

Novidades na Sépsis com Implicações na Prática Clínica

News in Sepsis with Implications in Clinical Practice

Carneiro AH¹, Andrade-Gomes J², Póvoa P^{3,4}

Resumo

A sépsis é a resposta do organismo à infeção. Na sépsis grave há três intervenções que comprovadamente salvam vidas: 1. Reconhecimento precoce com estratificação de gravidade; 2. Prevenção e suporte de órgãos em disfunção otimizando o fornecimento de O₂ (DO₂); 3. Controlo do foco com antibioterapia adequada e cirurgia / drenagem (quando indicado). Depois da publicação das recomendações SSC 2012 surgiram na literatura novidades que impõem atualização da prática clínica. As manifestações iniciais dependem do estado imunológico e da presença de comorbilidades. O número de manifestações de SIRS correlaciona-se com o prognóstico e exigem a pesquisa de critérios de gravidade que quando presentes impõem intervenção urgente. As manifestações de disóxia (hiperlactacidemia) de hipotensão que não responde ao preenchimento adequado e/ou se associa a disfunção de órgãos de novo, são as mais graves. Na prescrição de fluidos na sépsis proscreeveram-se amidos e gelatinas, reconheceu-se que a albumina não tem efeitos nefastos nem lugar na reposição volémica, que os cristaloides equilibrados são preferíveis e que a perfusão excessiva de NaCl 0,9% implica risco de acidemia hiperclorémica. A ecografia, ao lado do doente, tem papel relevante no diagnóstico diferencial e estratificação de gravidade, na avaliação da resposta ao tratamento e na identificação da causa da sépsis. A estratificação de gravidade e a monitorização do tratamento devem seguir a estratégia “2O+2C”, resumida em 4 perguntas: Como está a oxigenação? Como está a circulação? Como estão os órgãos nobres? Como está a célula? A sépsis grave é uma urgência que exige tratamento imediato.

Palavras-chave: Sépsis; Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica; Unidades de Cuidados Intensivos

Introdução

A *Surviving Sepsis Campaign* (SSC) foi criada em 2002 quando se constatou que o imenso conhecimento adquirido nas décadas precedentes sobre os mecanismos fisiopatológicos associados à sépsis não tinha correspondência clínica satisfatória. As primeiras recomendações SSC surgem, nesse contexto, em 2004, atualizadas em 2008 e em 2012.¹

A dinâmica da SSC influenciou fortemente a prática clínica em todo o mundo, deixando claro que para salvar vidas dos doentes com sépsis grave tem de ser feito um forte investimento na qualificação dos profissionais e na melhoria das organizações centrada no reconhecimento precoce da sépsis e no seu tratamento imediato.

Abstract

Sepsis is the body response to infection. In case of severe sepsis there are three proven interventions that can save lives: 1. Early recognition and severity stratification; 2. Optimize O₂ delivery (DO₂) to prevent and support organ dysfunction; 3. Focus control with proper antibiotics and surgery/drainage (when indicated). After 2012 SSC recommendations several papers have been published changing state of the art for clinical practice. The initial manifestations depend on the immune status and the presence of comorbidities. The number of SIRS criteria clinically recognized correlates with prognosis and demand the research for severity criteria that, when installed, establish urgent intervention procedure. Disoxia manifestations (hyperlactatemia) of hypotension that do not respond to proper volume infusion and/or are associated to organ dysfunction, once again, are the most serious. Fluid's prescription in sepsis should not include starches, gelatins or hyperosmotic fluids. It has been recognized that albumin has no deleterious effects on sepsis but is not recommended for hemodynamic stabilization. Balanced crystalloid are preferred as fluids for resuscitation because of the risk hyperchloremic acidosis with 0.9% saline. Presently no fluid is recommended as the ideal one. Ultrasounds, along with the patient itself, have an important role in the differential diagnosis and severity stratification, evaluating treatment response and identifying the cause of sepsis. Severity stratification and treatment monitoring should follow the “2O+2C” strategy, resumed in 4 questions: How is oxygenation? How is circulation? How are organs? How is the cell? Severe sepsis is an emergency requiring immediate treatment.

Keywords: Intensive Care Units; Sepsis; Systemic Inflammatory Response Syndrome

Com o que sabemos atualmente, há três prioridades na abordagem da sépsis grave, que comprovadamente reduzem a mortalidade (Fig. 1):

1. O reconhecimento precoce, que inclui a estratificação de gravidade e ativação do tratamento.
2. A prevenção e suporte da disfunção de órgãos alicerçada na otimização do fornecimento de O₂ (DO₂), condição essencial para otimizar consumo de O₂(VO₂).
3. Controlo da causa com base na instituição precoce da antibioterapia adequada e controlo do foco sempre que indicado.

As estratégias de abordagem e tratamento dos doentes com

1. Departamento de Medicina, UCI e Urgência, Hospital Luz Arrábida – Grupo Luz Saúde, Vila Nova de Gaia, Portugal

2. Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital da Luz Lisboa – Grupo Luz Saúde, Lisboa, Portugal

3. Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Hospital de São Francisco Xavier, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Lisboa, Portugal

4. NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

sépsis grave devem-se orientar por estas exigências e as organizações devem-se ajustar para que elas sejam cumpridas de forma correta e atempada.

Neste artigo vemos a informação publicada desde a última revisão das recomendações SSC em 2012,¹ que tem implicações na prática clínica, sistematizando-as nestes três pontos:

Apesar da hierarquia destas intervenções, as equipas treinadas e qualificadas desenvolvem as três intervenções em simultâneo e desencadeiam os processos a elas associados em sincronia.

RECONHECIMENTO PRECOCE COM ESTRATIFICAÇÃO DA GRAVIDADE

O reconhecimento precoce assenta na identificação dos critérios que definem a resposta inflamatória sistémica, que foram estabelecidos em 1992 e revistos e alargados em 2001.²

Em 1995 Rangel Frausto,³ publicou os dados de um estudo que analisa as implicações prognósticas da presença de manifestações de SIRS/sépsis definido em 1991. A resposta do organismo à agressão (infecciosa ou não) traduz-se por uma resposta inflamatória que inicialmente é local mas quando adquire expressão sistémica se exprime pela entidade que se designou por *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS). As manifestações sistémicas de SIRS são pouco específicas, mas são muito sensíveis, facto muito relevante no reconhecimento precoce pois assinala que o organismo está a reagir a uma agressão e impõe a procura da causa. Frausto *et al.*,³ demonstraram que quanto mais critérios de SIRS estiverem presentes maior é a mortalidade, independentemente da causa da agressão.

Em 2001 as manifestações de SIRS/sépsis e os seus critérios de definição foram reavaliados, confirmando a validade da definição de 2001 e a necessidade de alargar o conceito incorporando critérios de gravidade na definição e diagnóstico de SIRS/sépsis.²

O reconhecimento precoce - Em presença dos “sintomas gerais” e/ou “marcadores inflamatórios” mencionados na Fig. 1 é imprescindível considerar a possibilidade de SIRS/sépsis. São marcadores pouco específicos mas muito sensíveis pelo que quando surgem ou se agravam durante a evolução da doença impõem que se procure a causa. O prognóstico depende em grande parte

da precocidade com que se institui o tratamento correto, razão pela qual o reconhecimento precoce e a capacidade de pesquisar manifestações de gravidade condiciona fortemente o prognóstico.

Estratificação da gravidade - A presença de manifestações de SIRS /sépsis obriga a pesquisar os indicadores de gravidade porque a seleção do tratamento, a definição de prioridades e a prontidão da intervenção adequada dependem em parte das manifestações de gravidade de entre as quais se sobrepõe a disfunção cardiocirculatória. Neste entendimento a presença de qualquer das manifestações referidas na Fig. 1 como: variáveis hemodinâmicas, indicadores de disfunção de órgão e/ou indicadores de má perfusão tecidual é por si só indicador de gravidade. A sistematização proposta na Fig. 1 (adaptada de (2)) permite não só reconhecer as manifestações de gravidade como estabelecer uma lista de verificação (*checklist*) que facilita a avaliação do doente e estratificação da gravidade da doença.

A importância deste conceito foi recentemente reconfirmada num estudo retrospectivo do ANZICS,⁴ que analisou 1.171.797 doentes sépticos de 172 Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) entre 2000 e 2013, mostrando, mais uma vez, que a mortalidade era tanto maior quanto maior o número de critérios SIRS presentes e que essa correlação era linear.

Neste estudo,⁴ os critérios de SIRS estavam ausentes nas primeiras 24h pós admissão na UCI (doentes SIRSneg) em 12% dos doentes com sépsis e falência múltipla de órgãos e nestes a mortalidade parecia menor do que nos doentes SIRSpos. Contudo, quando a mortalidade foi ajustada para a gravidade da doença essa diferença desapareceu, demonstrando mais uma vez que reconhecimento e estratificação de gravidade são parte indissociável de um só processo.

A forma como o organismo reage à agressão depende das características imunológicas do hospedeiro e por essa razão o tipo de resposta inflamatória, na mesma pessoa, pode variar se o seu estado imunológico se alterar. Pelas mesmas razões a resposta inflamatória ao mesmo agente é frequentemente diferente em diferentes pessoas, dependendo das características imunológicas dessa pessoa confirmando o conceito de que sépsis é a resposta do organismo à agressão e não a agressão em si.

Além das manifestações SIRS há mais dois dados clínicos cujo

Tabela 1: Definições de sépsis – sinais e sintomas, adaptado de Levy MM, *et al*²

<p>Sinais e sintomas gerais: Febre (>38,3°C); Hipotermia (< 36°C); Frequência cardíaca > 90/min ou >2 dp acima do valor normal para a idade; Taquipneia Edema significativo ou balanço positivo (> 20 mL/kg em 24h) Hiperglicemia > 140 mg/dL ou 7,7 mmol/L</p> <p>Marcadores inflamatórios: Leucocitose (> 12,000 µ/L); Leucopenia (< 4000 µ/L); > 10% de formas imaturas com leucócitos normais; PCR aumentada > 2 dp acima do normal; Procalcitonina plasmática > 2 dp acima dos valores normais</p>	<p>Variáveis hemodinâmicas: Hipotensão arterial (sistólica <90 mmHg, média <70 mmHg, ou queda da sistólica > 40 mmHg no adulto ou < 2 dp abaixo do normal)</p> <p>Indicadores de disfunção de órgão: Alterações no estado mental; PaO₂/FIO₂ < 300; Oligúria aguda <0,5 mL/kg/h em 2h com fluidoterapia adequada Aumento da creatinina > 0.5 mg/dL; INR > 1,5 ou aPTT > 60s; Ileus; Trombocitopenia < 100,000 µ</p> <p>Indicadores de má perfusão tecidual: Hiperlactacidemia (> 1 mmol/L); Atraso no preenchimento capilar; Pele marmórea</p>
----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

Sépsis: Infecção documentada ou suspeita + alguns dos seguintes

valor foi recentemente reforçado em estudos prospetivos e aleatorizados:

- As alterações marmóreas da pele.⁵
- O tempo de preenchimento capilar.⁶

Pele marmórea - É um indicador clínico simples que reflete as perturbações distributivas da microcirculação.

Ait-Oufella H *et al* assumiram que o aspeto marmóreo da pele espelha as alterações capilares do choque distributivo e verificaram que a extensão dessas alterações refletia não só a gravidade da sépsis como a sua evolução.⁵ Estes autores construíram um score baseado na extensão das áreas de pele marmórea com o qual demonstraram que, nos doentes com choque séptico grave, o score de pele marmórea é fiável não só na monitorização como na definição do prognóstico (medido pela mortalidade aos 14 dias) em comparação com outros critérios (lactacidemia, diurese e SOFA). Coudroy R *et al*⁶ confirmam estes dados e assinalam o valor prognóstico da extensão e duração das alterações marmóreas da pele ao longo da sépsis.

Tempo de preenchimento capilar (TPC) - Ait-Oufella H *et al*⁷ demonstraram também que o tempo de preenchimento capilar na fase inicial do choque séptico, avaliado no dedo indicador ou na pele do joelho espelha o estado da microcirculação, relaciona-se de forma fiável com a mortalidade no choque séptico ($p < 0,0001$) e ajuda a monitorizar a evolução do tratamento. Este estudo centrou-se na recuperação da fase inicial do choque séptico e no valor prognóstico na mortalidade aos 14 dias.

Estratificação da gravidade - As recomendações SSC 2012¹ confirmam os conceitos e definições de 1991,⁸ revistas em 2001,² ao afirmar que a sépsis é grave quando cursa com disfunção de órgão associada à sépsis. Em 2012,¹ reconhece-se, de novo, o conceito de hipoperfusão (hipotensão, oligúria e hiperlactacidemia) e de disóxia celular traduzida por lactacidemia elevada e/ou em crescendo. As implicações práticas desta atitude refletem-se da estratificação de gravidade, nomeadamente ao reconhecer que a expressão clínica do choque se pode apresentar como:

1. Hipotensão que não responde à reposição adequada de volume¹;
2. Hipotensão que provoca e se correlaciona com disfunção orgânica;
3. Lactacidemia elevada traduzindo disóxia tecidual.^{1,9}

ESTABILIZAÇÃO HEMODINÂMICA E OTIMIZAÇÃO DO FORNECIMENTO DE OXIGÉNIO (DO₂)

O valor da pressão arterial sistémica e os indicadores de perfusão tecidual

Se o oxigénio não chega à célula em tempo oportuno e de acordo com as necessidades, não se produz energia de forma eficiente o que acaba por levar à disfunção e eventual morte celular. Por isso a sobrevivência de todos os tecidos/órgãos depende da presença de oxigénio e pressão arterial adequada para suprir as necessidades de consumo celular em tempo oportuno.

- a. As recomendações SSC 2012,¹ definem hipotensão por critérios estáticos com na Conferência de Consenso de 1992⁸;
- b. Pressão arterial sistólica <90 mmHg;
- c. Pressão arterial média <70 mmHg, ou

- d. Queda da pressão arterial sistólica >40 mmHg no adulto ou <2 desvios padrão abaixo do normal.

Contudo, há pessoas com pressão arterial baixa e boa perfusão de órgãos e outras pessoas que por estes critérios não teriam hipotensão mas que manifestam sinais de hipoperfusão. Ou seja, para se saber se a pressão arterial é adequada é necessário confrontar valor da pressão arterial com a avaliação clínica nomeadamente:

1. O nível e qualidade da consciência;
2. O débito urinário e sua evolução;
3. As manifestações cutâneas (pele marmórea, temperatura distal e TPC);
4. A evolução da lactacidemia.

A lactacidemia elevada significa disóxia celular e define por si só um estado de choque. Nos doentes com boa reserva fisiológica pode haver lactato elevado (disóxia celular com compromisso na utilização de O₂) sem outros indicadores de falência circulatória presentes. São as formas “escondidas” (crípticas) de choque séptico. Noutros casos o doente pode estar em choque e não ter lactato elevado - situação em que predomina a vasoplegia, que provoca alto débito cardíaco, ainda sem manifestações marcadas de disóxia celular.

A conjugação do valor da pressão arterial com a lactacidemia permite reconhecer doentes com a gravidade e prognósticos diferentes, havendo autores,^{10,11} que sistematizam esta associação nos seguintes termos:

1. **Choque críptico** – não há hipotensão mas o lactato já é ≥ 4 mmol/L;
2. **Choque séptico** – hipotensão induzida pela sépsis e que persiste apesar da reposição adequada de fluidos e que se pode apresentar como:
 - 2.1. **Choque vasoplégico** – hipotensão refratária ao volume com lactato sérico normal;
 - 2.2. **Choque com disóxia tecidual** – hipotensão refratária ao volume com lactacidemia elevada.

O lactato elevado ou a subir deve ser entendido como marcador precoce de perturbação do consumo de O₂ (VO₂). Quando presente é mais importante como marcador de gravidade do que o valor isolado da pressão arterial sistémica.⁹

As recomendações SSC de 2012 estabelecem que a hiperlactacidemia é critério de gravidade a exigir intervenção imediata, mesmo quando não é acompanhada de hipotensão¹ e estabelecem a normalização do lactato sérico como objetivo do tratamento da disfunção cardiocirculatória na sépsis grave. Phil Dellinger, na reflexão sobre as alterações antecipáveis para as próximas recomendações SSC, reforça a noção de que a normalização do lactato é o objetivo a perseguir no tratamento do choque quando este cursa com hiperlactacidemia.^{1,9}

Estudos recentes,^{10,11,13} sobre a mortalidade no choque críptico e no vasoplégico mostraram mortalidade semelhante ou maior no choque críptico apesar da ausência de hipotensão.

Quando as duas perturbações estão presentes: disóxia tecidual + hipotensão (choque com disóxia) a mortalidade pode atingir 50%.

As estratégias de prevenção e correção da disfunção cardiocirculatória devem assentar sempre na otimização do fornecimento / entrega de O₂ (DO₂), condição *sine qua non* para a otimizar utilização/consumo de O₂ (VO₂). Na clínica podemos utilizar o lactato sérico como reflexo do VO₂ porque se relaciona com a produção eficiente de ATP (energia) a nível mitocondrial.

O DO₂ é o produto do DC (débito cardíaco) pelo CAO₂ (conteúdo

Tabela 2: Resultados de 3 ensaios recentes avaliando a estratégia EGDT

Estudo	Centros	Nº doentes	Grupos	Resultados
ARISE (36)	51 (principalmente AUS e NZ)	1600	<i>Standard of care vs EGDT</i>	EGDT não reduziu mortalidade aos 90 dias
ProCESS (37)	13 (EUA)	1341	<i>Standard of care vs EGDT vs EGDT simplificado</i>	Ressuscitação baseada em EGDT não melhorou o prognóstico a 1 ano
ProMISe (38)	56 (RU)	1260	<i>Standard of care vs EGDT</i>	Manejo hemodinâmico através de EGDT não melhorou o <i>outcome</i>

AUS – Austrália; EUA – Estados Unidos da América; EGDT – *early goal-directed therapy*; NZ – Nova Zelândia; RU – Reino Unido

arterial de O₂). Por sua vez o DC resulta do produto do volume sistólico (resultante do preenchimento telediastólico, inotropismo e pós carga) pela frequência cardíaca. Em contexto de SIRS / sépsis o preenchimento vascular é determinante na definição do volume telediastólico. Segundo a Lei de Starling quanto maior for o estiramento das fibras do miocárdio (desde que o miocárdio seja capaz de responder ao estiramento) maior é a força de contração do miocárdio. A conjugação desses dois fatores gera o volume sistólico. (Fig. 2) Na prática clínica a avaliação do estado de preenchimento vascular é um problema central e a melhor forma de avaliar a necessidade de volume é testar a resposta do sistema cardio-vascular à perfusão rápida de fluidos (Fig. 2), que é aquilo a que se chama teste ao preenchimento *out fluid challenge*. A estratégia *fluid challenge*, se corretamente executada, tem cinco passos¹⁴:

1. Escolher o fluido.
2. Definir o volume adequado à condição do doente estado do coração e sinais de sobrecarga.
3. Definir a velocidade de perfusão (<30 min com monitorização contínua e sem outras intervenções simultâneas).
4. Estabelecer objetivos a atingir (PAM>65 mmHg, melhoria da perfusão de órgãos nobres).
5. Estabelecer critérios de segurança (sinais de sobrecarga de volume e/ou de preenchimento vascular adequado).

PREENCHIMENTO VASCULAR NA SÉPSIS

A interpretação da resposta à reposição de volume é mais fiável quando se utilizam variáveis dinâmicas do que estáticas e a monitorização deve incluir o tempo pré, per e pós intervenção, para que seja possível avaliar a resposta e medir os resultados. Na prática clínica há dois métodos úteis para antecipar a necessidade de preenchimento vascular:

1. Verificar o que se passa se o doente sentado no leito com o tronco a 45° for colocado com o tronco a 0° e em simultâneo fazer a elevação passiva dos membros inferiores (equivalente a um *fluid challenge* por autotransusão de cerca de 300 mL de sangue);
2. Verificar como se comporta o diâmetro da veia cava inferior >10-15% (medido por ecografia) nas duas fases do ciclo respiratório.

Atingida a estabilidade hemodinâmica, a questão seguinte é a de saber qual o volume necessário para a manter, sem risco de sobrecarga e edemas excessivos. O equilíbrio entre a necessidade de volume na fase de instabilidade circulatória e o controlo do excesso de volume perfundido deve assentar no conceito de que a perfusão inicial deve ser rápida e generosa, mas logo que seja atinja

a estabilidade hemodinâmica a administração de fluidos deve ser controlada¹⁴ com particular atenção ao risco de edema pulmonar ou cerebral. Numa subanálise de doentes incluídos no ensaio VASST,¹⁵ verificou-se que nos doentes em choque séptico, quanto mais positivo era o balanço hídrico, quer precoce quer acumulado nos primeiros quatro dias, maior a mortalidade.¹⁶

Fluidos na sépsis

Na sépsis grave a permeabilidade capilar aumentada é uma manifestação fisiopatológica constante^{17,18} e por isso o edema é habitual, mas se for excessivo aumenta a pressão sobre tecidos e capilares deteriorando a circulação distal e dificultando a difusão do capilar até à célula. A outra consequência das alterações do endotélio provocadas pelos mediadores da sépsis é a destruição da malha de glicoproteínas e peptidoglicanos que forra a parede endotelial e constitui o glicocálix. Essa destruição provoca perda de seletividade nas trocas de fluidos^{17,18} com aumento da permeabilidade capilar e alteração profunda da eficácia volémica dos colóides.

O estudo SAFE,¹⁹ permitiu demonstrar que na sépsis a albumina a 4% não foi superior ao cloreto de sódio a 0,9% na estabilização hemodinâmica de doentes em cuidados intensivos. Para obter o mesmo efeito hemodinâmico só foi necessário perfundir mais 40% de volume de cristalóide de que colóide. Contudo, nesse estudo, nos doentes com traumatismo crânio-encefálico (TCE) a utilização de albumina a 4% aumentou significativamente a mortalidade,²⁰ mas nos doentes com sépsis grave a mortalidade foi menor.²¹ Com base nestes dados admitiu-se que a albumina pudesse ter propriedades não volémicas vantajosas na sépsis.²²

O ensaio ALBIOS,²³ comparou a suplementação com albumina até >3g/dL versus só cristalóides, em doentes com sépsis grave. Essa estratégia confirmou que a utilização de albumina é segura, mas não modificou o prognóstico quer aos 28 quer aos 90 dias.

Concomitantemente a literatura^{24,25} alerta para o perigo da utilização de amidos na sépsis porque se associam a aumento da mortalidade e morbidade em comparação com o lactato de Ringer e que esse efeito é tanto maior quanto maior a quantidade de amidos perfundida sem que daí advenha vantagem hemodinâmica.

A situação tornou-se tão preocupante que em 2012 a European Society of Intensive Care Medicine publicou um consenso no qual recomenda que²⁶:

1. Não se utilizem amidos (*hydroxyethyl starch* – HES) com peso molecular 200kDa e/ou razão de substituição molar 0,4 nos doentes com sépsis grave;
2. Não se usem amidos 6% HES 130/0,4 ou gelatinas fora de ensaios clínicos nos doentes com sépsis grave;

3. Não se utilizem colóides nos doentes com TCE;
4. Não se utilizem gelatinas nem HES em dadores de órgãos;
5. Não se utilizem soluções hiperoncóticas na estabilização hemodinâmica.

Aceita-se hoje que não havendo vantagem hemodinâmica na utilização de colóides sintéticos em doentes com sépsis grave e havendo risco acrescido de mortalidade e morbidade, nestes doentes os fluidos preferenciais na estabilização hemodinâmica são os cristalóides isotónicos.

Não há recomendações formais sobre qual o cristalóide preferencial.²⁶ No entanto, dados recentes demonstram que o cloreto de sódio a 0,9% em grande volume se associa a acidose metabólica hiperclorémica,²⁷ insuficiência renal²⁸ e aumento de mortalidade que se relaciona com a quantidade de cloro administrado,²⁹ quando comparado com a utilização de cristalóides equilibrados e tamponados. Por outro lado, uma análise retrospectiva em doentes não cirúrgicos internados em UCI sob vasopressores, sugere que o uso de cristalóides equilibrados na sépsis grave melhora o prognóstico, vantagem tanto maior quanto maior a percentagem relativa de cristalóides equilibrados perfundidos.²⁹ Nem todos os estudos confirmam estes resultados^{30,31} e no estado atual do conhecimento não é possível afirmar qual a melhor opção, mas é possível identificar os riscos e perigos atrás referidos.

Hemoglobina no choque séptico

De entre as componentes do volume intravascular a hemoglobina tem um papel central no transporte de O₂. Desde 1999 que se sabe que nos doentes críticos o limiar transfusional de 7 g/dL de Hb não acarreta pior prognóstico que um limiar de 9 g/dL.³² Recentemente, Holst *et al* demonstraram que também em contexto de choque séptico é suficiente manter a Hb 7-9 g/dL, com redução de custos e riscos,³³ reforçando o estabelecido nas recomendações SSC 2012, onde se advoga um limiar transfusional de 7 g/dL.

Avaliação cardíaca por ecografia

A generalização da utilização de ecografia na avaliação, diagnóstico e monitorização do estado cardíaco e circulatório é promissora e de aplicação prática na atividade clínica corrente. Michael

Pinsky sugere que, neste contexto, a função de bomba do coração deve ser avaliada em três dimensões³⁴:

1. Saber se o miocárdio esquerdo suporta a pré-carga, fazendo a auscultação pulmonar e a monitorização de sinais de dificuldade respiratória (reconhecimento precoce do edema pulmonar);
2. Ver como varia a contractilidade do miocárdio com a variação do volume sistémico – ecocardiografia;
3. Como se comporta o fluxo de saída do ventrículo esquerdo – ecocardiografia com doppler.

No contexto da sépsis as pressões de preenchimento ventricular não são elevadas como as que se verificam na cardiomiopatia clássica, porque a) a *compliance* do ventrículo esquerdo está aumentada e b) associa-se frequentemente a disfunção do ventrículo direito.

Vieillard Baron sustenta com base na avaliação ecocardiográfica seriada, que na sépsis grave a depressão da contractilidade do miocárdio é constante.³⁵ A ecocardiografia permite avaliar a contractilidade intrínseca do miocárdio e inferir o grau de vasoplegia porque, nesta situação, a contração do miocárdio é dependente da vasodilatação/pós-carga, o que provoca estados de alto débito. A cardiomiopatia da sépsis é reversível, nos sobreviventes, mas os estados hipercinéticos que não respondem ao tratamento estão associados a vasoplegia profunda e correlacionam-se com mortalidade elevada.³⁵

Saturação venosa central de O₂ (SvcO₂) e extração periférica de O₂ (EO₂)

A SvcO₂ mede a saturação de oxigénio no sangue que volta ao coração direito (venoso central) depois da passagem pelos capilares sistémicos. A quantidade de O₂ extraído é medida pela fração de extração de O₂ (EO₂). Se o DO₂ for baixo e/ou a EO₂ for elevada a SvcO₂ baixa (<65%) indicando que é necessário aumentar o fornecimento de O₂.

Nas fases iniciais da abordagem do doente séptico é frequente encontrar SvcO₂ baixas ou muito baixas a traduzir aumento da extração periférica de O₂ e/ou fornecimento de O₂ insuficiente. Por este motivo a estabilização hemodinâmica e a otimização da DO₂ são prioridades

Tabela 3: Monitorizar/Reavaliar com 2O + 2C

<p>1</p> <ul style="list-style-type: none"> • Como está a Oxigenação • SpO₂, SaO₂, PaO₂ • Frequência respiratória • PaO₂ / FiO₂ Uso dos músculos acessórios <p>3</p> <ul style="list-style-type: none"> • Como estão os Órgãos • Nível da consciência • Pele marmórea e extremidades • Diurese 	<p>2</p> <ul style="list-style-type: none"> • Como está a Circulação • PA • ECG • Pulso • PVC / diâmetro da cava por eco • TPC (tempo de preenchimento capilar) <p>4</p> <ul style="list-style-type: none"> • Como está a Célula • Lactato sérico • pH e BE • SvcO₂
---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

ECG – electrocardiograma; BE – base excesso; FiO₂ – fracção de O₂ no ar inspirado; PA – pressão arterial sistémica; PaO₂ – pressão parcial de O₂ no sangue arterial; SaO₂ – saturação arterial de O₂; SpO₂ – saturação periférica de O₂; SvcO₂ – saturação de O₂ no sangue venoso central.

4ª PG em MDC 2015 - 16 - princípios de abordagem do doente crítico



Figura 1: Há 3 intervenções que comprovadamente salvam vidas na sépsis grave

absolutas. A monitorização deve ser centrada no comportamento do lactato porque reflete o consumo de O_2 e quando elevado é indicador de disóxia celular. Se a $Svc O_2$ estiver disponível é igualmente útil porque reflete a extração periférica de O_2 .³⁶ Quando à $SvcO_2$ baixa se associa hiperlactacidemia, o prognóstico é ainda pior.³⁷

Importa contudo salientar que a cateterização venosa central (CVC) não é condição *sine qua non* para se iniciar o tratamento da sépsis grave (como se infere da literatura atual),³⁸ e se demonstrou nos ensaios ARISE,³⁹ ProCESS⁴⁰ e ProMISE⁴¹ em doentes com choque séptico, o que altera a proposta feita em 2001 por Emanuel Rivers⁴² quando definiu a estratégia “*early goal-directed therapy* (EGDT)” para a sépsis grave. Contudo, se há mais do que uma perfusão em curso (fluidos, aminas, insulina, potássio, etc.) é boa prática colocar CVC porque alguns destes medicamentos devem ser administrados por veia central, nomeadamente aminas vasopressoras, e para minimizar o risco de incompatibilidades mas se o tratamento for atrasado por causa da colocação de cateter central isso aumenta a mortalidade e constitui má prática. Desde que se tenha um cateter em posição central há uma oportunidade adicional de recolher mais informação.

Pressão arterial sistêmica e vasopressores

A perfusão de cada órgão depende da respetiva pressão de perfusão (diferença entre a pressão arterial média e a pressão intrínseca do órgão). Para estudar esta questão, o ensaio SEPSISPAM comparou dois alvos de pressão arterial média (80-85 mmHg vs 65-70 mmHg) em doentes com choque séptico.⁴³ Não se encontraram diferenças na mortalidade, mas houve maior necessidade de substituição renal nos doentes hipertensos no grupo randomizado para o alvo tensional 65-70 mmHg e maior incidência de fibrilhação auricular no grupo que fez mais vasopressores. Deste modo, a recomendação da SSC que define como alvo na reanimação inicial uma PAM >65-70 mmHg mantém-se válida, exceto em doentes previamente hipertensos.

Relativamente ao suporte vasopressor não há novos ensaios. Por isso as recomendações da SSC 2012 (1ª opção noradrenalina ou adrenalina, 2ª opção dopamina,¹ com precauções em caso de doença isquémica e taquicardia) mantêm-se válidas.

O objetivo da otimização da DO_2 é recuperar o mais rapidamente possível a pressão arterial e a oxigenação dos tecidos. Se esse objetivo é atrasado por prolongamento excessivo do tempo dedicado apenas à perfusão de fluidos sem normalização da pressão arterial e da oximetria o doente fica tempo a mais em sofrimento celular. Há evidência de que na prática clínica há atrasos no início dos vasopressores em doentes em que a resposta ao *fluid challenge* não é suficiente.⁴⁴ Esta prática é prejudicial porque contribui para a sobrecarga de volume injustificada sem assegurar o objetivo prioritário. No CATSS concluiu-se que atrasos >14h no início do suporte vasopressor estava associado a um modesto aumento da mortalidade em doentes com choque séptico.⁴⁴

Corticoides na sépsis

A utilização dos corticoides no choque séptico é um assunto controverso há décadas. Recentemente foram publicados dois grandes estudos retrospectivos que mostraram, mais uma vez, que a terapêutica adjuvante com hidrocortisona no choque séptico não teve qualquer impacto na mortalidade, na evolução do choque ou mesmo no desmame das aminas.^{45,46}

O CONTROLO DA CAUSA PRECIPITANTE

O controlo da causa é a terceira intervenção que salva vidas na sépsis. O tratamento antimicrobiano adequado e atempado é o pilar desta estratégia, como demonstraram Kumar *et al* em doentes com choque séptico, onde verificaram forte relação entre o tempo de início da antibioterapia e o prognóstico.⁴⁷ Nesse estudo de Kumar *et al*, só 50% dos doentes tinha recebido antibióticos 6 horas após o reconhecimento da hipotensão. Nesta série a mortalidade aumentou 7,6% por cada hora de atraso no início da antibioterapia.

A análise retrospectiva da base de dados da SSC mostrou que o impacto da terapêutica antibiótica empírica na mortalidade existe não só no choque séptico, como na sépsis grave, começa logo na 1ª hora após o diagnóstico e a mortalidade aumenta de forma linear por cada hora de atraso na administração do antibiótico.⁴⁸ Estes resultados reforçam ainda mais a importância do reconhecimento precoce que deve incluir a estratificação da gravidade e ser seguido de administração imediata de antibióticos nos doentes com sépsis grave e choque séptico.

Kumar propôs uma interpretação conceptual, da fisiopatologia da sépsis segundo a qual o desencadear da resposta inflamatória sistémica e a gravidade da disfunção orgânica, são proporcionais à carga microbiana.⁴⁹ Neste entendimento Kumar sustenta a existência de um limiar a partir do qual a capacidade para manter o equilíbrio dos mecanismos de compensação se esgota, precipitando disfunção de órgão e risco de choque séptico. Assim, apesar dos processos de relação do organismo com os micróbios serem idênticos, as manifestações e a gravidade das repercussões sistémicas são diferentes nos casos em que o tratamento antimicrobiano é eficaz e precoce, porque nestes casos o controlo da infeção reduz / controla o crescimento da “carga microbiana” e minimiza / trava a expressão sistémica da sépsis.

COMO INTERPRETAR O CONCEITO *EARLY GOAL-DIRECTED THERAPY* (EGDT) À LUZ DOS RECENTES ENSAIOS?

O conceito de tratamento precoce da sépsis orientado por objetivos terapêuticos, isto é a EGDT, foi, no nosso entendimento, um dos maiores avanços no tratamento da sépsis grave desde a descoberta dos antimicrobianos, porque trouxe quatro contributos determinantes:

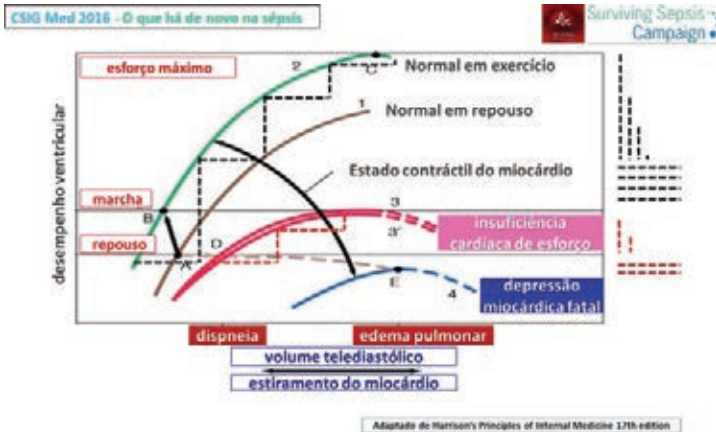


Figura 2: Fisiopatologia do fluid challenge

Adaptado de Harrison's Principles of Internal Medicine 17th edition

1. Conseguiu a maior redução da mortalidade absoluta de todos os ensaios feitos até hoje com um grupo de intervenções realizadas nas primeiras 6 horas.
1. Confirmou a necessidade de reconhecimento precoce com estratificação de gravidade e tratamento imediato.
2. Estabeleceu a importância de otimizar a DO_2 utilizando o lactato e a $SvcO_2$ como referência para monitorar a evolução.
3. Realçou a necessidade de definir objetivos para o tratamento e a necessidade de otimizar a organização institucional como condição necessária à implementação de percursos clínicos para o tratamento da sépsis.

Contudo, o ensaio de Rivers esteve desde sempre envolto em controvérsia, por incluir um só centro, por a amostra ser relativamente pequena e por a mortalidade no grupo controlo (46,5%) ser elevada. Não foi estudado o impacto de cada uma das medidas do algoritmo na mortalidade, mas apenas o seu conjunto. E invocaram-se conflitos de interesse não declarados relativamente ao equipamento de monitorização contínua da $SvcO_2$. Estes factos levaram a que, mais de 10 anos depois, 3 grupos diferentes avaliassem em ensaios multicêntricos³⁹⁻⁴¹ e com amostras maiores, o algoritmo EGDT *versus* o *standard of care* que é hoje em dia muito diferente do *standard of care* usado no ensaio original de Rivers.⁴²

As conclusões desses 3 ensaios, ARISE,³⁸ ProCESS³⁹ e ProMISe,⁴⁰ foram coincidentes (Tabela 2): hoje em dia, a utilização do protocolo estrito EGDT proposto por Rivers, não tem impacto na mortalidade precoce e tardia, face ao atual *standard of care*.

Como interpretar estes resultados? O conceito do EGDT teve implicações na prática clínica corrente, ou seja, no que hoje se define como no *standard of care*, em todo o mundo, de forma mais ou menos marcada. A evolução do conhecimento demonstrou que nem todas as medidas do protocolo EGDT original tinham de ser seguidos como foram apresentadas em 2001.⁴² No entanto, a importância do tratamento precoce e da implementação conjunta das medidas (*bundles*) revistas neste artigo é hoje uma noção bem consolidada,^{1,13,49} mas a sua implementação prática exige:

1. Motivação e envolvimento e dos profissionais.
2. Atualização de conhecimento de acordo com o estado da arte.
3. Ajuste do funcionamento da organização às condições necessárias à sua implementação.⁵⁰

A mensagem central desta evolução atribui à clínica e à monitorização contínua e por objetivos um papel determinante, o que fez com que Paul Marik, reconhece-se que “*Lessis more*”: *thenewparadigm in criticalcare* - “... We now realize that our goal as intensivists is too be supportive and allow the body to heal itself while at the same time limiting the harm we cause with our arsenal of therapeutic and diagnostic weapons ...”.⁵¹ A contrapartida desta menor invasividade e agressividade é o aumento da importância da monitorização clínica mais próxima do doente e executada com critérios iguais por todos os profissionais envolvidos. A nossa proposta é que a definição de objetivos de tratamento e de monitorização assente na estratégia: 2O+2C como a que se propõe na Tabela 3.⁵²

PRECISAMOS DE UMA NOVA DEFINIÇÃO DE SÉPSIS?⁵³

A 23 de fevereiro de 2016 foi publicada uma nova definição de sépsis apresentada sob o título de Sepsis 3, na qual se sustenta que:

- Sépsis é agora definida como disfunção de órgãos por desregulação da resposta do organismo à infeção. Com esta definição elimina-se o conceito de SIRS e reforça-se fortemente a noção de resposta dita “... não homeostática do organismo...”.
- O elemento chave da disfunção de órgãos induzida pela sépsis é definida pela existência de uma alteração aguda que pontue ≥ 2 pontos no SOFA score em resposta a uma infeção, o que reflete uma mortalidade global de cerca de 10%. Neste entendimento elimina-se a definição atual de sépsis grave e releva-se o conceito de infeção não complicada.
- Cria-se o conceito de ‘qSOFA’ para referir *quick* SOFA, indicador constituído por “... hipotensão (pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg), alterações do estado mental e taquipneia (frequência respiratória $> 22/\text{min}$) ...”. Segundo os autores do “Sépsis 3” a presença de 2 destes três critérios em doentes com suspeita de sépsis fora da UCI são “... é fortemente preditivo de evolução desfavorável ...”. De notar que dos três critérios propostos para definir o *quick* SOFA dois não estão incluídos no SOFA (alterações do estado mental e frequência respiratória).
- O Sépsis 3 define choque séptico como um subgrupo da sépsis com alterações circulatórias e metabólicas / celulares suficientemente profundas para aumentar substancialmente a mortalidade. Diz-se que há choque séptico quando são necessário vasopressores para manter PAM ≥ 65 mmHg e aumento do nível de lactato para > 2 mmol/L, apesar da perfusão adequada de fluidos.

A publicação deste novo conceito, denominado Sepsis 3, ocorreu já depois de concluído o presente texto. Os autores consideram que algumas das mudanças conceptuais da definição e estratificação da sepsis são polémicas e pouco consensuais do ponto de vista clínico e investigacional, pelo que submeterão à apreciação do editor um texto /comentário sobre este assunto no próximo número da RPMI

NOTA ADICIONAL

Depois de concluída a redação do presente texto foi publicada na JAMA.⁵⁴ uma nova definição de sépsis intitulada Sépsis 3, que merece dos autores diversos reparos e não põe em causas as posições defendidas neste texto. Os autores comprometem-se a submeter ao editor da RPMI um texto comentando as propostas Sépsis 3

Conclusão

O conceito de EGDT influenciou de forma determinante a prática clínica na sépsis grave em todo o mundo. Os resultados exigem que as boas práticas sejam disseminadas por todos os locais que reconhecem e tratam doentes com sépsis. A eficácia do processo depende do empenho e motivação de todos os envolvidos com particular ênfase para médicos e enfermeiros, mas exige ajustes das organizações que no nosso entendimento deve ser centrado em quatro intervenções:

1. Reconhecimento precoce da sépsis (onde quer que haja doentes), que inclui estratificação da gravidade.
2. Prevenção da disfunção e suporte dos órgãos em falência que se deve alicerçar na otimização hemodinâmica (DO_2) por ser condição necessária para preservar a vida enquanto se controla a causa.
3. Tratamento precoce e adequado da causa, que inclui sempre antibioterapia ajustada ao foco e sempre que indicado intervenção cirúrgica/percutânea para controlo do foco.
4. Definição clara dos objetivos do tratamento, o que exige acompanhamento contínuo que se pode sistematizar em "2O+2C", monitorizando as respostas a quatro perguntas:
 - Como está a Oxigenação,
 - Como está a Circulação,
 - Como estão os Órgãos nobres e
 - Como está a Célula. ■

Proteção de Seres Humanos e Animais: Os autores declaram que não foram realizadas experiências em seres humanos ou animais.

Direito à Privacidade e Consentimento Informado: Os autores declaram que nenhum dado que permita a identificação do doente aparece neste artigo.

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

*Correspondência: António Carneiro - amhcarneiro@gmail.com
Departamento de Medicina, UCI e Urgência - Hospital Luz Arrábida - Vila Nova de Gaia - Portugal*

Recebido: 22-12-2015

Aceite: 06-03-2016

Referências

1. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013; 39: 165-228.
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. International Sepsis Definitions C. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Intensive Care Med.* 2003; 29: 530-38.
3. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA.* 1995; 273: 117-23.
4. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1629-38.
5. Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, Galbois A, Baudel JL, Lemant J, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 801-7.
6. Coudroy R, Jamet A, Frat J-P, Veinstein A, Chatellier D, Goudet V, Cabasson S, Thille AW, Robert R. Incidence and impact of skin mottling over the knee and its duration on outcome in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2015; 41:452-59.
7. Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, Pichereau C, Alves M, Bertinchamp R, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 958-64.
8. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, 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; 101: 1644-55.
9. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 1795-15.
10. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, Heffner AC, Kline JA, Jones AE, et al. Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock. *Resuscitation.* 2011; 82: 1289-93.
11. Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Machado FR, Noritomi DT, et al. Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock. *Rev Bras Terap Intensiva.* 2013; 25: 270-8.
12. Dellinger RP. The Surviving Sepsis Campaign: Where have we been and where are we going? *Cleve Clin J Med.* 2015; 82: 237-44.
13. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2010; 36: 222-31.
14. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med.* 2006;34:1333-7.
15. Hoste EA, Maitland K, Brudney CS, Mehta R, Vincent JL, Yates D, et al. Four phases of intravenous fluid therapy: a conceptual model. *Br J Anaesth.* 2014; 113: 740-47.
16. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011; 39: 259-65.
17. Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 2013; 369: 1243-51.
18. Woodcock TE, Woodcock TM. Revised Starling equation and the glycolyx model of transvascular fluid exchange: an improved paradigm for prescribing intravenous fluid therapy. *Br J Anaesth.* 2012; 108: 384-94.
19. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R, Investigators SS. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004; 350: 2247-56.
20. SAFE Study Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group; Australian Red Cross Blood Service; George Institute for International Health, Myburgh J, et al.. Saline or albumin for fluid resuscitation in patients with traumatic brain injury. *N Engl J Med.* 2007; 357: 874-84.

21. Investigators SS, Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, McArthur C, Myburgh J, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2011; 37: 86-96.
22. Das UN. Albumin infusion for the critically ill--is it beneficial and, if so, why and how? *Crit Care.* 2015; 19: 156.
23. Caironi P, Tognoni G, Masson S, Fumagalli R, Pesenti A, Romero M, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1412-21.
24. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008; 358: 125-39.
25. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Aneman A, Madsen KR, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012; 367: 124-34.
26. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, Jaeschke R, Schortgen F, Johan Groeneveld AB, et al. European Society of Intensive Care M. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 2012; 38: 368-83.
27. Raghunathan K, Murray PT, Beattie WS, Lobo DN, Myburgh J, Sladen R, et al. Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus. *Br J Anaesth.* 2014; 113: 772-83.
28. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA.* 2012; 308: 1566-72.
29. Shaw AD, Raghunathan K, Peyerl FW, Munson SH, Paluszkiwicz SM, Schermer CR. Association between intravenous chloride load during resuscitation and in-hospital mortality among patients with SIRS. *Intensive Care Med.* 2014; 40: 1897-905.
30. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Sturmer T, Brookhart A, Stefan MS, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis. *Crit Care Med.* 2014; 42: 1585-91.
31. Shaw AD, Schermer CR, Lobo DN, Munson SH, Khangulov V, Hayashida DK, et al. Kellum Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care.* 2015; 19:334
32. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999; 340: 409-17.
33. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, Wernerman J, Guttormsen AB, Karlsson S, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1381-91.
34. Pinsky MR. Understanding preload reserve using functional hemodynamic monitoring. *Intensive Care Med.* 2015; 41: 1480-2.
35. Vieillard-Baron A. Septic cardiomyopathy. *Ann Intensive Care.* 2011; 1: 6.
36. Boulain T, Garot D, Vignon P, Lascarrou JB, Desachy A, Botoc V, et al. Prevalence of low central venous oxygen saturation in the first hours of intensive care unit admission and associated mortality in septic shock patients: a prospective multicentre study. *Crit Care.* 2014; 18: 609.
37. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA, Emergency Medicine Shock Research Network I. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA.* 2010; 303: 739-46.
38. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven maids. *Chest.* 2008; 134: 172-78.
39. Investigators A, Group ACT, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 371: 1496-506.
40. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1683-93.
41. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1301-11.
42. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345: 1368-77.
43. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, Grelon F, Megarbane B, Anguel N, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2014; 370: 1583-93.
44. Beck V, Chateau D, Bryson GL, Pisipati A, Zanotti S, Parrillo JE, et al. Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care.* 2014; 18: R97.
45. Funk D, Doucette S, Pisipati A, Dodek P, Marshall JC, Kumar A. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research G. Low-dose corticosteroid treatment in septic shock: a propensity-matching study. *Crit Care Med.* 2014; 42: 2333-41.
46. Povoas P, Salluh JI, Martinez ML, Guillaumat-Prats R, Gallup D, Al-Khalidi HR, et al. Clinical impact of stress dose steroids in patients with septic shock: insights from the PROWESS-Shock trial. *Crit Care.* 2015; 19: 193.
47. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, 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: 1589-96.
48. Ferrer R, Martin-Loeches I, Phillips G, Osborn TM, Townsend S, Dellinger RP. Empiric antibiotic treatment reduces mortality in severe sepsis and septic shock from the first hour: results from a guideline-based performance improvement program. *Crit Care Med.* 2014; 42: 1749-55.
49. Kumar A. An alternate pathophysiologic paradigm of sepsis and septic shock: implications for optimizing antimicrobial therapy. *Virulence.* 2014; 5: 80-97.
50. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Crit Care Med.* 2015; 43: 3-12.
51. Marik P. "Less Is More": The New Paradigm in Critical Care. In: Marik P, editor. *Evidence-Based Critical Care.* 3rd ed. Berlin: Springer; 2015. p. 7-12.
52. Carneiro AH, Neutel E. *Manual do Curso de Evidência na Emergência - MCEE 2011.* Porto; MCEE; 2011.
53. Shankar-Hari M, Deutschman CS, Singer M. Do we need a new definition of sepsis? *Intensive Care Med.* 2015; 41: 909-11.
54. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315801-10.