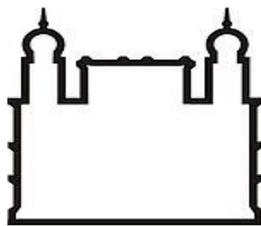


**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional da Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DESCRIÇÃO DA PRÁTICA DO USO DA VASOPRESSINA EM
RECÉM-NASCIDOS INTERNADOS EM UTI NEONATAL**

Roberta Peres da Silva

Rio de Janeiro, abril 2019



**Fundação Oswaldo Cruz
Instituto Nacional da Saúde da Mulher,
da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira**

**DESCRIÇÃO DA PRÁTICA DO USO DA
VASOPRESSINA EM RECÉM-NASCIDOS INTERNADOS
EM UTI NEONATAL**

Roberta Peres da Silva

Dissertação apresentada à Pós-
Graduação em Pesquisa Clínica
Aplicada à Saúde da Criança e da
Mulher, como pré-requisito para a
obtenção do título de Mestre em
Ciências

Orientador: José Maria de Andrade Lopes

Co-orientador: Fernando de Freitas Martins

Rio de Janeiro, abril de 2019

Ficha Catalográfica

CIP - Catalogação na Publicação

Da Silva, Roberta Peres.

DESCRIÇÃO DA PRÁTICA DO USO DA VASOPRESSINA EM RECÉM-NASCIDOS INTERNADOS EM UTI NEONATAL / Roberta Peres Da Silva. - Rio de Janeiro, 2019.

68 f.

Dissertação (Mestrado Acadêmico em Pesquisa Aplicada à Saúde da Criança e da Mulher) - Instituto Nacional de Saúde da Mulher, da Criança e do Adolescente Fernandes Figueira, Rio de Janeiro - RJ, 2019.

Orientador: José Maria de Andrade Lopes.

Co-orientador: Fernando de Freitas Martins.

Bibliografia: f. 56-60

1. recém-nascido . 2. hipotensão. 3. arginina vasopressina. 4. tratamento farmacológico. I. Título.

Elaborada pelo Sistema de Geração Automática de Ficha Catalográfica da Biblioteca da Saúde da Mulher e Criança/ICICT/IFF com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

Agradecimentos:

Agradeço aos meus orientadores a chance de convivência e aprendizado.

Agradeço a banca da qualificação e a banca da defesa pela disponibilidade de seu tempo.

Agradeço aos meus colegas de trabalho e amigos que entenderam minhas faltas e escutaram meus lamentos em todas as etapas do mestrado.

Agradeço aos meus filhos Felipe da Silva Altoé e Henrique da Silva Altoé, e também ao meu marido Alexandre Medeiros Altoé, pela paciência e por entenderem a importância do mestrado na minha vida profissional.

Agradeço aos meus pais e irmãos que acompanham minha jornada na medicina desde o fim do século passado.

E agradeço acima de tudo a Deus que sempre esteve comigo principalmente nos dias mais difíceis do mestrado.

Resumo:

A hipotensão arterial sistêmica é uma complicação comum na UTI neonatal e quando é refratária ao tratamento inicial com volume (nos casos de hipovolemia), catecolaminas ou corticosteróides tem taxa de mortalidade alta. A vasopressina se apresenta como tratamento a essa situação de hipotensão refratária. Este trabalho objetivou descrever a prática de utilização da vasopressina no tratamento de hipotensão refratária ao uso de aminas vasoativas em recém-nascidos internados em uma UTI neonatal. Foi realizado um estudo retrospectivo, com a coleta de dados dos prontuários dos recém-nascidos que fizeram uso dessa medicação de janeiro de 2012 até janeiro 2018. Como resultado, foram analisados 80 prontuários, 64 de pacientes prematuros, 14 pacientes a termo e 2 pós-termo, com peso médio geral de 1375g. Foi encontrada uma associação estatística significativa entre sobrevida e o tempo de uso da vasopressina por menos do que 1 semana, aumento de no mínimo 30% da pressão arterial média nas primeiras 6 horas após o início da vasopressina e ausência de anúria ao se iniciar a vasopressina.

Palavras chave: recém-nascido; hipotensão; arginina vasopressina; tratamento farmacológico

Abstract:

Systemic arterial hypotension is a common complication in the neonatal ICU and when it is refractory to initial treatment with volume (in cases of hypovolemia), catecholamines or corticosteroids have a high mortality rate. Vasopressin presents as a treatment for this situation of refractory hypotension. This study aimed to describe the use of vasopressin in the treatment of refractory hypotension to the vasoactive amines in neonates admitted in a neonatal intensive care unit. We retrospectively analysed data from newborns that used this medication from January 2012 until January 2018. 80 charts were analyzed, (64 of preterm, 14 full-term and 2 post-term patients) with mean weight of 1375g. A statistically significant association was found between survival and duration of use of vasopressin for less than 1 week, increase of at least 30% of mean arterial pressure within the first 6 hours after vasopressin onset and absence of anuria upon initiation of vasopressin

Keywords: newborn; hypotension; arginine vasopressin; therapy drug

Sumário

1. Introdução	10
2. Justificativa	13
3. Objetivos	15
3.1) Objetivo geral.....	15
3.2) Objetivos específicos	15
4. Referencial Teórico	16
4.1) Circulação Fetal	16
4.2) Transição da Circulação Fetal para Neonatal	17
4.3) Hipotensão.....	21
4.4) Choque	25
4.5) Tratamento.....	26
4.5.1) Volume.....	26
4.5.2) Aminas.....	26
4.5.3) Hidrocortisona.....	28
4.5.4) Milrinona	29
4.5.5) Vasopressina	30
4.6) Score Vasoativo-Inotrópico (VIS).....	33
5. Metodologia	35
5.1) Desenho do estudo.....	35
5.2) População e amostra	35
5.3) Local	36
5.4) Fonte dos dados	36
5.5) Descrição do estudo	36

5.6) Variáveis e desfechos	38
5.7) Análise de dados	38
5.8) Aspectos éticos	39
6. Resultados	40
7. Discussão	48
8. Conclusão	54
9. Referências Bibliográficas	56
10. Anexos	61
10.1) Parecer Consubstanciado do CEP	61
11. Apêndice	64
11.1) Ficha de coleta de dados	64

Lista de Figuras

Figura 1. Dose máxima da vasopressina	43
Figura 2. Efeito da vasopressina na Pressão Arterial média	44
Figura 3. Tempo de uso da vasopressina	45

Lista de Tabelas

Tabela 1. Características gerais dos pacientes.....	40
Tabela 2. Medicações.....	41
Tabela 3. Score Vasoativo Inotrópico	42
Tabela 4. Diurese	45
Tabela 5. Estudo Clínico	46

1.Introdução

A avaliação da pressão sanguínea no recém-nascido tem sua importância baseada na preocupação de que uma possível hipotensão diminua a perfusão do sistema nervoso central, levando a lesões isquêmicas(1).

A pressão arterial é determinada por dois fatores: a propulsão do sangue pelo coração e a resistência ao fluxo deste sangue, através dos vasos sanguíneos. Assim, $\text{fluxo} = \text{pressão}/\text{resistência}$ e, conseqüentemente, $\text{pressão} = \text{fluxo} \times \text{resistência}$ (1).

A hipotensão arterial sistêmica é uma complicação comum na Unidade de Terapia Intensiva (UTI) neonatal (2–5), ocorrendo em 16-52% dos prematuros(6). As causas variam entre choque séptico, hemorragias, insuficiência adrenal, distúrbios do sistema nervoso central entre outras.

A incidência de hipotensão em recém-nascidos de muito baixo peso ao nascimento (< 1500g) é de 20%; nos de extremo baixo peso ao nascimento (<1000g) é de 20-45%. Nos recém-nascidos de qualquer idade gestacional com sepse, a incidência é de 38-69%, enquanto nos recém nascidos a termo, submetidos à cirurgia cardíaca para correção de cardiopatia congênita, é de 25%(7).

No recém-nascido a termo, hipotensão geralmente é considerada quando a pressão arterial média (PAM) é menor do que o percentil 10 para idade(2).

PAM é o parâmetro mais comumente usado para definir instabilidade hemodinâmica (8), porém limites superiores e inferiores da pressão arterial

fisiológica ajustados pela idade gestacional não estão bem definidos (2).

Frequentemente usa-se a idade gestacional como valor ideal para a PAM do prematuro. Esses valores são usados para definir a PAM durante os primeiros três dias de vida. Após três dias, PAM abaixo de 30mmHg é considerada como hipotensão porque mais de 90% dos recém-nascidos de muito baixo peso ao nascer apresentam PAM maior do que este valor. Estas definições são primariamente baseadas em princípios do desenvolvimento da fisiologia cardiovascular e, assim representam, de maneira bastante simplista e até o momento uma interpretação não baseada em evidências, dos valores indicativos de hipotensão e suas consequências clinicamente relevantes para o neonato(9).

Durante a transição da circulação fetal para neonatal após o nascimento, ocorrem mudanças significativas no débito dos ventrículos e nas resistências vascular pulmonar e sistêmica, que contribuem para a diminuição fisiológica inicial da pressão arterial (10).

Muitos recém-nascidos embora hipotensos, têm fluxo sanguíneo sistêmico normal, são clinicamente bem perfundidos e podem ter um bom desfecho em curto prazo sem intervenção(11).A hipotensão isolada não prediz resultados negativos para o recém-nascido(12), logo, seu tratamento não deve ser baseado somente na pressão arterial sanguínea, mas sim numa avaliação geral do estado cardiovascular do paciente(6).Tem sido adotada a definição funcional de hipotensão no contexto de seus efeitos clínicos usando marcadores bioquímicos e clínicos de hipoperfusão tecidual (10).No entanto, neonatos hipotensos em choque têm morbidade e mortalidade muito alta (11).

Choque é um estado patológico no qual a oferta de oxigênio aos

tecidos está inadequada para atender às demandas (11). O choque refratário às catecolaminas é o principal fator na morbidade e na mortalidade dos recém-nascidos (6).

A duração da hipotensão acompanhada de sinais de hipoperfusão tecidual é um importante fator associado a desfechos adversos no recém-nascido (13). O objetivo do tratamento é preservar a perfusão dos órgãos, especialmente o fluxo sanguíneo cerebral (6).

O restabelecimento de uma perfusão apropriada é geralmente abordado usando agentes terapêuticos específicos. O primeiro passo é preencher os vasos por meio de expansores de volume se hipovolemia faz parte do quadro clínico do recém-nascido. O segundo é promover vasoconstrição com o uso de catecolaminas, e o passo final é compensar a imaturidade vascular com esteróides (14).

A vasopressina e seu análogo terlipressina são potentes vasoconstritores usados em adultos em choque refratário. Ainda há poucos dados sobre sua segurança e eficácia no recém-nascido (2). Apesar disso, seu uso aumentou nas UTIs neonatais na última década. Nos últimos anos, vários trabalhos foram realizados, mas a maioria limitada a relatos de caso, revisões e pequenos estudos prospectivos (15).

Este trabalho tem como objetivo descrever a prática de utilização da vasopressina no tratamento de hipotensão refratária ao uso de aminas vasoativas em recém-nascidos internados em uma UTI neonatal.

2. Justificativa

Hipotensão é um problema significativo resultando em aumento da morbidade em recém-nascidos prematuros, sépticos e em pós-operatórios (6).

A hipotensão neonatal que é refratária a expansão de volume, catecolaminas ou corticosteróides tem mortalidade de cerca de 50% (16).

Manter a pressão sanguínea efetiva para que haja adequada perfusão tecidual e de órgãos no recém-nascido é fundamental para obter resultados ótimos e depende de vários mecanismos fisiológicos que podem estar comprometidos no neonato doente ou prematuro (17).

Recém-nascidos prematuros hipotensos tem uma maior incidência e aumento da gravidade de hemorragia intraventricular, leucomalácea periventricular, retinopatia da prematuridade, doença pulmonar crônica e morte comparado com recém-nascidos prematuros com pressão arterial normal. Além disso, também apresentam piores desfechos no desenvolvimento neurológico (5,18).

A vasopressina tem sido estudada e utilizada em diversas situações clínicas, porém para tratamento do choque refratário, seu uso é recente.

Existem poucos estudos sobre o uso da vasopressina em recém-nascidos. A fisiologia neonatal tem características particulares que fazem com que a extrapolação direta de estudos realizados em adultos e crianças seja imprecisa (8).

A vasopressina e seus análogos podem ser promissores para uso no tratamento da hipotensão em neonatos; no entanto, não são atualmente

reconhecidos como tratamento padrão. Pesquisas adicionais são necessárias para determinar o tempo e a duração do tratamento, eficácia e efeitos colaterais(5,6).

3. Objetivos

3.1) Objetivo geral

Descrever a prática de utilização da vasopressina no tratamento de hipotensão refratária ao uso de aminas vasoativas em recém-nascidos internados em UTI neonatal.

3.2) Objetivos específicos

Descrever perfil de pacientes que usaram a vasopressina.

Descrever a sequência de drogas utilizadas quando se decidiu por usar a vasopressina.

Descrever a dose inicial, a dose máxima e o tempo de uso da vasopressina.

Descrever a resposta a vasopressina em relação à mudança da pressão arterial (absoluta e relativa) e em relação ao choque (anúria).

Calcular o Score Vasoativo-Inotrópico (do inglês VIS – Vasoactive-Inotropic Score) diário até o início do uso da vasopressina.

Descrever a frequência de efeitos adversos.

4. Referencial Teórico

4.1) Circulação Fetal

O sistema cardiovascular é o primeiro sistema a funcionar no embrião. Três pares de veias drenam o coração tubular do embrião: veias vitelinas, veias umbilicais e veias cardinais comuns. A veia umbilical direita e parte da veia umbilical esquerda degeneram. A parte persistente da veia umbilical esquerda leva todo sangue da placenta para o feto. Ao mesmo tempo, forma-se uma passagem direta no interior do fígado, o ducto venoso, que liga a veia umbilical com a veia cava inferior, próximo da entrada no átrio direito. O ducto venoso age como uma passagem secundária através do fígado, permitindo que uma parte do sangue da placenta passe diretamente ao coração (19).

A maior parte do sangue proveniente do ducto venoso que chega ao átrio direito é direcionada ao átrio esquerdo, através do forame oval. Aí, ele se mistura com uma pequena quantidade de sangue desoxigenado vindo dos pulmões, pelas veias pulmonares. Do átrio esquerdo, o sangue passa ao ventrículo esquerdo e, através da aorta ascendente, chega às artérias carótida e coronária (19,20).

O sangue da veia cava inferior entra no átrio direito e se mistura com o sangue pobremente oxigenado da veia cava superior, sendo direcionado principalmente ao ventrículo direito. Uma pequena parte do sangue do ventrículo direito irá para a circulação pulmonar através das artérias pulmonares, mas a maior parte irá passar pelo canal arterial e chegará, através da aorta descendente, nos órgãos abdominais e membros inferiores (19,20).

Como a principal fonte do sangue da aorta ascendente se origina do ducto venoso que é mais bem oxigenado, o cérebro e o coração recebem o sangue com melhor saturação (~65%), que é levemente maior do que na aorta descendente (~60%)(20).

Os pulmões do feto não são funcionais durante o período pré-natal; seu sistema cardiovascular é estruturalmente projetado para que o sangue seja oxigenado na placenta e desviado, em sua maior parte, dos pulmões. Isso ocorre devido a alta resistência vascular pulmonar que faz com que apenas 5-10% do volume sanguíneo cardíaco siga para os pulmões (19).

O feto vive em um ambiente relativamente hipoxêmico. O sangue na veia umbilical tem saturação de oxigênio de 70-80%, e esta é a mais alta saturação na circulação fetal (20).

A fisiologia do feto é fundamentalmente diferente do recém-nascido com diferenças funcionais e estruturais. A transição da vida intra-uterina para extra-uterina requer etapas rápidas, complexas e bem orquestradas para garantir a sobrevivência neonatal (20).

4.2) Transição da Circulação Fetal para Neonatal

A transição para vida extra-uterina requer ajustes circulatórios importantes (17,19,20). Normalmente, ocorre o fechamento funcional do canal arterial e do ducto venoso, na maioria dos recém-nascidos a termo, em 12- 15 horas de vida ou em até 3 dias (17). O ducto venoso se contrai e vai se transformar, posteriormente, no ligamento venoso, fazendo com que o sangue que penetra no fígado seja obrigado a passar pelos sinusóides hepáticos (19).

O oxigênio constitui o fator mais importante para o fechamento do canal arterial (19). A oxigenação do canal arterial leva a uma maior atividade do canal de cálcio, resultando em fechamento funcional. As células do músculo liso do canal arterial respondem ao aumento do oxigênio com inibição da atividade do canal de potássio, causando também a sua constrição (20). O seu fechamento anatômico ocorre por volta dos três meses de vida, quando passa a ser chamado de ligamento arterioso (19).

Nos recém-nascidos prematuros e naqueles com hipóxia persistente, o canal arterial pode permanecer aberto por muito mais tempo (19).

Com a primeira respiração pós-natal, a resistência vascular pulmonar diminui dramaticamente e ocorre acentuado aumento do fluxo sanguíneo pulmonar. Devido a esse aumento do fluxo pulmonar, a pressão no interior do átrio esquerdo aumenta e fica maior que a do átrio direito. Essa pressão atrial esquerda maior fecha o forame oval ao pressionar a valva deste orifício contra o septo secundum (19,20). Por várias semanas, o fechamento do forame oval é funcional. O fechamento anatômico ocorre por volta do terceiro mês de vida como resultado de uma proliferação tecidual local (19).

Quando o cordão umbilical é clampeado, cessa a circulação de sangue pela placenta que é um sistema de baixa resistência vascular, levando ao aumento da resistência vascular sistêmica do recém-nascido (17,19,20). Resistência vascular sistêmica é a resistência da circulação sistêmica contra o fluxo sanguíneo proveniente do coração e é determinada pelo diâmetro dos vasos e pela viscosidade sanguínea. O diâmetro dos vasos é influenciado pela vasodilatação e vasoconstrição (17).

Mudanças na direção do fluxo sanguíneo através dos shunts (forame oval e canal arterial) que eram da direita para esquerda e passam a ser da esquerda para direita, acontecem na maioria dos recém nascidos a termo em 10 minutos após o nascimento (17,20).

Recém-nascidos prematuros podem ter dificuldade de transição da circulação intra-uterina para extra-uterina. O canal arterial patente é mais comum nos prematuros por ser menos sensível ao oxigênio, ser mais sensível à circulação de prostaglandinas e por ser menos muscular. O baixo fluxo sanguíneo sistêmico é comum no primeiro dia de vida em prematuros menores de 30 semanas. Nos prematuros também ocorre um atraso na queda da resistência vascular pulmonar e, conseqüentemente, um atraso no aumento do débito cardíaco, permanecendo um baixo fluxo sanguíneo sistêmico (17).

Durante o período de transição da circulação fetal para neonatal, a resistência vascular sistêmica tem uma maior influência na pressão arterial do que o fluxo sanguíneo (20).

Sistema cardiovascular saudável é definido pela capacidade de levar oxigênio suficiente para os tecidos para suprir suas necessidades metabólicas (8). No recém-nascido, o sistema cardiovascular ainda está em desenvolvimento. Além disso, a função cardíaca difere de muitas maneiras da função cardíaca dos pacientes mais velhos (21).

A função cardiovascular é determinada primariamente pela frequência cardíaca, pela pré-carga (quantidade de sangue que distende os ventrículos imediatamente antes da contração), pela contratilidade (capacidade intrínseca dos miócitos de se contrair) e pela pós-carga (resistência contra a qual o ventrículo ejeta o sangue). Esses determinantes interagem entre si de forma

complexa, e sendo assim, as modificações de um, provocam alterações de outros (22).

O miocárdio neonatal possui maior concentração de elementos não contráteis e uma orientação aparentemente aleatória das miofibrilas. Sua contratilidade basal já está funcionando próxima a sua capacidade fisiológica (8,21), portanto a capacidade de aumentar o débito cardíaco em resposta a alterações na pré-carga com expansor de volume é menor no recém-nascido quando comparado com adultos (22), assim como a capacidade de responder a stress adicional devido a demandas metabólicas (infecção) ou inotrópicos pode ser limitada. Essa situação é mais bem tolerada no período fetal pela baixa resistência placentária (8).

O miocárdio imaturo de recém-nascidos prematuros tem menos miofibrilas contráteis, menos reservas de energia de ácidos graxos e menos mitocôndrias. Essas diferenças de desenvolvimento podem limitar ainda mais a capacidade do coração para superar o aumento da resistência vascular sistêmica que ocorre durante a transição da circulação fetal para neonatal (17).

Respostas a medicações no período neonatal podem ser diferentes de outros períodos da vida como resultado da imaturidade metabólica, imaturidade funcional e diferenças farmacocinéticas, assim como pela presença de shunts vasculares e intracardíacos característicos desse período, tornando inadequado extrapolar resultados de estudos em crianças maiores e adultos para o recém-nascido (21).

4.3) Hipotensão

Pressão arterial é um parâmetro estabelecido na neonatologia como representativo da perfusão dos órgãos, ou seja, é um marcador para choque e comprometimento circulatório (2). No entanto, medida da pressão arterial média isoladamente para avaliação hemodinâmica, representa uma simplificação e é altamente questionável (8). O critério mais usado para determinar PAM normal é a idade gestacional do recém-nascido. Porém, pressão sanguínea e fluxo sanguíneo, medidos pela ecocardiografiadoppler, estão pobremente correlacionados com este critério, principalmente nas primeiras 24 horas de vida (23). Além disso, a pressão arterial aumenta com o tempo após o nascimento e deve-se ter cautela ao usar essa definição após os primeiros dias de vida (10).

A pressão arterial mede a pressão nas paredes das artérias causada pela atividade do miocárdio. Esta medida apresenta dois componentes: o sistólico e o diastólico (14).

A pressão arterial sistêmica é o produto do débito cardíaco pela resistência vascular sistêmica (2,17,24). O débito cardíaco é dependente da frequência cardíaca, pré-carga, pós-carga e contratilidade miocárdica. Qualquer um desses fatores pode agir independentemente ou em combinação para resultar em queda da pressão arterial sistêmica (2). A resistência vascular sistêmica é determinada pelo tônus vascular periférico e pela viscosidade sanguínea (24).

O débito cardíaco ou fluxo sanguíneo sistêmico é determinado pela frequência cardíaca e volume sistólico. A frequência cardíaca é influenciada

pelo estímulo do sistema de condução do coração e pelo sistema nervoso autônomo. O volume sistólico é determinado pela pré-carga, pós-carga e pela contratilidade cardíaca (17).

O sistema nervoso autônomo responde rapidamente à hipotensão pela ação dos barorreceptores. Barorreceptores são terminações nervosas localizadas nas artérias carótidas e no arco aórtico. Eles enviam impulsos ao cérebro que fazem com que o sistema nervoso simpático estimule a vasoconstrição ou vasodilatação para alterar o fluxo sanguíneo. A sensibilidade do barorreflexo está prejudicada nos recém-nascidos e, mais ainda nos recém-nascidos prematuros, por causa da imaturidade do sistema vagal, o que pode contribuir para instabilidade cardiovascular (17).

PAM é o parâmetro mais comumente utilizado para definir instabilidade hemodinâmica. Entretanto pressão arterial sistólica (PAS) e pressão arterial diastólica (PAD) podem ser válidas para entender a fisiopatologia, mas raramente são usados na prática clínica (8).

PAS é reflexo da força contrátil e do débito do ventrículo esquerdo. Isso é determinado por três valores: pré-carga ventricular esquerda, contratilidade e pós-carga (8,23). A hipotensão sistólica ocorre quando um desses fatores está comprometido. Hipovolemia, tamponamento cardíaco, hipertensão arterial pulmonar e outras condições que limitam o fluxo sanguíneo pulmonar prejudicam a pré-carga. Doença estrutural do coração, isquemia miocárdica ou arritmia comprometem a contratilidade cardíaca. Falha na transição da circulação fetal para neonatal prejudica a pós-carga (23).

PAD é reflexo da pressão de repouso do sangue contra as paredes dos vasos e está predominantemente relacionado com resistência vascular

sistêmica e status do volume (8). Sepse, extravasamento capilar, canal arterial patente hemodinamicamente significativo e malformações arteriovenosas comprometem a resistência vascular sistêmica causando hipotensão diastólica (23).

Hipotensão sistólica e diastólica combinadas ocorre quando o sistema circulatório falha em se adaptar ao progressivo stress hemodinâmico (8,23).

O padrão ouro para monitorização da pressão arterial sistêmica é a pressão arterial invasiva. No período neonatal, pressão arterial invasiva é realizada através de um cateter na artéria umbilical. A técnica oscilométrica não invasiva é a mais utilizada na prática clínica (22). Vários estudos têm mostrado uma boa correlação entre as técnicas invasiva e não invasiva (2,22).

O objetivo inicial do tratamento da hipotensão é manter fluxo sanguíneo sistêmico, preservando a perfusão dos órgãos, assim permitindo a chegada de oxigênio aos tecidos. Estudos têm relacionado hipotensão com diminuição no fluxo sanguíneo sistêmico e diminuição do fluxo sanguíneo cerebral, levando a lesão neurológica e consequente atraso no neurodesenvolvimento (9). No entanto, associação entre a medida da pressão arterial isolada e desfecho neurológico comprometido tem sido estudada, mas ainda não há ligação consistente identificada (8).

O cérebro neonatal é vulnerável à instabilidade hemodinâmica. Em recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascimento, fluxo sanguíneo cerebral diminuído medido pela ecocardiografiadoppler está associado com aumento da mortalidade, lesão da substância branca, hemorragia intraventricular e atraso no desenvolvimento neurológico. Vasopressores e inotrópicos devem ser utilizados para prevenir amplas variações na perfusão

cerebral, evitando hipo e hiperperfusão. Em pacientes mais velhos, constrição e dilatação das artérias cerebrais mantêm a pressão de perfusão cerebral constante em uma ampla faixa de valores da pressão sanguínea sistêmica. Nos prematuros, a capacidade auto-regulatória é menor. Pode-se dizer que a hipoperfusão clínica é o ponto em que a auto-regulação cerebrovascular não consegue manter a pressão de perfusão cerebral (23,24).

Embora hipotensão arterial seja um substituto imperfeito para baixo fluxo sanguíneo sistêmico, a medida da pressão arterial continua a ser a medida mais prática para avaliação da circulação a beira do leito. Sabendo de suas limitações e com uma avaliação cuidadosa da fisiopatologia, uma combinação dos limiares da PAM e as informações coletadas das investigações auxiliares podem orientar no manejo do recém-nascido com instabilidade hemodinâmica (8).

Tecnologias emergentes como ECO funcional e Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) permitem a avaliação em tempo real do débito cardíaco e fluxo sanguíneo cerebral (12).

Hipotensão permissiva deve ser avaliada naqueles prematuros sem sinais clínicos ou bioquímicos de má perfusão. Esses bebês têm fluxo sanguíneo sistêmico normal, resistência vascular sistêmica baixa e adequada oxigenação tecidual. Em vez de tratamento farmacológico, esses pacientes devem ser monitorizados cuidadosamente (25). Tratar pressão arterial baixa na ausência de outros sinais de baixa perfusão tecidual pode levar a intervenção desnecessária (8,23).

4.4) Choque

O cuidado neonatal não almeja especificamente evitar a hipotensão e sim prevenir o choque. O choque é um processo de doença que ocorre quando os órgãos recebem fluxo sanguíneo inadequado para atender o metabolismo aeróbio e celular (14).

A ocorrência de choque depende do fluxo sanguíneo sistêmico, do teor de oxigênio no sangue e da demanda de oxigênio. O equilíbrio entre entrega de oxigênio e demanda de oxigênio é difícil de avaliar clinicamente (11). Não há nenhum consenso internacional para diagnosticar choque em recém-nascidos (2,25). A avaliação clínica do adequado fluxo sanguíneo nos órgãos é subjetiva e inclui tempo de enchimento capilar, cor da pele, temperatura e débito urinário(25), além de pulsos periféricos diminuídos, aumento das concentrações de lactato e uma progressiva acidose (11). Nenhum desses parâmetros isolados é específico para identificar choque (25).

O choque pode ser dividido em três fases: choque compensado, choque descompensado e choque irreversível. Na primeira fase, ocorre aumento da frequência cardíaca e diminuição do débito urinário sem hipotensão. É importante entender que aumento da frequência cardíaca não significa taquicardia, e diminuição do débito urinário não significa oligúria; ambos são apenas mudanças no comportamento basal do paciente. Na segunda fase, a frequência cardíaca continua maior do que a frequência basal do paciente, o débito urinário diminui mais e ocorre hipotensão. Nesta fase, o fluxo sanguíneo para os principais órgãos torna-se comprometido. Na fase final, a lesão celular leva à morte celular. Os pacientes que sofrem a fase irreversível do choque apresentam danos severos nos órgãos (14).

4.5) Tratamento

4.5.1) Volume

Expansores de volume são usados para aumentar o volume de líquido intravascular (14).

O tratamento da hipotensão arterial sistêmica só deve incluir expansão volumétrica com soro fisiológico ou concentrado de hemácias se houver hipovolemia ou anemia/hemorragia, respectivamente. Em modelos animais, correção da hipotensão com expansão volumétrica pode resultar em hemorragia intraventricular, uma complicação que está associada a um aumento do número de mortes e lesões neurológicas nos prematuros humanos (8,25). Além do mais, a maioria dos recém-nascidos hipotensos são normovolêmicos (11).

Em geral, quando comparado com literatura de adulto, há menos ênfase no volume e mais na seleção apropriada do vasopressor ou inotrópico para tratamento da hipotensão sistêmica (8).

4.5.2) Aminas

A maioria das medicações inotrópicas usadas no período neonatal são catecolaminas (11). Elas são assim categorizadas por apresentarem uma estrutura química que contém catecol e um grupo amina (10).

Dopamina é uma amina simpaticomimética endógena que potencializa a liberação de noradrenalina, além de ter ação direta em receptores α_1 , α_2 e β_1 e dopaminérgicos (12). Ela predominantemente aumenta a pressão sanguínea através de vasoconstrição periférica, com pouco efeito no volume sistólico(23). Seus potenciais efeitos negativos são causar anormalidades do sistema endócrino, arritmias e aumento da resistência vascular pulmonar (12). Sistemáticamente administrada, mesmo que em baixas doses, tem profundos efeitos endócrinos: interrupção da produção de prolactina, pulsos do hormônio do crescimento desaparecem e a liberação de tireotropina é inibida levando a redução da tiroxina e triiodotironina (T3). Baixos níveis de tiroxina e T3 estão associados com piores desfechos no desenvolvimento neurológico em prematuros (11). É a droga mais estudada em neonatologia para o tratamento de hipotensão o que provavelmente contribui para seu uso frequente como tratamento inicial da hipotensão neonatal (18,23).

Dobutamina é uma amina simpaticomimética sintética que age diretamente nos receptores α , β_1 e β_2 , sem liberação de noradrenalina (12,23). Tem maior afinidade pelos receptores β_1 no miocárdio produzindo contração ventricular esquerda mais forte, e com isso, aumentando o débito cardíaco (14). Seus potenciais efeitos negativos são arritmias e vasodilatação periférica associada com hipotensão (12). Ela deveria ser considerada em casos de disfunção miocárdica documentada devido ao seu efeito inotrópico positivo direto e aumento do débito cardíaco (6).

Adrenalina é uma catecolamina endógena que estimula os receptores α_1 , α_2 , β_1 e β_2 , aumentando a pressão sanguínea e o débito cardíaco. Seus potenciais efeitos negativos são taquicardia, arritmia, isquemia periférica,

acidose láctica e hiperglicemia (12). Seu uso crônico pode levar à isquemia miocárdica devido ao aumento da demanda de oxigênio ocasionada pelos seus efeitos inotrópicos e cronotrópicos (8).

Noradrenalina é uma catecolamina endógena que estimula os receptores α_1 , α_2 , β_2 (12). Ela aumenta a resistência vascular sistêmica sem aumentar o débito cardíaco (23). Seus efeitos negativos são vasoconstrição periférica excessiva, levando a isquemia tecidual. É o tratamento de escolha para choque séptico em adultos e segunda linha para pacientes pediátricos, mas não é comumente usada em recém-nascidos (12).

4.5.3) Hidrocortisona

A hidrocortisona é uma molécula idêntica ao cortisol(7), e apresenta efeitos complexos e muitas interações (8).

Insuficiência adrenal absoluta ou relativa é reconhecida como causa de hipotensão nos recém-nascidos, além disso, glicocorticoides aumentam a expressão de receptores β -adrenérgicos e aumentam a resposta às catecolaminas circulantes (11,12).

Sintomas de insuficiência adrenal nem sempre se correlacionam com os níveis de cortisol, e um nível normal de cortisol associado com hipotensão, pode ser secundário à insuficiência adrenal relativa (7).

O uso de hidrocortisona pode ajudar a prevenir complicações associadas com altas doses de inotrópicos. Após 24-48h do início do uso da hidrocortisona, espera-se que, além do aumento da pressão arterial, ocorra uma melhora do débito urinário e que seja possível diminuir a dose dos

vasopressores. Se o uso da hidrocortisona não passou de três dias, ela pode ser descontinuada sem a necessidade de diminuição lenta da sua dose (7).

Hiperglicemia, irritação gástrica e retenção de fluido são possíveis efeitos adversos (12), além de hipocalcemia, petéquias, convulsão, supressão do crescimento e hipertensão, quando a hidrocortisona é usada por pouco tempo (2-3dias). Sangramento gástrico e perfuração intestinal são efeitos colaterais especialmente se administrados em combinação com indometacina ou ibuprofeno (7).

O uso prolongado pode resultar em complicações multisistêmicas, insuficiência adrenal e risco de atraso no neurodesenvolvimento(7).

Hidrocortisona está contra-indicada se o bebê apresenta infecção fúngica sistêmica porque a hiperglicemia causada pelo seu uso proporciona um ambiente rico em glicose para *Candida albicans*. O tratamento com esteróide também pode afetar a capacidade do sistema imune (7).

Existem dados limitados quanto a efeitos no desenvolvimento neurológico a longo prazo no bebê de muito baixo peso (6,7).

4.5.4) Milrinona

É um inibidor seletivo da fosfodiesterase tipo III (PDE-3) que aumenta a concentração de adenosina monofosfato cíclico (AMPc) intracelular bloqueando sua enzima de degradação (8,10). A PDE-3 está presente no endotélio e no miocárdio. Tanto no sistema vascular pulmonar como no sistema vascular sistêmico, AMPc aumentado resulta em vasodilatação. Por isso é preciso cautela no seu uso em pacientes hipotensos. Sua meia vida é de cerca

de 4h em recém-nascidos a termo e provavelmente é mais prolongada na presença de disfunção de órgãos, prematuridade e encefalopatia hipóxico-isquêmica (8).

Além do efeito vasodilatador, a milrinona aumenta a capacidade de contração do miocárdio (efeito inotrópico) e melhora a capacidade do coração relaxar durante a diástole (efeito lusitrópico) (10). No entanto, os níveis de AMPc estão diminuídos no miocárdio neonatal, assim recém-nascidos podem ser menos sensíveis ao efeito da milrinona (26).

4.5.5) Vasopressina

Vasopressina é um neuropeptídeo endógeno produzido no hipotálamo que migra para hipófise posterior. A regulação dos seus níveis plasmáticos é extremamente complexa. Hipotensão e hipovolemia são estímulos muito potentes para sua liberação. Ela sofre metabolismo hepático e renal e tem uma meia-vida curta, cerca de 10 a 35 minutos (6,27).

Vasopressina tem várias ações: regulação da osmolalidade plasmática, do volume de sangue circulante e do tônus vascular (8). Variações de somente 2% da osmolalidade são suficientes para desencadear a sua liberação (27).

A ação da vasopressina dá-se pela ativação de vários receptores acoplados à proteína G que são classificados em V1, V2 e V3 e por receptores de ocitocina (27).

Os rins e os vasos sanguíneos são os dois principais sítios de ação para a vasopressina (6).

Os receptores V1 estão localizados nas células dos músculos lisos

vasculares e quando acionados causam potente vasoconstrição (6,8,15,23,27). A vasoconstrição causa aumento da resistência vascular sistêmica e conseqüente aumento da pressão arterial (8). Os receptores V1 também mediam a função plaquetária e a liberação de aldosterona e cortisol (12).

Os receptores V2 influenciam no balanço hídrico e tônus vascular (12). Aqueles presentes no ducto coletor renal têm como ação primária a reabsorção de água (efeito antidiurético) (8,27) através da ação da adenilciclase que irá aumentar a produção de AMPc (28). Esse efeito antidiurético aumenta o volume sanguíneo, débito cardíaco e a pressão arterial (6). Em pacientes euvolêmicos, essa ação renal pode estar associada à hiponatremia devido a retenção de fluidos e natriurese, mas que se resolve com a interrupção do seu uso (8).

Os receptores V3 estão localizados no sistema nervoso central e quando ativados causam aumento da produção do hormônio adrenocorticotrópico, ativação de diferentes proteínas G e ativação do AMPc (28), além da ativação da produção de cortisol pelas glândulas adrenais (6). A sua estimulação está associada com redução da frequência cardíaca, mas esse efeito não foi provado no recém-nascido (8).

Os receptores de ocitocina estão localizados no miométrio, nas células mamárias mioepiteliais e na superfície de células endoteliais da veia umbilical, aorta e artéria pulmonar (28). Sua ativação nas células endoteliais leva a concentrações elevadas de cálcio, ativação da enzima óxido nítrico sintase induzida e elaboração do óxido nítrico, resultando em vasodilatação (27).

A vasopressina desempenha um papel fundamental na manutenção da pressão arterial, com liberação de altas doses na circulação através do

mecanismo barorreflexo quando ocorre hipotensão. Nas fases iniciais do choque, a pressão é mantida, porém, com hipotensão prolongada, os níveis se tornam insuficientes, ocorrendo uma deficiência absoluta ou relativa, provavelmente por depleção dos estoques hipofisários deste hormônio. A administração exógena de vasopressina pode restabelecer a pressão arterial a níveis normais, mesmo em pacientes com resistência a outros vasoconstritores (27,29).

Adicionais benefícios clínicos da vasopressina incluem efeitos cronotrópicos mínimos, manutenção da função cardíaca, potencial efeito de vasodilatação pulmonar e vasoconstrição contínua durante períodos de acidose e hipoxemia (15). Ela também parece aumentar a sensibilidade do sistema vascular à noradrenalina (26).

O efeito da vasodilatação pulmonar é resultado da estimulação de receptores endoteliais de ocitocina que assim ativam a óxido nítrico sintase endotelial (30,31).

Diferente das catecolaminas, a vasopressina continua eficaz na presença de insuficiência adrenal, uma complicação comum que contribui para o quadro de hipotensão nos prematuros (23).

Os efeitos adversos mais comumente vistos são devido às propriedades vasoconstritivas (isquemia e necrose cutânea, isquemia hepática) e aos efeitos do receptor V2 que leva ao aumento de retenção de água no túbulo renal (hiponatremia) (15).

O uso da vasopressina tem sido descrito principalmente para aumentar a pressão arterial na hipotensão refratária a outros vasopressores, sem apresentar efeitos colaterais significativos em relatos de caso e revisões

retrospectivas, que incluem populações de recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascimento até adolescentes (18).

Estudos recentes sugerem que a vasopressina é eficaz no tratamento do choque com vasodilatação causado por sepse, hemorragia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, lesão do sistema nervoso central, mas principalmente para choque séptico (29,32).

Estudos em adultos e crianças apontam para um importante efeito benéfico da vasopressina no choque refratário, especialmente como tratamento de resgate, quando outras drogas vasoativas já estão sendo utilizadas em níveis arriscados, em relação à ocorrência de efeitos adversos (27).

O tratamento com vasopressina em prematuros com hipotensão refratária aumenta a resistência vascular sistêmica e a pressão arterial. Os seus efeitos são rápidos, porém mais estudos são necessários para provar a eficácia e segurança nessa população (29). Estudos avaliando os desfechos de recém-nascidos tratados com vasopressina poderão definir o papel desta terapia emergente na prática clínica (12).

4.6) Score Vasoativo-Inotrópico (VIS)

Gaies et al fizeram um estudo para determinar a associação entre suporte inotrópico e vasoativo e desfecho clínico em crianças após cirurgia cardíaca. Os resultados deste estudo sugeriram evidências de que a quantidade de suporte cardiovascular nas primeiras 48 horas após cirurgia cardíaca congênita com bypass cardiopulmonar pode prever a morbidade e mortalidade dessas crianças (33).

McIntosh et al avaliaram o uso do VIS na sepse pediátrica. A baixa taxa de mortalidade nessa condição clínica limita a viabilidade do uso da morte como um desfecho primário, porém VIS com 48 horas de vida foi associado com tempo de ventilação e tempo de permanência na UTI pediátrica (34).

OVIS é a expansão do Score Inotrópico (IS) que só levava em conta a dopamina, dobutamina e adrenalina, uma vez que incluiu em seu cálculo milrinona, vasopressina e noradrenalina (34).

Neste trabalho, o VIS foi calculado a partir do primeiro dia que se iniciou o uso de amins até o dia em que se iniciou o uso da vasopressina. A vasopressina, portanto, não entrou no cálculo nos nossos casos. Com o VIS esperamos uniformizar o nível de gravidade dos pacientes antes de se iniciar a vasopressina.

5. Metodologia

5.1) Desenho do estudo

Estudo de série de casos retrospectivo.

5.2) População e amostra

População alvo: recém-nascidos que apresentaram choque refratário internados nas UTIs neonatais das maternidades Perinatal Laranjeiras e Perinatal Barra e nas UTI neonatais da Perinatal em Niterói, São Gonçalo e São João de Meriti.

Foi utilizada uma amostra de conveniência.

Período de coleta de dados: janeiro de 2012 até janeiro de 2018.

Os prontuários dos pacientes que utilizaram vasopressina foram identificados através de busca eletrônica com a procura da medicação vasopressina na prescrição eletrônica em qualquer momento da internação do paciente.

Critérios de inclusão: recém-nascidos que fizeram uso de vasopressina durante o período de internação.

Critérios de exclusão: recém-nascidos com hiperplasia supra-renal congênita, síndromes genéticas e cardiopatias congênitas com indicação de correção cirúrgica.

5.3) Local

UTI neonatal das maternidades Perinatal Laranjeiras e Perinatal Barra e nas UTIs neonatais da Perinatal em Niterói, São Gonçalo e São João de Meriti.

5.4) Fonte dos dados

Foi criada uma ficha para coleta de dados dos prontuários dos pacientes deste estudo. As características gerais da população estudada e todas as medicações usadas para o tratamento da hipotensão foram coletadas dos prontuários dos pacientes selecionados. O score vasoativo-inotrópico (VIS) foi a única variável não coletada diretamente do prontuário, mas foi calculada especialmente para nosso trabalho a partir das informações sobre as doses das medicações usadas no tratamento anti-hipotensivo de cada paciente.

5.5) Descrição do estudo

Consideramos como definição de hipotensão: recém-nascido com PAM < idade gestacional corrigida nas primeiras 72 horas de vida e PAM < 30 mmHg a partir de 72 horas de vida.

Consideramos como definição de choque refratário: hipotensão após o uso de pelo menos duas das seguintes drogas: dopamina, dobutamina, adrenalina e hidrocortisona.

A idade gestacional foi definida pela ultrassonografia de 1º trimestre. Se não havia esse exame, utilizamos a data da última menstruação (DUM). E, ainda na ausência da ultrassonografia de 1º trimestre e da DUM, New Ballard Score foi o indicativo da idade gestacional. No caso de fertilização in vitro, idade gestacional foi definida pelo dia da fertilização.

A classificação dos recém-nascidos em relação ao débito urinário foi definida em três faixas: anúricos (sem diurese), oligúricos (diurese <1 ml/Kg/h) e diurese normal (≥ 1 ml/Kg/h).

O score vasoativo inotrópico (VIS) é calculado de acordo com a seguinte fórmula: dose da dopamina + dose da dobutamina + 100 x dose da adrenalina + 10 x dose da milrinona + 10.000 x dose da vasopressina + 100 x dose da noradrenalina. Todas as doses são em mcg/Kg/min. Ele é um indicador da quantidade de aminas utilizada e foi calculado a partir do primeiro dia do uso de aminas até o dia do início do uso da vasopressina, sendo assim, a dose da vasopressina não entrou no cálculo neste estudo.

Para pacientes com mais de um curso de vasopressina, somente o primeiro curso foi avaliado.

Os recém-nascidos de extremo baixo peso ao nascimento (<1000 g) e de muito baixo peso ao nascimento (<1500 g) apresentam maior morbidade e mortalidade do que os recém-nascidos maiores, principalmente com mais de 2 Kg. Por isso, em algumas análises, separamos esse grupo dos outros neonatos.

5.6) Variáveis e desfechos

As variáveis antenatais coletadas foram presença de hipertensão materna, corioamnionite e tempo de bolsa rota.

As variáveis perinatais foram tipo de parto e necessidade de reanimação ao nascimento.

As variáveis pós-natais foram índice de apgar de 1º e 5º minuto, sexo, idade gestacional, peso, gemelaridade, óbito, tempo de vida do início da hipotensão arterial sistêmica, uso de amins vasoativas e sua dose, uso de vasopressina e sua dose, tempo de vida do início da droga, resposta a vasopressina, pressão arterial 1 hora antes do início da droga e 1 hora depois, diurese, hérnia diafragmática congênita e VIS.

Desfecho primário foi: reversão do choque refratário com o uso da vasopressina através da avaliação da PAM e da diurese.

Desfecho secundário foi: efeitos adversos oriundos do uso da vasopressina.

5.7) Análise de dados

A análise dos dados foi realizada no programa EpiInfo e SPSS. A caracterização da população foi feita através de médias e desvios-padrão para variáveis contínuas e frequências para as variáveis categóricas. Testes de hipótese foram utilizados para identificar as variáveis associadas a resposta à vasopressina. Para variáveis categóricas foi utilizado Teste qui-quadrado. Para

variáveis numéricas foi utilizado o Teste t de Student. Um valor de $p < 0,05$ foi considerado de significância estatística na análise univariada.

5.8) Aspectos éticos

Esse projeto foi submetido e aprovado pelo comitê de ética do Instituto Fernandes Figueira e inserido na plataforma Brasil, sob o número 87698418.3.0000.5269.

6. Resultados

No total, 80 pacientes foram incluídos neste estudo. Dos 112 pacientes relacionados, 32 foram excluídos; 22 apresentavam pelo menos um dos critérios de exclusão deste estudo, 2 tiveram a vasopressina prescrita mas foram a óbito antes da sua administração, e 8 estavam com dados incompletos que impossibilitavam o preenchimento completo do formulário do estudo.

A tabela 1 mostra as características antenatais, perinatais e pós-natais ao nascimento de todos os pacientes do estudo e, separadamente, as características dos recém-nascidos < 1500g.

TABELA 1. CARACTERÍSTICAS GERAIS DOS PACIENTES

Variável	N=80 (100%)	< 1500g N =52 (65%)
IG (semanas) média/min-max	30,05 /22,3 - 42,2	26,3 / 22,3 – 33,3
Peso nascimento (g) média/min-max	1375 / 350 – 3390	717,5 / 350 -1290g
Gemelaridade	13 (16%)	11 (21%)
HAS materna	24 (30%)	22 (42%)
Corioamnionite	11 (14%)	10 (19%)
TBR > 18h	16 (20%)	12 (23%)
Parto cesáreo	66 (82%)	44 (85%)
Reanimação na sala de parto	71 (89%)	50 (96%)
Apgar 1` média /min-max	5 / 0 - 9	5 / 1 - 10
Apgar 5` média /min-max	7 / 1 - 10	7 / 2 - 9
Sexo masculino	47 (59%)	32 (62%)
PAM<30 mmHg ao nascimento	25 (31%)	20 (38%)

IG: IDADE GESTACIONAL; **MIN-MAX:** MÍNIMO-MÁXIMO; **CTC:** CORTICÓIDE; **HAS:** HIPERTENSÃO ARTERIAL SISTÊMICA; **PAM:** PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA

As drogas usadas como tratamento da hipotensão foram dopamina, dobutamina, adrenalina, hidrocortisona, milrinona e noradrenalina. A sequência mais comum antes da administração da vasopressina foi inicialmente dopamina, dobutamina, seguido de adrenalina e hidrocortisona em 63,4% dos casos. Nos recém-nascidos <1500g essa sequência foi usada em 69,2% dos casos.

A tabela 2 mostra o uso das drogas para o tratamento da hipotensão, incluindo milrinona e noradrenalina.

TABELA 2. MEDICAÇÕES

Drogas	N=80 (100%)	Dose máxima	Uso concomitante com AVP
Dopamina	65 (81%)	10 mcg/Kg/min	6 (9%)
Dobutamina	76 (95%)	20 mcg/Kg/min	71 (93%)
Adrenalina	79 (99%)	1,5 mcg/Kg/min	79 (100%)
Hidrocortisona	76 (95%)	2 mg/Kg/dose	75 (99%)
Milrinona	21 (26%)	1 mcg/Kg/min	17(81%)
Noradrenalina	5 (6%)	0,3 mcg/Kg/min	4 (80%)

AVP: VASOPRESSINA

O uso da vasopressina nas UTIs estudadas se iniciou em 2012 com 2 pacientes cardiopatas que não entraram neste estudo pelos critérios de exclusão. Em 2013, 2 prematuros com menos de 1500g usaram a droga. A partir de 2014, a vasopressina passou a ser utilizada mais frequentemente em pacientes sem cardiopatia, com 21 casos descritos. Em 2015, 2016 e 2017, 22, 17 e 16 pacientes usaram a vasopressina, respectivamente.

O VIS foi calculado diariamente desde o primeiro dia do uso das aminas até a hora anterior ao início do uso da vasopressina. Este indicador variou de 12 a 485, com média de 90 e mediana de 68,75. Entre os pacientes que sobreviveram, o VIS apresentou valores menores do que entre os pacientes que morreram. A frequência de VIS menor que 70 entre os pacientes que foram a óbito foi de 45,6% e entre os que sobreviveram foi de 65,2% ($p > 0,05$). A tabela 3 mostra a variação do VIS entre todos os pacientes, entre os que sobreviveram e entre os que foram a óbito.

TABELA 3. SCORE VASOATIVO INOTRÓPICO

VIS	Todos pacientes	Sobreviventes	Óbitos
Variação	12-485	12,5-195,5	12-485
Média	90	76	96
Mediana	68,75	55	75

VIS: SCORE VASOATIVO INOTRÓPICO

A mediana do VIS em 2013 e 2014 foi alta (127,75 e 127,5 respectivamente) com uma queda importante nos anos seguintes. Em 2015, a mediana apresentou uma queda maior que 50%, com valor de 55. Em 2016 e 2017, houve um ligeiro aumento com mediana de 63 e 68,75 respectivamente.

A vasopressina foi iniciada em 80% dos casos, entre 12-72h após a administração das outras drogas anti-hipotensivas. Dezesesseis pacientes iniciaram vasopressina após 72h de tratamento para hipotensão e apenas 2 (12,5%) pacientes deste grupo sobreviveram. Sessenta e quatro pacientes iniciaram vasopressina antes de 72h após o início do tratamento para hipotensão e 21 (32,8%) sobreviveram. Esta diferença, entretanto, não foi estatisticamente significativa ($p > 0,05$).

Entre todos os pacientes, a dose inicial da vasopressina variou de 0,0001 U/Kg/min até 0,01 U/Kg/min, porém entre os que sobreviveram a dose inicial apresentou uma variação menor, de 0,0001 U/Kg/min até 0,002 U/Kg/min.

A dose máxima da vasopressina variou de 0,0001 U/Kg/min até 0,04 U/Kg/min entre todos pacientes. Entre os 23 pacientes que sobreviveram a variação foi menor, entre 0,0001 e 0,004 U/Kg/min e entre os que morreram a variação foi de 0,0003 U/Kg/min até 0,04 U/Kg/min. A figura 2 mostra esta variação em todos os pacientes e entre o grupo dos recém-nascidos que sobreviveu.

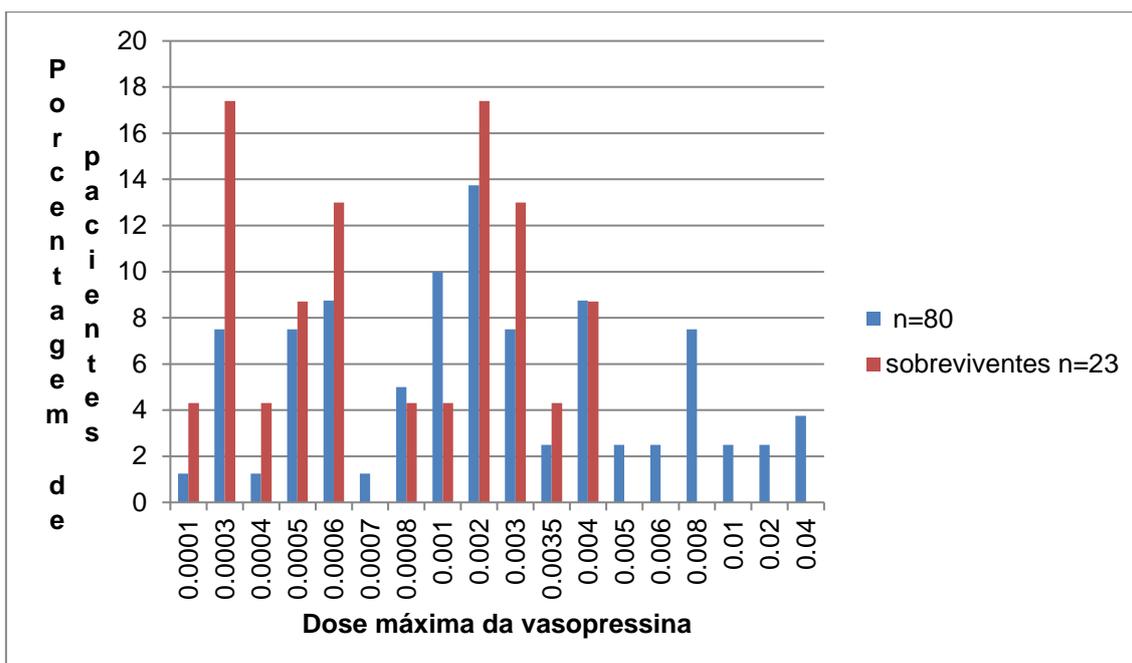


FIGURA 1. DOSE MÁXIMA DA VASOPRESSINA

A pressão arterial média nas primeiras 6 horas após o início do uso da vasopressina aumentou em pelo menos 20% entre os pacientes que sobreviveram. A maioria dos sobreviventes (91,3%) teve um aumento de no mínimo 30% na pressão arterial média ($p < 0,05$) e 52,17% desses pacientes

tiveram aumento de, no mínimo, 50% na pressão arterial média nas primeiras 6 horas após o início da vasopressina ($p > 0,05$).

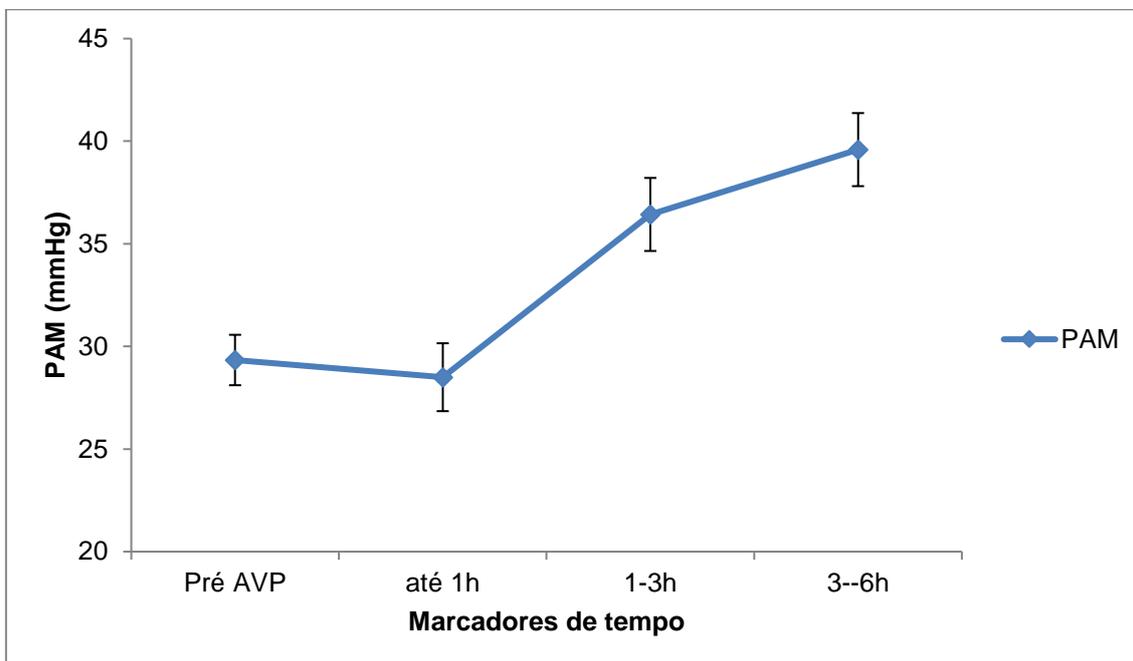


FIGURA 2. EFEITO DA VASOPRESSINA NA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA

A dose com que os 80 pacientes atingiram o aumento de 50% variou entre 0,0002U/Kg/min até 0,01U/Kg/min. As doses mais usadas foram 0,003U/Kg/min e 0,002U/Kg/min, sendo que 29,7% usou a dose de 0,0003U/Kg/min e 35,1% usou a dose de 0,002U/Kg/min. Não houve melhora da pressão arterial média em 18,3% dos pacientes e nenhum desses sobreviveu.

Consideramos como ação positiva da vasopressina na diurese quando o paciente passou de oligúria para diurese normal ou saiu da condição de anúria.

Ao se iniciar o uso da vasopressina, 31 pacientes estavam em anúria e apenas 3 sobreviveram; 15 pacientes estavam oligúricos e 6 sobreviveram; e 34 pacientes tinham débito urinário $> 1\text{ml/Kg/h}$, dos quais 14 sobreviveram. Entre todos os pacientes, há uma diferença significativa na sobrevivência dos

recém-nascidos que não estavam em anúria ($p = 0,003$), porém nos que tem menos que 1500g, não há significância estatística ($p = 0,17$). A tabela 4 mostra a taxa de sobrevida e óbito em relação a diurese.

TABELA 4. DIURESE

Diurese	Todos os pacientes N=80	Sobreviventes N=23	Óbitos N=57
Anúria	38,7%	13%	49,1%
Oligúria	18,7%	26%	15,8%
DU > 1ml/Kg/h	42,5%	60,9%	35,1%

DU: DÉBITO URINÁRIO

O tempo de uso da vasopressina variou de 5 horas até 30 dias. A média de uso foi 4,74 dias. O uso da vasopressina entre 3 e 6 dias está relacionado com aumento da chance de sobrevida ($p=0,002$). A figura 4 mostra a relação entre o tempo de uso e óbito.

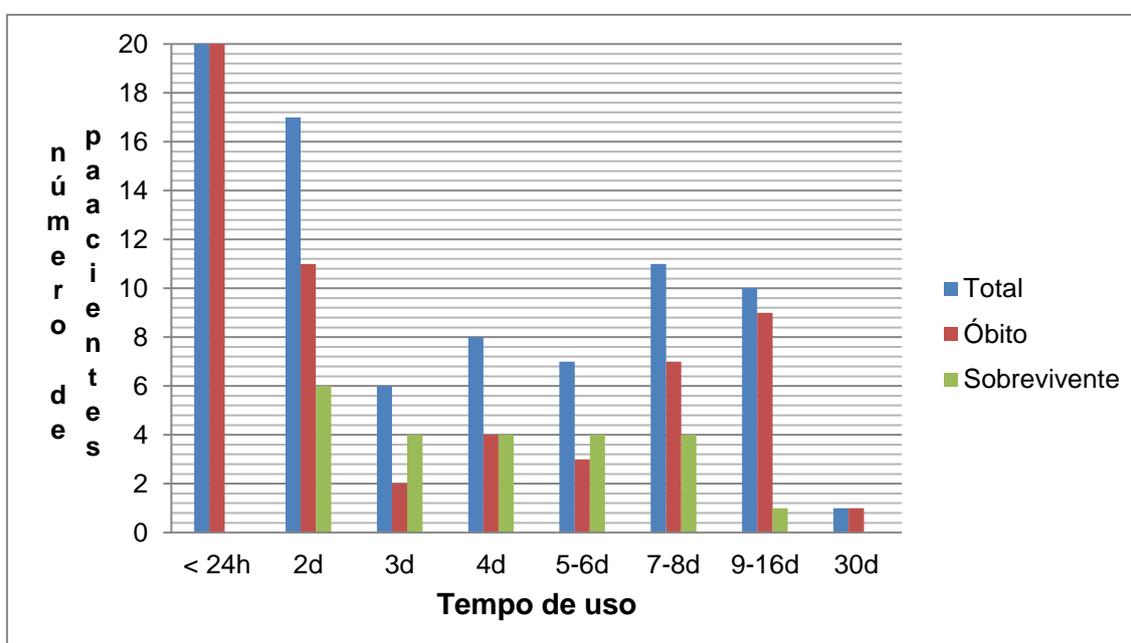


FIGURA 3. TEMPO DE USO DA VASOPRESSINA

Neste estudo, 64 recém-nascidos eram prematuros sendo que 40 eram prematuros extremos (< 28 semanas) e 14 eram recém-nascidos a termo e 2

pós termo. A taxa de sobrevivência nos prematuros foi de 25% e entre os pacientes ≥ 37 semanas, a taxa de sobrevivência foi de 43,75%.

A tabela 5 mostra algumas variáveis analisadas entre todos os pacientes e entre os pacientes com menos de 1500g indicando o p valor para cada uma delas.

TABELA 5. ESTUDO CLÍNICO

Variável	Total N=80	Sobreviventes	P valor	<1500g N = 52	Sobreviventes	P valor
Tempo início <72h	64	21	0,19	39	10	0,45
VIS ≤ 70	37	14	0,09	25	7	0,42
Tempo uso 3-6 d	21	12	0,002	14	7	0,015
\uparrow PAM $\geq 50\%$	35	12	0,47	24	7	0,52
\uparrow PAM $\geq 30\%$	53	21	0,006	34	10	0,21
Sem anúria	49	20	0,003	30	9	0,17
PMT extremo	40	11	0,8	40	2	0,45

VIS: SCORE VASOATIVO-INOTRÓPICO; PAM: PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA; PMT: PREMATURO

Hiponatremia e vasoconstrição periférica foram os dois efeitos adversos avaliados neste estudo. Vasoconstrição periférica com necrose de ponta dos dedos foi observada em apenas 2 casos (2,5%). Os pacientes estavam em uso concomitante com adrenalina e dobutamina e os dois morreram. Em um dos casos, a dose máxima foi de 0,02U/Kg/min e no outro de 0,006U/Kg/min. Em 32 pacientes (40%) foi observada hiponatremia e nos 20 pacientes que tiveram dosagem de sódio sérico após a suspensão da administração da vasopressina, o seu valor voltou ao normal (135mEq/l-

145mEq/l). Como muitos pacientes morreram em uso da vasopressina, não houve dosagem do sódio sérico após suspensão do seu uso para esses pacientes.

7. Discussão

Este trabalho teve como objetivo, descrever o uso da vasopressina nos recém-nascidos internados em um grupo de UTIs neonatais com choque refratário, através da revisão de seus prontuários, na tentativa de determinar as variáveis relacionadas com melhores desfechos e possíveis efeitos colaterais. Este grupo de 80 recém-nascidos em choque refratário em uso de vasopressina é o maior já estudado até o momento.

A alta taxa de mortalidade deste estudo já era esperada pelo alto risco de mortalidade que pacientes em choque refratário apresentam, mesmo com tratamento adequado (35).

Todos os pacientes usaram a vasopressina após a administração de pelo menos duas outras drogas para o tratamento da hipotensão, sendo que a maioria a utilizou como último recurso de tratamento. Existe apenas um estudo onde a vasopressina é utilizada como primeira escolha para o tratamento de hipotensão, no trabalho de Rios e Kaiser. Eles fizeram um ensaio clínico para avaliar a vasopressina versus dopamina como tratamento inicial em recém-nascidos de EBPN com hipotensão nas primeiras 24 horas de vida.

Em UTI pediátrica, o Score vasoativo inotrópico (VIS) tem sido associado com morbidade e mortalidade e também com diminuição do tempo de internação. Apesar do tratamento com vasopressina resultar em diminuição dos valores do VIS, não houve relação com redução estatisticamente significativa com a mortalidade e o tempo de estadia na UTI pediátrica (35). Neste estudo, o VIS foi calculado do primeiro dia em que se iniciou o uso de aminas e, a partir daí, diariamente até a hora anterior ao início do uso da

vasopressina. O objetivo foi o de avaliar se estava sendo postergado o início da vasopressina e com isso diminuindo a possibilidade de sobrevida.

Ao longo dos anos o uso da vasopressina foi se modificando. A mediana do VIS diminuiu a partir de 2014, e depois se manteve estável em torno de 70. Isso parece mostrar que a prescrição da vasopressina passou a ser realizada após um menor uso das outras drogas, seja em dose ou tempo. No entanto, não foi encontrada significância estatística na mortalidade entre os pacientes, utilizando o corte do VIS de 70.

Apesar de a taxa de sobrevida entre os pacientes que iniciaram vasopressina em até 72 horas após o início das outras medicações ser quase três vezes maior do que quem iniciou após 72 horas, não foi encontrada significância estatística nessa variável ($p > 0,05$).

O tempo de uso da vasopressina é bastante variável entre todos os trabalhos. A nossa média foi de 4,74 dias, próximo a média de 4,5 dias encontrada por Ikegami et al, mas diferente da média de Bidegain et al de 20 horas. No nosso grupo de pacientes, encontramos uma relação entre o tempo de uso e a sobrevida na coorte total e entre os menores de 1500g. O intervalo de tempo de uso de 3 a 6 dias teve maior chance de sobrevida ($p < 0,05$).

A dose da vasopressina na população neonatal não está bem documentada e tem sido extrapolada da literatura da faixa etária adulta (29). Estudos experimentais indicam que dose baixa da vasopressina causa vasodilatação seletiva na vasculatura pulmonar, coronariana e cerebral em situações de hipóxia ao mesmo tempo em que causa vasoconstrição em outros leitos vasculares (10,30).

A dose apresenta uma grande variação entre todos os artigos escritos sobre a população neonatal. Alguns indicam a dose em U/Kg/min, como no nosso trabalho, e outros em U/Kg/h. A dose da vasopressina no artigo publicado em 2018 por Joynt et al variou de 0,0002-0,005 U/Kg/min. Em 2017, Bondi e Ohler, concluíram seu artigo com as doses de 0,01 U/Kg/h-0,072 U/Kg/h (equivalente a 0,0002-0,0012 U/Kg/min). As doses de 0,0001-0,0006 U/Kg/min foram utilizadas por Rios e Kaiser em um ensaio clínico randomizado publicado em 2015, comparando a vasopressina com a dopamina como primeira escolha para tratamento de hipotensão. Nesse mesmo ano, Ruoss et al descreveram duas variações da dose da vasopressina: 0,00017-0,0007 U/Kg/min, considerada como baixa dose sem hiponatremia associada, e 0,001-0,02 U/Kg/min considerada como alta dose com efeitos colaterais associados. Michele J. Beaulieu publicou em 2013 um artigo em que as doses variavam de 0,00017-0,001 U/Kg/min. Bidegain et al descreveram as doses de 0,01-0,04 U/Kg/h (equivalente a 0,0002-0,0007 U/kg/min) em 2010 e no mesmo ano, Ikegami et al descreveram as doses de 0,001-0,02 U/Kg/min. Em 2014, no artigo de Mohamed et al com dez pacientes, todos a termo, a variação da dose foi de 0,0001-0,012 U/Kg/min. Em nosso trabalho, a dose da vasopressina variou de 0,0001-0,04 U/Kg/min, sendo que entre os que sobreviveram a variação foi de 0,0001-0,004 U/Kg/min.

Pacientes com hérnia diafragmática congênita (HDC) têm mortalidade e morbidade altas secundárias ao desenvolvimento de hipoplasia pulmonar e hipertensão pulmonar persistente. Além disso, instabilidade hemodinâmica e hipotensão frequentemente complicam o quadro clínico(34). Em 2014, Acker et al fizeram um trabalho com 13 pacientes a termo com HDC. A dose de vasopressina variou de 0,0001-0,002 U/Kg/min e o tempo de uso variou de 4

horas a 5 dias. Nós tivemos 5 pacientes com HDC, 3 a termo e 2 prematuros (28 e 34 semanas) e utilizamos doses maiores de 0,001-0,04 U/Kg/min e o tempo de uso variou de 5 horas a 30 dias.

Ni et al descreveram a dose máxima de vasopressina usada pelos recém-nascidos em seu artigo (0,0001-0,002 U/Kg/min) e neste trabalho, encontramos a mesma dose máxima menor. No entanto, a nossa maior dose máxima é quarenta vezes maior. Isso ocorreu porque, em muitos casos, utilizamos a vasopressina em pacientes já muito graves como último recurso de tratamento, e como não havia um consenso sobre a dose máxima a ser usada na população neonatal, chegamos a dose máxima de 0,04 U/Kg/min. Se considerarmos apenas os pacientes que não evoluíram para óbito, a nossa maior dose máxima é apenas quatro vezes maior do que a do artigo de Ni et al.

A maioria dos nossos pacientes apresentou uma variação positiva na PAM após o uso da vasopressina, da mesma maneira que os outros estudos também relataram esse achado. Um aumento de pelo menos 30% na PAM nas primeiras 6 horas após o início da vasopressina se relacionou com aumento da sobrevida ($p < 0,05$) na coorte total, mas isso não se confirmou entre os bebês com menos de 1500g ao nascimento.

Receptores encontrados seletivamente nas arteríolas aferentes renais provocam vasoconstrição seletiva e podem aumentar a taxa de filtração glomerular. Esse fenômeno pode explicar a melhora da diurese observada com o uso da vasopressina no choque (27). Dos 46 pacientes do nosso estudo que estavam em oligúria ou anúria, 18 (39%) apresentaram melhora na diurese nas primeiras 6 horas após o início do uso da vasopressina. Essa frequência baixa na melhora na diurese comparada com a dos outros trabalhos, ocorre,

provavelmente, porque não analisamos o valor numérico da diurese. Então, um paciente oligúrico pode ter melhorado o débito urinário sem chegar a 1 ml/Kg/h e também os pacientes com diurese normal podem ter aumentado seu débito urinário, mas, em nenhum desses casos, mudaram sua classificação em relação a diurese, logo não entraram na relação de melhora da diurese.

Hipertensão pulmonar persistente do recém-nascido (HPPRN) é uma síndrome complexa de diversas etiologias caracterizada por vasoconstrição pulmonar, shunt direita-esquerda através do canal arterial ou forame oval e hipoxemia grave(30). Todos nossos pacientes tiveram ecocardiograma realizado durante o uso de vasopressina. Encontramos 41 pacientes com diagnóstico de hipertensão arterial pulmonar nos quais 29 faleceram (70%) e 12 sobreviveram. Dos sobreviventes, 5 eram recém-nascidos a termo e 7 prematuros; 8 neonatos >1500g e 4 neonatos < 1500g. Mohamed et al encontrou uma taxa de mortalidade menor (40%) estudando recém-nascidos a termo > 2000g com HPPRN com choque refratário.

A taxa de mortalidade apenas entre os prematuros do nosso estudo foi de 75%, próxima a taxa de 65% encontrada por Bidegain et al e 71% de Ni et al. Já Ikegami et al acharam a taxa de mortalidade de 31,8% no seu trabalho com 22 pacientes EBPN. No nosso grupo total de 80 pacientes, a taxa de mortalidade foi de 71,25%. Ni et al analisando 69 pacientes que também incluíam prematuros e a termo, encontrou a taxa de mortalidade de 51%.

Hiponatremia observada em 32 pacientes do nosso estudo já tinha sido exposta em vários outros trabalhos. A causa dessa hiponatremia parece ser devido à excreção urinária aumentada de sódio, já descrita extensamente em estudos experimentais com animais (32,36).

Vasopressina age nos receptores V1 localizados nos músculos lisos vasculares levando a vasoconstrição, e assim o seu uso pode colocar os pacientes em maior risco para desenvolver isquemia tecidual (35). Nós encontramos apenas 2 casos de necrose cutânea.

Uma limitação de nosso estudo é, sem dúvida, o fato ser um trabalho retrospectivo, onde dependemos do relato preciso de outros profissionais, e, justamente porque nem sempre temos todas as informações detalhadas no prontuário, perdemos oito pacientes da relação inicial. O momento da prescrição da vasopressina e das outras drogas que a antecederam para o tratamento da hipotensão foi decidida pelo médico plantonista do dia. Além disso, a aferição da PAM não foi realizada em horas predeterminadas, e assim, tivemos que anotar os valores descritos dentro de uma faixa de tempo variável. O mesmo ocorreu com a medida da diurese. Estimativa da ação da vasopressina na melhora da acidose metabólica não pode ser avaliada pela ausência de gasometria em muitos prontuários dentro do intervalo que estabelecemos para essa avaliação.

8. Conclusão

Neste estudo observamos que a vasopressina aumenta a pressão arterial média nos pacientes em choque refratário sem efeitos colaterais importantes. Pacientes a termo e prematuros se beneficiam do seu uso. Um aumento de pelo menos 30% na pressão arterial média nas primeiras 6 horas após o uso da vasopressina indica uma maior chance de sobrevivida.

Apesar de a vasopressina ter um efeito positivo na melhora da diurese, recém-nascidos em tratamento para choque refratário em anúria apresentaram menores chances de sobreviver.

Sabemos que o paciente em choque refratário já está em uso de aminas ao se iniciar a vasopressina. O cálculo do score vasoativo antes de se iniciar a vasopressina não se mostrou estatisticamente significativo para óbito.

Em relação ao tempo de uso da vasopressina, observamos que o seu usopor mais de uma semana está relacionado com maiores chances de óbito.

A dose ideal da vasopressina deve ser menor do a que observamos em alguns dos nossos pacientes. Considerando nossa revisão bibliográfica e de acordo com as doses utilizadas pelos nossos pacientes que sobreviveram, acreditamos que o intervalo entre 0,0001-0,004 U/Kg/min seja o mais adequado para o uso entre os recém-nascidos.

Os resultados de nosso estudo mostram que a vasopressina é uma droga que pode ser utilizada no tratamento do choque refratário em recém-nascidos com o potencial de modificar desfechos desfavoráveis como anúria e mortalidade. Muitas questões ainda são controversas e diversos mecanismos

implicados na ocorrência do choque refratário devem ser mais bem esclarecidos.

Ensaio clínico randomizado será importante para confirmar a eficácia e a segurança do uso da vasopressina no choque refratário em recém-nascidos.

9. Referências Bibliográficas

1. Engle WD. Blood pressure in the very low birth weight neonate. *Early Hum Dev.* 2001;62(2):97–130.
2. Farrugia R, Rojas H, Rabe H. Diagnosis and management of hypotension in neonates. *Future Cardiol.* 2013;9(5):669–679.
3. Noori S, Seri I. Pathophysiology of newborn hypotension outside the transitional period. *Early Hum Dev.* maio de 2005;81(5):399–404.
4. Rios DR, Moffett BS, Kaiser JR. Trends in Pharmacotherapy for Neonatal Hypotension. *J Pediatr.* outubro de 2014;165(4):697-701.e1.
5. Ni M, Kaiser JR, Moffett BS, Rhee CJ, Placencia J, Dinh KL, et al. Use of Vasopressin in Neonatal Intensive Care Unit Patients With Hypotension. *J Pediatr Pharmacol Ther.* 1º de dezembro de 2017;22(6):430–5.
6. Beaulieu M. Vasopressin for the Treatment of Neonatal Hypotension [Internet]. 2013 [citado 30 de novembro de 2017]. Disponível em: <http://www.ingentaconnect.com/content/springer/jnn/2013/00000032/00000002/art00007>
7. Johnson PJ. Hydrocortisone for Treatment of Hypotension in the Newborn. *Neonatal Netw NN.* 2015;34(1):46–51.
8. Giesinger RE, McNamara PJ. Hemodynamic instability in the critically ill neonate: An approach to cardiovascular support based on disease pathophysiology. *Semin Perinatol.* abril de 2016;40(3):174–88.

9. New NANN Practice Guideline: The Management of Hypotension i... : Advances in Neonatal Care [Internet]. LWW. 2011 [citado 11 de junho de 2017].
10. Joynt C, Cheung P-Y. Treating Hypotension in Preterm Neonates With Vasoactive Medications. *Front Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 7 de outubro de 2018];6. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00086/full>
11. Barrington KJ. Hypotension and shock in the preterm infant. *Semin Fetal Neonatal Med.* fevereiro de 2008;13(1):16–23.
12. Ruoss JL, McPherson C, DiNardo J. Inotrope and Vasopressor Support in Neonates. *NeoReviews.* 1º de junho de 2015;16(6):e351–61.
13. Noori S, Seri I. Evidence-based versus pathophysiology-based approach to diagnosis and treatment of neonatal cardiovascular compromise. In: *Seminars in Fetal and Neonatal Medicine* [Internet]. Elsevier; 2015. p. 238–245. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1744165X15000414>
14. Schmaltz C. Hypotension and Shock in the Preterm Neonate. *Adv Neonatal Care.* agosto de 2009;9(4):156.
15. Bondi DS, Ohler KH. Vasopressin and Hemodynamic Effects on the Neonate. *NeoReviews.* 1º de agosto de 2017;18(8):e460–71.
16. Shivanna B, Rios D, Rossano J, Fernandes CJ, Pammi M. Vasopressin and its analogues for the treatment of refractory hypotension in neonates. In: *The Cochrane Collaboration, organizador. Cochrane Database of*

- Systematic Reviews [Internet]. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2013 [citado 27 de junho de 2017]. Disponível em: <http://doi.wiley.com/10.1002/14651858.CD009171.pub2>
17. Shead SL. Pathophysiology of the Cardiovascular System and Neonatal Hypotension. *Neonatal Netw.* 1º de janeiro de 2015;34(1):31–9.
 18. Rios DR, Kaiser JR. Vasopressin versus Dopamine for Treatment of Hypotension in Extremely Low Birth Weight Infants: A Randomized, Blinded Pilot Study. *J Pediatr.* abril de 2015;166(4):850–5.
 19. T. V. N. Persaud, Keith Moore. *Embriologia Clínica- 10a Edição.* 10º ed. Elsevier Editora Ltda.; 2016. 552 p.
 20. Morton S, Brodsky D. Fetal Physiology and the Transition to Extrauterine Life. *Clin Perinatol.* setembro de 2016;43(3):395–407.
 21. Barrington KJ. Common Hemodynamic Problems in the Neonate. *Neonatology.* 2013;103(4):335–40.
 22. Kopelman BI, Miyoshi MH, Santos AMN dos, Goulart AL, Almeida MFB de, Guinsburg R. *Diagnóstico e tratamento em neonatologia. Vol. Suporte Hemodinâmico.* São Paulo: Editora Atheneu; 2004.
 23. Kalish BT. Management of Neonatal Hypotension [Internet]. 2017 [citado 14 de maio de 2018]. Disponível em: <http://www.ingentaconnect.com/content/springer/jnn/2017/00000036/00000001/art00008;jsessionid=3fcpacuow8jwc.x-ic-live-03>

24. Subhedar NV. Treatment of hypotension in newborns. *Semin Neonatol.* dezembro de 2003;8(6):413–23.
25. Dempsey EM, Barrington KJ, Marlow N, O'Donnell CP, Miletin J, Naulaers G, et al. Management of Hypotension in Preterm Infants (The HIP Trial): A Randomised Controlled Trial of Hypotension Management in Extremely Low Gestational Age Newborns. *Neonatology.* 2014;105(4):275–81.
26. Garvey AA, Kooi EMW, Dempsey EM. Inotropes for Preterm Infants: 50 Years on Are We Any Wiser? *Front Pediatr* [Internet]. 2018 [citado 23 de outubro de 2018];6. Disponível em: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fped.2018.00088/full>
27. Baldasso E, Garcia PCR, Piva JP, Einloft PR. Hemodynamic and metabolic effects of vasopressin infusion in children with shock. *J Pediatr (Rio J).* novembro de 2007;83(5):S137–45.
28. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, Walley KR. Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest.* setembro de 2001;120(3):989–1002.
29. Bidegain M, Greenberg R, Simmons C, Dang C, Cotten CM, Smith PB. Vasopressin for refractory hypotension in extremely low birth weight infants. *J Pediatr.* setembro de 2010;157(3):502–4.
30. Mohamed A, Nasef N, Shah V, McNamara PJ. Vasopressin as a Rescue Therapy for Refractory Pulmonary Hypertension in Neonates: Case Series. *Pediatr Crit Care Med.* fevereiro de 2014;15(2):148–54.

31. Bondi DS, Ohler KH. Vasopressin and Hemodynamic Effects on the Neonate. *NeoReviews*. 2017;18(8):e460–e471.
32. Ikegami H, Funato M, Tamai H, Wada H, Nabetani M, Nishihara M. Low-dose vasopressin infusion therapy for refractory hypotension in ELBW infants. *Pediatr Int*. 2010;52(3):368–73.
33. Gaies MG, Gurney JG, Yen AH, Napoli ML, Gajarski RJ, Ohye RG, et al. Vasoactive–inotropic score as a predictor of morbidity and mortality in infants after cardiopulmonary bypass*. *Pediatr Crit Care Med*. março de 2010;11(2):234.
34. McIntosh AM, Tong S, Deakyne SJ, Davidson JA, Scott HF. Validation of the Vasoactive-Inotropic Score in Pediatric Sepsis*. *Pediatr Crit Care Med*. agosto de 2017;18(8):750–7.
35. Masarwa R, Paret G, Perlman A, Reif S, Raccah BH, Matok I. Role of vasopressin and terlipressin in refractory shock compared to conventional therapy in the neonatal and pediatric population: a systematic review, meta-analysis, and trial sequential analysis. *Crit Care*. 5 de janeiro de 2017;21(1):1.
36. Acker SN, Kinsella JP, Abman SH, Gien J. Vasopressin Improves Hemodynamic Status in Infants with Congenital Diaphragmatic Hernia. *J Pediatr*. 1º de julho de 2014;165(1):53-58.e1.

10. Anexos

10.1) Parecer Consubstanciado do CEP

INSTITUTO FERNANDES FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS 											
PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP											
DADOS DO PROJETO DE PESQUISA											
Título da Pesquisa: DESCRIÇÃO DA PRÁTICA DO USO DA VASOPRESSINA EM RECÉM-NASCIDOS INTERNADOS EM UTI NEONATAL											
Pesquisador: maria elisabeth lopes moreira											
Área Temática:											
Versão: 2											
CAAE: 87698418.3.0000.5269											
Instituição Proponente: Instituto Fernandes Figueira - IFF/ FIOCRUZ - RJ/ MS											
Patrocinador Principal: Financiamento Próprio											
DADOS DO PARECER											
Número do Parecer: 3.115.403											
Apresentação do Projeto:											
<p>Trata-se de um projeto para avaliar o uso da vasopressina em recém-nascidos de alto risco com sinais de hipotensão refratária. Será observada uma série de casos de recém-nascidos que apresentaram choque refratário internados nas UTI neonatais das maternidades Perinatal Laranjeiras e Barra no período de janeiro de 2012 até janeiro de 2018. Será adotado como parâmetro da hipotensão a pressão arterial média (PAM) menor que 30 mmHg ou menor que a idade gestacional corrigida ou menor que o P10 para idade gestacional, uma vez que estes parâmetros normalmente são adotados para avaliação da pressão arterial média em recém-nascidos. Serão obtidos dos prontuários dos pacientes variáveis antenatais (uso de corticóide, presença de hipertensão materna, anti-hipertensivo usado pela mãe, administração intravenosa de sulfato de magnésio, diabetes gestacional, corioamnionite, colonização por estreptococos do grupo B e tempo de bolsa rota), variáveis perinatais (tipo de parto e necessidade de reanimação ao nascimento) variáveis pós-natais (apgar de 5º minuto, sexo, idade gestacional, peso, óbito, tempo de vida do início da hipotensão arterial sistêmica, uso de aminas vasoativas e sua dose, uso de vasopressina e sua dose, tempo de vida do início da droga, resposta a vasopressina, pressão arterial 1 hora antes do início da droga e 1 hora depois, doença de membrana hialina, hérnia diafragmática congênita, hemorragia intracraniana, ligadura do canal arterial, sepse precoce e tardia, displasia broncopulmonar e</p>											
<table border="0"> <tr> <td>Endereço: RUI BARBOSA, 716</td> <td>CEP: 22.250-020</td> </tr> <tr> <td>Bairro: FLAMENGO</td> <td></td> </tr> <tr> <td>UF: RJ</td> <td>Município: RIO DE JANEIRO</td> </tr> <tr> <td>Telefone: (21)2554-1730</td> <td>Fax: (21)2552-8491</td> </tr> <tr> <td></td> <td>E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br</td> </tr> </table>		Endereço: RUI BARBOSA, 716	CEP: 22.250-020	Bairro: FLAMENGO		UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO	Telefone: (21)2554-1730	Fax: (21)2552-8491		E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br
Endereço: RUI BARBOSA, 716	CEP: 22.250-020										
Bairro: FLAMENGO											
UF: RJ	Município: RIO DE JANEIRO										
Telefone: (21)2554-1730	Fax: (21)2552-8491										
	E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br										
Página 01 de 03											

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 3.115.403

retinopatia da prematuridade. Desfecho primário será areversão do choque refratário com o uso da vasopressina). Serão analisados como desfechos os efeitos adversos oriundos do uso da vasopressina; a relação entre a resposta da droga e as variáveis de exposição.

Objetivo da Pesquisa:

Descrever a prática de utilização da vasopressina no tratamento de hipotensão refratária ao uso de aminas vasoativas em recém-nascidos internados em uma UTI neonatal

Descrever perfil de pacientes que usaram a vasopressina.

Descrever a sequência de drogas utilizadas quando se decidiu por usar a vasopressina.

Descrever a dose inicial, a dose máxima e o tempo de uso da vasopressina. Descrever a resposta a vasopressina em relação a mudança da pressão arterial (absoluta e relativa) e em relação ao choque (anúria, acidose)

Descrever a frequência de efeitos adversos.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Autores informam que os riscos do projeto estão envolvidos com a quebra de sigilo e confidencialidade dos dados de prontuário. Os investigadores se comprometem a não divulgar nomes ou situações clínicas que possam identificar o paciente e a publicar os resultados de forma anônima e em periódicos científicos. Informam benefício coletivo de um melhor conhecimento do efeito da droga estudada na população específica de unidades neonatais mas não trazem benefícios aos pacientes participantes da pesquisa diretamente.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Trata-se de um estudo retrospectivo, em fontes secundárias (prontuário) para coleta dos dados que serão analisados.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

A pesquisadora pede dispensa de TCLE uma vez que o estudo é retrospectivo e os pacientes que serão incluídos no estudo não se encontram mais em acompanhamento nas unidades. O CEP acatou o pedido de dispensa.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

A pesquisadora esclareceu ao CEP os pontos pendentes no parecer anterior.

Considerações Finais a critério do CEP:

Endereço: RUI BARBOSA, 716

Bairro: FLAMENGO

UF: RJ

Município: RIO DE JANEIRO

CEP: 22.250-020

Telefone: (21)2554-1730

Fax: (21)2552-8491

E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

INSTITUTO FERNANDES
FIGUEIRA - IFF/ FIOCRUZ - RJ/
MS



Continuação do Parecer: 3.115.403

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BÁSICAS_DO_P ROJETO_1113882.pdf	15/01/2019 12:26:26		Aceito
Folha de Rosto	folhaderosto.pdf	13/04/2018 11:01:08	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto.docx	13/04/2018 10:53:31	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Declaração de Instituição e Infraestrutura	autorizacaoperinatal.pdf	13/04/2018 10:52:19	maria elisabeth lopes moreira	Aceito
Outros	iff.pdf	13/04/2018 10:50:13	maria elisabeth lopes moreira	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

RIO DE JANEIRO, 17 de Janeiro de 2019

Assinado por:

Ana Maria Aranha Magalhães Costa
(Coordenador(a))

Endereço: RUI BARBOSA, 716
Bairro: FLAMENGO CEP: 22.250-020
UF: RJ Município: RIO DE JANEIRO
Telefone: (21)2554-1730 Fax: (21)2552-8491 E-mail: cepiff@iff.fiocruz.br

11. Apêndice

11.1) Ficha de coleta de dados



Avaliação da vasopressina no choque refratário do recém-nascido

Unidade de Pesquisa Clínica

ID:

1) Identificação

Nome: _____

Data de nascimento: ___/___/_____ às ____:____h Sexo: () masculino ()feminino

Data da revisão: ___/___/_____

2) História Obstétrica

Idade Materna:___ anos

Comorbidades maternas:

HAS () sim () não () não informado

ITU () sim () não () não informado

Diabetes () sim () não () não informado

Corioamnionite() sim () não () não informado

Swab GBS + () sim () não () não informado

Sorologias maternas:() negativas () positivas Quais? _____

Medicações:

() corticoide ciclo completo () corticoide ciclo incompleto () sulfato de Mg

() ATB () profilaxia GBS () hormônios tireoidianos () anti-DM

()anti-HAS

4.3) Dados do início do uso da vasopressina

Data : ___ / ___ / _____ às _____:_____h Idade ___ dias Peso ___g IGc ___

Assistência ventilatória: () hood () CPAP () VNI () VMI () VAF

Medicações: () ATB () fluconazol profilático () antifúngico terapêutico

() cafeína

() fentanil () midazolam () fenobarbital () surfactante () NO ___ ppm

ECO: () PCA com repercussão () PCA sem repercussão

() disfunção ventricular () HAP () normal

Observações:

Pressão arterial média 1 (imediatamente antes do uso AVP): ___ mmHg

Pressão arterial média 2 (até 1h após uso AVP): ___ mmHg Dose _____ U/Kg/min

Pressão arterial média 3 (1-3h hora após uso AVP): ___ mmHg Dose _____ U/Kg/min

Pressão arterial média 4 (3-6h após uso AVP): ___ mmHg Dose _____ U/Kg/min

Tempo de uso da AVP ___ dias. Dose máxima : _____ U/Kg/min

Acidose até 3 h antes do início da AVP Acidose até 3 h depois do início da AVP

() Grave () moderada () leve () não () Grave () moderada () leve

() não

Diurese até 3 h antes do início da AVP Diurese até 3h depois do início da AVP

() Anúria () Oligúria () normal () Anúria () Oligúria () normal

Retornou uso após suspensão? () não () sim ___ horas ou ___ dias após. Usou
pormais ___ dias

Óbito? () Sim () Não. Data do óbito : ___ / ___ / _____ às _____:_____h

Idade: _____

Causa do óbito _____

Relação do óbito com choque/usoAVP () sim () não

Observações

Acidose - grave: $\text{pH} < 7$ / moderada: $\text{pH} 7,0-7,15$ / leve: $\text{pH} 7,16-7,30$ / não: $\text{pH} > 7,30$

Diurese – anúria 0 / oligúria 0,1-1ml/Kg/h / normal $> 1\text{ml/Kg/h}$

4.4) Efeitos adversos

Sódio sérico anterior ao início da AVP ___ ___ ___ mEq/dl

Sódio sérico mín durante o uso da AVP ___ ___ ___ mEq/dl

Tempo de uso _____ Dose AVP _____

Sódio sérico após suspensão da AVP ___ ___ ___ mEq/dl

Vasoconstrição periférica com necrose () não () sim

Local _____ Tempo de uso _____ Dose AVP _____