todas as idades	7,48 – 7,55	> 7,55
PaO <sub>2</sub> : (mmHg)		PaCO <sub>2</sub> : (mmHg)		
	Escore = 3	Escore = 6	Escore = 1	Escore = 3
Todas as idades	42 – 49,9	< 42,0	50 – 75	> 75,0

#### TESTES BIOQUÍMICOS

GLICOSE: (mg dL)		POTÁSSIO: (mEq L)	
	Escore = 2		Escore = 3
Todas as idades	> 200	Todas as idades	> 6,9

CREATININA: (mg dL)		NITROGENIO UREICO SERICO:	
	Escore = 2		Escore = 3
Recém nascido	> 0,85	Recém nascido	> 11,9
Lactente	> 0,90	Outras idades	> 14,9
Criança	> 0,90		
Adolescente	> 1,30		

### TESTES HEMATOLÓGICOS

LEUCOCITOS TOTAIS: (cel mm <sup>3</sup> )		TP ou TTPA: (seg)	
	Escore = 4		Escore = 3
Todas as idades	< 3.000	Recém nascido	TP > 22 ou TTPA > 85
		Outras idades	TP > 22 ou TTPA > 57
PLAQUETAS TOTAIS: (cel mm <sup>3</sup> )			
	Escore = 2	Escore = 4	Escore = 5
	100.000 – 200.000	50.000 – 99.999	< 50.000

### INDICE PRISM III TOTAL:

**ANEXO C - Parecer do Comitê de Ética e Pesquisa**

UNIVERSIDADE FEDERAL DO PARÁ  
NÚCLEO DE MEDICINA TROPICAL  
COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS

**PARECER DE ÉTICA DE PROJETO DE PESQUISA ENVOLVENDO SERES HUMANOS**

1. **Protocolo:** N°041/2007-CEP/NMT
2. **Projeto de Pesquisa:** SEPSE E CHOQUE SEPTICO: AVALIAÇÃO COMPARATIVA DE FATORES PROGNÓSTICOS DE CRIANÇAS PORTADORAS DE DOENÇAS ONCOLÓGICAS LINFOPROLIFERATIVAS E TUMORAÇÕES SÓLIDAS ADMITIDOS NA UNIDADE DE TERAPIA INTENSIVA PEDIÁTRICA ONCOLÓGICA.
3. **Pesquisador Responsável:** Victor Nelson Pcheco Alcocer.
4. **Instituição / Unidade:** NMT/UFPA.
5. **Data de Entrada:** 08/11/2007.
6. **Data do Parecer:** 25/11/2007.

**PARECER**

O Comitê de Ética em Pesquisa do NMT/UFPA apreciou o protocolo em tela durante a reunião realizada no dia 25/11/2007. Considerando que foram atendidas as exigências da Resolução 196/96-CNS/MS, manifestou-se pela aprovação do parecer do relator.

Parecer: **APROVADO**

Belém, 26 de novembro de 2007.

**Profº Teiichi Okawa**  
Coordenador do CEP-NMT/UFPA.



APM	143	11	F	INT	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	11	11	ENTER	ANFO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	OSTEO	NÃO	NÃO	
													HEMO	IMPE											
														VANCO											
MMV	113	9	M	INT	SIM	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	16	28	BGNF	VANCO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	LMA	SIM	NÃO	
													OTORR	IMPE											
														TIENAM											
														CIPRO											
CMC	158	13	M	INT	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	25	6	NEGAT.	CIPRO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	LEU IND	SIM	SIM	
													HEMO	AMICA											
														FLUCO											
DPC	32	2	M	INT	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	19	5	KLEBS	TIENAM	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	LLA	SIM	NÃO	
													HEMO	VANCO											
														FLUCO											
														CIPRO											
AFF	104	9	M	BELÉM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	15	17	NEGAT.	ANFO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	LLA	SIM	NÃO	
														CIPRO											
														SULFA											
EFAC	75	6	F	INT	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	17	12	KLEBS	AMICA	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	LMA	SIM	SIM	
													HEMO	CEFTRI											
														OXACIL											
														ANFO											
														METRO											
BSF	25	2	M	BELÉM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	8	4	KLEBS	OXACIL	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	LLA	NÃO	NÃO
													HEMO	CEFTAZ.											
RCC	55	4	M	INT	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	13	8	NEGAT	IMPE	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	LNH	NÃO	NÃO	
JFPB	134	11	M	INT	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	8	6	NEGAT	VANCO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	LLA	SIM	NÃO	
														TIENAM											









IVP	29	2	F	BELÉM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	6	17	CANDIDA	IMIPE	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	LMA	SIM	NÃO
													HEMO	VANCO										
														ANFO										
														METRO										
APS	84	7	F	INT	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	13	20	KLEBS	CIPRO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	LMA	SIM	NÃO
													HEMO	FLUCO										
RSN	27	2	M	INT	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	2	5	NEGAT	CEFTAZ	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NEFRO	NÃO	NÃO
														AMICA										
														VANCO										
RCP	156	13	M	INT	NÃO	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	12	4	NEGAT	VANCO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	LH	SIM	NÃO
														CEFTAZ										
														FLUCO										
LSF	49	4	M	INT		NÃO	SIM	NÃO	NÃO	SIM	5	21	NEGAT	OXACIL	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	TUBER	SIM	NÃO
														CEFTAZ										
														VANCO										
														CEFTRI										
GCNG	33	2	F	INT	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	14	22	NEGAT	CEFTAZ	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NEURO	SIM	SIM
														AMICA										
														VANCO										
														IMIPE										
GSM	9	9	F	INT	SIM	NÃO	SIM	SIM	SIM	NÃO	22	13	NEGAT	VANCO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	HEPATO	SIM	NÃO
														CEFTAZ										
MGF	120	10	M	BELÉM	NÃO	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	4	18	NEGAT	OXACIL	SIM	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	NÃO	SIM	LLA	NÃO	NÃO
														CEFTAZ										

MCB	24	2	F	INT	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	6	3	STAPHY	VANCO	SIM	NÃO	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NEURO	NÃO	NÃO
													PUS	CEFTAZ										
													HeU (-)	FLUCO										
RSV	53	4	F	INT	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	21	2	NEGAT	VANCO	SIM	SIM	SIM	SIM	NÃO	SIM	NÃO	LLA	NÃO	SIM
														CEFTAZ										
LSL	36	3	M	INT	SIM	NÃO	SIM	NÃO	SIM	NÃO	17	6	NEGAT	VANCO	SIM	SIM	SIM	NÃO	NÃO	SIM	NÃO	LLA	SIM	NÃO
														CEFTAZ										
														FLUCO										
														SULFA										

Legendas: M, meses; A, anos; Proced., procedência; VPM, ventilação mecânica invasiva; CH.SEP., choque séptico; ALT.NEU., alteração neurológica; I.R.A., insuficiência respiratória aguda; I.C.C., insuficiência cardíaca congestiva; PRISM, pediatric risk of mortality score; TI, tempo de internamento; Cult., cultura; Antib, antibioticoterapia; Cat.C., cateterismo central; SV, sondagem vesical; SNG, sondagem nasogástrica; Neut., neutropenia febril; NPP, nutrição parenteral prolongada; Sob. Vid., sobre vida; Diag., diagnóstico; Inot. Inotrópicos; Hem., hemorragia; Ma, masculino; Fe, feminino; Negat., negativo; HEMO, hemocultura; U, urocultura; NR, não realizada; Anfo, anfotericina; AMICA, amicacina; AMOX, amoxicilina; CEFTRI, ceftriaxona; CEFTAZ, ceftazidina; CIPRO, ciprofloxacina; FLUCO, fluconazol; IMIPE, cilastina sódica; METRO, metronidazol; OXACIL, oxacilina; SULFA, sulfametoxazol; VANCO, vancomicina, ASTRO, astrocitoma; CRANIO, craniofaringioma; HEPATO, hepatoblastoma; LLA, leucemia linfóide aguda; LMA, leucemia mielóide aguda; LI, leucemia bi fenotípica; LH, linfoma de Hodgkin; LNH, linfoma não Hodgkin; LEIMIO, leiomioma; NEFRO, nefroblastoma; NEURO, neuroblastoma; NIE, neoplasia indiferenciada epitelióide; OSTEO, osteosarcoma; SE, sarcoma de Ewing; TUBER, tuberculoma; BGNNF, bacilo gram negativo não fermentador; ENTER, enterobacter aerogenes; KLEBS, klebsiella SP.; STREP, streptococcus pyogenes; STHAPY, staphilococcus aureus; PROTEUS, proteus SP.