

Rodrigo Genaro Arduini<sup>1</sup>, Orlei Ribeiro de Araujo<sup>1</sup>, Dafne Cardoso Bourguignon da Silva<sup>1</sup>, Andreza Almeida Senerchia<sup>2</sup>, Antonio Sergio Petrilli<sup>3</sup>

# Síndrome do desconforto respiratório agudo relacionada à sepse em crianças com câncer: dinâmica respiratória de uma condição devastadora

*Sepsis-related acute respiratory distress syndrome in children with cancer: the respiratory dynamics of a devastating condition*

1. Unidade de Terapia Intensiva, Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer, Instituto de Oncologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
2. Departamento de Pesquisa Clínica, Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer, Instituto de Oncologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.
3. Departamento de Oncologia Pediátrica, Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer, Instituto de Oncologia Pediátrica, Universidade Federal de São Paulo - São Paulo (SP), Brasil.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 3 de julho de 2016  
Aceito em 27 de outubro de 2016

**Autor correspondente:**

Orlei Ribeiro de Araujo  
Grupo de Apoio ao Adolescente e à Criança com Câncer Instituto de Oncologia Pediátrica da Universidade Federal de São Paulo  
Rua Botucatu, 743  
CEP: 04023-062 - São Paulo (SP), Brasil  
E-mail: orlei@uol.com.br

**Editor responsável:** Jefferson Pedro Piva

DOI: 10.5935/0103-507X.20160077

## RESUMO

**Objetivo:** Avaliar a evolução clínica e os parâmetros respiratórios de crianças com câncer submetidas à ventilação mecânica que apresentavam síndrome do desconforto respiratório agudo relacionada à sepse.

**Métodos:** Este estudo longitudinal, prospectivo e observacional de coorte com duração de 2 anos incluiu 29 crianças e adolescentes. Dados clínicos, avaliações de gasometria sanguínea e parâmetros ventilatórios foram coletados em quatro momentos diferentes. As flutuações entre as avaliações e as diferenças entre as médias estimadas foram analisadas por meio de modelos lineares mistos, tendo como parâmetro primário (*endpoint*) a ocorrência de óbito dentro de 28 dias após o início da síndrome do desconforto respiratório agudo.

**Resultados:** Ocorreram 17 óbitos dentro de 28 dias após o início da síndrome do desconforto respiratório agudo, e outros 7 entre 29 e 60 dias. Apenas cinco pacientes sobreviveram por mais de 60 dias. Nove (31%) pacientes faleceram como consequência direta de hipoxemia refratária, e os demais em razão de falência de múltiplos órgãos e choque refratário a catecolaminas. Em

66% das avaliações, o volume corrente demandado para obter saturação de oxigênio igual ou acima de 90% foi superior a 7mL/kg. As médias estimadas de complacência dinâmica foram baixas e similares para sobreviventes e não sobreviventes, porém com inclinação negativa da reta entre a primeira e última avaliações, acompanhada por uma inclinação negativa da reta para volume corrente nos não sobreviventes. Os não sobreviventes tiveram significativamente mais hipoxemia, com relações  $PaO_2/FiO_2$  que demonstravam médias mais baixas e inclinação negativa da reta nas quatro avaliações. As pressões pico, expiratória e média das vias aéreas demonstraram inclinações positivas na reta para os não sobreviventes, que também apresentaram mais acidose metabólica.

**Conclusões:** Na maioria de nossas crianças com câncer, a sepse e a síndrome do desconforto respiratório agudo evoluíram com deterioração dos índices ventilatórios e progressiva disfunção de órgãos, o que tornou esta tríade praticamente fatal em crianças.

**Descritores:** Respiração artificial; Síndrome do desconforto respiratório do adulto; Sepse; Neoplasias; Criança

## INTRODUÇÃO

Pacientes adultos com câncer que manifestam a síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) têm um risco significativamente mais alto de morrer, quando comparados aos pacientes sem câncer. Além disto, estes pacientes têm doença crítica mais grave e maiores chances de desenvolver pneumonia

e sepse como causas da SDRA.<sup>(1)</sup> Adultos que desenvolvem SDRA relacionada à sepse apresentam relações entre a pressão parcial de oxigênio e a fração inspirada de oxigênio ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ ) significativamente mais baixas do que os pacientes com SDRA não relacionada à sepse; têm índices maiores de mortalidade após 28 e 60 dias, e menos dias livres de ventilador na unidade de terapia intensiva (UTI); e têm taxas mais baixas de sucesso na extubação.<sup>(2)</sup> A sepse e a insuficiência respiratória respondem por cerca de dois terços dos pacientes hemato-oncológicos admitidos à UTI pediátrica,<sup>(3)</sup> porém pouco se sabe sobre a evolução clínica da SDRA neste grupo. Crianças com câncer que desenvolvem SDRA têm doença extremamente grave, e sua mortalidade é inaceitavelmente elevada (64,7% em um estudo).<sup>(4)</sup>

Apesar dos esforços na pesquisa básica e clínica, a mortalidade da SDRA permanece relativamente inalterada. Foram tentadas diversas estratégias para reverter a hipoxemia, inclusive manobras de recrutamento, modos ventilatórios, inalação de vasodilatadores e oxigenação extracorpórea por membrana. Embora estas intervenções melhorem a oxigenação, nenhuma foi capaz de melhorar a mortalidade.<sup>(5)</sup> Não existem tratamentos eficazes, e os testes clínicos demonstram sucesso limitado: apenas a posição prona e o uso de baixos volumes correntes (VC) demonstraram evidência consistente de redução da mortalidade.<sup>(6)</sup> A posição prona é geralmente aplicada sem maiores dificuldades, porém, como depende das condições pulmonares, o uso de baixos VC pode não ser possível em todas as crianças com câncer, SDRA e sepse.

Considerando-se a gravidade da doença, sua elevada taxa de mortalidade e o número pequeno de estudos disponíveis, é relevante melhorar o conhecimento relativo a tal assunto. O objetivo deste estudo foi avaliar a evolução clínica e os parâmetros respiratórios de crianças sob ventilação mecânica portadoras de câncer e com síndrome do desconforto respiratório agudo relacionada à sepse.

## MÉTODOS

Após aprovação pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Universidade Federal de São Paulo (UNIFESP - Nº 0031/11), com dispensa da necessidade de obter a assinatura de um Termo de Consentimento Livre e Esclarecido, este estudo prospectivo, longitudinal, observacional de coorte inscreveu 29 crianças portadoras de doença maligna e SDRA relacionada à sepse, que necessitaram de ventilação mecânica por mais de 24 horas, e que foram admitidas à UTI pediátrica no período compreendido entre fevereiro de 2011 e janeiro de 2013. Definiu-se

sepse como síndrome de resposta inflamatória sistêmica provocada por infecção comprovada ou suspeita;<sup>(7)</sup> SDRA relacionada à sepse como SDRA com desenvolvimento em pacientes com sepse;<sup>(2)</sup> e SDRA analisados de forma retrospectiva, para confirmar o diagnóstico segundo as definições de Berlim.<sup>(8)</sup> Não se realizou qualquer intervenção ou coleta de sangue além do protocolo habitual para o tratamento padrão. O protocolo de ventilação utilizado na UTI segue as diretrizes do III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica.<sup>(9)</sup>

Foram coletados dados sobre os escores *Pediatric Logistic Organ Dysfunction* (PELOD), contagem de leucócitos, valores das regulagens e medidas do ventilador (pico de pressão inspiratória - PP, pressão positiva expiratória final - PEEP, VC por quilograma de peso corpóreo e pressão média das vias aéreas - PMVA), assim como gasometria de sangue arterial em quatro momentos de avaliação: (1) por ocasião da intubação endotraqueal; (2) no momento do diagnóstico de SDRA; (3) no momento em que se obteve a proporção mais baixa de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  durante todo o período de ventilação mecânica; (4) na última análise de amostra de sangue antes do desfecho. Não se estabeleceram variações temporais fixas em razão do risco de óbito a qualquer momento durante a evolução clínica. Foram também coletados dados sobre idade, peso corpóreo, contagem de plaquetas, hemoglobina e testes de coagulação por ocasião do diagnóstico de SDRA.

Calculou-se o índice de oxigenação (IO) segundo Ortiz et al.:  $\text{IO} = \text{FiO}_2 \times \text{PMVA}/\text{PaO}_2$ .<sup>(10)</sup> Calculou-se a complacência dinâmica ( $C_{\text{dyn}}$ ) como  $\text{VC}/(\text{PIP} - \text{PEEP})$ . Os valores normais de  $C_{\text{dyn}}$  em crianças saudáveis variam de 1,1 a 2,0 mL/cmH<sub>2</sub>O/kg.<sup>(11)</sup>

Os dados foram analisados utilizando os programas *Statistical Package for Social Science* (SPSS), versão 20.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA) e *Minitab 17* (Minitab Inc., State College, PA, EUA). Considerando que os dados relativos à gasometria sanguínea e aos parâmetros ventilatórios foram obtidos como avaliações repetidas, e que estas geralmente resultam em erros correlacionados, utilizamos modelos lineares mistos para avaliar as flutuações entre as medidas e as diferenças nas médias estimadas com o desfecho "óbito dentro de 28 dias" (mais provavelmente relacionado à SDRA) como efeito fixo. Nos modelos mistos, o ponto de intersecção é o valor predito da variável dependente quando todas as variáveis independentes são zero; assim, em nossos modelos, o intercepto representa o valor médio estimado da avaliação inicial, que foi nossa primeira avaliação. Os modelos mistos também podem lidar com diferentes variações temporais entre mensurações

repetidas.<sup>(12)</sup> Utilizamos curvas ROC (*receiver operator characteristic*) para obter valores de corte de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  e IO como preditores de sobrevivência ou óbito dentro de 28 dias, tanto na amostra como em simulações de Monte Carlo. Estabelecemos como limite de significância estatística um valor de  $p < 0,05$ .

## RESULTADOS

Ocorreram 17 óbitos dentro de 28 dias após o início da SDRA, e outros 7 entre 29 e 60 dias. Apenas cinco pacientes sobreviveram por mais de 60 dias. Os dados clínicos e demográficos dos pacientes são apresentados na tabela 1. A duração da ventilação mecânica nos pacientes sobreviventes foi de 19 dias (mediana, variação interquartil 25° - 75°: 14 - 25 dias), com tempo médio de permanência na UTI de 36,6 dias, desvio padrão (DP) de 9,7 dias. Apenas nove (31%) dos óbitos ocorreram como consequência direta de hipoxemia refratária. Os demais óbitos decorreram de falência de múltiplos órgãos e choque refratário a catecolaminas. Durante esse período, nenhum dos óbitos foi diretamente atribuído ao câncer ou doença hematológica. Dois dos não sobreviventes tiveram falência de dois órgãos ou sistemas além dos pulmões, e os demais tiveram falências de três ou mais órgãos ou sistemas. Todos os pacientes receberam drogas vasoativas e sedação. Três pacientes foram submetidos a manobras de recrutamento, e utilizou-se posição prona em dois pacientes, ambos não sobreviventes. Os pacientes não sobreviventes permaneceram na UTI por 20,4 dias em média (DP de 6,49), sendo que o tempo médio de uso de ventilação mecânica invasiva foi de 11,5 dias (variação interquartil 25° - 75°: 9 - 14,7).

A tabela 2 apresenta os dados para as médias estimadas e interceptos observados nos modelos mistos para os parâmetros e mensurações do ventilador. A relação  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  demonstrou uma diferença significativa nos interceptos e médias estimadas. Ocorreu também uma diferença em relação à inclinação da reta, com uma diminuição gradual (-112 na diferença média estimada) entre o valor inicial e a mensuração correspondente à pior proporção  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  estimada. Em um modelo de regressão logística com os piores valores de  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  como preditores de óbito dentro de 28 dias, a razão de chances (*odds ratio*) observada foi de 0,9793 ( $p = 0,022$ ), ou seja, para cada unidade de aumento na proporção, correspondeu um aumento de 2% na chance de sobrevivência. Valores iguais ou superiores a 100 demonstraram sensibilidade diagnóstica de 75% para sobrevivência dentro de 28 dias, e especificidade de 70%, com uma área sob a curva ROC (AUC - *area under the curve*) de 0,8;  $p = 0,005$ . Em uma simulação de Monte

**Tabela 1 - Dados demográficos e clínicos**

Variáveis	
Idade (meses)	120 (33 - 148)
Peso (kg)	26 (15 - 45)
Sexo masculino	64
Doença de base	
Hematológica	51,7
Tumores sólidos	48,3
Transplante de células estaminais hematopoiéticas	6 (20,7)
Contagem de leucócitos (/mm <sup>3</sup> ) *	280 (2 - 2480)
Contagem de neutrófilos (/mm <sup>3</sup> ) *	96 (6 - 2467)
Hemoglobina (g/dL) *	8,6 (7,9 - 9,9)
Contagem de plaquetas (/mm <sup>3</sup> ) *	31.900 (18.000 - 46.200)
Tempo de tromboplastina ativada (segundos) *	39 (33,6 - 49,2)
Tempo de protrombina (segundos) *	16 (14,5 - 19,2)
$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ *	207 (169,7 - 245,2)
Escore PELOD *	11 (1 - 12)
Índice de oxigenação *	6,6 (4,8 - 10)

$\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$  - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; PELOD - *Pediatric Logistic Organ Dysfunction*. Os valores são listados como mediana e variações interquartis (25-75), (%) e N (%). \* quando do diagnóstico de síndrome do desconforto respiratório agudo.

Carlo com 10 mil pacientes em cada grupo, construída com uma distribuição ao acaso com base nos valores da amostra, a sensibilidade foi de 56% e a especificidade de 85%, com AUC = 0,77 ( $p < 0,0001$ ).

O IO revelou diferença significativa nos interceptos e médias estimadas. A inclinação da reta foi positiva, com significativa diferença média de +12,7 entre a primeira e a última avaliação ( $p = 0,009$ ) para os não sobreviventes. Um valor igual ou superior a 14,5 demonstrou sensibilidade diagnóstica de 69% para óbito dentro de 28 dias, com especificidade de 83%, e área sob a curva ROC de 0,83;  $p = 0,003$ ; em uma simulação de Monte Carlo com 10 mil pacientes em cada grupo, a sensibilidade foi de 73% com especificidade de 53%, e AUC = 0,73 ( $p < 0,00001$ ).

Ocorreram diferenças significantes para os interceptos para pressões de pico e PMVA, porém não para as médias estimadas. A inclinação da reta foi positiva para PP, com significativa diferença média de +11,7cmH<sub>2</sub>O entre as avaliações inicial e final ( $p = 0,007$ ) para não sobreviventes. A diferença média de PMVA (+6cmH<sub>2</sub>O entre as avaliações inicial e final) não foi significativa ( $p = 0,059$ ).

Os níveis de VC por quilograma de peso corpóreo foram similares tanto nos interceptos quanto nas médias estimadas para não sobreviventes e sobreviventes, porém houve uma inclinação da reta negativa entre as avaliações inicial e final correspondente à pior proporção  $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

**Tabela 2** - Médias estimadas e intersecções para regulagens e avaliações do ventilador em modelos mistos

	Não sobreviventes	Sobreviventes	Valor de p
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub>			
Intersecções	151,9	267,9	0,007
Médias estimadas (EP)	183,6 (11,7)	225,9 (13,4)	0,02
Índice de oxigenação			
Intersecções	19,2	6,4	0,002
Médias estimadas (EP)	13,8 (1,1)	7,93 (1,2)	0,001
Complacência dinâmica (mL/cmH <sub>2</sub> O/kg)			
Intersecções	0,45	0,65	0,031
Médias estimadas (EP)	0,54 (0,03)	0,62 (0,04)	0,14
Pressão pico (cmH <sub>2</sub> O)			
Intersecções	32,8	22,7	0,001
Médias estimadas (EP)	26,34 (0,9)	24,7 (1,1)	0,25
Pressão média nas vias aéreas (cmH <sub>2</sub> O)			
Intersecções	19,2	13,9	0,019
Médias estimadas (EP)	16,7 (0,7)	14,5 (0,8)	0,12
Pressão expiratória final positiva (cmH <sub>2</sub> O)			
Intersecções	15,2	9,2	0,000
Médias estimadas (EP)	12,1 (0,4)	10,4 (0,5)	0,025
Volume corrente (mL/kg)			
Intersecções	7,7	8,42	0,23
Médias estimadas (EP)	7,97 (0,2)	8,2 (0,3)	0,5

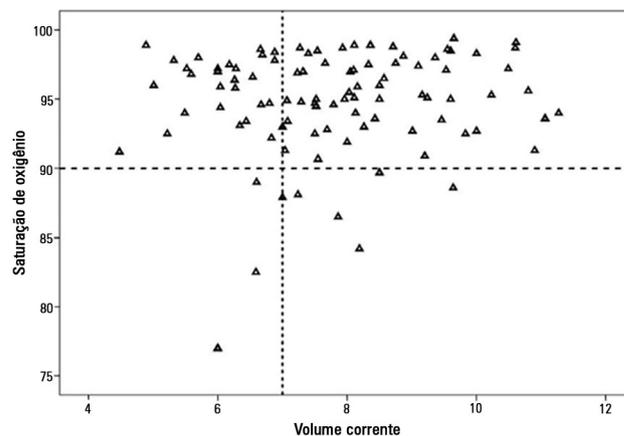
PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; EP - erro padrão.

(9 e 7,37; p = 0,003). Dentre as avaliações, 55% foram realizadas com utilização de ventilação com pressão controlada e 45% com volume controlado. A figura 1 ilustra a observação de que em 66% das avaliações, o VC necessário para se obter uma saturação de oxigênio igual ou acima de 90% foi superior a 7mL/kg.

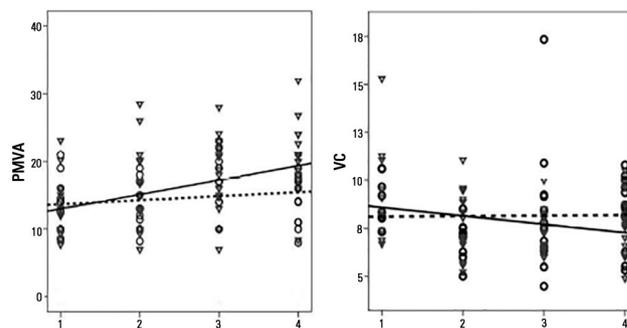
Para os não sobreviventes, houve inclinação positiva da reta (diferença média de +3,13cmH<sub>2</sub>O, p = 0,002) entre a primeira a última avaliação da PEEP. As figuras 2 a 4 mostram representações gráficas referentes aos parâmetros do ventilador e índices de oxigenação. Não houve flutuações significantes nos tempos inspiratórios.

As médias estimadas de complacência dinâmica foram baixas e similares para sobreviventes e não sobreviventes, porém houve diferença nos interceptos e inclinação negativa da reta entre a primeira e última avaliações nos não sobreviventes (-0,26mL/cmH<sub>2</sub>O/kg, p = 0,02).

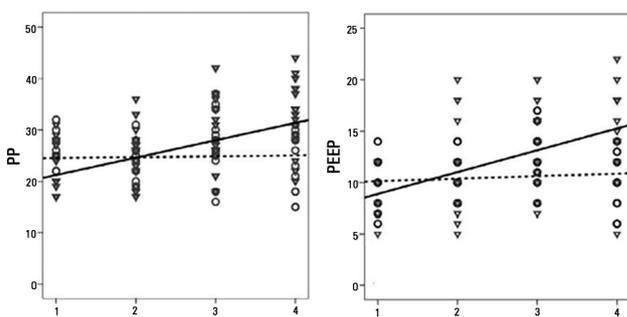
A análise das gasometrias revelou que os pacientes que morreram tiveram tendência à acidose metabólica, com



**Figura 1** - Gráfico dos volumes correntes atuais por quilograma de peso corpóreo e valores concomitantes de saturação de oxigênio.

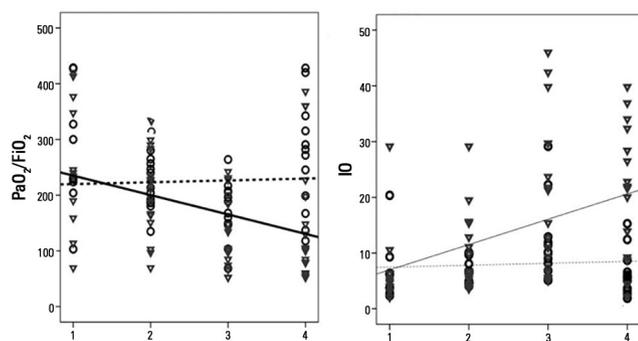


**Figura 2** - Melhores linhas referentes aos valores de pressão média nas vias aéreas e volume corrente nos não sobreviventes (linha contínua e triângulos) e sobreviventes (linha tracejada e círculos). O eixo X representa os quatro momentos de avaliação. PMVA - pressão média nas vias aéreas; VC - volume corrente.



**Figura 3** - Melhores linhas para os valores de pico de pressão inspiratória e pressão expiratória final positiva para não sobreviventes (linha contínua e triângulos) e sobreviventes (linha tracejada e círculos). PP - pico de pressão inspiratória; PEEP - pressão positiva expiratória final.

diferença nos interceptos para pH entre sobreviventes e não sobreviventes (7,37 e 7,30; p = 0,005) e médias estimadas de 7,40 (erro padrão - EP 0,02) e 7,32 (EP 0,02;



**Figura 4** - Melhores linhas para os valores da proporção entre pressão parcial de oxigênio no sangue arterial/fração inspirada de oxigênio, e índice de oxigenação em não sobreviventes (linhas contínuas e triângulos) e sobreviventes (linha tracejada e círculos).  $PaO_2/FiO_2$  - pressão parcial de oxigênio/fração inspirada de oxigênio; IO - índice de oxigenação.

$p = 0,005$ ). A diferença média entre a avaliação inicial e a que correspondeu à pior relação  $PaO_2/FiO_2$  foi de  $-0,087$  ( $p = 0,02$ ). Para o bicarbonato, os interceptos foram de 25,5 e 21,6 para sobreviventes e não sobreviventes, respectivamente, com médias estimadas de 25,9 (DP 0,9) e 22 (EP 0,8;  $p = 0,002$ ), respectivamente. Quanto ao excesso de base, os interceptos foram respectivamente de 1,71 e  $-2,6$ , com médias estimadas de 1,6 (EP 1,1) e  $-2,71$  (EP 0,9;  $p = 0,002$ ).

Os níveis de pressão parcial de dióxido de carbono apresentaram médias estimadas similares para sobreviventes (42,5mmHg; EP 1,4) e não sobreviventes (42,6; EP 1,6), com inclinação positiva da reta entre a avaliação inicial e a que correspondeu ao pior nível de  $PaO_2/FiO_2$  (diferença média  $+13,9$ mmHg;  $p < 0,0001$ ). Observou-se hipercapnia em 22% das avaliações em 14 pacientes. A  $PaO_2$  também demonstrou médias similares entre sobreviventes (89mmHg; EP 3,7) e não sobreviventes (88mmHg; EP 3,2), com forte inclinação negativa da reta entre a primeira avaliação e a que correspondeu ao pior nível de proporção  $PaO_2/FiO_2$  ( $-31,4$ mmHg;  $p < 0,0001$ ). Os níveis de saturação de oxigênio também foram similares nos interceptos (95,4% e 94,5%) com inclinação negativa da reta entre as avaliações inicial e final ( $-4,7$ ;  $p < 0,0001$ ).

O número total de leucócitos também foi similar nas médias estimadas para os sobreviventes (5.149/mm<sup>3</sup>; EP 1.137) e não sobreviventes (4.025; EP 836;  $p = 0,37$ ). As médias estimadas para neutrófilos foram 3.554/mm<sup>3</sup> (EP 1.190) e 2.459 (EP 1.025;  $p = 0,17$ ) com inclinação positiva da reta para neutrófilos entre a primeira avaliação e a que correspondeu ao pior nível de  $PaO_2/FiO_2$  (diferença média:  $+2.843$ ;  $p = 0,042$ ). Não houve diferença significativa nos interceptos na inclinação da reta para a contagem total de leucócitos.

A avaliação pelo PELOD demonstrou diferença nos interceptos (16,7 para não sobreviventes dentro de 28 dias e 7 para sobreviventes;  $p = 0,005$ ). As médias estimadas também foram diferentes para não sobreviventes (13,2; EP 1,3) e sobreviventes (7,5; EP 1,6;  $p = 0,037$ ) com inclinação positiva da reta para não sobreviventes com uma diferença média de  $+6,94$  entre a primeira e a última avaliação ( $p = 0,01$ ).

## DISCUSSÃO

Em sua maior parte, nossos pacientes evoluíram com perdas progressivas das funções orgânicas, juntamente da deterioração tanto da oxigenação quanto da complacência pulmonar, refletida em uma progressiva demanda de pressões mais elevadas e piora dos índices ventilatórios. Apesar do fato de que apenas uma minoria dos pacientes faleceu em decorrência direta da insuficiência respiratória, os autores não podem minimizar o papel que ela desempenhou no processo de morte, já que os dados demonstraram que uma deterioração da troca gasosa foi capaz de discriminar pacientes que morreriam dentro dos 28 dias com algum grau de sensibilidade e especificidade. Embora o delineamento do estudo não permita que se tirem conclusões quanto à causalidade, parece apropriado dizer que, com base na forte associação, a insuficiência respiratória foi parte fundamental deste processo. Ben-Abraham et al. estudaram 17 crianças com SDRA e doenças hemato-oncológicas admitidas à UTI pediátrica e submetidas à ventilação mecânica invasiva. Observaram diferenças significantes entre os pacientes que sobreviveram e os que não sobreviveram após o terceiro dia de hospitalização, quando compararam os valores de PP, PEEP e índice ventilatório.<sup>(4)</sup>

Apesar da grande depleção de granulócitos, linfócitos e monócitos, durante a sepse os pacientes em uso de quimioterapia são capazes de manter níveis elevados de citocinas inflamatórias, particularmente interleucinas 6 e 8,<sup>(13)</sup> o que sugere que estão preservadas a produção e a excreção por macrófagos e células dendríticas. Por receber quase todo o débito cardíaco, os pulmões estão expostos à grande quantidade de mediadores inflamatórios secretados por estas células nos órgãos periféricos, além da produção local pelos macrófagos alveolares e células endoteliais ativadas.<sup>(14)</sup> Em sua maioria, os pacientes estavam neutropênicos na ocasião em que se diagnosticou SDRA, com uma mediana de 96 neutrófilos, o que parece demonstrar que os eventos inflamatórios pulmonares podem ser iniciados sem a participação destas células. Convém observar que, nos dias subsequentes, as elevações nas contagens de neutrófilos coincidiram com os momentos em que foram observados os piores valores de  $PaO_2/FiO_2$ .

O marco da lesão na SDRA é a inflamação alveolar, com influxo de fluidos ricos em proteínas e inativação do surfactante. A redução da complacência é uma consequência do colapso alveolar e subsequente exclusão de áreas pobremente aeradas da troca gasosa. Nesta situação, VC pequenos podem causar um dramático aumento da pressão nas vias aéreas. Observamos, em nossos pacientes não sobreviventes, uma pronunciada inclinação negativa da reta do VC, o que reflete uma complacência cada vez pior. A lesão do parênquima é difusa, porém não uniforme, sendo que pode haver áreas normais inseridas em meio a áreas de cistos e consolidações. Volume corrente e PP altos podem promover uma distensão excessiva destas áreas normais, com lesão inflamatória subsequente, desta vez induzida pela ventilação mecânica e semelhante à SDRA.<sup>(15)</sup>

Além do agravamento da lesão pulmonar, a ventilação mecânica também pode resultar em desequilíbrio hemodinâmico, que, por sua vez, pode levar ao desenvolvimento da falência de múltiplos órgãos.<sup>(16)</sup> Por meio de mecanismos mais sutis, pode promover uma descompartmentalização da resposta inflamatória, levando a um aumento da permeabilidade alveolar-vascular ou abrindo microfissuras, “espalhando” mediadores na corrente sanguínea e levando a lesão dos pulmões para órgãos distais. A ventilação mecânica invasiva também leva ao aumento da produção pulmonar de citocinas: receptores transmembrana (como as integrinas), canais iônicos ativados pelo estiramento e o citoesqueleto são estruturas capazes de traduzir estímulos mecânicos (mecanossensoriais) e dar início a processos intracelulares. O traumatismo direto da membrana das células alveolares e a perda de integridade celular levam à liberação de citocinas intracelulares para o interstício. Estes mecanismos de lesão que envolvem vias inflamatórias, nas quais as citocinas desempenham um papel fundamental, foram denominados biotrauma.<sup>(17)</sup> Não apenas são translocados mediadores, mas também lipossacarídeos e bactérias.<sup>(18)</sup>

Reconheceu-se que a imunossupressão é um mecanismo fisiopatológico fundamental na sepse.<sup>(19)</sup> Em crianças com câncer, este mecanismo tem a adição da imunossupressão da própria doença, assim como da depleção de células do sistema imune, que contribuem para tornar o prognóstico ainda mais sombrio.

Uma possível variável de confusão no estudo é o fato de que todos os pacientes receberam múltiplas transfusões em razão de anemia e trombocitopenia. A lesão pulmonar aguda relacionada à transfusão tem uma patogênese que se relaciona aos anticorpos do doador do sangue, que reconhecem antígenos leucocitários no receptor da transfusão, ou aos lipídeos infundidos e outros modificadores

da resposta biológica, que se acumulam durante a estocagem ou o processamento de componentes do sangue. Estes podem agir em sinergia com outros fatores de risco para lesão pulmonar aguda e sobrepor-se à SDRA. Mesmo que existisse um relacionamento temporal entre a transfusão e um novo episódio de hipoxemia, isto provavelmente seria atribuído à piora da SDRA.<sup>(20)</sup> Uma linha de pesquisa interessante seria avaliar se uma política menos liberal de transfusão teria algum impacto neste grupo de pacientes.

A estratégia menos agressiva de ventilação, com base em baixos VC (5 a 7mL/kg) com platôs de pressão inferiores ou iguais a 30cmH<sub>2</sub>O, foi eficaz para reduzir a mortalidade em pacientes adultos com SDRA.<sup>(21)</sup> Ela também leva à redução da resposta inflamatória não apenas nos pulmões, mas também no plasma, confirmando a disseminação sistêmica dos eventos originados nos pulmões.<sup>(15)</sup> Infelizmente, esta estratégia de proteção se baseia na manutenção da saturação de oxigênio no limite inferior da normalidade (cerca de 90%) e, como demonstrado por nossos dados, para manutenção destes níveis de saturação, a maioria de nossos pacientes demandou VC acima de 7mL/kg, devido à baixa complacência pulmonar. Acreditamos que a ventilação mecânica contribuiu para piora da lesão pulmonar e elevada mortalidade. Em razão da gravidade da condição, cremos que deveriam ser tentadas medidas agressivas para, em algum grau, reduzir a taxa de mortalidade. Uma estratégia que combine hipoxemia permissiva e débito cardíaco acima do normal (pelo melhor aproveitamento da pré-carga e drogas vasoativas) poderia suprir a demanda tissular de oxigênio sem o ônus do aumento da PaO<sub>2</sub>.<sup>(22)</sup> As manobras de recrutamento têm aplicação limitada em nossos pacientes, em razão da trombocitopenia com risco de sangramento pulmonar e da grave instabilidade hemodinâmica. O risco hemorrágico é uma preocupação teórica, já que, em modelos de pesquisa em animais, as manobras causam dano ultraestrutural, com destacamento do epitélio alveolar.<sup>(23)</sup> No entanto, não temos notícia de avaliações desta complicação em estudos realizados em humanos, particularmente em pacientes com câncer. Hipotensão é uma complicação comum.<sup>(24)</sup> Ainda não foi definido o melhor método para realizar estas manobras, o que também é uma limitação.<sup>(25)</sup> O fato de que os valores médios de PaCO<sub>2</sub> foram normais em nossa amostra demonstra a tendência a uma correção exagerada da hipercapnia, apesar das recomendações de permissividade. O escasso uso da posição prona em nossos pacientes pode ser atribuído à grave instabilidade hemodinâmica e à elevada dependência de acesso vascular e às vias aéreas.<sup>(26)</sup>

Este estudo foi limitado por sua condução em centro único, por ser observacional e por sua amostra pequena.

Cremos, porém, que se fez importante por demonstrar a face sombria de uma condição clínica provavelmente frequente na UTI pediátrica em oncologia, mas raramente estudada. É necessário que se envidem esforços para melhor compreender a SDRA no contexto da sepse em crianças portadoras de câncer.

## CONCLUSÃO

A maioria de nossas crianças com câncer, sepse e síndrome do desconforto respiratório agudo teve uma evolução com deterioração dos índices ventilatórios acompanhada de catastrófica disfunção de órgãos, tornando esta tríade praticamente fatal em crianças que necessitaram de

ventilação mecânica. Estratégias de ventilação protetiva podem ser prejudicadas pela dificuldade em manter oxigenação aceitável com volumes correntes abaixo de 7mL/kg.

## Contribuição dos autores

Concepção e delineamento: Rodrigo Arduini, Dafne Silva, Antonio S. Petrilli; obtenção dos dados: Rodrigo Arduini; interpretação dos dados: Orlei Araujo; redação do manuscrito: Orlei Araujo, Rodrigo Arduini; revisão crítica: Andreza Senerchia. Os autores declaram ter participado suficientemente do trabalho para assumir responsabilidade pública por porções apropriadas do seu conteúdo.

## ABSTRACT

**Objective:** To evaluate the clinical course and respiratory parameters of mechanically ventilated children with cancer suffering from sepsis-related acute respiratory distress syndrome.

**Methods:** This 2-year prospective, longitudinal, observational cohort study enrolled 29 children and adolescents. Clinical data, measurements of blood gases and ventilation parameters were collected at four different time points. Fluctuations between measurements as well as differences in estimated means were analyzed by linear mixed models in which death within 28 days from the onset of acute respiratory distress syndrome was the primary endpoint.

**Results:** There were 17 deaths within 28 days of acute respiratory distress syndrome onset and another 7 between 29 - 60 days. Only 5 patients survived for more than 60 days. Nine (31%) patients died as a direct consequence of refractory hypoxemia, and the others died of multiple organ failure and

catecholamine-refractory shock. In 66% of the measurements, the tidal volume required to obtain oxygen saturation equal to or above 90% was greater than 7mL/kg. The estimated means of dynamic compliance were low and were similar for survivors and non-survivors but with a negative slope between the first and final measurements, accompanied by a negative slope of the tidal volume for non-survivors. Non-survivors were significantly more hypoxemic, with PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> ratios showing lower estimated means and a negative slope along the four measurements. Peak, expiratory and mean airway pressures showed positive slopes in the non-survivors, who also had more metabolic acidosis.

**Conclusions:** In most of our children with cancer, sepsis and acute respiratory distress syndrome progressed with deteriorating ventilation indexes and escalating organ dysfunction, making this triad nearly fatal in children.

**Keywords:** Respiration, artificial; Respiratory distress syndrome, adult; Sepsis; Neoplasms; Child

## REFERÊNCIAS

- Soubani AO, Shehada E, Chen W, Smith D. The outcome of cancer patients with acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 2014;29(1):183.e7-183.e12.
- Sheu CC, Gong MN, Zhai R, Chen F, Bajwa EK, Clardy PF, et al. Clinical characteristics and outcomes of sepsis-related vs non-sepsis-related ARDS. *Chest*. 2010;138(3):559-67.
- Demaret P, Pettersen G, Hubert P, Teira P, Emeriaud G. The critically-ill pediatric hemato-oncology patient: epidemiology, management, and strategy of transfer to the pediatric intensive care unit. *Ann Intensive Care*. 2012;2(1):14.
- Ben-Abraham R, Weinbroum AA, Augerten A, Toren A, Harel R, Vardi A, et al. Acute respiratory distress syndrome in children with malignancy-can we predict outcome? *J Crit Care*. 2001;16(2):54-8.
- Collins SR, Blank RS. Approaches to refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome: current understanding, evidence, and debate. *Respir Care*. 2011;56(10):1573-82.
- Tonelli AR, Zein J, Adams J, Ioannidis JP. Effects of interventions on survival in acute respiratory distress syndrome: an umbrella review of 159 published randomized trials and 29 meta-analyses. *Intensive Care Med*. 2014;40(6):769-87.
- Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis. International pediatric sepsis consensus conference: definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med*. 2005;6(1):2-8. Review.
- Fanelli V, Vlachou A, Ghannadian S, Simonetti U, Slutsky AS, Zhang H. Acute respiratory distress syndrome: new definition, current and future therapeutic options. *J Thorac Dis*. 2013;5(3):326-34.
- Fiochetto JR, Freddi NA, Costa KN, Nobrega RF. I Consenso brasileiro de ventilação mecânica em pediatria e neonatologia. Ventilação mecânica na lesão pulmonar aguda (LPA)/Síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) [Internet]. São Paulo: Associação de Medicina Intensiva Brasileira; 2012 [cited 2015 Aug 28]. Available at: <http://www.sbp.com.br/src/uploads/2015/02/1-CONSENSO-BRASILEIRO-DE-VENTILACAO-MECANICA-EM-PEDIATRIA-E-NEONATOLOGIA.pdf>

10. Ortiz RM, Cilley RE, Bartlett RH. Extracorporeal membrane oxygenation in pediatric respiratory failure. *Pediatr Clin North Am.* 1987;34(1):39-46.
11. Morrow B, Futter M, Argent A. A recruitment manoeuvre performed after endotracheal suction does not increase dynamic compliance in ventilated paediatric patients: a randomised controlled trial. *Aust J Physiother.* 2007;53(3):163-9.
12. Garson GD. Fundamentals of hierarchical linear and multilevel modeling. Garson GD. In: *Hierarchical linear modeling: guide and applications* [Internet]. 2013 [cited 2015 Aug 28]. Available at: [http://www.sagepub.com/sites/default/files/upm-binaries/47528\\_ch\\_1.pdf](http://www.sagepub.com/sites/default/files/upm-binaries/47528_ch_1.pdf).
13. Karakurt DG, Demirsoy U, Corapcioglu F, Oncel S, Karadogan M, Arisoy ES. Do proinflammatory cytokine levels predict serious complication risk of infection in pediatric cancer patients? *Pediatr Hematol Oncol.* 2014;31(5):415-24.
14. Zimmerman GA, Albertine KH, Carveth HJ, Gill EA, Grissom CK, Hoidal JR, et al. Endothelial activation in ARDS. *Chest.* 1999;116(1 Suppl):18S-24S.
15. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, De Tullio R, Dayer JM, Brienza A, et al. Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA.* 1999;282(1):54-61.
16. Del Sorbo L, Slutsky AS. Acute respiratory distress syndrome and multiple organ failure. *Curr Opin Crit Care.* 2011;17(1):1-6.
17. Halbertsma FJ, Vaneker M, Scheffer GJ, van der Hoeven JG. Cytokines and biotrauma in ventilator-induced lung injury: a critical review of the literature. *Neth J Med.* 2005;63(10):382-92.
18. Slutsky AS, Ranieri VM. Ventilator-induced lung injury. *N Engl J Med.* 2013;369(22):2126-36. Erratum in: *N Engl J Med.* 2014;370(17):1668-9.
19. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis.* 2013;13(3):260-8.
20. Benson AB, Moss M, Silliman CC. Transfusion-related acute lung injury (TRALI): a clinical review with emphasis on the critically ill. *Br J Haematol.* 2009;147(4):431-43.
21. Petrucci N, De Feo C. Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD003844.
22. Martin DS, Grocott MP. Oxygen therapy in critical illness: precise control of arterial oxygenation and permissive hypoxemia. *Crit Care Med.* 2013;41(2):423-32.
23. Rzezinski AF, Oliveira GP, Santiago VR, Santos RS, Ornellas DS, Morales MM, et al. Prolonged recruitment manoeuvre improves lung function with less ultrastructural damage in experimental mild acute lung injury. *Respir Physiol Neurobiol.* 2009;169(3):271-81.
24. Fan E, Checkley W, Stewart TE, Muscedere J, Lesur O, Granton JT, et al. Complications from recruitment maneuvers in patients with acute lung injury: secondary analysis from the lung open ventilation study. *Respir Care.* 2012;57(11):1842-9.
25. Rotta AT, Piva JP, Andreolio C, Carvalho WB, Garcia PC. Progress and perspectives in pediatric acute respiratory distress syndrome. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2015;27(3):266-73.
26. Gattinoni L, Taccone P, Carlesso E, Marine JJ. Prone position in acute respiratory distress syndrome. Rationale, indications, and limits. *Am J Respir Crit Care Med.* 2013;188(11):1286-93.