

ESCOLA SUPERIOR DE CIÊNCIAS DA SANTA CASA DE MISERICÓRDIA DE
VITÓRIA – EMESCAM

KARLOS PHELIPPE MANTOVANELI ALMEIDA

SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO: ATUALIZAÇÕES

VITÓRIA

2015

KARLOS PHELIPPE MANTOVANELI ALMEIDA

SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO: ATUALIZAÇÕES

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Orientador: Dr. Prof. Jansen Giesen Falcão

Coorientador: Dr. Leandro Queiroz Chaves

VITÓRIA

2015

KARLOS PHELIPPE MANTOVANELI ALMEIDA

SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO: ATUALIZAÇÕES

Trabalho de conclusão de curso apresentado à Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM, como requisito parcial para obtenção do grau de médico.

Aprovada em 18 de Dezembro de 2015.

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. Eduardo Luchi

Especialista em Medicina Intensiva

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM - Orientador

Prof. Dr. Luiz Renato da Silveira Costa

Especialista em Medicina Legal Forense

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória – EMESCAM

Prof. Dr. Hadnan Tose

Especialista em Endocrinologia

Escola Superior de Ciências da Santa Casa de Misericórdia de Vitória - EMESCAM

DEDICATÓRIA

Chego ao fim de uma longa e bela jornada, que deixará saudades e lembranças não só pelos momentos felizes, mas, também, por todas as batalhas que enfrentei. Aos amigos que fiz, aos ensinamentos dos professores, não esquecendo tampouco de seus conselhos, à paciência, às experiências adquiridas, ao melhor olhar ao próximo, à responsabilidade de cuidar, ao dom que me foi dado, dedico esse trabalho. Faço dele uma homenagem a todos os presentes em nossa formação, amigos, professores, pais, irmãos

RESUMO

Sepse é uma resposta inflamatória sistêmica deletéria do hospedeiro a infecções, que evolui para sepse grave e choque séptico caso a conduta adequada não seja implementada em tempo hábil. É um grande problema de saúde, com uma taxa de mortalidade de um em cada quatro pacientes e em incidência crescente. Assim como em outras condições clínicas emergenciais, como infarto agudo do miocárdio, politrauma e acidente vascular encefálico, as medidas instaladas nas primeiras horas do diagnóstico são essenciais para o desfecho favorável. Logo, a *Society of Critical Care Medicine* elaborou diretrizes para a abordagem ao paciente séptico baseadas em terapia guiada por metas, sendo criada, assim, a Campanha de Sobrevivência à Sepse (*Surviving Sepsis Campaign*), com sua última publicação em 2012. A fim de analisar o benefício das condutas protocoladas pelo SSC, quando comparadas aos cuidados usuais, realizou-se uma revisão de literatura dos três mais recentes estudos que comparam a terapia precoce guiada por metas com os cuidados usuais: os estudos ARISE, ProCESS e ProMISe. Após a análise dos estudos, não foi demonstrado benefício de significância estatística em relação à redução de mortalidade das diretrizes recomendadas pelo SSC e os cuidados usuais. Ainda assim, indubitavelmente as diretrizes do SSC são fundamentais à condução do paciente com sepse grave a um desfecho favorável, que se atualiza, tão logo novas evidências são publicadas para a otimização da terapia e redução da morbimortalidade.

Palavras-chave: Sepse. Sepse grave. Choque séptico. Resposta inflamatória sistêmica.

ABSTRACT

Sepsis is a harmful systemic inflammatory response from the host to infections, which can evolve to severe sepsis or septic shock if the adequate therapy is not timely established. They are a major health problem, with a death rate of one in four patients and with an increasing incidence. Such as other emergency clinical conditions, such as acute myocardial infarction, multiple trauma and stroke, the interventions made in the first hours of the diagnosis are essential for a positive outcome. With that in mind, the Society of Critical Care Medicine elaborated guidelines for the approach to patients with sepsis based on goal-directed therapy, thus creating the Surviving Sepsis Campaign, last reviewed in 2012. In order to analyse the benefit of conducts protocolized by the SSC, when compared to usual care, a literature review of the three most recent studies that compare the early goal-directed therapy to usual care was performed: the studies ARISE, ProCESS and ProMISe. After studies analysis, no significant statistical benefit was shown between the guidelines recommended by the SSC and usual care, regarding reduction in mortality rate. Still, undoubtedly the SSC guidelines are crucial to the management of the patient with severe sepsis to a positive outcome, which updates as soon as new evidences are available for improvement of therapy and reduction in morbimortality.

Keywords: Sepsis. Severe sepsis. Septic shock. Systemic inflammatory response.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	19
2	OBJETIVOS.....	21
2.1	OBJETIVO GERAL.....	21
2.2	OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	21
2.3	JUSTIFICATIVA.....	21
3	METODOLOGIA.....	23
4	REVISÃO DE LITERATURA.....	25
4.1	CONCEITO.....	25
4.2	MANEJO DA GRAVE.....	28
4.2.1	Ressuscitação inicial.....	28
4.2.2	Triagem para sepse e melhoria de desempenho.....	29
4.2.3	Diagnóstico.....	30
4.2.4	Terapia antimicrobiana.....	31
4.2.5	Controle da fonte.....	33
4.2.6	Prevenção de infecção.....	34
4.3	SUPORTE HEMODINÂMICO E ADJUNTA.....	37
4.3.1	Fluidoterapia na grave.....	37
4.3.2	Vasopressores.....	38
4.3.3	Terapia inotrópica.....	39
4.3.4	Corticosteróides.....	40
4.4	TERAPIA DE SUPORTE DA GRAVE.....	43
4.4.1	Administração de sangue.....	43
5	DISCUSSÃO.....	45

6

CONCLUSÃO.....59

REFERÊNCIAS.....61

1 INTRODUÇÃO

Sepse grave tem uma incidência anual relatada em adultos de até 300 casos por 100.000 habitantes. A mortalidade por sepse sofreu redução nos últimos anos, mas ainda o risco de morte continua elevado. No Brasil, assim como em outros países, fóruns acadêmicos foram criados para se discutir o tema. Nos Estados Unidos, cerca de 750.000 novos casos de sepse são diagnosticados a cada ano e estima-se que 200.000 mortes aconteçam neste intervalo de tempo como consequência do evento séptico¹.

Os critérios de acordo com a síndrome da resposta inflamatória sistêmica "*Systemic Inflammatory Response Syndrome*" - SIRS foram descritos há 23 anos como uma expressão clínica da resposta do hospedeiro à inflamação. Neste contexto e na presença de sintomas reunidos dois ou mais critérios de SIRS, sepse grave foi visto como evolução da infecção pela sepse, culminando em sepse grave e choque séptico, em ordem crescente de gravidade. Esta abordagem foi codificada pela declaração de consenso do *American College of Chest Physicians* e a *Society of Critical Care Medicine*, em 1992 e tem sido a abordagem predominante para classificar sepse².

No entanto, a necessidade para atender dois ou mais critérios para SIRS tem sido criticado por causa de uma baixa especificidade para infecção³ dentro de 24 horas após a admissão na sala de emergência. Além disso, alguns pacientes como idosos ou aqueles que fazem uso de medicamentos que afetam a frequência cardíaca, frequência respiratória ou temperatura corporal, podem não preencher dois ou mais critérios de SIRS, apesar de ter infecção ou falência de órgãos⁴. Assim, a validade e sensibilidade dos critérios para SIRS no diagnóstico da sepse grave permanecem incertos.

Em 2003, um segundo consenso aprovou a maioria desses conceitos, com a ressalva de que sinais da resposta inflamatória sistêmica, como taquicardia ou leucocitose, ocorrem em outras condições clínicas infecciosas ou não-infecciosas e, com isso, não são úteis em distinguir sepse de outras condições. Assim, sepse grave e sepse são por vezes utilizados alternadamente para descrever a síndrome de infecção complicada por disfunção orgânica aguda¹.

Considerando apenas pacientes internados em unidades de terapia intensiva, cerca de 20% a 25% deles apresentarão, em algum momento, o diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, com taxa de mortalidade intra-hospitalar variando entre 50% e 70%¹.

Não se pode negar avanços em relação ao diagnóstico mais precoce, rastreamento microbiano mais eficaz que possibilita o rápido início da antibioticoterapia, o uso mais otimizado das variáveis hemodinâmicas e das técnicas de suporte orgânico. Avança-se também para um controle metabólico mais eficaz, compreendendo a importância do controle glicêmico, diagnosticando e tratando mais frequentemente a insuficiência adrenal relativa.

Diferente de outras doenças, a sepse pode representar distintas situações clínicas dentro de um espectro evolutivo da mesma condição fisiopatológica. A maioria dos estudos epidemiológicos em sepse utiliza dados de incidência, densidade de incidência ou taxa de ocorrência em diferentes setores hospitalares, priorizando enfermarias e unidades de terapia intensiva.

Por mais de uma década, depois dos estudos mostrando os benefícios da terapia precoce guiada por metas (TPGM) e da publicação do primeiro *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) em 2004, outras evidências têm demonstrado a importância do tratamento precoce na redução da mortalidade em pacientes com sepse grave ou choque séptico. Esta evidência levou à análise do impacto do SSC em 2010, que envolveu 15.022 pacientes de 165 hospitais. Esta análise revelou contínua e sustentada melhoria em conformidade com as intervenções precoces, especialmente com terapêutica antibiótica, solicitação de hemocultura, contribuindo para uma redução da taxa de mortalidade associada à sepse grave ou choque séptico (de 30,8% para 27%)⁵.

A identificação dos procedimentos associados com a redução da taxa de mortalidade tem simplificado as intervenções iniciais em pacientes com sepse grave ou choque séptico, enfatizando o tratamento adequado com antibióticos (hemocultura antes de antibiótico de largo espectro dentro de 1 hora) e o controle de instabilidade hemodinâmica (administração de 30 mL/kg de cristalóide para a pressão arterial média < 65 mmHg ou lactato \geq 4 mmol/L associado a vasopressores para a hipotensão refratária a volume)⁵.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO GERAL

Analisar, a partir de uma revisão de literatura, as diretrizes recomendadas pelo *Surviving Sepsis Campaign 2012*⁷.

2.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

Demonstrar a importância das diretrizes do SSC para o desfecho favorável do paciente séptico;

Expor a relevância de se respeitar os tempos determinados para a implantação da conduta intervencionista adequada;

Exaltar o impacto das recomendações sobre a mortalidade mediante análise dos mais recentes estudos.

2.3 JUSTIFICATIVA

O prognóstico do paciente com sepse grave e choque séptico é diretamente influenciado pelas condutas tomadas nas primeiras horas após o diagnóstico. O reconhecimento das condições clínicas do paciente, dos parâmetros que indicam a instalação de resposta inflamatória sistêmica e o manejo adequado são mandatórios à boa prática médica frente ao paciente grave, conforme as diretrizes do SSC 2012, que deve ser monitorado de perto pela equipe médica, enfermagem, fisioterapeutas, etc. Tais medidas não somente objetivam reduzir a mortalidade no ambiente de terapia intensiva mas, principalmente, nos demais setores do hospital.

3 METODOLOGIA

O presente trabalho constitui uma revisão bibliográfica, descritiva, no qual foram consultadas as seguintes bases de dados: Scielo, Medline (PubMed), Medscape, com literatura nacional e internacional; sendo selecionados artigos publicados no período do ano de 2001 ao ano de 2015 com abordagem para atualizações no manejo da sepse.

Para cada base de dados citadas acima, foram utilizadas as seguintes palavras-chave: sepsis, sepsis management, severe sepsis, septic shock, early goal-directed therapy, considerados descritores primários.

A pesquisa bibliográfica incluiu artigos originais de pesquisa prospectiva e retrospectiva, artigos de revisão, editoriais e diretrizes escritos na língua portuguesa e inglesa, sendo selecionados de acordo com sua relevância, totalizando 21 artigos internacionais e 10 artigos nacionais.

4 REVISÃO DE LITERATURA

Este trabalho trata-se de uma revisão de literatura das principais recomendações das diretrizes do *Surviving Sepsis Campaign 2012*⁷ para abordagem do paciente com sepse grave e choque séptico, realizado no período de Julho de 2015 a Outubro de 2015, afim de demonstrar o impacto que a adequação sistemática às diretrizes influenciam positivamente o prognóstico do paciente.

4.1 CONCEITO

Define-se sepse, sepse grave e choque séptico de acordo com o *American College of Chest Physicians - Society of Critical Care Medicine*.

Sepse é definida como presença de infecção, suspeita ou confirmada, associada a dois ou mais critérios para SIRS: temperatura corporal maior que 38°C ou menor que 36°C, frequência respiratória maior que 20 irpm ou $pCO_2 < 32$ mmHg, frequência cardíaca maior que 90 bpm, leucitose maior que 12.000 células/mm³ ou leucopenia menor que 4.000 células/mm³ ou mais que 10% de células imaturas na periferia⁶. Sepse grave é definida como sepse mais: disfunção orgânica induzida pela sepse ou hipoperfusão tecidual⁷. E choque séptico é definido como persistência de hipotensão induzida pela sepse apesar de ressuscitação fluida adequada⁷.

A título de conceito, a definição de hipotensão induzida pela sepse é: pressão arterial sistólica < 90 mmHg ou pressão arterial média < 70 mmHg ou um decréscimo na PAS maior que 40 mmHg ou abaixo de dois desvios padrões normais para a idade na ausência de outras causas de hipotensão; hipoperfusão tecidual induzida pela sepse é definida como hipotensão induzida por infecção, hiperlactatemia e oligúria⁷.

Choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos são as causas mais comuns de morte em pacientes com sepse. As tabelas 1 e 2 relacionam os critérios diagnósticos para sepse e sepse grave, respectivamente, de acordo com o SSC 2012⁷.

Tabela 1 - Critérios de diagnóstico para a sepse

Infecção, documentada ou suspeita, e alguns dos seguintes:
Variáveis gerais
Febre ($> 38,3^{\circ}\text{C}$)
Hipotermia (temperatura basal $< 36^{\circ}\text{C}$)
Frequência cardíaca $> 90/\text{min}^{-1}$ ou mais do que dois sd acima do valor normal para a idade
Taquipneia
Estado mental alterado
Edema significativo ou balanço fluido positivo ($> 20\text{mL/kg}$ acima de 24 hr)
Hiperglicemia (glicose no plasma $> 140\text{mg/dL}$ ou $7,7\text{ mmol/L}$) na ausência de diabetes
Variáveis inflamatórias
Leucocitose (contagem de glóbulos brancos $> 12.000\ \mu\text{L}^{-1}$)
Leucopenia (contagem de glóbulos brancos $< 4000\ \mu\text{L}^{-1}$)
Contagem de glóbulos brancos normal com mais do que 10% de formas imaturas
Proteína C-reativa no plasma mais do que sd acima do valor normal
Procalcitonina no plasma mais do que dois sd acima do valor normal
Variáveis hemodinâmicas
Hipotensão arterial (PAS $< 90\text{mm Hg}$, PAM $< 70\text{mm Hg}$ ou redução de PAS $> 40\text{mm Hg}$ em adultos ou menos de dois sd abaixo do normal para a idade)
Variáveis de disfunção de órgãos
Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 300$)
Oligúria aguda (diurese $< 0,5\text{mL/kg/h}$ por pelo menos 2 h apesar de ressuscitação fluida adequada)
Aumento de creatinina $> 0,5\text{mg/dL}$ ou $44,2\ \mu\text{mol/L}$
Anormalidades de coagulação (RNI $> 1,5$ ou TTPA $> 60\text{ s}$)
Íleo (ausência de sons intestinais)
Trombocitopenia (contagem de plaquetas $< 100.000\ \mu\text{L}^{-1}$)
Hiperbilirubinemia (bilirubina total no plasma $> 4\text{mg/dL}$ ou $70\ \mu\text{mol/L}$)
Variáveis de perfusão tissular
Hiperlactatemia ($> 1\text{ mmol/L}$)
Diminuição do enchimento capilar ou mosqueamento

CGB = contagem de glóbulos brancos; PAS = pressão arterial sistólica; PAM = pressão arterial média; RNI = razão normalizada internacional; TTPA = tempo de tromboplastina parcial ativada.

Critérios de diagnóstico para sepse na população pediátrica são sinais e sintomas de inflamação além de infecção com hiper ou hipotermia (temperatura retal $> 38,5^{\circ}$ ou $< 35^{\circ}\text{C}$), taquicardia (pode estar ausente em pacientes hipotérmicos) e em pelo menos uma das seguintes indicações de função orgânica alterada: estado mental alterado, hipoxemia, nível de lactato seroso aumentado ou pulsos céleres.

Adaptado de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.

Tabela 2 - Critérios para definição de sepse grave

Definição de sepse grave = disfunção de órgão ou hipoperfusão tissular induzida por sepse (qualquer dos seguintes supostamente devidos à infecção)

Hipotensão induzida por sepse

Lactato acima dos limites máximos normais laboratoriais

Diurese < 0.5 mL/kg/hr por mais de 2 h apesar da ressuscitação fluida adequada

Lesão pulmonar aguda com $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 250$ na ausência de pneumonia como da fonte de infecção

Lesão pulmonar aguda com $P_{aO_2}/F_{iO_2} < 200$ na presença de pneumonia como da fonte de infecção

Creatinina > 2.0 mg/dL (176.8 μ mol/L)

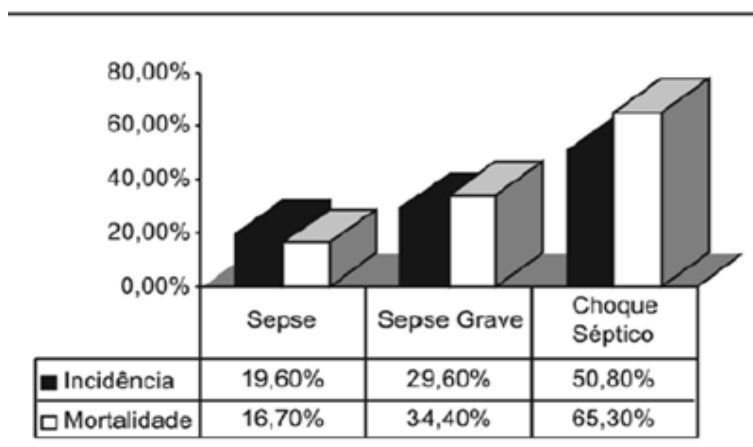
Bilirrubina > 2 mg/dL (34.2 μ mol/L)

Contagem de plaquetas < 100,000 μ L

Coagulopatia (razão normalizada internacional > 1.5)

Adaptado de Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31: 1250-1256.

Ambas as respostas do hospedeiro e as características do organismo infectante influenciam o desfecho da sepse. Sepse com disfunção orgânica ocorre principalmente quando as respostas do hospedeiro à infecção são inadequadas. Além disso, sepse progride frequentemente quando o hospedeiro não pode conter a infecção primária, um problema usualmente relacionado com as características do microrganismo, tal como uma elevada carga de infecção e a presença de superantígenos e outros fatores de virulência, a resistência à opsonização e fagocitose, e resistência a antibióticos. O gráfico 2 deixa claro o prejuízo da sepse e suas complicações à saúde do paciente.

Gráfico 2 - Incidência e mortalidade na Sepse, Sepse Grave e Choque Séptico

Fonte: Salles MJC, 2006.

4.2 MANEJO DA SEPSE GRAVE

O manejo da sepse grave consiste em medidas que são tomadas nas primeiras 3 e 6 horas do diagnóstico da sepse grave e devem ser estritamente obedecidos. A tabela 3 mostra o protocolo recomendado pelo SSC 2012 para as medidas iniciais da sepse.

Tabela 3 - Campanha de sobrevivência à sepse 2012

PACOTES DA CAMPANHA DE SOBREVIVÊNCIA A SEPSE
<p>A SER CONCLUÍDO EM ATÉ 3 HORAS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1) Medir nível de lactato 2) Obter hemocultura antes da administração de antibióticos 3) Administrar antibióticos de amplo espectro 4) Administrar 30 mL/kg de cristaloides para hipotensão ou ≥ 4 mmol/L de lactato
<p>A SER CONCLUÍDO EM ATÉ 6 HORAS:</p> <ol style="list-style-type: none"> 5) Aplicar vasopressores (para hipotensão que não responda à ressuscitação de fluido inicial) para manter uma pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mm Hg 6) No caso de hipotensão arterial persistente apesar da ressuscitação de volume (choque séptico) ou lactato inicial de 4 mmol/L (36 mg/dL): <ul style="list-style-type: none"> - Medir pressão venosa central (PVC)* - Medir saturação de oxigênio venoso central (ScvO₂)* 7) Medir novamente o lactato quando o lactato inicial estiver antes elevado*
<p>*Objetivos para a ressuscitação quantitativa incluídos nas diretrizes são PVC de ≥ 8 mm Hg, ScvO₂ de $\geq 70\%$ e a normalização do lactato.</p>

Fonte: Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Campanha de sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580–637⁸.

4.2.1 Ressuscitação inicial

Diagnosticado o paciente com sepse grave, inicia-se o que se denominou de Terapia precoce guiada por metas “*Early goal-directed therapy*”, em que busca-se como objetivo os seguintes parâmetros clínicos nas primeiras 6 horas (grau de recomendação 1C):

- Pressão venosa central (PVC) com valores entre 8 a 12 mmHg;
- Pressão arterial média (PAM) com valores maiores ou iguais a 65 mmHg;
- Débito urinário (DU) com valor maior ou equivalente a 0.5 mL/kg/hora;
- Saturação de oxigênio da veia cava superior (ScvO₂) com valor maior que 70% ou saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂) maior que 65%.

A ScvO₂ menor que 60% é sinalizador de baixo débito cardíaco no infarto agudo do miocárdio e associado à maior mortalidade quando presente à admissão na unidade de terapia intensiva. A ScvO₂ pode estar elevada (>70%) em pacientes com sepse visto a má distribuição do fluxo sanguíneo e ao baixo aproveitamento tecidual de oxigênio. No início da sepse, o baixo aproveitamento tecidual de oxigênio secundário ao baixo débito cardíaco relacionado à hipovolemia e/ou disfunção miocárdica (hipóxia miocárdica) determinam ScvO₂ diminuída.

A terapia precoce guiada por metas (TPGM) estabelece que ao apresentar hipoperfusão tecidual induzida pela sepse, definida como hipotensão persistente mesmo após desafio de fluido inicial de 20 a 30 mL/kg de cristalóides ou dose correspondente de colóides, ou concentração de lactato sanguíneo maior ou igual a 4 mmol, ou oligúria, deve-se manter a infusão hídrica de 20 a 30 mL/kg e monitorização constante, estabelecimento de um cateter central para PVC e acessos venosos periféricos e profundos para administração de vasopressores, até que as metas sejam atingidas nas primeiras 6 horas.

É avaliado como resposta adequada à ressuscitação inicial valores alvos de PVC e ScvO₂, a responsividade cardiovascular (RC) e a normalização dos níveis de lactato (grau de recomendação 2C) para os pacientes que apresentaram alterações no seu valor. A RC auxilia na definição da conduta a prosseguir, se deve-se a expansão volêmica ser intensificada e se drogas inotrópicas devem ser iniciadas para a reversão da hipoperfusão tecidual.

Durante as primeiras 6 horas de ressuscitação, se valores de ScvO₂ menor que 70% ou SvO₂ menor ou igual a 65% persistam, apesar de adequada repleção volêmica e hipoperfusão tissular persistente, são opções: a infusão de dobutamina, dose máxima de 20 mcg/kg/min, e a transfusão de concentrado de hemácias para atingir um valor de hematócrito maior ou equivalente a 30%.

Se ScvO₂ não estiver disponível, a normalização dos níveis de lactato podem ser uma opção factível nos pacientes com severa hipoperfusão tecidual induzida por sepse. Quando ambos disponíveis, a combinação dos resultados deve ser a meta.

4.2.2 Triagem para sepse e melhoria de desempenho

A triagem dos pacientes com doença grave potencialmente infectados é recomendada para identificação precoce de sepse e implementação da terapia precoce baseada em evidência objetivando melhoria nos desfechos e redução da mortalidade relacionada à sepse (grau de recomendação 1C). A redução do tempo de diagnóstico da sepse grave é tida como componente crítico na redução da mortalidade pela falência de múltiplos órgãos relacionada à sepse e a falha no reconhecimento precoce é um grande obstáculo ao início do pacote de sobrevivência da sepse. Escores de rastreamento foram desenvolvidos para monitorar os pacientes na unidade de terapia intensiva e sua implantação associada à redução de mortalidade relacionada à sepse.

Outra medida associada à melhoria do desfecho dos pacientes com sepse é o programa de aperfeiçoamento de desempenho, que tem como objetivo o melhor manejo do paciente séptico através da crescente observância aos indicadores de qualidade da sepse. O manejo desta requer uma equipe multidisciplinar e colaboração de distintas especialidades para otimização dos cuidados.

4.2.3 Diagnóstico

É recomendado a obtenção de culturas de microrganismos apropriadas antes de iniciar a terapia antimicrobiana, desde que não postergue o início da terapia por tempo maior que 45 minutos (grau de recomendação 1C). Essa conduta é essencial para confirmar infecção e o patógeno responsável e permitir o descalonamento dos antimicrobianos em ordem com o perfil de suscetibilidade.

A fim de otimizar a identificação do organismo causador, obtém-se no mínimo duas amostras de cultura de sangue (tubos aeróbios e anaeróbios), com pelo menos uma coletada percutâneo e outra coletada de cada dispositivo de acesso vascular com mais de 48 horas de instalação, principalmente os com sinais de inflamação, disfunção ou indicadores de formação de trombos, podendo ser coletadas ao mesmo tempo caso sejam de sítios diferentes. Essa é uma estratégia importante, visto que se o mesmo patógeno for recuperado de ambas as amostras, a probabilidade deste ser o agente causador da sepse grave é aumentada.

Culturas de urina, líquido cerebro-espinhal, secreções de feridas, secreções respiratórias ou outros fluidos corporais que possam ser a fonte de infecção também

devem ser coletados, uma vez que não atrasem o início da terapia antimicrobiana (grau de recomendação 1C).

Coletados volumes equivalentes de sangue das amostras, se a amostra retirada dos dispositivos de acesso vascular positivarem precocemente, em duas horas ou mais, às amostras do sangue periférico, os dados suportam o conceito de que o dispositivo de acesso vascular é a fonte de infecção.

Caso candidíase invasiva seja um dos diagnósticos diferenciais de infecção, é sugerido o uso do ensaio 1,3 B-d-glucano (grau de recomendação 2B) e ensaios de anticorpos manana e anti-manana (grau de recomendação 2C). Os testes em questão demonstraram resultados positivos mais rapidamente que os testes de cultura padrão, porém, falso positivos também podem ocorrer com colonização isolada, necessitando, por isso, de estudos adicionais no manejo de infecções fúngicas na UTI.

Estudos de imagem devem ser realizados prontamente na tentativa de confirmar uma potencial fonte de infecção, que podem exigir remoção de corpo estranho ou drenagem para maximizar a probabilidade de resposta satisfatória à terapia. Prováveis fontes de infecção devem ser amostradas assim que identificadas, se respeitados os riscos para o paciente de transporte e procedimentos invasivos. Balancear risco e benefício nessas situações é mandatório.

4.2.4 Terapia antimicrobiana

Estabelecer acesso vascular e iniciar ressuscitação fluida agressiva são as primeiras medidas a serem tomadas no manejo do paciente com sepse grave ou choque séptico. Concomitantemente e não menos importante deve ser a administração de antimicrobianos intravenosos na primeira hora do reconhecimento do choque séptico (grau de recomendação 1B) e da sepse grave sem choque séptico (grau de recomendação 1C), tido como meta terapêutica. Cada hora de atraso na administração de antimicrobianos está associada ao aumento de mortalidade.

Como o início da antibioticoterapia se dá antes da conclusão dos resultados das culturas, deve-se optar por agentes antimicrobianos com espectro de atividade para os possíveis agentes patogênicos dentro da primeira hora de diagnóstico da sepse grave e do choque séptico. É recomendado que a terapia antimicrobiana empírica

inclua uma ou mais drogas que tenha atividade contra todos os prováveis patógenos causadores da infecção (bacteriano e/ou fúngico ou viral) e que penetre em concentrações adequadas nos tecidos presumidos como fonte da sepse.

A escolha do antibiótico empírico depende da história do paciente, incluindo intolerância a drogas, uso recente de antibióticos (nos últimos 3 meses), doença de base, síndrome clínica e padrões de suscetibilidade dos patógenos comunitários e hospitalares que tenham sido previamente documentados como colonizadores ou infecciosos para o paciente. Os agente patogênicos mais comuns que causam choque séptico em pacientes hospitalizados são bactérias Gram positivas, seguidas por Gram negativas e microbiota mista. Importante, também, é o conhecimento da virulência e da prevalência crescente de bactérias *Staphylococcus aureus* oxacilina (metilicina) resistente (MRSA) e a presença entre os bacilos Gram-negativos de resistência a beta-lactamases de espectro estendido (ESBL) e carbapenêmicos.

Da mesma forma, candidemia deve ser considerado patógeno provável ao início da terapia. A seleção do antifúngico (equinocandina, triazólicos, ou uma formulação de anfotericina B) precisa ser direcionada à espécie de *Cândida* mais prevalente, à exposição recente a drogas antifúngicas e fatores de risco para candidemia necessitam investigação, como imunossupressão ou estado neutropênico, antibióticoterapia intensa prévia ou colonização em múltiplos sítios. O conhecimento dos padrões de resistência local a agentes antifúngicos deve guiar a escolha da droga até que os resultados do teste de suscetibilidade fúngica sejam liberados, se disponível.

O regime antimicrobiano deve ser reavaliado diariamente para potencial descalonamento a fim de prevenir desenvolvimento de resistência, reduzir a toxicidade e reduzir custos (grau de recomendação 1B). Uma vez identificado o agente patogênico, a droga antibiótica mais apropriada que o cubra e seja segura e custo-efetiva deve ser selecionada. Em alguns casos, como *Pseudomonas spp.* suscetível apenas a aminoglicosídeos, endocardite enterocócica, infecções por *Acinetobacter spp.* suscetível apenas à polimixina B, o uso continuado de combinações antimicrobianas específicas podem ser indicadas mesmo após antibiograma disponível.

Terapia empírica combinada é sugerida para pacientes neutropênicos com sepse grave (grau de recomendação 2B) e pacientes infectados por bactérias de difícil tratamento, multidroga-resistente como *Acinetobacter* e *Pseudomonas spp.* (grau de recomendação 2B). Infecções graves associadas à falência respiratória e choque séptico, terapia com beta-lactamase de espectro estendido combinado com aminoglicosídeo ou fluoroquinolona é sugerido para bacteremia por *P. aeruginosa* (grau de recomendação 2B), assim como no choque séptico por infecção por *Streptococcus pneumoniae*, com a combinação de um beta-lactâmico e um macrolídeo (grau de recomendação 2B).

A duração da terapia empírica combinada em pacientes com sepse grave deve durar não mais que 3 a 5 dias, com avaliação diária do esquema e descalonamento para a monoterapia mais apropriada assim que o perfil de suscetibilidade estiver disponível (grau de recomendação 2B). Exceção para a monoterapia com aminoglicosídeo que deve ser evitada, particularmente para sepse por *P. aeruginosa* e formas selecionadas de endocardite, em que cursos prolongados de terapia antibiótica são garantidos.

As decisões sobre continuar, estreitar ou parar a terapia antibiótica devem ser tomadas baseadas no julgamento médico e condições clínicas do paciente, porém, em geral, mantê-la por 7 a 10 dias, na ausência de problemas com o controle da fonte de infecção, demonstra-se adequado. Cursos mais longos podem ser necessários para pacientes com lenta resposta clínica, foco de infecção não passível de drenagem, bacteremia por *S. aureus*, algumas infecções fúngicas e virais, ou deficiências imunológicas, incluindo neutropenia. É necessário ser reconhecido que uma porcentagem significativa de casos de sepse grave ou choque séptico apresentarão resultados de hemocultura negativos, principalmente em pacientes em vigência de regime antibiótico, embora muitos desses casos sejam de provável causa bacteriana ou fúngica.

Naqueles pacientes em estado inflamatório grave determinado ser de causa não-infecciosa, a antibioticoterapia deve ser suspensa de imediato para minimizar a probabilidade de infecção por patógeno resistente ou desenvolvimento de efeito adverso relacionado ao medicamento.

Pacientes com sepse grave ou choque séptico permitem uma margem de erro muito pequena na escolha da terapia antibiótica adequada, que deve ser ampla o suficiente para cobrir todos os prováveis patógenos.

4.2.5 Controle da fonte

Os princípios do controle da fonte no manejo da sepse incluem o rápido diagnóstico do sítio específico de infecção e de foco infeccioso passível de medidas de controle, especialmente drenagem de abscesso, desbridamento de necrose tecidual infectada, remoção de dispositivo potencialmente infectado e controle definitivo de fonte de contaminação microbiana que acomete o paciente. Focos infecciosos prontamente passíveis de intervenção incluem abscesso intra-abdominal ou perfuração gastrointestinal, colangite ou pielonefrite, isquemia intestinal ou infecção necrotizante de tecido mole e outras infecções profundas, como empiema ou artrite séptica.

O diagnóstico anatômico específico de infecção que requer consideração para controle emergente da fonte deve ser investigado e diagnosticado ou excluído o mais rápido possível, e medidas intervencionistas devem ser providenciadas nas primeiras 12 horas após estabelecido o diagnóstico, se possível (grau de recomendação 1C).

Quando necrose pancreática infectada é identificada como fonte de infecção, é recomendado que a intervenção definitiva seja adiada até demarcação adequada de tecidos viáveis e não-viáveis (grau de recomendação 1B). Em pacientes com sepse grave que necessitam de controle da fonte, a intervenção efetiva associada com o menor insulto fisiológico deve ser a opção (drenagem percutânea em preferência à drenagem cirúrgica de abscesso).

Se dispositivos de acesso intravasculares forem a possível fonte de sepse grave ou choque séptico, devem ser imediatamente removidos assim que novo acesso for estabelecido.

4.2.6 Prevenção de infecção

Práticas de cuidados para controle de infecção, como lavar as mãos, cuidados especializados de enfermagem, cuidados com cateter, precauções de barreira, manejo de via aérea, elevação da cabeceira da cama, sucção subglótica, devem ser

instituídas ao cuidado de pacientes sépticos de acordo com a revisão de cuidados de enfermagem do SSC.

Descontaminação oral seletiva e descontaminação digestiva seletiva são sugeridas a serem introduzidas e investigadas como métodos para redução da incidência de pneumonia associada ao ventilador. Se comprovada sua eficácia, poderá, então, ser instituída nos cuidados de saúde em regiões onde essa metodologia é considerada efetiva (grau de recomendação 2B). Tem como base a noção de limitar a aquisição de microrganismos oportunistas, por vezes multidroga-resistentes, associados aos cuidados de saúde, promovendo “resistência à colonização” da microbiota existente nas superfícies mucosas do trato gastrointestinal.

É sugerido o uso de gluconato de clorexidine oral como forma de descontaminação orofaríngea para reduzir o risco de pneumonia associado ao ventilador em pacientes internados em UTI com sepse grave (grau de recomendação 2B). Relativamente fácil de administrar, o gluconato de clorexidine oral reduz o risco de infecção nosocomial e a potencial preocupação com a promoção de resistência bacteriana pelos regimes de descontaminação digestiva.

A tabela 4 demonstra as recomendações para ressuscitação inicial e controle de fonte.

Tabela 4 - Recomendações para ressuscitação inicial e problemas de infecção (continua)

<p>A. Ressuscitação inicial</p> <p>1. Ressuscitação protocolizada e quantitativa de pacientes com hipoperfusão de tecido induzida por sepse (definida neste documento como hipotensão persistente após desafio de fluido inicial ou concentração de lactato sanguíneo ≥ 4 mmol/L). Metas durante as primeiras 6 horas de ressuscitação:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) Pressão venosa central de 8–12 mm Hg b) Pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mm Hg c) Diurese ≥ 0.5 mL/kg/hr d) pressão venosa (veia cava superior) ou saturação de oxigênio venoso misto 70% ou 65%, respectivamente (nota 1C). <p>2. Em pacientes com altos níveis de lactato, alvejar a ressuscitação para normalizar o lactato (nota 2C).</p>
<p>B. Triagem para sepse e melhoria de desempenho</p> <p>1. Triagem de rotina de pacientes com doença grave potencialmente infectados por sepse grave para permitir a implementação da terapia precoce (nota 1C).</p> <p>2. Tentativas de melhoria de desempenho hospitalar em sepse grave (UG).</p>
<p>C. Diagnóstico</p> <p>1. Culturas clinicamente apropriadas antes de tratamento com antimicrobianos, se não houver atraso significativo (> 45 mins) para o início dos antimicrobianos (nota 1C). Pelo menos dois conjuntos de hemoculturas (em frascos aeróbicos e anaeróbicos) antes do tratamento com antimicrobianos, com pelo menos 1 feita por via percutânea e 1 feita por cada dispositivo de acesso vascular, a menos que o dispositivo tenha sido inserido recentemente (< 48 horas).</p> <p>2. Uso do ensaio 1,3 -d-glucano (nota 2B), ensaios de anticorpos manana e anti-manana (nota 2C), se disponível, e quando candidíase invasiva for o diagnóstico diferencial da infecção.</p> <p>3. Realização imediata de estudos de imagem para confirmar uma fonte potencial de infecção (UG).</p>
<p>D. Tratamento com antimicrobianos</p> <p>1. Administração de antimicrobianos intravenosos eficazes dentro da primeira hora de reconhecimento de choque séptico (nota 1B) e sepse grave sem choque séptico (nota 1C) como meta do tratamento.</p> <p>2a. Tratamento anti infeccioso empírico inicial inclua um ou mais medicamentos que tenham atividade contra todos os prováveis patógenos (bacterianos e/ou fúngicos ou virais) e que penetrem em concentrações adequadas nos tecidos presumidos como sendo a fonte da sepse (nota 1B).</p> <p>2b. O regime antimicrobiano deve ser reavaliado diariamente em relação a potencial desintensificação (nota 1B).</p> <p>3. O uso de níveis baixos de procalcitonina ou biomarcadores semelhantes para auxiliar o clínico na descontinuação de antibióticos empíricos em pacientes que pareciam sépticos, mas não tiveram evidência subsequente de infecção (nota 2C).</p>

Fonte: Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Campanha de sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580–637⁸.

Tabela 4 (continuação) - Recomendações para ressuscitação inicial e problemas de infecção

-
- 4a. Nós sugerimos o tratamento empírico de combinação para pacientes neutropênicos com sepse grave (nota 2B) e para pacientes com patógenos bacterianos de difícil tratamento resistentes a diversos medicamentos, como *Acinetobacter* e *Pseudomonas* spp. (nota 2B). Para pacientes selecionados com infecções graves associadas a falha respiratória e choque séptico, o tratamento de combinação com um beta-lactâmico de amplo espectro e um aminoglicosídeo ou fluoroquinolona é sugerida para bacteremia *P. aeruginosa* bacteremia (nota 2B). Ma combinação mais complexa de um beta-lactâmico e um macrolídeo é sugerida para pacientes com choque séptico de infecções bacteremias *Streptococcus pneumoniae* (nota 2B).
 - 4b. O tratamento de combinação empírica não deve ser administrado por mais de 3–5 dias. A desintensificação para o tratamento mais adequado deve ser realizada assim que o perfil de susceptibilidade for conhecido (nota 2B).
 5. Geralmente, o tratamento tem duração de 7–10 dias; séries mais longas podem ser adequadas em pacientes com resposta clínica lenta, focos não-drenáveis de infecção, bacteremia com *S. aureus*; algumas infecções fúngicas e virais ou deficiências imunológicas, incluindo neutropenia (nota 2C).
 6. Tratamento antiviral iniciado o mais cedo possível em pacientes com sepse grave ou choque séptico de origem viral (nota 2C).
 7. Agentes antimicrobianos não devem ser usados em pacientes com estados inflamatórios graves cuja causa tenha sido determinada como não infecciosa (UG).

E. Controle da fonte

1. Busca e diagnóstico ou exclusão mais rápida possível de diagnóstico anatômico específico da infecção que exija consideração para controle da fonte emergente e realização de intervenção para controle da fonte dentro das primeiras 12 horas após o diagnóstico, se possível (nota 1C).
2. Quando for identificada necrose peripancreática infectada como fonte potencial de infecção, a intervenção definitiva deve ser adiada até ocorrer a demarcação adequada de tecidos viáveis e não viáveis (nota 2B).
3. Quando o controle da fonte for necessário em um paciente com sepse grave, a intervenção eficaz associada ao insulto menos fisiológico deve ser usada (eg, drenagem percutânea em vez de cirúrgica de um abscesso) (UG).
4. Caso dispositivos de acesso intravascular forem uma possível fonte de sepse grave ou choque séptico, eles devem ser removidos imediatamente após o estabelecimento de outro acesso vascular (UG).

F. Prevenção de infecções

- 1a. Descontaminação oral seletiva e a descontaminação digestiva seletiva sejam introduzidas e investigadas como métodos de reduzir a incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica; essa medida de controle de infecção poderá, então, ser instituída regiões e configurações de saúde em que seja descoberta a eficácia dessa metodologia (nota 2B).
 - 1b. Gluconato de clorexidina oral deve ser usado como forma de descontaminação orofaríngea para reduzir o risco de pneumonia associada à ventilação mecânica em pacientes de UTI com sepse grave (nota 2B).
-

Fonte: Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Campanha de sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580–637⁸.

4.3 SUPORTE HEMODINÂMICO E TERAPIA ADJUNTA**4.3.1 Fluidoterapia na sepse grave**

É recomendado o uso de solução cristalóides como escolha na ressuscitação fluida inicial da sepse grave e choque séptico (grau de recomendação 1B). Quando grandes volumes são necessários em alguns pacientes, é recomendado, também, o uso de equivalente de albumina (grau de recomendação 2C).

Uma prova volêmica inicial em pacientes com hipoperfusão tecidual induzida pela sepse e suspeita de hipovolemia é recomendada para se atingir um volume mínimo de 30 mL/kg de cristalóides, podendo ser uma parte desse volume albumina-

equivalente. Grandes volumes de fluidos administrados em um menor período de tempo pode ser necessário em alguns pacientes (grau de recomendação 1C). Prova volêmica também deve ser aplicada nos casos em que a administração de volume é mantida até melhora dos parâmetros hemodinâmicos, sejam baseados em variáveis dinâmicas (eg, mudança da pressão de pulso, variação do volume sistólico) ou estáticas (eg, pressão arterial, frequência cardíaca).

4.3.2 Vasopressores

A terapia com vasopressores é necessária para sustentar a vida e manter a perfusão diante de hipotensão ameaçadora à vida, mesmo quando a hipovolemia ainda não foi resolvida. Abaixo do limiar de PAM, a autorregulação de leitos vasculares críticos pode ser perdida e a perfusão tornar-se linearmente dependente da pressão arterial.

É recomendado que a terapia com vasopressores inicialmente atinja um valor de PAM de 65 mmHg (grau de recomendação 1C). Note que a definição do consenso de hipoperfusão tecidual induzida pela sepse para uso de PAM no diagnóstico de sepse grave é diferente da meta baseada em evidência usada nesta recomendação (70 mmHg vs 65 mmHg). Para todos os casos, a PAM ótima deve ser individualizada, podendo ser maior em pacientes com aterosclerose e/ou hipertensão prévia do que em pacientes jovens sem comorbidades cardiovasculares.

Metas suplementares, como pressão arterial com avaliação de perfusão regional e global, concentrações de lactato sanguíneo, perfusão capilar, status mental e débito urinário, são importantes. A ressuscitação fluida adequada é aspecto fundamental no manejo hemodinâmico de pacientes com choque séptico e deve ser idealmente alcançada antes da introdução de vasopressores e inotrópicos. Contudo, o uso precoce de vasopressores como medida de emergência nesses pacientes é por vezes necessário, quando a pressão arterial diastólica está muito baixa. Quando isso ocorre, grande esforço deve ser direcionado ao desmame de vasopressores e manutenção da ressuscitação fluida.

Norepinefrina é recomendada como vasopressor de primeira escolha (grau de recomendação 1B). Epinefrina é recomendada quando um agente adicional é necessário para manter uma pressão arterial adequada, desde que adicionada e potencialmente substituída pela norepinefrina (grau de recomendação 2B). Vasopressina, até doses de 0,03 U/min, pode ser acrescentada à norepinefrina com

o objetivo de atingir a PAM alvo ou reduzir a dose de norepinefrina. Não é recomendada baixas doses da mesma como terapia única para o tratamento de hipotensão induzida pela sepse e doses maiores que 0,03-0,04 U/min devem ser reservadas para terapia de resgate (falha em atingir a PAM com outros agentes vasopressores).

Dopamina é sugerida como agente vasopressor alternativo à norepinefrina apenas em pacientes altamente selecionados, como aqueles com baixo risco para taquiarritmias e bradicardia absoluta ou relativa (grau de recomendação 2C). Baixas doses de dopamina não são recomendadas para o fim de proteção renal (grau de recomendação 1A). Assim como a dopamina, fenilefrina só é recomendada no tratamento de choque séptico em circunstâncias reservadas, a saber: norepinefrina associada com arritmias graves, débito cardíaco conhecidamente alto e pressão arterial persistentemente baixa, ou como terapia de resgate quando drogas inotrópicas e vasopressoras combinadas e vasopressina em baixas doses falharam em atingir a PAM alvo (grau de recomendação 1C).

Todos os pacientes que requeiram o uso de vasopressores devem ter um cateter arterial instalado assim que possível, se disponível. Essa conduta permite a análise contínua para que decisões terapêuticas possam basear-se em informações imediatas e reprodutíveis da pressão arterial.

4.3.3 Terapia inotrópica

Dobutamina é o inotrópico de primeira escolha para pacientes com baixo débito cardíaco, suspeito ou confirmado pela monitorização, na presença de adequada pressão de enchimento ventricular esquerda (ou avaliação clínica de ressuscitação fluida adequada) e PAM. Pacientes sépticos que mantêm-se hipotensos após ressuscitação fluida podem apresentar débito cardíaco baixo, normal ou elevada. Portanto, a terapia combinada de inotrópico/vasopressor, como norepinefrina ou epinefrina, é recomendada caso débito cardíaco não mensurado. Quando há a capacidade de se monitorar o débito cardíaco adicionalmente à pressão arterial, um vasopressor, como norepinefrina, pode ser adicionado com o objetivo de se atingir níveis específicos de PAM e débito cardíaco.

É recomendado que uma prova de infusão de dobutamina até dose de 20 mcg/kg/min seja administrada ou associada ao vasopressor, se em uso vigente, na

presença de: disfunção miocárdica, sugerida por pressões de enchimento cardíaco elevadas e baixo débito, ou sinais correntes de hipoperfusão, apesar de atingido volume intravascular e PAM adequados (grau de recomendação 1C). Não é recomendado o uso de dobutamina como estratégia para elevar o índice cardíaco para valores acima do normal (grau de recomendação 1B).

4.3.4 Corticosteróides

A resposta de pacientes com choque séptico à terapia com fluidos e vasopressores aponta ser um fator importante na seleção de pacientes para terapia opcional com hidrocortisona. O uso de esteróides baseia-se no exposto em um estudo randomizado, controlado, multicêntrico francês de pacientes com choque séptico não-responsivo a vasopressores, definido como hipotensão apesar de ressuscitação fluida adequada e vasopressores administrados por mais de 60 minutos, que evidenciou os pacientes com insuficiência adrenal relativa, definida como aumento do cortisol maior ou igual a 9 mcg/dL após estimulação com hormônio adrenocorticotrópico, apresentaram significativas taxas de reversão do choque e redução de mortalidade.

Não é sugerido o uso de hidrocortisona endovenoso como tratamento de choque séptico em adultos quando a ressuscitação fluida adequada e o uso de vasopressores são capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica. Se não atingida, é sugerido hidrocortisona isolada na dose de 200 mg por dia (grau de recomendação 2C).

O uso do teste de estimulação com ACTH para identificar subgrupos de pacientes com choque séptico que deveriam receber hidrocortisona não é sugerido (grau de recomendação 2B). A observação de potencial interação entre uso de esteróides e teste de ACTH não foi estatisticamente significativa. Posteriormente, nenhuma evidência nessa distinção foi observada entre pacientes respondedores e não-respondedores. Níveis aleatórios de cortisol ainda podem ser úteis para insuficiência adrenal absoluta, porém, para pacientes com choque séptico que sofrem de insuficiência adrenal relativa, níveis aleatórios de cortisol não foram demonstrados ser úteis. Imunoensaios de cortisol podem sub ou superestimar o real nível de cortisol, afetando a inclusão de pacientes em respondedores ou não-respondedores.

É sugerido que o clínico reduza a terapia com esteróides em pacientes que não necessitem mais de vasopressores (grau de recomendação 2D), em contraste com a cessação abrupta da corticoterapia, afim de evitar efeitos rebotes hemodinâmicos e imunológicos. Não há ainda recomendações quanto à duração ótima da terapia com hidrocortisona.

Corticosteróides não devem ser administrados para o tratamento de sepse na ausência de choque (grau de recomendação 1D). Esteróides podem ser indicados na presença de histórico de terapia prévia com os mesmos ou disfunção adrenal, mas se esteróides em baixas doses têm o potencial preventivo em reduzir a incidência de sepse grave ou choque séptico em paciente criticamente doentes não pode ser respondido.

A infusão contínua de baixas doses de hidrocortisona é sugerida em preferência a repetidas infusões em bolus (grau de recomendação 2D), visto que vários estudos randomizados revelaram que o uso de baixas doses de hidrocortisona no choque séptico tem como efeitos colaterais hiperglicemia e hipernatremia. Conquanto não demonstrada a influência de hiperglicemia e hipernatremia na determinação do desfecho do paciente, a boa prática inclui estratégias para evitar e/ou detectar esses efeitos colaterais.

A tabela 5 demonstra as recomendações para suporte hemodinâmico e terapia adjunta.

Tabela 5 - Recomendações para suporte hemodinâmico e terapia adjunta

G. Fluidoterapia de sepse grave

1. Cristaloides como o fluido de escolha inicial na ressuscitação de sepse grave e choque séptico (nota 1B).
2. Contra o uso de hidroxietilamido para ressuscitação fluida de sepse grave e choque séptico (nota 1B).
3. Albumina na ressuscitação fluida de sepse grave e choque séptico quando os pacientes exigirem quantidades substanciais de cristaloides (nota 2C).
4. Desafio de fluido inicial em pacientes com hipoperfusão de tecido induzida por sepse com suspeita de hipovolemia deve atingir um mínimo de 30mL/kg de cristaloides (uma parte disso deve ser equivalente a albumina). Uma administração mais rápida e maiores quantidades de fluido podem ser necessárias em alguns pacientes (nota 1C).
5. Deve ser aplicada uma técnica de desafio de fluido na qual a administração de fluido seja continuada contanto que haja melhora hemodinâmica com base em variáveis dinâmicas (eg, alteração da pressão de pulso, variação do volume sistólico) ou estáticas (eg, pressão arterial, frequência cardíaca) (UG).

H. Vasopressores

1. Tratamento com vasopressores tendo como meta inicial uma pressão arterial média (PAM) de 65mm Hg (nota 1C).
2. Norepinefrina como primeira opção de vasopressor (nota 1B).
3. Epinefrina (adicionada a, e potencialmente substituída pela norepinefrina) quando for necessário um agente adicional para manter a pressão arterial adequada (nota 2B).
4. Vasopressina a 0,03 unidades/minuto pode ser adicionada à norepinefrina (NE) com o objetivo de elevar a PAM ou diminuir a dosagem de NE (UG).
5. Uma baixa dose de vasopressina não é recomendada como único vasopressor inicial para o tratamento de hipotensão induzida por sepse, e doses de vasopressina mais altas do que 0,03-0,04 unidades/minuto devem ser reservadas para a terapia de resgate (falha ao atingir uma PAM adequada com outros agentes vasopressores) (UG).
6. Dopamina como agente vasopressor alternativo à norepinefrina somente em pacientes altamente selecionados (eg, pacientes com baixo risco de taquiaritmias e bradicardia relativa ou absoluta) (nota 2C).
7. A fenilefrina não é recomendada no tratamento de choque séptico, exceto nas circunstâncias em que (a) a norepinefrina está associada a arritmias graves, (b) sabe-se que o débito cardíaco é alto e a pressão arterial é persistentemente baixa ou (c) como terapia de resgate quando medicamentos inotrópicos/vasopressores combinados e a baixa dose de vasopressina não forem capazes de atingir a meta de PAM (nota 1C).
8. Baixas doses de dopamina não devem ser usadas para proteção renal (nota 1A).
9. Todos os pacientes que precisem de vasopressores devem receber um catéter arterial o mais cedo possível caso haja recursos disponíveis (UG).

I. Tratamento inotrópico

1. Um teste de infusão de dobutamina de até 20 microgramas/kg/min deve ser administrado ou adicionado ao vasopressor (caso haja algum em uso) na presença de (a) disfunção do miocárdio, como sugerido por pressões elevadas de enchimento cardíaco e baixo débito cardíaco ou (b) sinais contínuos de hipoperfusão apesar de volume intravascular e PAM adequados (nota 1C).
2. Não usar uma estratégia para aumentar o índice cardíaco para os níveis supranormais predeterminados (nota 1B).

J. Corticosteroides

1. Não usar hidrocortisona intravenosa como tratamento de pacientes adultos com choque séptico se a ressuscitação fluida e o tratamento com vasopressores adequados forem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica (veja as metas de Ressuscitação inicial). Caso não seja possível, nós sugerimos a hidrocortisona intravenosa isolada em uma dose de 200mg por dia (nota 2C).
2. Não usar o teste de estimulação de ACTH para identificar adultos com choque séptico que devem receber hidrocortisona (nota 2B).
3. Em pacientes tratados, reduzir gradualmente a hidrocortisona quando os vasopressores não forem mais necessários (nota 2D).
4. Corticosteroides não devem ser administrados para o tratamento de sepse na ausência de choque (nota 1D).
5. Quando for dada hidrocortisona, usar fluxo contínuo (nota 2D).

Fonte: Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Campanha de sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580–637⁸.

4.4 TERAPIA DE SUPORTE DA SEPSE GRAVE

4.4.1 Administração de sangue

Uma vez resolvida a hipoperfusão tecidual e na ausência de circunstâncias extenuantes, como isquemia miocárdica, hipoxemia severa, hemorragia aguda ou doença coronariana isquêmica aguda, é recomendada a transfusão de hemácias quando a concentração de hemoglobina decrescer para níveis inferiores a 7 g/dL, tendo como meta valores entre 7 e 9 g/dL em adultos (grau de recomendação 1B). Transfusão de hemácias em pacientes sépticos aumenta a oferta de oxigênio mas usualmente não aumenta o seu consumo. A meta transfusional de 7g/dL contrasta com a terapia precoce guiada por metas, que direciona como alvo o valor de hematócrito de 30% em pacientes com baixa ScvO₂ durante as primeiras 6 horas de ressuscitação do choque séptico.

Não é recomendado o uso de eritropoetina como tratamento específico de anemia associada à sepse grave (grau de recomendação 1B), excluindo-se situações em que pacientes com sepse grave ou choque séptico apresentam condições clínicas associadas que indiquem o uso de eritropoietina.

É sugerido que plasma fresco congelado não seja usado para corrigir alterações laboratoriais de coagulação na ausência de sangramento ou procedimentos invasivos programados (grau de recomendação 2D). Transfusão de plasma fresco congelado geralmente falha na correção do tempo de protrombina em pacientes sem sangramento com alterações leves e a correção de alterações de coagulação mais severas não beneficiam o paciente que não está sangrando. Do mesmo modo, não é recomendado a administração de antitrombina para o tratamento de sepse grave e choque séptico (grau de recomendação 1B), além de aumentar o risco de sangramento quando administrada com heparina.

Em pacientes com sepse grave, é sugerido administração profilática de plaquetas quando estiverem abaixo de 10.000 por mm³ na ausência de sangramento aparente ou se contagem abaixo de 20.000 por mm³ na presença de risco significativo de sangramento. Contagem de plaquetas mais elevado, maiores que 50.000 por mm³, é aconselhável se sangramento ativo, cirurgia ou procedimentos invasivos (grau de recomendação 2D). Diretrizes para transfusão de plaquetas são derivados de opiniões de consensos e experiência em pacientes com trombocitopenia induzida por quimioterapia. Pacientes sépticos são sujeitos a apresentarem alguma limitações

na produção de plaquetas similares aqueles pacientes tratados com quimioterapia, mas também são sujeitos a terem um consumo de plaquetas elevado. As recomendações levam em conta a etiologia da trombocitopenia, disfunção plaquetária, risco de sangramento e presença de distúrbios associados.

Fatores que podem aumentar o risco de sangramento e indicar a necessidade de contagem de plaquetas mais elevada são frequentemente presentes em pacientes com sepse grave, sendo a sepse *per se* considerado um fator de risco para sangramento em pacientes com trombocitopenia induzida por quimioterapia. Outros fatores associados à elevação do risco de sangramento na sepse grave são temperatura maior que 38°C, hemorragia leve recente, decréscimo rápido na contagem de plaquetas e outras alterações de coagulação.

A tabela 6 expõe as recomendações para administração de hemoconcentrados.

Tabela 6 - Recomendações para administração de sangue

K. Administração de sangue
1. Após a resolução da hipoperfusão de tecido e na ausência de circunstâncias atenuantes, como isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda ou doença isquêmica do coração, nós recomendamos que a transfusão de glóbulos vermelhos ocorra somente quando a concentração de hemoglobina baixar para <7,0 g/dL para visar uma concentração de hemoglobina de 7,0–9,0 g/dL em adultos (nota 1B).
2. Não usar eritropoietina como tratamento específico de anemia associada a sepse grave (nota 1B).
3. Plasma fresco congelado não deve ser usado para corrigir anomalias de coagulação laboratoriais na ausência de hemorragia ou procedimentos invasivos planejados (nota 2D).
4. Não usar antitrombina para o tratamento de sepse grave e choque séptico (nota 1B).
5. Em pacientes com sepse grave, administrar plaquetas profilaticamente quando as contagens forem <10.000/mm ³ (10 x 10 ⁹ /L) na ausência de hemorragia aparente. Nós sugerimos a transfusão profilática de plaquetas quando as contagens forem <20.000/mm ³ (20 x 10 ⁹ /L) se o paciente tiver um risco significativo de hemorragia. Contagens de plaquetas mais altas (≥50.000/mm ³ [50 x 10 ⁹ /L]) são aconselhadas para hemorragia ativa, cirurgia ou procedimentos invasivos (nota 2D).

Fonte: Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Campanha de sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico: 2012. Crit Care Med 2013; 41:580–637⁸.

5 DISCUSSÃO

Controvérsias são geradas pelas recomendações do SSC, desde sua criação, e estudos controlados elaborados com o objetivo de avaliar o impacto das diretrizes do manual em referência à mortalidade do paciente séptico, morbidade, ao prognóstico e custo efetividade, no manejo da sepse, interrogam sua efetividade. A preocupação relaciona-se com os risco potenciais de elementos individuais do protocolo, incerteza sobre a validade externa do estudo original de 2001 - que demonstrou que a ressuscitação hemodinâmica precoce guiada por um protocolo específico (chamada “Terapia precoce guiada por metas”) melhorava o desfecho de pacientes com sepse grave quando comparada aos cuidados usuais – e com a infraestrutura e recursos requeridos para implementação da TPGM.

A TPGM é destacada nas diretrizes do SSC como estratégia chave a reduzir a mortalidade entre pacientes que chegam à sala de emergência com choque séptico. A fim de reproduzir sua influência no desfecho de pacientes graves e compará-la com os desfechos apresentados pelos cuidados usuais, três grandes estudos randomizados multicêntricos colaborativos e harmonizados foram elaborados: ARISE, ProCESS e ProMISe. Através da seleção aleatória de pacientes que se apresentavam ao departamento de emergência com choque séptico precoce, a conduta iniciada era ou TPGM ou cuidados usuais, e, tão logo, o objetivo era avaliar a mortalidade por todas as causas em 90 dias como desfecho primário.

O estudo ARISE (*Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation*)⁹ é uma colaboração do grupo de estudos clínicos da Sociedade de Cuidados Intensivos da Austrália e Nova Zelândia, do Colégio Australasiano para Medicina de Emergência e do Centro de Pesquisas de Cuidados Intensivos da Austrália e Nova Zelândia, e um de três estudos colaborativos e harmônicos, juntamente com o ProCESS e o ProMISe. Trata-se de um estudo prospectivo, randomizado, de grupos paralelos conduzido em 51 hospitais de cuidados terciários e não-terciários metropolitanos e rurais, entre 5 de Outubro de 2008 a 23 de Abril de 2014. As instituições participantes não tinham protocolos de ressuscitação em sepse ao tempo de seleção, e cuidados usuais não incluía ressuscitação guiada pela medida da ScvO₂.

Foram avaliados pacientes de 18 anos de idade ou mais que preenchiam os critérios de elegibilidade dentro de 6 horas após apresentarem-se ao departamento de

emergência. Os critérios foram infecção suspeita ou confirmada, dois ou mais critérios para resposta inflamatória sistêmica e evidência de hipotensão – definida como pressão arterial sistólica menos que 90 mmHg ou PAM menor que 65 mmHg após desafio volêmico intravenoso de 1000 mL ou mais administrado no período de 60 minutos - ou hipoperfusão refratária – definida como nível de lactato sanguíneo de 4,0 mmol/mL ou mais.

Pacientes elegíveis foram selecionados aleatoriamente, duas horas após o preenchimento dos critérios finais de inclusão, em uma proporção de 1:1 para receber ou TPGM ou cuidados usuais por 6 horas. A iniciação da primeira dose de antibioticoterapia intravenosa foi mandatória previamente a randomização.

Para os pacientes do grupo de cuidados usuais, decisões sobre o local de cuidados de saúde, investigações, monitorização e todos os tratamentos foram feitas pela equipe clínica responsável. Não foi permitida a medição da ScvO₂ no período de 6 horas de intervenção. Dados foram coletados em relação à inserção de dispositivos invasivos de monitorização, ressuscitação fluida intravenosa, suporte vasoativo, transfusão de células vermelhas, ventilação mecânica, entre outras terapias de suporte.

Para os pacientes do grupo de TPGM, as intervenções eram realizadas por uma equipe de estudo treinada em TPGM. Ambos os provedores de cuidados e o local de tratamento eram dependentes dos recursos locais. Desse modo, investigadores utilizaram modelos de implementação de TPGM baseados no departamento de emergência, na unidade de terapia intensiva, ou ambos. Um cateter arterial e um cateter venoso central capaz de manter uma monitorização contínua da ScvO₂ foram inseridos na primeira hora após a randomização. O algoritmo de ressuscitação foi baseado no algoritmo original de TPGM e seguido até 6 horas após randomização.

O desfecho primário do estudo foi morte por qualquer causa dentro de 90 dias após a randomização; os principais desfechos secundários e terciários incluíram tempo de sobrevivência da randomização até 90 dias, mortalidade na UTI, mortalidade em 28 dias, mortalidade intra-hospitalar em 60 dias, mortalidade causa específica em 90 dias, tempo de permanência no departamento de emergência, UTI ou outro setor do hospital, necessidade e duração de ventilação mecânica, suporte vasopressor, ou terapia de reposição renal, e eventos adversos.

Foram matriculados 1.600 pacientes, em que, destes, 1.588 foram incluídos na análise de intenção de tratamento para os desfechos primários. Foram selecionados para o grupo de TPGM 792 pacientes e no grupo de cuidados usuais 796. Os critérios para hipotensão refratária e níveis de lactato elevado foram semelhantes nos dois grupos, assim como não houve diferença significativa no volume de fluido intravenoso médio infundido, tampouco o tempo médio à chegada ao departamento de emergência até à randomização.

O tempo médio de apresentação ao departamento de emergência à administração da primeira dose de terapia antimicrobiana intravenosa foi 70 minutos no grupo TPGM e 67 minutos no grupo de cuidados usuais. Os pulmões e o trato urinário foram os locais mais comuns de infecção e culturas de sangue foram positivas em 38% dos pacientes em cada grupo. O número de pacientes recebendo tratamento para controle de infecção 72 horas após a randomização foi 78 (9,8%) no grupo TPGM e 97 (12,2%) no grupo de cuidados usuais.

Pacientes admitidos diretamente do departamento de emergência para a UTI totalizaram 87% do total no grupo TPGM e 76,9% no grupo de cuidados usuais. Um cateter venoso central para monitorização contínua da ScvO₂ foi inserido em 90% dos pacientes no grupo TPGM durante as 6 horas de ressuscitação, com um tempo médio até instalação de 1.1 horas e ScvO₂ média de 72,7%, enquanto que 61,9% do grupo de cuidados usuais receberam a mesma intervenção, com tempo médio até inserção de 1.2 horas, porém, nenhum deles recebeu monitorização contínua da ScvO₂ durante as primeiras 6 horas.

O volume de fluido intravenoso administrado durante as primeiras 6 horas foi maior no grupo TPGM (1.964 mL vs. 1.713 mL), assim como infusão de vasopressor (66,6% vs. 57,8%), transfusão de hemácias (13,6% vs. 7,0%) ou dobutamina (15,4% vs. 2,6%).

Analisando os valores laboratoriais e fisiológicos, a PAM foi maior nos pacientes do grupo TPGM quando comparado ao grupo de cuidados usuais (76,5 mmHg vs. 75,3 mmHg), e demais parâmetros tiveram valores similares. A proporção de pacientes que receberam TPGM cujos objetivos individuais de ressuscitação foram atingidos nas primeiras 6 horas ou cuja conduta relevante foi aplicada quando um objetivo não foi atingido foi 99,6% para saturação periférica de oxigênio, 88,9% para PVC, 94,1%

para PAM e 95,3% para ScvO₂ e 72 horas após randomização, valores fisiológicos e laboratoriais foram similares em ambos os grupos.

Após a análise dos resultados do estudo, conduzido em uma variedade de configurações de cuidados de saúde, foi encontrado que a TPGM, quando comparada com os cuidados usuais, não reduziu a mortalidade por todas as causas em 90 dias, nem tão pouco a mortalidade geral ou em subgrupos específicos, entre pacientes com choque séptico precoce que se apresentaram ao departamento de emergência. Assim como não houve diferença significativa na mortalidade em 28 dias ou intra-hospitalar, duração da terapia de suporte ou tempo de permanência hospitalar.

Seguido pelo ARISE, o estudo ProCESS (*Protocolized Care for Early Septic Shock*)¹⁰ foi conduzido em 31 hospitais dos Estados Unidos, todos hospitais acadêmicos, no período entre Março de 2008 e Maio de 2013. Para serem elegíveis, os locais de estudo tinham que utilizar a medição dos valores de lactato sérico como método para rastreamento de choque criptogênico e precisavam aderir às diretrizes do SSC para aspectos de cuidado não relacionados à ressuscitação, porém, poderiam não possuir protocolos de rotina de ressuscitação para choque séptico e não utilizarem rotineiramente cateteres para ScvO₂ contínua.

A seleção de pacientes para a matrícula no estudo tiveram critérios semelhantes àqueles do estudo ARISE, a notar: foi requerido que, inicialmente, o desafio volêmico fosse de 20 ou mais mL/Kg de peso corporal, administrado no curso de 30 minutos mas em Abril de 2010, o requerimento foi simplificado para 1.000 mL ou mais administrado no curso de 30 minutos; o paciente não precisava estar em choque à chegada ao departamento de emergência, entretanto, precisaria estar matriculado para o estudo em até 2 horas após detecção precoce do choque e em até 12 horas após a sua chegada à emergência.

O estudo ProCESS comparou três métodos de cuidados de saúde frente ao paciente séptico: a TPGM baseada em protocolo, a terapia padrão baseada em protocolo, e cuidados usuais. A TPGM baseada em protocolo utilizava instruções de ressuscitação em 6 horas como abordagem do choque séptico, que solicitava a instalação de um cateter venoso central para monitorizar a pressão e ScvO₂ e para administrar fluidos intravenosos, vasopressores, inotrópicos ou transfusão de

concentrado de hemácias, conforme necessário. Não foi requerido a colocação de um cateter arterial para monitorização da PA. O protocolo do estudo especificava a quantidade e o tempo, mas não o tipo de fluido a ser utilizado, assim como especificava a meta para o uso de vasopressor mas não a escolha do mesmo. O protocolo guiava apenas a ressuscitação, enquanto os outros aspectos do cuidado, incluindo a escolha do antibiótico, era decidido a critério do médico assistente.

A terapia padrão baseada em protocolo (TPBP) também utilizava a abordagem com instruções de ressuscitação em 6 horas, todavia, os componentes eram menos agressivos do que aqueles usados para a TPGM baseada em protocolo. Esse método foi elaborado pelo investigadores do ProCESS baseado em revisão de literatura, duas pesquisas independentes de medicina de emergência e práticas intensivistas mundiais e *feedback* de consenso dos investigadores.

A TPBP requeria acesso venoso periférico adequado (com a instalação de cateter venoso central apenas se acesso periférico insuficiente) e administração de fluidos e agentes vasoativos para alcançar os objetivos para PA sistólica e parâmetros de choque (proporção de frequência cardíaca e PA sistólica), e para direcionar a repleção de volume e hipoperfusão, que eram reavaliados ao menos uma vez por hora. Em contraste com a TPGM baseada em protocolo, era recomendada a transfusão de concentrado de hemácias apenas se os níveis de hemoglobina estivessem abaixo de 7,5 g/dL, e era mandatório a administração de fluidos intravenosos até que o líder da equipe decidisse que o paciente apresentava-se repleto. O tipo de fluido, o vasopressor a ser utilizado, aspectos de cuidado não relacionados a ressuscitação, não eram especificados pelo protocolo, sendo, assim, fornecidos pelo médico assistente.

No grupo de cuidados usuais, o provedor beira-leito direcionava todos os cuidados, com o coordenador do estudo coletando os dados sem sugerir, no entanto, nenhuma conduta. Investigadores líderes em um local de estudo não poderiam servir como médicos assistentes beira-leito para pacientes no grupo de cuidados usuais.

O desfecho primário analisado no estudo foi a taxa de mortalidade intra-hospitalar por todas as causas em 60 dias. Os desfechos secundários de mortalidade incluíam taxa de mortalidade por todas as causas em 90 dias e mortalidade cumulativa em 90 dias e 1 ano. Outros desfechos foram duração de falência cardiovascular aguda

(definida como duração da necessidade de vasopressores), falência respiratória aguda e falência renal aguda, tempo de internação hospitalar e na UTI, e disposição da alta hospitalar.

O estudo ProCESS apresentou uma coorte final de 1.341 pacientes, sendo 439 para o grupo de TPGM baseada em protocolo, 446 para o grupo de terapia padrão baseada em protocolo e 456 para o grupo de cuidados usuais. A aderência ao protocolo foi alta em ambos os grupos com cuidados baseados em protocolo. Na maioria dos pacientes que foram selecionados para o grupo TPGMBP, um cateter venoso central para monitorar ScvO₂ foi prontamente inserido, com falha no procedimento em 6,8% dos pacientes, devido a dificuldades técnicas, recusa pelo clínico assistente, necessidade de cirurgia de emergência e morte. A ScvO₂ média após cateterização foi 71% e, apesar de não requerido para pacientes do grupo TPBP ou cuidados usuais, cateter venoso central foi inserido em 57,9% dos pacientes nos dois grupos, colocado, porém, mais tardiamente do que no grupo TPGMBP.

Durante as primeiras 6 horas, o volume de fluidos intravenosos administrados diferiu significativamente entre os grupos: 2,8 litros no grupo TPGMBP, 3,3 litros no grupo TPBP e 2,3 litros no grupo de cuidados usuais, sendo que o grupo de TPBP recebeu o maior volume inicialmente e geral e o grupo de TPGMBP recebeu fluidos em uma taxa mais consistente, com decréscimo na administração de líquidos durante as primeiras 6 horas presente em todos os grupos. Cristalóides foram o fluido predominante, administrado em 96% dos pacientes.

Mais pacientes dos grupos baseados em protocolo receberam vasopressores, e mais pacientes do grupo TPGMBP receberam dobutamina e transfusão de concentrado de hemácias do que os demais grupos. O uso de antibióticos, glicocorticóides e proteína C reativa foi similar entre os três grupos. No entanto, o uso de fluidos intravenosos, vasopressores, dobutamina e transfusão de sangue entre 6 e 72 horas não diferiu significativamente entre os grupos.

No geral, a condição de todos os pacientes apresentou melhoria com o tempo, com algumas diferenças entre os grupos: a 6 horas, o alvo para PAM de 65 mmHg ou mais foi atingido em mais pacientes nos grupos baseados em protocolo do que no grupo de cuidados usuais, todavia, a frequência cardíaca média não diferiu

significativamente entre os grupos; pacientes do grupo TPGMBP apresentaram um valor médio de razão normalizada internacional maior a 6 horas, enquanto pacientes do grupo de cuidados usuais apresentaram menos acidose a 6 e 24 horas. Relatos de eventos adversos potencialmente graves (excluindo óbito) foram raros e não diferiram significativamente entre os grupos.

No estudo ProCESS, a aderência aos dois protocolos experimentais foi alta e, como esperado, cuidados baseados em protocolo quando comparado aos cuidados usuais, resultaram em aumento no uso de cateterização venosa central, fluidos intravenosos, agentes vasoativos e transfusões sanguíneas. As duas abordagens baseadas em protocolo levaram a uma pequena mas transitória melhoria na PA ao final do período de ressuscitação mas houve maior requisição de cuidados intensivos e terapia de reposição renal. Apesar disso, não foram notadas diferenças significativas na mortalidade, seja geral ou em número de subgrupos específicos.

Em sumário, neste estudo multicêntrico, randomizado, em que pacientes foram identificados precocemente no departamento de emergência com choque séptico a receberem antibioticoterapia e outras intervenções não relacionadas à ressuscitação prontamente, não foi encontrada vantagem, com respeito à morbimortalidade, na ressuscitação baseada em protocolo comparada aos cuidados beira-leito fornecidos de acordo com o julgamento do médico assistente, como também não foi encontrado benefício no uso mandatório de cateterização venosa central e monitorização hemodinâmica central para todos os pacientes.

O terceiro estudo multicêntrico e randomizado elaborado foi o estudo ProMISe (*Protocolized Management In Sepsis*)¹¹, conduzido em 56 hospitais nacionais de serviços de saúde da Inglaterra e administrado pela Unidade de Estudos Clínicos do Centro de Pesquisas e Auditoria Nacional de Cuidados Intensivos do Reino Unido (ICNARC), no período compreendido entre 16 de Fevereiro de 2011 a 24 de Julho de 2014. Os critérios de inclusão e a randomização dos pacientes são semelhantes aos dos dois estudos expostos. Os locais incluídos no estudo não utilizavam rotineiramente TPGM que incluía monitorização contínua de ScvO₂.

A modelo dos estudos anteriores, foram comparados o grupo de TPGM e o grupo de cuidados usuais, assim que completada a randomização duas horas após inclusão nos critérios pelos pacientes. O desfecho clínico primário analisado foi mortalidade

por todas as causas em 90 dias. Desfechos secundários incluíam o escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) a 6 horas e 72 horas, necessidade de suporte cardiovascular e respiratório avançado, e suporte renal e número de dias dentro dos primeiros 28 dias que foram livres de tais suportes, tempo de permanência hospitalar, no departamento de emergência e na UTI, sobrevida, mortalidade por todas as causas em 28 dias, à alta hospitalar e em 1 ano, qualidade de vida relacionada à saúde, uso de recursos, e custo em 90 dias e 1 ano.

Após a randomização, o grupo de cuidados usuais permanecia monitorizado, investigado, e a conduta era determinada pelos clínicos assistentes, enquanto que o grupo de TPGM iniciava o protocolo de ressuscitação. Por último, durante a primeira hora, definida como a próxima hora cheia, um cateter venoso central capaz de monitorização contínua da ScvO₂ era instalado. O protocolo de ressuscitação foi seguido por 6 horas (período de intervenção) com a decisão de pessoal envolvido e local de tratamento de acordo com cada instituição. Ao menos um membro titular treinado estava disponível durante o período de intervenção, e todos os outros tratamentos durante o período de intervenção e depois, estava a critério dos clínicos assistentes.

Durante o período exposto, foram rastreados 6.192 pacientes com 18 anos ou mais em 56 hospitais, que resultou na matrícula de 1.260 pacientes, com uma coorte final de 1.251. Os pacientes foram assinalados em uma proporção de 1:1 para os grupos de cuidados usuais ou TPGM, e em todos os pacientes estudados, drogas antimicrobianas foram iniciadas previamente à randomização. Durante o período de intervenção, dados foram coletados prospectivamente no grupo TPGM e retrospectivamente no grupo de cuidados usuais, com o intuito de evitar a influência da coleta de dados no tratamento oferecido.

A maioria dos pacientes do grupo TPGM foram submetidos à inserção oportuna de um cateter venoso central capaz de contínua monitorização da ScvO₂. Dois cateteres inseridos equivocadamente no grupo de cuidados usuais não foram utilizados para tal fim. O primeiro valor médio de ScvO₂ medido foi 70% e, embora não mandatário no grupo de cuidados usuais, cateteres venosos centrais foram colocados em 50,9% dos pacientes, e ScvO₂ foi medida de amostras de sangue em 6 pacientes. Cateteres arteriais também não eram mandatários mas foram instalados na maioria dos pacientes.

Dos 35 pacientes que foram a óbito, 17 pertenceram ao grupo TPGM e 18 ao de cuidados usuais, sendo que, destes, 5 no grupo TPGM e 6 no de cuidados usuais haviam sido retirados da conduta ativa. A aderência ao protocolo variou de 86% a 95%, a depender do método de avaliação.

Durante o período de intervenção, pacientes do grupo TPGM receberam mais fluidos intravenosos do que os do grupo de cuidados usuais, com redução do volume horário de administração no decorrer das 6 horas, e o grupo de cuidados usuais recebendo maior volume inicial. Cristalóides foram preferidos a colóides nos dois grupos. Mais pacientes no grupo TPGM receberam vasopressores e dobutamina e, apesar de mais pacientes terem recebido transfusão de hemácias, volumes maiores foram transfundidos no grupo de cuidados usuais. Nas primeiras 6 horas, a administração de plaquetas e plasma fresco congelado foi similar nos dois grupos, apesar do volume de cada um ter sido maior no grupo TPGM.

Os fatos supracitados mantiveram-se entre 6 e 72 horas, salvo que mais pacientes no grupo TPGM receberam fluidos colóides, mas com volume geral semelhante em ambos os grupos. Às 6 horas de ressuscitação, valores de PVC, PAM, PA sistólica e hemoglobina foram similares nos dois grupos entre os pacientes que foram medidos, o que aconteceu com maior frequência no grupo TPGM. Após 72 horas, valores fisiológicos, bioquímicos e o escore SOFA foram similares nos dois grupos.

Ao menos um evento adverso grave foi relatado em 30 pacientes no grupo TPGM e em 26 no grupo de cuidados usuais. Quatro eventos adversos graves foram relatados como sendo relacionados à TPGM (dois casos de edema pulmonar e um de arritmia, que foram considerados de relação provável, e um caso de isquemia miocárdica, considerado definitivamente relacionado), e quatro relacionados aos cuidados usuais (dois casos de pneumotórax e um caso de edema pulmonar, que foram considerados como provavelmente relacionados, e um caso de fibrilação ventricular, que foi considerado definitivamente relacionado).

O estudo envolveu pacientes adultos com sinais precoces de choque séptico que se apresentaram ao departamento de emergência na Inglaterra e foi demonstrado que não houve diferença significativa na redução da mortalidade em 90 dias entre aqueles que receberam 6 horas de TPGM e os que receberam cuidados de ressuscitação usuais, e o efeito da TPGM não diferiu significativamente em

subgrupos pré-especificados. Mais pacientes recebendo TPGM foram admitidos e permaneceram mais tempo na UTI, assim como foi maior a intensidade de tratamento, incentivada pela aderência ao protocolo e indicada pelo maior uso de cateteres venosos centrais, fluidos intravenosos, drogas vasoativas e transfusões de células vermelhas, e refletida pelos valores de escores SOFA significativamente mais altos e maior duração do suporte cardiovascular avançado.

Não houve diferenças significativas em qualquer outro desfecho secundário, incluindo qualidade de vida relacionada à saúde, a qual foi substancialmente pior nesse grupo de pacientes severamente doentes do que na população geral de mesmo sexo e faixa etária. Em valores médios, o uso da TPGM aumentou custos, apresentou QALYs (*Quality-Adjusted Life-Years*) similares nos dois grupos e a probabilidade de a TPGM ser custo efetiva foi abaixo de 20%.

A aderência à TPGM foi boa e equivalente àquela observada nos estudos ProCESS e ARISE e maior do que as taxas de concordância relatadas pelas diretrizes do SSC. Grande parte dos desfechos foram similares àqueles demonstrados nos estudos ProCESS e ARISE, apesar da taxa de mortalidade em 90 dias reportada no estudo ProMISe ter sido menor do que no estudo ProCESS e maior do que no ARISE.

O estudo ProMISe completa o trio planejado de estudo sobre TPGM, juntamente com o ProCESS e o ARISE. Os resultados sugerem que as técnicas utilizadas na ressuscitação usual evoluíram nos últimos 15 anos desde o estudo referência por Rivers et al.¹², e demonstrou que taxas de sobrevivência intra-hospitalar alcançadas foram similares nos grupos de TPGM e de cuidados usuais, naqueles pacientes com choque séptico identificados precocemente e que receberam antibióticos e fluidos intravenosos adequadamente, concluindo que a TPGM não foi superior aos cuidados usuais.

Com a recente publicação dos três estudos, o *Surviving Sepsis Campaign* foi questionado sobre a continuação das atividades de suas diretrizes. Em resposta ao estudo ProCESS, o SSC publicou uma atualização em 19 de Maio de 2014¹³ argumentando que aquele estudo reflete o consenso de que o diagnóstico precoce do choque séptico é essencial e que, notavelmente, todos os grupos do estudo receberam em média mais de 2 litros de fluidos e mais de 75% receberam

antibióticos, previamente à randomização, ambos elementos do pacote de 3 horas do SSC. O editorial que acompanha o estudo ProCESS enfatiza esses pontos.

Também discute que a taxa de mortalidade de 18% no grupo de cuidados usuais do estudo ProCESS ilustra uma mudança dramática no manejo e desfechos de pacientes com choque séptico, em comparação com a taxa de mortalidade de 46,5% no estudo de 2001 por Rivers. Além disso, coloca que o estudo ProCESS não direciona o manejo protocolizado de pacientes com sepse grave sem choque séptico, sendo que são um grupo de pacientes que o diagnóstico precoce e o tratamento são críticos. O manejo protocolizado agressivo desses pacientes que ainda não apresentaram quadro clínico de choque tem provavelmente reduzido a mortalidade da sepse grave e choque séptico desde o início do SSC. E mais, os resultados do estudo ProCESS não têm impacto no pacote das 3 horas do SSC, que é o foco primário dos cooperativos das recém formadas Sociedade de Medicina de Cuidados Críticos (*Society Of Critical Care Medicine – SCCM*) e Sociedade de Medicina Hospitalar (*Society Of Hospital Medicine – SHM*).

A respeito do pacote das 6 horas, o SSC disserta: é indicado manter como alvo uma PAM inicial de 65 mmHg, que é uma das metas do pacote; o estudo ProCESS não direciona a repetição de medição de valores de lactato quando o paciente com hiperlactatemia, enquanto a literatura apoia tal conduta; quando medida, a primeira ScvO₂ foi 71%, que é outra meta especificada pelo pacote; a maioria dos pacientes no grupo de cuidados usuais (56,5%) e de terapia padrão baseada em protocolo (57,9%) do estudo ProCESS tiveram acessos centrais inseridos como parte dos cuidados críticos, enquanto o pacote das 6 horas atualmente recomenda apenas a medição da PVC pelo acesso central e que uma gasometria venosa seja colhida desse acesso e enviada para medição ScvO₂. O SSC também afirmou que reconhece que meios alternativos de obtenção desses resultados existem e que estaria direcionando caminhos específicos de incluir esses dados em futuras iterações no banco de dados de melhoria de qualidade.

Com a publicação dos 3 estudos (ARISE, ProCESS e ProMISe), que demonstraram não haver superioridade na recomendação do uso de cateter venoso central para monitorizar a PVC e a ScvO₂ em todos os pacientes com choque séptico que receberam antibióticos no tempo específico e ressuscitação fluida adequada comparado com os controles ou em todos os pacientes com lactato acima de 4

mmol/L, o Comitê Executivo do SSC revisou o aprimoramento do pacote de sobrevivência à sepse¹⁴ na premissa de que, desde sua introdução, as diretrizes do SSC e seus indicadores de melhoria de desempenho evoluirão ao passo que novas evidências que aperfeiçoem o entendimento do melhor cuidado dos pacientes com sepse grave e choque séptico tornem-se disponíveis.

A revisão do pacote de sobrevivência da sepse apresentou sutis mudanças nas recomendações das 6 horas quando comparado com o de 2012, permanecendo o das 3 horas inalterado, como mostrado na tabela 7:

Tabela 7 – Atualizações do pacote de sobrevivência à sepse

A SER CONCLUÍDO EM ATÉ 3 HORAS DO TEMPO DE APRESENTAÇÃO*:

1. Medir nível de lactato
2. Obter culturas de sangue prévio à administração de antibióticos
3. Administrar antibióticos de amplo espectro
4. Administrar 30 ml/kg de cristalóides se hipotensão ou lactato maior que 4mmol/L
** "Tempo de apresentação" é definido como o tempo de triagem no departamento de emergência ou, se encaminhado de outra instituição, do registro de prontuário mais precoce consistente com todos os elementos de sepse grave ou choque séptico apurados através da revisão de prontuários.*

A SER CONCLUÍDO EM ATÉ 6 HORAS DO TEMPO DE APRESENTAÇÃO:

5. Aplicar vasopressores (para hipotensão não responsiva à ressuscitação fluida inicial) para manter uma pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg
6. No evento de hipotensão persistente após administração fluida inicial (MAP < 65 mm Hg) ou se lactato inicial for ≥ 4 mmol/L, reavaliar a condição volêmica e perfusão tecidual e documentar os achados de acordo com a Tabela 8.
7. Medir novamente lactato se hiperlactatemia inicial.

TABELA 8

REAVALIAÇÃO DOCUMENTADA DA CONDIÇÃO VOLÊMICA E HIPOPERFUSÃO TECIDUAL COM:

OU

- Repetir exame focalizado (após ressuscitação fluida inicial) por praticante independente licenciado incluindo sinais vitais, cardiopulmonar, enchimento capilar, pulso, e achados cutâneos.

OU DOIS DOS SEGUINTE:

- Medir PVC
- Medir ScvO₂
- Ultrassonografia cardiovascular a beira-leito
- Avaliação dinâmica da responsividade fluida com elevação passiva do membro inferior ou desafio volêmico

Fonte: Adaptado de "Updated Bundles in Response to New Evidence"¹⁴.

Enquanto nenhuma sugestão de prejuízo foi indicada pelo uso de acesso central em nenhum dos estudos, e evidências publicadas mostram redução significativa na mortalidade com a utilização dos pacotes originais do SSC, o Comitê examinou com prudência todos os dados atuais e, apesar de limitações, como em todos os estudos, determinou que os pacotes citados são a abordagem apropriada no momento.

As mais recentes diretrizes do SSC incluem recomendações específicas em relação ao tempo de início da antibioticoterapia, indicando como meta a administração em até 1 hora do diagnóstico de choque séptico (grau de recomendação 1B) ou sepse grave sem choque séptico (grau de recomendação 1C) e em até 3 horas da triagem no departamento de emergência, com a defesa de redução na mortalidade desses pacientes. Os autores das diretrizes do SSC sabem que atingir esses objetivos pode não ser operacionalmente possível em alguns casos e reconhecem que pesquisas anteriores demonstraram que o cumprimento das diretrizes quanto ao tempo de início de antibiótico frequentemente não é alcançada.

Em 2006, Kumar et al.¹⁵ relataram aumento de 7,6% na mortalidade de pacientes sépticos para cada hora de atraso após estabelecido o choque. Apesar de estudos subsequentes terem falhado em demonstrar tais resultados, muitos outros revelaram aumento da mortalidade associado a atrasos na antibioticoterapia, seja após reconhecimento do choque ou triagem no departamento de emergência, enquanto outros não demonstraram aumento na mortalidade com atraso no início de antibióticos baseados no tempo de triagem.

A fim de proporcionar novas evidências e aprimorar o desempenho no manejo do paciente séptico, uma revisão sistemática e meta-análise foi realizado e seus resultados publicados em 2015 no artigo "*The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis*"¹⁶. Nesse estudo, foram analisados artigos já publicados, entre 2004 e 2012, que relatavam a influência do tempo de administração de antibióticos após reconhecimento da sepse grave ou choque séptico ou triagem no departamento de emergência, na mortalidade.

Os resultados obtidos pelo estudo, através de dados publicados disponíveis, indicam que, em pacientes com sepse grave e choque séptico, a administração de antibióticos em até 3 horas da triagem no departamento de emergência e/ou em até

1 hora do reconhecimento do choque não está associado com melhoria significativa da mortalidade. Embora seja conhecido que a falha na administração de antibioticoterapia efetiva contribuirá, em algum ponto, para o detrimento do desfecho do paciente, o tempo exato para que essa influência seja exercida permanece desconhecido.

A interpretação equivocada desse estudo de que administração precoce de antibióticos não é de substancial importância deve ser descartada. Pelo contrário, é considerada largamente terapia fundamental para infecções bacterianas e componente mandatório no manejo da sepse grave e choque séptico.

6 CONCLUSÃO

A análise dos estudos demonstrou que a TPGM, quando comparada aos cuidados usuais, não apresentou diferença estatística na redução da mortalidade do paciente com sepse grave e choque séptico. São essas condições clínicas, umas das principais causas de visitas ao departamento de emergência e admissão em UTI. Sua incidência em adultos é estimada em 300 casos por 100.000 habitantes, e apresentam esses pacientes altas taxas de mortalidade, complicações, utilização de recursos e custos para os serviços de saúde.

Os princípios fundamentais para o manejo da sepse incluem diagnóstico precoce, controle da fonte de infecção, administração de antibióticos adequados e oportuna, e ressuscitação com fluidos intravenosos e drogas vasoativas.

Desde 2002, o SSC tem promovido melhores práticas no manejo do paciente séptico, sendo o guia de ressuscitação fluida largamente baseada no estudo prova-de-conceito de 2001, o qual indicou que a conduta protocolizada da TPGM por 6 horas para pacientes que se apresentavam ao departamento de emergência com choque séptico precoce, objetivando a otimização do transporte de oxigênio aos tecidos com o uso de monitorização contínua de metas fisiológicas pré-especificadas, reduziu a mortalidade e o tempo de internação hospitalar.

No entanto, apesar de as recomendações do SSC, a adoção à TPGM tem sido limitada visto a preocupação sobre a validade externa de resultados de estudo em centro único, a complexidade para implantar a conduta, o risco potencial dos componentes e recursos requeridos para a implementação. Nas últimas duas décadas, a mortalidade por sepse grave e choque séptico em pacientes admitidos em UTI caiu 1 ponto percentual por ano, com o início do declínio iniciando antes da introdução do *Surviving Sepsis Campaign*, o que demonstra que também houve uma mudança no manejo do paciente séptico na entrega de cuidados usuais.

Embora os resultados dos novos estudos demonstrem que a TPGM não apresenta impacto estatístico sobre a mortalidade comparada aos cuidados usuais, nota-se metas da TPGM presentes, como a administração precoce de antibióticos para controle da fonte, infusão de fluidos intravenosos a fim de manter a perfusão tecidual adequada, estabelecimento de valores de PAM acima de 65 mmHg, inserção de acessos venosos centrais, o que pode ser analisado pela mortalidade de 18% no

grupo de cuidados usuais do estudo ProCESS, comparado a 46,5% no estudo de TPGM original de 2001.

Em conclusão, certamente as diretrizes do SSC são fundamentais à condução do paciente com sepse grave ou choque séptico, que se atualiza de acordo com a disponibilidade de novas evidências, para o aperfeiçoamento dos cuidados entregados, melhoria de desempenho e impacto sobre o desfecho desses pacientes.

REFERÊNCIAS

1. Kaukonen KM, M.D., Ph.D., Bailey M, Ph.D., Pilcher D, F.C.I.C.M., D. Cooper J, M.D., Ph.D., and Bellomo R, M.D., Ph.D. Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis. *N Engl J Med* 2015; 372:1629-1638: DOI: 10.1056/NEJMoa1415236
2. Moritz ML, M.D., and Ayus JC, M.D. Maintenance Intravenous Fluids in Acutely Ill Patients. *N Engl J Med* 2015; 373:1350-1360: DOI: 10.1056/NEJMra1412877
3. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*, 1992 Jun;101(6):1644-55
4. Vincent, J-L, Opal, SM, Marshall, JC, and Tracey, KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013; 381: 774–775
5. Van Schooneveld TC, MD. Selective Decontamination: Ready for Prime Time? *Medscape*, Jun 03, 2013
6. M.J.C. Salles, S.R.S. Sprovieri, R. Bedrikow, A. C. Pereira, S.L. Cardenuto, P.R.C. Azevedo, T.M. Silva, V. Golin. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepse – revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. *Rev Ass Med Brasil* 1999; 45(1): 86-9286
7. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580–637
8. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Campanha de sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580–637
9. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:1496-1506
10. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Juang DT, et al. A randomized trial of protocolbased care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014; 370(18):1683-1693

11. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al for the ProMISe trial investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 2015; DOI: 10.1056/NEJMoa1500896
12. Rivers E, M.D., M.P.H., Nguyen B, M.D., Havstad S, M.A., Ressler J, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-1377: DOI: 10.1056/NEJMoa010307
13. Surviving Sepsis Campaign. Surviving Sepsis Campaign Responds to ProCESS Trial, Updated 19 May 2014. Disponível em: <http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/SSC-Responds-Process-Trial.pdf>. Acesso em 8 de Outubro de 2015
14. Surviving Sepsis Campaign. Updated Bundles in Response to New Evidence. Disponível em: http://www.survivingsepsis.org/sitecollectiondocuments/ssc_bundle.pdf. Acesso em 8 de Outubro de 2015
15. Kumar A, Roberts D, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*, 2006; 34(6):1589-96
16. Sarah A. Sterling, MD; W. Ryan Miller, MD; Jason Pryor, MD; Michael A. Puskarich, MD; Alan E. Jones, MD. The Impact of Timing of Antibiotics on Outcomes in Severe Sepsis and Septic Shock: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Crit Care Med* 2015: DOI: 10.1097/CCM.0000000000001142
- Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2014; DOI: 10.1056/NEJMoa1312173
- Angus DC, M.D., M.P.H., and van der Poll T, M.D., Ph.D. Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med* 2013; 369:840-851: DOI: 10.1056/NEJMra1208623
- De Backer D, M.D., Ph.D., Biston P, M.D., Devriendt J, M.D., Madl C, M.D., et al. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779-789: DOI: 10.1056/NEJMoa0907118
- Russell JA, M.D. Management of Sepsis. *N Engl J Med* 2006; 355:1699-1713: DOI: 10.1056/NEJMra043632

Westphal GA, Lino AS. Systematic screening is essential for early diagnosis of severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2015; 27(2):96-101

Westphal GA, Silva E, Salomão R, Bernardo WM, Machado FR. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico – ressuscitação hemodinâmica. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2011; 23(1):13-23

Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R, Souza PC, et al. Sepse Brasil: Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de terapia intensiva Brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. Volume 18. Número 1. Janeiro/Março 2006

Silva E. Surviving Sepsis Campaign: Um Esforço Mundial para Mudar a Trajetória da Sepse Grave. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2006;18:4:325-32

Ospina-Tascón GA, Madriñán-Navia H. Should microcirculation monitoring be used to guide fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock? *Rev Bras Ter Intensiva*, 2015;27(2):92-95

Calcagnotto dos Santos M, Boniatti MM, Lincho CS, Pellegrini JAS, Vidart J, et al. Inflammatory and perfusion markers as risk factors and predictors of critically ill patient readmission. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2014;26(2):130-136

Reinhart K, Daniels R, Machado FR. The burden of sepsis: a call to action in support of World Sepsis Day 2013. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2013;25(1):3-5

Orati JA, Almeida P, Santos V, Ciorla G, Lobo SM. Serum C-reactive protein concentrations in early abdominal and pulmonary sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2013;25(1):6-11

Zampieri FG. Lactate, blood pressure and infection: tied by faith, untied by man? *Rev Bras Ter Intensiva*, 2013;25(4):263-264

Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, et al. Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2013;25(4):270-278

Sprung CL, Sakr Y, Vincent JL, et al. An evaluation of response syndrome signs in the Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients (SOAP) study. *Intensive Care Med*, 2006;32:421-427

