UNIVERSIDADE DE SOROCABA
PRÓ-REITORIA ACADÊMICA

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIAS FARMACÊUTICAS

José Victor de Miranda Pedroso

TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA VERSUS TERAPIA ANTIMICROBIANA DIRIGIDA POR HEMOCULTURA EM SEPSE NA UTI

Sorocaba / SP
2014

José Victor de Miranda Pedroso

TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA VERSUS TERAPIA ANTIMICROBIANA DIRIGIDA POR HEMOCULTURA EM SEPSE NA UTI

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas.

Orientadora: Profª Drª Luciane Cruz Lopes

Sorocaba / SP
2013

Pedroso, José Victor de Miranda
P415a Terapia antimicrobiana empírica versus terapia antimicrobiana dirigida por hemocultura em sepse na UTI / José Victor de Miranda Pedroso. – 2014.
129 f. : il.

Orientadora: Profª. Drª. Luciane Cruz Lopes
Dissertação (Mestrado em Ciências Farmacêuticas) – Universidade de Sorocaba, Sorocaba, SP, 2014.

1. Septicemia - Tratamento. 2. Antibiótico – Uso terapêutico. 3. Agentes antibacterianos. 4. Unidade de tratamento intensivo. I. Lopes, Luciane Cruz, orient. II. Universidade de Sorocaba. III. Título.

José Victor de Miranda Pedroso

TERAPIA ANTIMICROBIANA EMPÍRICA VERSUS TERAPIA ANTIMICROBIANA DIRIGIDA POR HEMOCULTURA EM SEPSE NA UTI

Dissertação apresentada à Banca Examinadora do Programa de Pós-Graduação em Ciências Farmacêuticas da Universidade de Sorocaba, como exigência parcial para obtenção do título de Mestre em Ciências Farmacêuticas

Aprovado em 31/07/2014

BANCA EXAMINADORA:

Ass.:_____
Pres.: Profª. Dra. Luciane Cruz Lopes
Universidade de Sorocaba

Ass.:_____
1º Exam.: Prof. Dr. Fernando de Sá Del Fiol
Universidade de Sorocaba

Ass.:_____
2º Exam.: Profª. Dra. Marcela Pellegrini Peçanha
Universidade de Sorocaba

Dedico este trabalho a todos os pacientes aos quais algum bem possa trazer.

AGRADECIMENTOS

Agradeço a Deus por ter permitido que meus pais me gerassem com o intuito de realizar algum sonho por eles idealizado.

Agradeço a meus pais pelos sabidos e não sabidos sacrifícios materiais e não materiais para que eu concretizasse seus sonhos.

Agradeço aqueles que nesta vida permitiram que eu exercesse minha profissão tentando ajudá-los.

Agradeço aos médicos e enfermagem da UTI Adulto que incessantemente cuidam daqueles que nos momentos mais difíceis de suas vidas necessitam de assistência.

Agradeço aos funcionários administrativos que disponibilizaram informações para criar este trabalho.

Agradeço a todos que nestes três anos colaboraram conosco ativa ou passivamente, fornecendo subsídios para aprimorar meus conhecimentos e revertê-los em prol dos pacientes.

Agradeço a todos os que tiveram paciência comigo nos momentos de dificuldades, privações e cansaço. Compreendo aqueles que não a tiveram.

Agradeço à Uniso pela confiança e oportunidade de poder crescer profissionalmente.

Agradeço aos médicos infectologistas Celso Nakagawa e Eduardo Leite Croco pela elucidativa colaboração durante este trabalho.

Agradeço em especial minha orientadora Profª Drª Luciane Cruz Lopes e sua equipe de colaboradores principalmente nas pessoas da Srtª Mayara da Costa Camargo e Srtª Camila Schultz Cordeiro, que não aceitaram limitações e percalços para participar desta criação.

Se você quer transformar o mundo, experimente primeiro promover o seu aperfeiçoamento pessoal e realizar inovações no seu próprio interior. **Dalai Lama**

RESUMO

Antibioticoterapia empírica de amplo espectro antimicrobiano para tratar sepse, sepse grave e choque séptico, quando adequada, reduz mortalidade; no entanto, existe risco de que esse tratamento possa expor os pacientes à utilização excessiva de antibióticos. Antibioticoterapia guiada por hemocultura tem sido proposta como estratégia para reduzir o risco dessa exposição, entretanto dados sobre desfechos de mortalidade são incertos. Este estudo tem como objetivo comparar a efetividade da antibioticoterapia empírica versus antibioticoterapia dirigida por hemocultura em pacientes adultos com diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico causado por qualquer microrganismo sobre mortalidade, tempo de hospitalização e resistência bacteriana. Trata-se de um estudo de coorte prospectiva, realizada em único centro, no Brasil, durante o ano de 2013. Foram analisados pacientes adultos admitidos na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), com diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico, definidos de acordo com a Surviving Sepsis Campaign, causada por qualquer microrganismo. Foram excluídos pacientes que não tiveram hemocultura positiva. O tratamento incluiu antibioticoterapia empírica (definida como a manutenção de uma antibioticoterapia inicial empírica de amplo espectro) ou antibioticoterapia dirigida por hemocultura (adequação da antibioticoterapia segundo resultado da cultura sanguínea, usando antibióticos mais específicos). Os desfechos avaliados incluíram mortalidade, resistência bacteriana, tempo de internação na unidade intensiva e tempo de internação hospitalar. Na análise comparativa entre as intervenções testadas foi utilizado o teste não paramétrico de Mann-Whitney para as variáveis quantitativas e, para as variáveis qualitativas, empregou-se o teste do qui-quadrado de Pearson. A análise foi ajustada para sexo, idade, Apache II e SOFA. De 686 pacientes internados na UTI durante o ano de 2013, 91 tiveram hemocultura positiva e foram diagnosticados com sepse, sepse grave ou choque séptico, sendo submetidos 58 (63,7%) à antibioticoterapia empírica e 33 (36,3%) à antibioticoterapia dirigida. Os pacientes apresentavam média de idade de 52,7 anos ± 18,5 predominando o sexo masculino (73,6%), raça caucasiana (79,1%), e as infecções predominantes foram por bactérias Gram positivas (80,2%). A mortalidade hospitalar geral foi de 56,9% entre pacientes submetidos à antibioticoterapia empírica versus 48,5% entre aqueles submetidos à antibioticoterapia dirigida [HR 0,44 (IC95% 0,24 –

0,82), p=0,009]. A média de internação na UTI foi de 15,2dias (dp ± 10,2) para os de antibioticoterapia empírica e de 35 dias (dp ± 1,9) para os de antibioticoterapia dirigida [HR 0,37 (IC95% 0,19 – 0,71) p=0,003]. As intervenções não diferem quanto ao risco de multirresistência. Este estudo concluiu que o uso de antibioticoterapia dirigida em pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico reduz a mortalidade geral hospitalar.

Palavras-chave: Sepse. Unidades de Terapia Intensiva. Antibacterianos.

ABSTRACT

Empirical therapy with broad-spectrum antimicrobials for treating sepsis, severe sepsis and, when appropriate, septic shock reduces mortality; however, there is a risk that this treatment may expose patients to excessive use of antibiotics. Therapy with antibiotics guided by blood culture has been proposed as a strategy to reduce the risk of this exhibition; however, data on mortality outcomes are uncertain. This study aims to determine whether therapy with antibiotics guided by blood cultures for adult patients with a diagnosis of sepsis, severe sepsis or septic shock caused by any microorganism reduces mortality and length of hospital stay. This is a prospective cohort study conducted in a single center in Brazil, during the year of 2013. Adult patients admitted to the Intensive Care Unit (ICU) with a diagnosis of sepsis, severe sepsis or septic shock were analyzed, defined according to the Surviving Sepsis Campaign, caused by any microorganism. Patients who had negative blood cultures were excluded from analysis. Treatment included empirical therapy (defined as maintenance of an initial empirical therapy with broad-spectrum antimicrobials) or therapy with antibiotics guided by blood culture (appropriateness of therapy according to the result of blood culture, using antibiotics that are more specific). The outcome measures included mortality, bacterial resistance, length of stay in ICU and hospital stay. The comparative analysis between the tested antibiotic therapies and the nonparametric Mann-Whitney test for quantitative variables were used, and for qualitative variables, we used the chi-square test. Of 686 patients admitted to the ICU during the year 2013, 91 had positive blood culture, and were diagnosed with sepsis, severe sepsis or septic shock; thus, 58 (63.7%) underwent empirical therapy and 33 (36.3%) were referred to goal-directed therapy. Mean age 52.7 years, patients were predominantly male (73.6%), white Caucasian (79.1%), and infections were predominantly caused by Gram-positive bacteria. Overall hospital mortality was 56.9% among patients undergoing empiric al versus 48.5% among those who underwent goal-directed therapy [RR 0.44 (95% CI 0.24 to 0.82), p = 0.009]. The mean ICU stay was 15.2 days for empirical therapy, and 35 days for the goal-directed therapy [RR 1.97 (95% CI 1.50 to 2.59), p = 0.001]. This study concluded that the use of goal-directed therapy in patients with sepsis, severe sepsis or septic shock reduces overall hospital mortality.

Keywords: Sepsis. Intensive Care Units. Antibacterial.

LISTA DE ILUSTRAÇÔES

Quadro 1 - Critérios para diagnóstico de SIRS 15
Quadro 2 - Sinais relevantes para diagnóstico de SIRS 15
Quadro 3 - Critérios de diagnósticos para a Sepse.....16
Quadro 4 - Critérios de diagnóstico para a Sepse Grave.....16
Figura 1 - Diagrama mostrando o fluxo de pacientes do estudo 29
Figura 2 - Sobrevida nos indivíduos com sepse, sepse grave ou choque séptico de acordo com o tempo de hospitalização geral. Sorocaba (SP), 2013. 34
Figura 3 - Sobrevida nos indivíduos com sepse, sepse grave ou choque séptico, de acordo com o tempo de hospitalização na UTI. Sorocaba (SP), 2013 35

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Distribuição das características sociodemográficas dos indivíduos com sepse, sepse grave ou choque séptico 30

Tabela 2 - Distribuição das características clínicas dos indivíduos com sepse, sepse grave ou choque séptico, segundo terapia recebida. Sorocaba (SP), 2013.....31

Tabela 3 - Distribuição da caracterização das bactérias encontradas em indivíduos com sepse, sepse grave ou choque séptico, segundo antibioticoterapia recebida. Sorocaba (SP), 2013.....31

Tabela 4 - Caracterização das bactérias multirresistentes presentes nas hemoculturas de pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico, de acordo com os antimicrobianos.....32

Tabela 5 - Número de dias de utilização de antibióticos, segundo a intervenção utilizada 33

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ACCP	-	*American College of Chest Physicians*
Anvisa	-	Agência Nacional de Vigilância Sanitária
APACHE II	-	*Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II*
ATP	-	Adenosine Tri Phosphate
BASES	-	Estudo Epidemiológico da Sepse em Unidades de Terapia Intensiva Brasileiras
CARS	-	*Compensatory Anti-inflamatory Response Syndrome*
CEP	-	Comitê de Ética em Pesquisa
CHS	-	Conjunto Hospitalar de Sorocaba
CNS	-	Conselho Nacional de Saúde
COEP	-	Comissão de Ensino e Pesquisa
CONEP	-	Comissão Nacional de Ética em Pesquisa
ESICM	-	*European Society of Intensive Care Medicine*
FCMS	-	Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde
IDSA	-	*Infectious Diseases Society of America*
IFS	-	Fórum Internacional de Sepses
IL	-	Interleucina
INR	-	*International Normalized Ratio*
PUC SP	-	Pontifícia Universidade Católica de São Paulo
RAM	-	Reações Adversas a Medicamentos
RDC	-	Resolução da Diretoria Colegiada
SCCM	-	*Society of Critical Care of Medicine*
SIRS	-	*Systemic Inflammatory Response Syndrome*
SOFA	-	*Sequential Organ Failure Assessment*
SSC	-	*Surviving Sepsis Campaign*
SUS	-	Sistema Único de Saúde
TCLE	-	Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
TNF	-	*Tumor Necrosis Factor*
Uniso	-	Universidade de Sorocaba
UTI	-	Unidade de Terapia Intensiva

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO **13**

2 REVISÃO DA LITERATURA **15**
2.1 ASPECTOS BIOLÓGICOS DA SEPSE 15
2.2 DADOS EPIDEMIOLÓGICOS NO MUNDO E BRASIL 18
2.3 TRATAMENTO DA SEPSE 19
2.4 RESISTÊNCIA BACTERIANA 20
2.5 ANTIBIOTICOTERAPIA DIRIGIDA POR HEMOCULTURA 21

3 OBJETIVOS **22**
3.1 OBJETIVO GERAL 22
3.2 OBJETIVO ESPECÍFICO 22

4 MÉTODO **23**
4.1 TIPO DE ESTUDO 23
4.2 LOCAL DO ESTUDO 23
4.3 ASPECTOS ÉTICOS E CONFLITOS DE INTERESSE 23
4.4 EQUIPE ENVOLVIDA NO ESTUDO 24
4.5 CASUÍSTICA 24
4.6 DEFINIÇÕES 25
4.7 PROTOCOLO CLÍNICO 26
4.8 INTERVENÇÕES SOB ANÁLISE 27
4.9 DESFECHOS 28
4.10 ANÁLISE ESTATÍSTICA 28

5 RESULTADOS **29**

6 DISCUSSÃO **36**

7 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA **40**

REFERÊNCIAS **41**

APÊNDICE A – PROGRAMA DE COLETA DE DADOS ACCESS **46**
APÊNDICE B – CADASTRO DE PACIENTES **47**
APÊNDICE C – CADASTRO DE SINTOMAS **48**
APÊNDICE D – CADASTRO DE RESULTADOS **49**
APÊNDICE E – ANTIBIOGRAMA **51**
APÊNDICE F – COMORBIDADES **52**
APÊNDICE G – ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS **53**
APÊNDICE H – CÁLCULO DE RAM **54**

ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP **55**
ANEXO B – AUTORIZAÇÃO DAS INSTITUIÇÕES **57**
ANEXO C – DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE **59**
ANEXO D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO **63**
ANEXO E - CAMPANHA DE SOBREVIVÊNCIA À SEPSE: DIRETRIZES INTERNACIONAIS PARA TRATAMENTO DE SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO - 2012 ..... **64**
ANEXO F - PROTOCOLO DE TRATAMENTO EMPÍRICO DE INFECÇÕES DO SERVIÇO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR DO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA **123**

1 INTRODUÇÃO

As infecções classificadas como sepse, sepse grave e choque séptico são importantes causas de mortalidade nas Unidades de Tratamento Intensivo – UTI (BEALE et al., 2003). Dados atuais mostram mortalidade mundial de até 37,4% e no Brasil de até 64,1% (ILAS, 2014).

O protocolo proposto pelo American College of Chest Physicians na Surviving Sepsis Campaign, de 2004 e com atualizações até 2012, preconiza, baseado em critérios clínicos, a imediata coleta de culturas e administração de antimicrobianos empíricos de amplo espectro em até uma hora após a constatação de infecção.

Nos estudos de Hausfater (2010), Kopterides (2010), Tang (2009) e Agarwal (2011), restringiu-se o uso dos antimicrobianos de forma empírica, visando reduzir o tempo de administração e aumentar a especificidade, levando-se em conta os seguintes parâmetros: terapias orientadas por marcadores inflamatórios como proteína C reativa (inflamatório) ou por procalcitonina (infeccioso). Desse modo, obtiveram como resultado dados indicando que em alguns grupos de pacientes não se evidenciaram alterações nos desfechos, em outros grupos houve diminuição do tempo de administração do medicamento e internação na UTI. Não levando, portanto, a um consenso sobre se essa terapia era a mais adequada a ser empregada ou não.

Embora sendo a antibioticoterapia a base do tratamento de infecções, a escolha da terapêutica adequada ainda não é consenso sobre a melhora do prognóstico da sepse grave e choque séptico (RELLO, 1994; LUNDBERG, 1998). O início precoce da antibioticoterapia em pacientes com bacteremia foi associado com uma redução na taxa de mortalidade (PEDERSEN; SCHTNHEYDER; STRENSEN, 1997). Porém, esse benefício não foi observado em pacientes críticos, podendo até resultar em aumento de custos, presença de eventos adversos e resistência bacteriana (LUNDBERG,1998).

A revisão sistemática de Ramphal (2005) apontou que não há consenso entre a associação da antibioticoterapia adequada e sua influência na mortalidade, bem como estudos comparando antibioticoterapia empírica e dirigida por resultados de hemocultura não foram conclusivos quanto à evolução dos pacientes internados em UTI com diagnóstico de sepse.

Dessa forma, o objetivo deste trabalho foi comparar a efetividade da antibioticoterapia empírica versus antibioticoterapia dirigida por hemocultura em pacientes adultos com diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico causado por qualquer microrganismo, analisando os fatores sobrevida, tempo de hospitalização e resistência bacteriana.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Aspectos biológicos da sepse

Sepse é um termo de origem grega que significa matéria em decomposição ou putrefação. É uma infecção generalizada grave do organismo causada por microorganismos patogênicos.

Entende-se por sepse o paciente que apresente pelo menos dois sinais ou sintomas da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) quando secundários a um processo infeccioso (BONE et al., 1992).

Segundo o American College of Chest Physicians (ACCP) e Society of Critical Care of Medicine (SCCM), a Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) é a situação em que o indivíduo apresenta no mínimo dois dos seguintes sinais ou sintomas (BONE et al., 1992) (**Quadro 1**).

Quadro 1 - Critérios para diagnóstico de SIRS

CRITÉRIOS	VALORES
Temperatura	Maior que 38 graus Celsius ou Menor que 36 graus Celsius
Frequência cardíaca	Maior que 90 bpm
Frequência respiratória	Maior que 20 ipm ou pCO2 menor que 32 mmHg ou paciente em ventilação mecânica
Leucócitos em sangue periférico	Maior que 12.000/mm3 ou Menos que 4.000/mm3 ou Bastonetes maiores que 10%

Fonte: BONE, et al. Definition for sepsis and organ failure. **Critical Care medicine**. v. 20, n. 6, p. 724-726, 1992.

Outros sinais são também relevantes e devem ser considerados no diagnóstico da SIRS (LEVY et al. 2003) (Quadro 2).

Quadro 2 - Sinais relevantes para diagnóstico de SIRS

Sinais e sintomas
1. Edema após reposição volêmica ou balanço hídrico positivo. 2. Hiperglicemia. 3. Alteração do estado mental. 4. Níveis elevados de procalcitonina e proteína C reativa

Fonte: LEVY, M. M. et al. International Sepsis Definitions Conference. **Critical Care Medicine**. v. 31, p. 1250-1256, 2003

No protocolo de tratamento da Surviving Sepsis Campaign (2012), temos como critérios para diagnósticos de sepse os seguintes parâmetros (DELLINGER, 2008) (**Quadro 3**).

Quadro 3 - Critérios de diagnósticos para a Sepse

VARIÁVEIS GERAIS
Febre (maior que 38,3 graus Celsius). Hipotermia (temperatura basal menor que 36 graus Celsius). Frequência cardíaca maior que 90 bpm ou 2 dp acima do valor normal para a idade. Taquipnéia (maior que 20 ipm). Estado mental alterado. Edema significativo ou balanço fluído positivo (maior que 20ml/kg acima de 24h). Hiperglicemia (glicemia maior que 140 mg% na ausência de diabetes).
VARIÁVEIS INFLAMATÓRIAS
Leucocitose (contagem de glóbulos brancos maior que 12.000/mm3). Leucopenia (contagem de glóbulos brancos menor que 4.000/mm3). Contagem de glóbulos brancos normais com mais de 10% de formas imaturas. Proteína C reativa no plasma mais que 2 dp acima do valor normal. Procalcitonina no plasma mais que 2dp acima do valor normal.
VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS
Hipotensão arterial (PAS menor que 90 mmHg, PAM menor que 70 mmHg ou redução de PAS maior que 40 mmHg em adultos ou menos de dois dp abaixo do normal para a idade).
VARIÁVEIS DE DISFUNÇÃO DE ÓRGÃOS
Hipoxemia arterial (paO2/FiO2 menor que 300) Oligúria aguda (diurese menor que 0,5 ml/kg/h por pelo menos 2 h apesar da ressuscitação fluída adequada). Aumento de creatinina (maior que 0,5 mg/dl). Anormalidades da coagulação (INR maior que 1,5 ou TTPA maior que 60 seg). Íleo (ausência de sons intestinais). Trombocitopenia (contagem de plaquetas menor que 100.000/mm3). Hiperbilibrrubinemia (bilirrubina total no plasma maior que 4 mg/dl).
VARIÁVEIS DE PERFUSÃO TECIDUAL
Hiperlactatemia (maior que 1 mmol/L). Diminuição do enchimento capilar ou mosqueteamento.

Fonte: DELLINGER et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intnsive Care Med. V. 41, n.2, p. 177, Jan. 2003

A sepse pode se tornar grave quando paciente séptico apresenta qualquer disfunção orgânica, obrigatoriamente induzida pela sepse. As disfunções orgânicas mais comuns incluem cardiovascular, renal, metabólica, hepática, respiratória e hematológica (BONE et al., 1992) (Quadro 4).

Quadro 4 - Critérios de diagnóstico para a Sepse Grave

Sinais e sintomas
1. Hipotensão induzida pela sepse.
2. Lactato cima dos limites máximos normais laboratoriais.
3. Diurese menor que 0,5ml/kg/h por mais de 2h apesar da ressuscitação fluída adequada.
4. Lesão pulmonar aguda com paO2/FiO2 menor que 250 na ausência de pneumonia como fonte de infecção.
5. Lesão pulmonar aguda com paO2/FiO2 menor que 200 na presença de pneumonia como fonte de infecção.
6. Creatinina maior que 2 mg/dl

7.	Bilirrubina maior que 2 mg/dl
8.	Contagem de plaquetas menor que 100.000/mm3
9.	Coagulopatia(INR maior que 1,5)

Fonte: BONE, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure. **Critical Care Medicine**, v. 20, n. 6, p. 724-726, 1992.

Na sepse ocorre a hipóxia tissular deflagrando o metabolismo anaeróbico com as consequentes disfunções, comprometendo pulmões, rins, coração, fígado, coagulação e sistema nervoso central (HOTCHKISS; KARL, 1992).

A diminuição da pressão arterial e débito cardíaco, com as implicações na vasodilatação periférica e síndrome de extravasamento vascular foram vistas por vários autores (ASSALY et al., 2001; KRISHNAGOPALAN; KUMAR; PARRILLO, 2002; LANDRY; OLIVER, 2001; SIELENKÄMPER; KVIETYS; SIBBALD, 2002).

A redistribuição do fluxo sanguíneo tecidual evidenciou a dificuldade de auto regulação em pacientes sépticos (DE BACKER; CRETEUR; PRESEIR, 2002; RUOKONEN et al., 1993).

Outros autores verificaram a perda de controle dos esfíncteres pré-capilares e a liberação de *shunts* periféricos (INCE; SINAASAPPEL, 1999).

O estudo de Carlet (2001) acompanhou as alterações de coagulação e trombose difusa na microcirculação com consequente diminuição de aporte de oxigênio tecidual. Fink e Evans (2002) demonstraram a disfunção mitocondrial, com menor disponibilidade de ATP desencadeando e mantendo as disfunções orgânicas. Mesmo após recuperação da isquemia tecidual, há mediadores químicos que perpetuam os danos celulares.

A sepse pode evoluir para sepse grave e posteriormente choque séptico, condição do paciente que não respondeu à reposição volêmica e necessita de fármacos vasoativos para estabilizar a pressão arterial (BONE et al., 1992).

Algumas condições podem influenciar a instalação e evolução da sepse, como a imunidade, em que a interação entre patógeno e hospedeiro determinam a ativação celular e produção de mediadores, iniciando-se a inflamação pela síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e resposta inflamatória compensatória (CARS). Há a interação entre fator de necrose tumoral alfa (TNF alfa) e interleucina 1(IL-1) que aumentam a permeabilidade vascular, a diminuição da resistência vascular periférica e o inotropismo negativo. Constatou-se ainda que a coagulação é alterada, com obstrução de fluxo vascular para órgãos e tecidos, eventuais hemorragias e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas. Na prática, isso é notado

pela presença de comorbidades em idades mais avançadas nos pacientes acometidos pela sepse (SIQUEIRA-BATISTA; GOMES, 2009).

2.2 Dados epidemiológicos no mundo e Brasil

A sepse, sepse grave e choque séptico têm se relacionado com diferentes níveis de incidência e mortalidade, como podemos verificar em estudos em diversos países.

Na Espanha apontaram-se os cateteres como a maior fonte de infecção, e a infecção intra-abdominal como a variável que mais altera essa evolução. As principais bactérias encontradas foram *Staphylococcus coagulase* negativa, *Staphylococcus aureus*, *Pseudomonas aeruginosa* e *Escherichia coli*. Ainda foi visto que a bacteremia adquirida em UTI era a que apresentava maior mortalidade (RELLO et al., 1994).

Constatou-se em 170 UTIs francesas que apesar dos fatores de risco mais importantes às admissões de urgência (imunossupressão ou insuficiência hepática crônica), os pacientes com sepse urinária tiveram melhor evolução (BRUN-BUISSON et al., 1995).

No leste europeu, a ocorrência mais importante foi a infecção hospitalar adquirida na UTI, principalmente por *Enterobacteriaceae, Staphylococcus aureus, Pseudomonas aeruginosa, Staphylococcus coagulase* negativa e fungos. Fatores de risco também foram identificados como: cateter de artéria pulmonar, cateter central, úlcera de estresse, sonda vesical, ventilação mecânica, trauma na admissão e tempo de permanência na UTI. Importantes fatores de risco para óbito foram: idade maior de 60 anos, disfunção orgânica à admissão, elevado escore APACHE II, elevado tempo de UTI, pneumonia, infecção da corrente sanguínea e câncer (VINCENT et al., 1995).

Em termos de mortalidade, na França, após cinco anos, todos os pacientes admitidos que apresentaram choque séptico na UTI tinham evoluído a óbito (QUARTIN et al., 1997).

No México, 58,2% dos pacientes estavam infectados à admissão na UTI e Angus Derek encontrou 55% dos pacientes com sepse grave, com uma mortalidade de 28,6% e um custo de internação que variava de 22.000 a 30.000 dólares (DE LEÓN-ROSALES et al., 2000).

No Brasil, no estudo BASES, a mortalidade por síndrome de resposta inflamatória sistêmica ocorreu em 11%, em sepse, 33,9%, em sepse grave, 46,9% e no choque séptico, 52,2% (SILVA et al., 2004).

Nas unidades de terapia intensiva (UTI) de 24 países da Europa, a sepse atinge cerca de 37% das internações, com mortalidade de 27%; a sepse grave ocupa 30% dos leitos, com mortalidade de 32%; o choque séptico, com 15% dos leitos, apresenta 54% de mortalidade (VINCENT et al., 2006).

Nos Estados Unidos, de oito milhões de pacientes com sepse, 2,8 milhões evoluíram para sepse grave (DOMBROVSKIY et al., 2007).

No Brasil, em 2008 foi constatada alta mortalidade por sepse (56%), propondo medidas para uma redução de 25%, objetivando em um ano (2009) reduzi-la para 41,2% (TELES et al., 2008). Dados atuais: até 64,1% (ILAS, 2014).

2.3 Tratamento da sepse

Infecções são problemas cotidianos em unidades de terapia intensiva e, além do controle do foco infeccioso, o uso de antimicrobianos faz-se frequentemente necessário. Além de tratarem as infecções, os antimicrobianos são administrados com finalidades profiláticas, para prevenir ou limitar infecções em pacientes críticos (MALACARNE; ROSSI; BERTOLINI, 2004).

O objetivo principal da conduta antimicrobiana é a otimização dos desfechos clínicos e a minimização dos efeitos indesejáveis de tais fármacos, incluindo reações adversas, seleção de patógenos e a emergente resistência. A combinação de conduta efetiva antimicrobiana com um programa de controle da infecção parece limitar o aparecimento e a transmissão da resistência bacteriana (DELLINGER et al., 2008).

A dose do antimicrobiano em paciente crítico é discutida por vários autores, pois desde o momento inicial do tratamento sua escolha pode influenciar na mortalidade (PEA; VIALE; FURLANUT, 2005).

A farmacocinética deve ser muito bem considerada na ocorrência de insuficiência hepática e/ou renal (PEA; VIALE, 2009). O tempo de exposição ao antimicrobiano, com dose otimizada, tem sido relacionado ao aumento de resistência bacteriana, de morbidade, mortalidade e custos hospitalares (COSGROVE, 2006; SIPAHI, 2008).

A dose de antimicrobianos deve ser considerada de acordo com o local de infecção, a penetração nos tecidos infectados (diferentes difusões dos diferentes antibióticos), a hidrofilia ou lipossolubilidade (PEA; VIALE, 2006; RELLO et al., 2005; SEGUIN et al., 2009).

A Surviving Sepsis Campaign recomenda sempre iniciar antibióticos intravenosos na primeira hora após sepse ou sepse severa ser reconhecida. Utilizar agentes de amplo espectro com boa penetração nos presumíveis locais de infecção. Reavaliar os esquemas antimicrobianos diariamente para otimizar eficácia, prevenir resistência, evitar toxicidade e reduzir custos (DELLINGER et al., 2008).

O tratamento das infecções consiste em manobras de reposição volêmica (hidratação, manutenção da pressão arterial e diurese), abordagem da infecção com antibioticoterapia empírica de amplo espectro posteriormente adequada com culturas, uso de corticosteróides nos pacientes com resposta inadequada à terapia habitual, controle glicêmico aceitando níveis entre 100 e 150 mg%, suporte ventilatório para controle da síndrome de angústia respiratória aguda e medidas terapêuticas adicionais para controle de complicações como insuficiência renal, acidose metabólica, hemorragia digestiva alta, trombose venosa profunda (DELLIT et al., 2007). Hoje, recomenda-se glicemia entre 100 a 180 mg%, uso de vasopressores e inotrópicos, e, se evolução insatisfatória, uso de corticosteróides e hormônio tireoidiano (DELLINGER et al., 2013) (ANEXO E).

2.4 Resistência bacteriana

O maior desafio da saúde pública é o surgimento de patógenos multirresistentes à administração de antibióticos, sendo o controle de seu uso o objetivo atual, pois cerca de um terço das admissões hospitalares são devidas a causas infecciosas (MOREL et al., 2010).

A Infectious Diseases Society of America / Surviving Sepsis Campaign (DELLINGER et al., 2008) orienta desde o apoio administrativo do hospital, na criação de uma equipe multidisciplinar coordenada por médico infectologista e farmacêuticos treinados. Acrescente-se a eles microbiologista clínico, profissional para controle de infecções hospitalares e epidemiologista hospitalar. Um consenso entre infectologista e farmacêutico é preconizado, evitando-se prescrições indevidas. A seleção de antibióticos de uso liberado deve ser realizada paralelamente à

necessidade de autorização para outros que possam propiciar acréscimo de resistência bacteriana. Uma função educativa baseada em protocolos deve ser difundida entre os envolvidos no tratamento de infecções, sendo simultânea à assistência aos pacientes.

Não há ainda evidências para determinar uma terapia cíclica ou terapias combinadas de antibióticos para reduzir a resistência bacteriana. A continuidade da antibioticoterapia empírica ou dirigida, baseada em resultados de culturas, pode objetivar uma terapia mais estrita, diminuindo a exposição antimicrobiana e reduzindo custos, ratifica a IDSA. Otimização de doses dependentes de local de infecção, farmacocinética e farmacodinâmica são pontos de relevância. A mudança da via de administração de antimicrobianos intravenosos para oral diminui o tempo de internação. Afinal, toda a infraestrutura hospitalar com recursos humanos e materiais deve ter o objetivo único de melhores e mais rápidos resultados aos pacientes (GOMES SILVA et al., 2010).

2.5 Antibioticoterapia dirigida por hemocultura

O uso precoce de antibióticos empíricos de amplo espectro é preconizado para evitar que sepse e sepse grave evoluam para choque séptico (KOLLEF; SKUBAS; SUNDT, 1999).

O tratamento dirigido com antimicrobianos é sugerido como medida para reduzir resistência e custos. As doses devem ser adequadas de acordo com a farmacocinética, farmacodinâmica dos mesmos e antecedentes dos pacientes. Também o momento de transição de uso parenteral para enteral deve ser bem avaliado. A vigilância através de aplicativos de informática deve ser utilizada como segurança aos processos de administração dos antimicrobianos. O apoio laboratorial através de culturas e dosagens deve ser outro fator na adequação do tratamento (DELLIT et al., 2007).

3 OBJETIVOS

3.1 Objetivo geral

Comparar a efetividade da antibioticoterapia empírica com a antibioticoterapia dirigida por hemoculturas para pacientes adultos com diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico causado por qualquer microrganismo.

3.2 Objetivo específico

Nos pacientes submetidos às intervenções citadas:

- Determinar a sobrevida;
- Comparar o tempo de hospitalização (em dias);
- Verificar o risco de desenvolvimento de bactérias multirresistentes

4 MÉTODO

4.1 Tipo de estudo

Trata-se de coorte prospectiva envolvendo pacientes com diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico, internados no Conjunto Hospitalar de Sorocaba, entre janeiro e dezembro de 2013.

4.2 Local do estudo

Este estudo foi realizado na UTI adulto do Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS). Esse hospital faz parte da quarta região administrativa do Estado de São Paulo (Divisão Regional de Saúde XVI), que atende cerca de 3 milhões de habitantes provenientes de 48 municípios. Os pacientes internados no hospital público estadual, Conjunto Hospitalar de Sorocaba (CHS), são atendidos 100% pelo Sistema Único de Saúde (SUS). O CHS é destinado ao atendimento de pacientes de nível terciário de atenção à saúde, e os pacientes, em quase sua totalidade, vêm encaminhados de outros serviços, visando tratamento especializado. Hospital de administração direta do Estado de São Paulo, é habilitado como Instituição de Ensino, mantendo um convênio com a Faculdade de Ciências Médicas e da Saúde da Pontifícia Universidade Católica de São Paulo.

Para atender os 28 leitos destinados a UTI do CHS existe um corpo clínico composto por 30 médicos plantonistas e 20 residentes em estágio de clínica médica e cirúrgica, além de médicos das outras especialidades envolvidas, enfermeira responsável técnica e enfermeiras assistenciais, além, ainda, de 60 técnicos de enfermagem.

4.3 Aspectos éticos e conflitos de interesse

Por tratar-se de estudo coorte envolvendo seres humanos, o mesmo foi submetido à apreciação do Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) da Universidade de Sorocaba (UNISO) regulamentada pela Comissão Nacional de Ética em Pesquisa (CONEP), de acordo com o que reza a Portaria 466/2012 do Conselho Nacional de Saúde, e aprovado segundo Protocolo No. 41795 de 14/06/2012 da Plataforma Brasil (**ANEXO A**).

Esse protocolo de pesquisa foi aprovado também pela Comissão de Ensino e Pesquisa (COEP) do CHS que autorizou sua realização dentro daquele centro (**ANEXO B**).

Nenhum dos membros dessa coorte (pesquisadora principal e colaboradores) recebeu apoio financeiro da indústria farmacêutica ou de qualquer outra fonte patrocinadora (**ANEXO C).**

O protocolo foi registrado na Plataforma Rebec sob o no. 98.772, UTN: U1111-1142-1806.

4.4 Equipe envolvida no estudo

A equipe foi constituída por: pesquisador principal – Profª Drª Luciane Cruz Lopes -, responsável pela orientação e coordenação do protocolo de pesquisa. Três médicos intensivistas, José Victor M. Pedroso, mestrando, responsável pela logística e execução prática do protocolo, foi o primeiro avaliador clínico. Dois outros médicos do corpo clínico da UTI foram responsáveis pela segunda avaliação clínica.

Também ficaram responsáveis pelo acompanhamento e aplicação do protocolo, durante a instância do voluntário na UTI, o médico plantonista da UTI e dois médicos infectologistas. Os exames hematológicos, bioquímicos, culturas e antibiogramas foram realizados pelos laboratórios clínicos (local e de apoio).

4.5 Casuística

4.5.1 Critérios de inclusão

Foram incluídos todos os pacientes, maiores de 18 anos de idade, com diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico, causada por qualquer microrganismo, conforme critério de infecção do American College of Chest Physicians (ACCP), submetidos ou não a antibioticoterapia anterior à sua admissão naquele setor, que deram entrada na UTI do hospital durante o ano de 2013.

4.5.2 Critérios de exclusão

Pacientes que embora admitidos com critérios de infecção estejam em morte encefálica ou evoluindo para tal, com risco iminente de óbito por causa não infecciosa.

Foram considerados apenas pacientes internados com infecção (sepse, sepse grave, choque séptico) após no mínimo duas hemoculturas positivas, para evitar erro quanto à colonização/contaminação de sítios cirúrgicos.

4.6 Definições

Considerando a variedade de critérios e definições para as condições clínicas estudadas nesta pesquisa, as seguintes definições e parâmetros foram adotados**:**

SIRS - Systemic Inflammatory Response Syndrome – É a situação em que há alteração de permeabilidade capilar e vasodilatação expressas por alteração de temperatura corporal, frequência cardíaca, frequência respiratória e leucócitos, conforme exposto (BONE et al.,1992).

Sepse - É o quadro clínico em que o paciente apresenta pelo menos dois sinais e sintomas da síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) quando secundários a um processo infeccioso (DELLINGER et al., 2008).

Sepse grave - É a situação em que o paciente apresenta qualquer disfunção orgânica, obrigatoriamente induzida pela sepse. As disfunções orgânicas mais comuns incluem cardiovascular, renal, metabólica, hepática, respiratória e hematológica. Pode ser quantificada pelo índice prognóstico SOFA (BONE et al., 1992).

Choque séptico – A sepse grave pode evoluir para choque séptico, condição do paciente que não respondeu à reposição volêmica e necessita de fármacos vasoativos para estabilizar a pressão arterial (BONE et al., 1992).

. **APACHE II** – Acute Physiological and Chronic Health Evaluation II – é o índice prognóstico de gravidade dos pacientes admitidos em UTI, baseando-se nos piores resultados das primeiras 24 horas de internação. (KNAUS, 1981). Neste trabalho calculamos esse índice nos dias 1, 5, 10, 15 e 30 de internação.

SOFA – Sequential Organ Failure Assessment - É o índice aplicado por pontuação de acordo com grau de disfunção de cada órgão individualmente, podendo ser calculado diariamente para cálculo da morbidade evolutiva (VINCENT et al., 1996). Neste trabalho calculamos esse índice nos dias 1, 5, 10, 15 e 30 de internação.

Infecção comunitária – É a infecção constatada ou em incubação no ato da admissão do paciente, desde que não relacionada com internação anterior no mesmo hospital (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1998).

Infecção hospitalar – É a infecção adquirida após a admissão do paciente e que se manifesta durante a internação ou após a alta, quando puder ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares (AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA, 1998).

Resistência antimicrobiana - Resistência bacteriana aos antimicrobianos é a capacidade de uma bactéria crescer *in vitro* nas concentrações que o antibiótico atingiria no sangue (KUSHWAH; GANDHE; PATEL, 2013).

Multirresistência - Microrganismos resistentes a dois ou mais antibióticos, aos quais normalmente seriam sensíveis (BASSETTI, 2013).

4.7 Protocolo clínico

Os sujeitos admitidos na UTI, com diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico, selecionados após critério de inclusão, tiveram amostras colhidas para exames de admissão de rotina, culturas de secreções (de acordo com sua origem) e hemoculturas (no mínimo três sítios diferentes), dentro dos protocolos adotados pelo SCIH do CHS (**ANEXO F**).

As hemoculturas foram realizadas por processo automatizado pelo sistema Bact-Alert de fabricação da empresa bioMérieux, Inc. (100 Rodolphe Street, Durham, NC 27712).

Foi iniciada a antibioticoterapia empírica de amplo espectro ministrada a todos os incluídos. Após resultado das hemoculturas os sujeitos da pesquisa foram classificados em dois grupos, de acordo com critérios clínicos evolutivos (BONE et al., 1992). Aqueles que estavam evoluindo satisfatoriamente permaneceram com a antibioticoterapia empírica de amplo espectro e aqueles que não apresentavam melhora clínica foram submetidos à alteração para antibioticoterapia dirigida pelas hemoculturas.

O acompanhamento clínico e laboratorial foi realizado pelos médicos assistentes e pelos infectologistas, com adequação ao antimicrobiano mais específico (menor ou maior geração), se possível para monoterapia e para um prazo menor de terapêutica.

4.7.1 Coleta de dados

Desde sua admissão em UTI, houve coleta dos seguintes dados de variáveis dos pacientes: idade, sexo, tempo de permanência e tipo de alta da UTI e do hospital, origem de infecção (comunitária ou hospitalar), doenças crônicas e comorbidades, tipo de sepse (sepse, sepse grave e choque séptico), necessidade de ventilação mecânica, de hemodiálise, de intervenções cirúrgicas, de drenagens, sendo documentadas culturas e antibioticoterapia. A severidade da doença foi avaliada pelo índice APACHE II. O desenvolvimento de falências de órgãos foi acompanhado pelo índice SOFA. Ambos índices foram calculados nos dias 1, 5, 10, 15 e 30 da internação.

4.7.2 Desenvolvimento de Programa para coleta de dados

Foi desenvolvido um programa em plataforma Access **(APÊNDICE A)** para coleta de dados dos pacientes do estudo. Esse se dividia em seis etapas de preenchimento, sendo o início com o Cadastro do paciente **(APÊNDICE B)** e subsequente Cadastro de Sintomas **(APÊNDICE C),** Cadastro de Resultados **(APÊNDICE D),** Antibiogramas **(APÊNDICE E),** Comorbidades **(APÊNDICE F)**, Antibióticos utilizados **(APÊNDICE G)** e Cálculo de RAM **(APÊNDICE H)**. Tais dados geravam um Relatório em planilha Excel, para análise estatística. Os dados inseridos no Excel foram analisados no programa estatístico STATA versão 13.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

4.8 Intervenções sob análise

4.8.1 Antibioticoterapia dirigida por hemocultura

Definida como mudança de uma apropriada antibioticoterapia inicial empírica de amplo espectro (protocolo do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do CHS – **ANEXO F**) por uma de espectro mais específico (alterando o agente antimicrobiano ou descontinuando uma eventual combinação ou ambas) de acordo com os resultados de culturas ou condições clínicas (KOLLEF, 2006; LEONE et al., 2007; NIEDERMANN, 2006).

4.8.2 Antibioticoterapia empírica

Definida como antibioticoterapia empírica de amplo espectro prescrita após a coleta de culturas, de acordo o protocolo da Surviving Sepsis Campaign (2012). Os

antimicrobianos utilizados foram padronizados pelo Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do CHS, de acordo com diretrizes da ILAS (**ANEXO F**).

4.9 Desfechos

4.9.1 Primário:

- Mortalidade na UTI até 28 dias
- Mortalidade ou alta hospitalar no final da internação

4.9.2 Secundários

- Duração da internação hospitalar
- Duração da internação em UTI
- Resistência bacteriana

4.10 Análise estatística

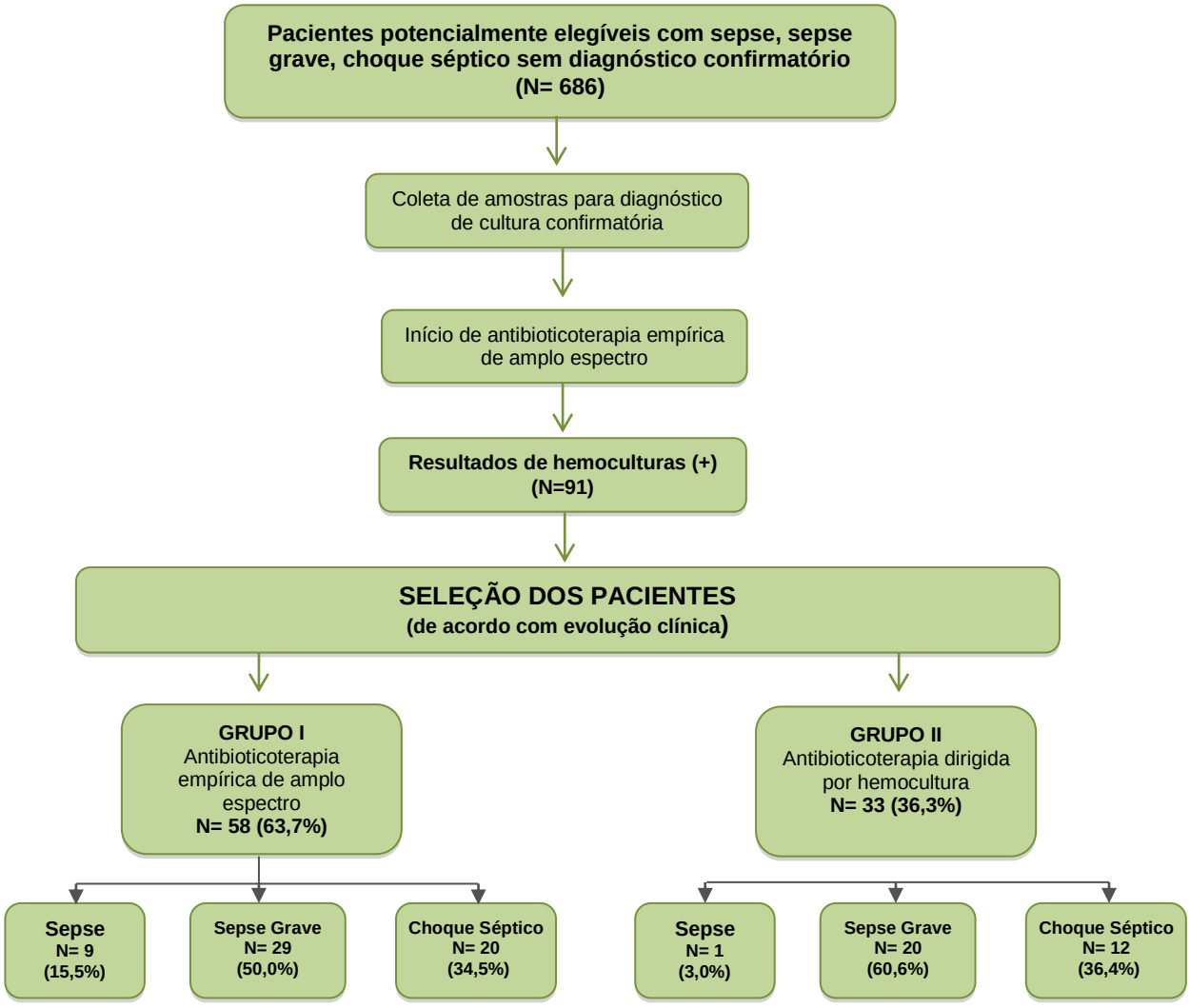
Inicialmente, efetuou-se a análise descritiva das características dos participantes. Os resultados foram apresentados em tabelas de frequências. No que tange às variáveis quantitativas contínuas (idade, Apache II, SOFA, duração da hospitalização antes da UTI, tempo de internação na UTI e tempo de internação hospitalar), foram feitas estimativas das medidas de tendência central e de dispersão.

Para estimar o efeito da antibioticoterapia dirigida por hemocultura em comparação à antibioticoterapia empírica, no que se refere ao tempo de internação e tempo de UTI, calculou-se o *Hazard ratio,* a partir de um modelo de Cox (DONG; MATTHEWS 2012). No que se refere à multirresistência adquirida, calculou-se o risco relativo, a partir de uma regressão de Poisson (MULDER, 1998). Em todos os modelos, os cálculos foram ajustados por sexo, idade, escore APACHE e escore SOFA.

5 RESULTADOS

A amostra inicial foi de 686 pacientes internados na UTI adulto no ano de 2013, no Conjunto Hospitalar de Sorocaba, SP. Desses, foram avaliados 91 sujeitos adultos com diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico, causados por qualquer microrganismo, submetidos ou não à antibioticoterapia anterior, sendo considerados apenas aqueles com hemoculturas positivas. Foram divididos em dois grupos, sendo o primeiro de antibioticoterapia empírica de amplo espectro com 58 pacientes (Grupo I) e o segundo, o grupo de antibioticoterapia dirigida por hemocultura, com 33 pacientes (Grupo II) (**Figura 1**).

Figura 1 - Diagrama mostrando o fluxo de pacientes do estudo



Fonte: Elaboração própria

A maioria dos participantes é do sexo masculino (n=67, 74,7%), cuja idade na internação era, em média, de 52,7 anos (dp ± 18,5), variando de 18 a 85 anos.

Em relação à terapêutica, 58 indivíduos (63,7%) recebiam antibioticoterapia empírica e os demais (n=33, 36,3%), antibioticoterapia dirigida por hemoculturas.

Os pacientes que receberam antibioticoterapia dirigida não diferiram, com significância estatística, daqueles com antibioticoterapia empírica quanto às características sociodemográficas, tais como, sexo, idade, etnia e cidade de origem, (**Tabela 1**).

Tabela 1 - Distribuição das características sociodemográficas dos indivíduos com sepse, sepse grave ou choque séptico

	Terapia Empírica N=58 (63,7%)	Terapia Dirigida N=33 (36,3%)	*P*
Idade (anos)			
Média (dp)	53,5 ± 17,7	51,9 ± 18,3	0,68 *
Mediana (mín-máx)	56 (19 - 85)	55 (18 - 80)	
Faixa etária (anos)			
≤ 65	41 (70,7)	23 (69,7)	1,00**
> 65	17 (29,3)	10 (30,3)	
Sexo			
Masculino	42 (72,4)	25 (75,7)	0,80**
Feminino	16 (27,6)	8 (24,2)	
Etnia			
Caucasiano	44 (75,9)	28 (84,8)	0,42**
Negro	14 (24,1)	5 (15,1)	
Cidade de origem			
Sorocaba	16 (27,6)	13 (39,4)	0,34**
Outros	42 (72,4)	20 (60,6)	

Nota: * Teste t
** Teste exato de Fisher
Fonte: Elaboração própria

Quanto às características clínicas, os indivíduos, segundo a antibioticoterapia recebida, também não diferiram no tipo de infecção apresentada (p=0,29), na ocorrência de doença respiratória (p=1,00), cardiovascular (p=0,63), gástrica (p=0,47), renal (p=0,53), neurológica (p=0,61), autoimune (p=0,61) e Diabetes Mellitus (p=0,99) e malignidades (p=1,00) (**Tabela 2**). Tampouco apresentaram diferença com significância estatística na proporção de coma à admissão na UTI (p=0,81), os que apresentaram pneumonia associada à ventilação mecânica (p=0,54) nos valores medianos de Apache II (p=0,83) e de SOFA (p=0,71) e no tempo de hospitalização antes da UTI (p=0,44).

Tabela 2 - Distribuição das características clínicas dos indivíduos com sepse, sepse grave ou choque séptico, segundo terapia recebida. Sorocaba (SP), 2013

	Terapia Empírica N=58 (63,7%)	Terapia Dirigida N=33 (36,3%)	P
Diagnóstico			0,29*
Sepse	9 (15,5)	1 (3,0)	
Sepse Grave	29 (50,0)	20 (60,6)	
Choque Séptico	20 (34,5)	12 (36,4)	
Comorbidades			
Alguma comorbidade	33 (56,9)	20 (60,6)	0,82*
Doença Respiratória	4 (6,9)	1 (3,0)	1,00**
Doença Cardiovascular	17 (29,3)	8 (13,8)	0,63*
Doença Gástrica	7 (12,0)	2 (6,0)	0,47*
Doença Renal	7 (12,0)	6 (18,2)	0,53*
Doença Neurológica	2 (3,5)	2 (6,0)	0,61**
Doença Autoimune	2 (3,5)	2 (6,0)	0,61**
Diabetes Mellitus	8 (13,8)	5 (15,2)	0,99*
Malignidade	5 (8,6)	2 (6,0)	1,00**
Coma na admissão na UTI	40 (68,9)	22 (66,6)	0,81*
Pneumonia Associada à VM	13 (22,4)	11 (33,3)	0,54*
Apache II			0,83*
Inicial md ± dp	24,8 ± 7,4	24,1 ± 5,9	
Final md ± dp	20,6 ± 9,9	23,5 ± 6,8	
SOFA			0,71*
Inicial md ± dp	8,4 ± 3,7	7,5 ± 2,9	
Final md ± dp	5,6 ± 4,1	6,0 ± 3,2	
Duração da hospitalização antes da UTI			0,44*
Média (dp)	7,3 ± 10,9	5,6 ± 8,8	
Mediana (mín-máx)	2,5 (0 – 58)	2,0 (0 – 35)	

*: teste qui-quadrado

**: teste exato de Fisher

*: teste qui-quadrado
**: teste exato Fisher

Nota: VM = Ventilação Mecânica; Apache = Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification System II; Sofa = Sepsis-related Organ Failure Assessment; UTI = Unidade de Terapia Intensiva

Fonte: Elaboração própria

No que tange à presença de bactérias Gram-positivas ou Gram-negativas, não foi observada diferença entre os grupos de tratamento(**Tabela 3**).

Tabela 3 - Distribuição da caracterização das bactérias encontradas em indivíduos com sepse, sepse grave ou choque séptico, segundo antibioticoterapia recebida. Sorocaba (SP), 2013

Microorganismos	Terapia Empírica N=58		Terapia Dirigida N=33		*P*
	Total	MR*	Total	MR*	
Gram-positivo	**44 (75,8)**		**29 (87,9)**		**0,18***
Enterococcus spp	9 (20,4)	1 (2,2)	7 (24,1)	1 (3,4)	
Staphylococcus sp coag neg	28 (63,6)	26 (59,0)	21 (72,4)	17 (58,6)	
Staphylococcus aureus	5 (11,3)	1 (2,2)	6 (20,6)	3 (10,3)	

Streptococcus pneumoniae	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (3,4)	0 (0,0)	
Gram-negativo	**26 (44,8)**		**13 (39,4)**		**0,83***
Enterobacter aerogenes	9 (34,6)	4 (15,4)	3 (23,1)	2 (15,4)	
Escherichia coli	2 (7,7)	1 (3,8)	1 (7,7)	0 (0,0)	
Klebsiella pneumoniae	9 (34,6)	4 (15,3)	5 (38,4)	3 (23,0)	
Morganella morganii	1 (3,8)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	
Pseudomonas aeruginosa	6 (23,0)	3 (11,5)	3 (23,0)	2 (15,3)	
Serratia marcescens	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	1 (7,7)	
Acinetobacter baumannii	12 (46,1)	11 (42,3)	6 (46,1)	6 (46,1)	
Citrobacter freundii	0 (0,0)	0 (0,0)	2 (15,3)	1 (7,7)	
Citrobacter koseri	1 (3,8)	0 (0,0)	0 (0,0)	0 (0,0)	
Burkholderia cepacia	0 (0,0)	0 (0,0)	1 (7,7)	0 (0,0)	
Microorganismos presentes por hemocultura					**0,12***
1	38 (65,5)		16 (48,5)		
2 ou +	20 (34,5)		17 (51,5)		

Nota: * teste t MR = Multirresticência
Fonte: Elaboração própria

As bactérias *Enterobacter aerogenes, Staphylococcoys sp coag neg, Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumannii* são as que apresentam maior resistência nos pacientes com sepse submetidos a ambas intervenções (**Tabela 4).**

Tabela 4 - Caracterização das bactérias multirresistentes presentes nas hemoculturas de pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico, de acordo com os antimicrobianos

	Enterobacter aerogenes		*Staphylococcus spcoagneg*		*Klebsiellapneumoniae*		*Pseudomonas aeruginosa*		*Acinetobacterbaumanii*	
	n	R(%)	n	R(%)	n	R(%)	n	R(%)	N	R(%)
Beta-lactamases										
Penicilinas										
Penicilina G	-	-	54	51 (94,4)	-	-	-	-	-	-
Oxacilina	-	-	56	54 (96,4)	-	-	-	-	-	-
Ampicilina	12	12 (100,0)	-	-	16	16 (100,0)	-	-	4	4 (100,0)
Amoxicilina	10	10 (100,0)	-	-	14	9 (64,3)	-	-	-	-
Piperacilina	13	11 (84,6)	-	-	16	11 (68,7)	11	7 (70,7)	18	17 (94,4)
Cefalosporinas										
1ª Geração										
Cefalotina	12	12 (100,0)	-	-	15	11 (73,3)	-	-	-	-
Cefalexina	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-
2ª Geração										
Cefoxitina	12	12 (100,0)	-	-	17	12 (70,6)	-	-	-	-
3ª Geração										
Ceftazidima	12	10 (83,3)	-	-	15	10 (66,6)	-	8(72,7)	-	-
Ceftriaxona	12	10 (83,3)	-	-	12	11 (91,6)	11	-	18	18 (100,0)
4ª Geração										
Cefepime	12	10 (83,3)	-	-	16	11 (68,7)	11	8 (72,7)	17	16 (94,1)
Carbapênicos										
Meropenem	11	0 (0,0)	-	-	15	1 (11,2)	11	7 (63,6)	18	15 (83,3)
Imipenem	12	0 (0,0)	-	-	15	0 (0,0)	11	7 (63,6)	18	14 (77,7)
Ertapenem	12	1 (8,3)	-	-	15	0 (0,0)	-	-	-	-
Quinolonas										
Ciprofloxacina	12	6 (50,0)	51	45 (88,2)	16	10 (62,5)	11	8 (72,7)	18	16 (88,8)
Aminoglicosídeos										
Amicacina	12	3 (25,0)	-	-	16	2 (12,5)	10	6 (60,0)	18	14 (77,7)
Gentamicina	12	9 (75,0)	56	49 (87,5)	16	7 (43,75	11	8 (72,7)	18	16 (88,8)
Tobramicina	-	-	-	-	-	-	11	7 (63,6)	18	16 (88,8)

Sulfonamidas										
Sulmetoxazol	11	7 (63,6)	54	44 (81,5)	16	10 (62,5)	-	-	18	16 (88,8)
Macrolídeos										
Eritromicina	-	-	54	51 (94,4)	-	-	-	-	-	-
Cloranfenicol										
Cloranfenicol	12	7 (58,3)	55	32 (58,2)	16	8 (50,0)	-	-	-	-
Glicopeptídeos										
Vacomicina	-	-	54	1 (1,8)	-	-	-	-	-	-
Lincosaminas										
Clindamicina	-	-	52	48 (92,3)	-	-	-	-	-	-
Monobactâmicos										
Aztreonam	12	10 (83,3)	-	-	14	11 (78,6)	11	8 (72,7)	18	17 (94,4)
Polimixinas										
Polimixina B	-	-	-	-	-	-	10	1 (10,0)	18	1 (5,5)
Oxazolidinonas										
Linezolida	-	-	56	0 (0,0)	-	-	-	-	-	-

Nota: n = número de cultura positivas onde se testou um determinado antibiótico
- = não testado
R = número de culturas positivas onde o agente causal foi resistente ao antibiótico testado
Fonte: Elaboração própria

A Tabela 5 mostra os diversos antibióticos utilizados bem como número médio de dias, segundo a terapia adotada: piperacilina (36,2%), ceftriaxona (34%) e vancomicina (31%) foram os antibióticos mais utilizados na antibioticoterapia empírica. Cerca de 90% dos pacientes da antibioticoterapia dirigida utilizaram vancomicina, seguido de piperacilina (52%) e cefepime (33%).

Tabela 5 - Número de dias de utilização de antibióticos, segundo a intervenção utilizada

Tipos de antibiótico	Terapia Empírica		Terapia Dirigida	
	N=58 (%)	Dias de uso	N=33 (%)	Dias de uso
Beta-lactamases				
Penicilinas				
Penicilina G	0 (0,0)	0,0 ± 0,0	1 (3,3)	8,0 ± 0,0
Oxacilina	1 (1,7)	12,0 ± 3,4	3 (9,9)	3,0 ± 1,5
Amoxicilina	0 (0,0)	0,0 ± 0,0	1 (3,3)	2,0 ± 0,0
Piperacilina	21 (36,2)	10,4 ± 5,3	17 (51,5)	10,5 ± 3,5
Cefalosporinas				
1ª Geração				
Cefazolina	11 (18,9)	7,6 ± 4,2	3 (9,9)	1,6 ± 0,8
2ª Geração				
Cefuroxima	1 (1,7)	1,0 ± 0,0	0 (0,0)	0,0 ± 0,0
3ª Geração				
Ceftazidima	0 (0,0)	0,0 ± 0,0	1 (3,3)	4,9 ± 0,0
Ceftriaxone	20 (34,5)	8,15 ± 2,1	10 (30,3)	5,6 ± 2,5
4ª Geração				
Cefepime	7 (12,0)	7,1 ± 3,0	11 (33,3)	5,4 ± 3,5
Carbapênicos				
Meropenem	9 (15,5)	15,2 ± 1,3	9 (27,3)	10,4 ± 4,1
Imipenem	5 (8,6)	10,6 ± 3,5	6 (18,2)	24,6 ± 2,0
Ertapenem	4 (6,8)	11,25 ± 2,8	4 (12,1)	8,5 ± 3,5
Quinolonas				
Ciprofloxacina	5 (8,6)	7,0 ± 2,6	0 (0,0)	0,0 ± 0,0
Levofloxacina	0 (0,0)	0,0 ± 0,0	1 (3,3)	5,0 ± 0,0
Moxiflocina	1 (1,7)	3,0 ± 0,0	0 (0,0)	0,0 ± 0,0
Aminoglicosídeos				
Amicacina	4 (6,8)	7,5 ± 2,2	4 (12,1)	9,7 ± 1,5

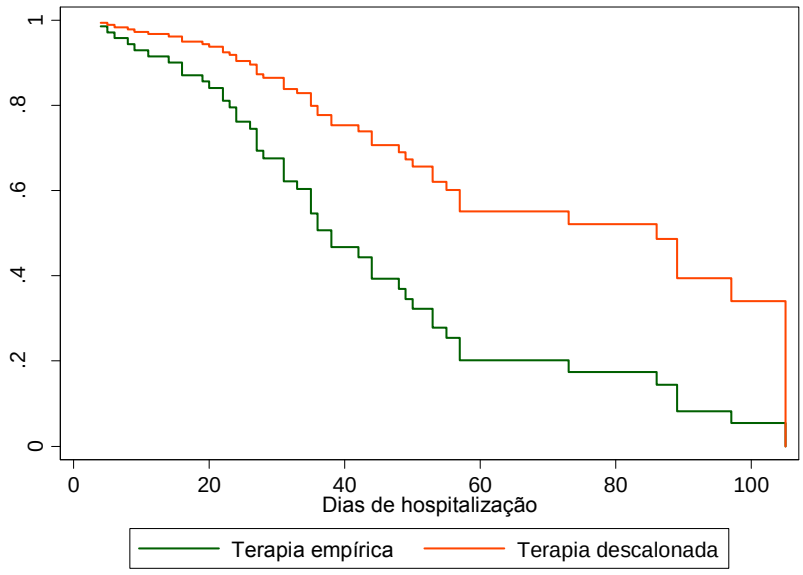
Gentamicina	1 (1,7)	11,0 ± 0,0	1 (3,3)	21,0 ± 0,0
Sulfonamidas				
Sulmetoxazol	2 (3,4)	14,0 ± 0,0	2 (6,6)	3,0 ± 0,0
Sulfadiazina	1 (1,7)	7,0 ± 0,0	1 (3,3)	36,0 ± 0,0
Macrolídeos				
Rifampicina	2 (3,4)	17,5 ± 1,2	2 (6,6)	23,0 ± 0,0
Anfenicois				
Cloranfenicol	1 (1,7)	1,0 ± 0,0	0 (0,0)	0,0 ± 0,0
Glicilciclina				
Tigeciclina	1 (1,7)	19,0 ± 0,0	1 (3,3)	21,0 ± 0,0
Glicopeptídeos				
Vacomicina	18 (31,0)	13,6 ± 3,1	30 (90,9)	14,0 ± 5,2
Teicoplanina	1 (1,7)	1,0 ± 0,0	0 (0,0)	0,0 ± 0,0
Lincosaminas				
Clindamicina	10 (17,2)	8,3 ± 2,4	5 (15,1)	11,0 ± 3,5
Polimixinas				
Polimixina B	3 (5,1)	8,6 ± 1,2	7 (21,2)	9,8 ± 2,5
Oxazolidinonas				
Linezolida	1 (1,7)	18,0 ± 0,0	3 (9,9)	12,0 ± 2,0

Fonte: Elaboração própria

A antibioticoterapia empírica aumentou o risco de mortalidade até 28 dias RR 5,4 (IC 95% 1,3 – 21,7, p=0,004) **(Figura 2)** e a mortalidade geral em RR 1,1 (IC 95% 0,7 – 1,7, p<0,02) (**Figura 3)**.

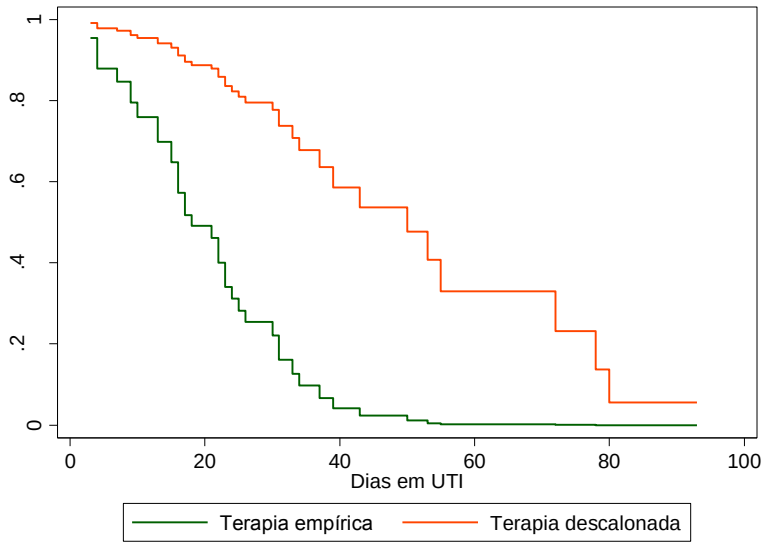
Ressaltamos que a internação prolongada dos pacientes do grupo de antibioticoterapia dirigida, tanto em UTI como no hospital, ocorreu, pois não houve óbito nos dias iniciais.

Figura 2 - Sobrevida nos indivíduos com sepse, sepse grave ou choque séptico de acordo com o tempo de hospitalização geral. Sorocaba (SP), 2013.



HR - Harzard Ration; * - Multirregressão ajustada para sexo, idade, Apache e Sofa
Fonte: elaboração própria.

Figura 3 - Sobrevida nos indivíduos com sepse, sepse grave ou choque séptico, de acordo com o tempo de hospitalização na UTI. Sorocaba (SP), 2013



HR - Harzard Ratio; * - Multirregressão ajustada para sexo, idade, Apache e Sofa
Fonte: Elaboração própria.

6 DISCUSSÃO

Principais achados

Não houve diferença estatisticamente significante quanto às características sociodemográficas e clínicas da população incluída nestas duas coortes. Os pacientes são do sexo masculino, com idade inferior a 65 anos, caucasianos, apresentando sepse grave (trata-se de população que já havia sido previamente atendida por outro serviço), com pelo menos uma comorbidade e coma na admissão (**Tabelas 1 e 2**).

Cinco bactérias, pertencentes ao grupo ESKAPE (RICE, 2008) estão presentes universalmente com sua multirresistência: *Enterobacter aerogenes, Staphylococcus coagulase* negativa, *Klebsiella pneumoniae, Pseudomonas aeruginosa e Acinetobacter baumanii*. O estudo mostrou sensibilidade restrita: *Enterobacter aerogenes a* carbapenêmicos (*ertapenem*), *Staphylococcus aureus coagulase* negativa à vancomicina, a *Klebsiella pneumonia*e à carbapenêmicos (*meropenem*), *Pseudomonas aeruginosa* e o *Acinetobacter baumannii a* polimixinas (**Tabela 4**).

Em 2009, Peterson alterou esse grupo para ESKAPE, onde o E englobou todas enterobactérias, e o K foi trocado pelo C, de *Clostridium difficcile*, porém, essa bactéria não teve papel importante na população de nosso trabalho.

Os antimicrobianos mais utilizados no grupo de antibioticoterapia empírica respectivamente foram piperacilina, ceftriaxona e vancomicina. Na antibioticoterapia dirigida, tivemos a maior incidência de prescrições com vancomicina, piperacilina e cefepime, respectivamente (**Tabela 5**). Nota-se importante uso de piperacilina e vancomicina em ambas as terapias.

O tratamento com antibiótico de maneira dirigida aumentou a sobrevida e, portanto, prolongou o tempo de permanência dos pacientes no hospital e na UTI em relação ao tratamento por terapia antimicrobiana empírica (**Figuras 2 e 3**)

Limitações e força deste estudo

Estudos descritivos que analisam o uso de antimicrobianos, bem como microbiota bacteriana em ambientes hospitalares traduzem o uso adequado ou não de antibióticos em uma comunidade. Este estudo comparou dois tipos de terapias

utilizando medidas de desfechos robustos (sobrevida, tempo de hospitalização e resistência bacteriana) o que lhe confere destaque nesta área de saber.

A coleta dos dados foi cruzada e prospectiva, diminuindo viés de memória ou falta de registro em prontuários. Qualquer dúvida ou ausência de um dado era solicitada para a equipe em tempo real. O diagnóstico clínico de sepse, sepse grave ou choque séptico foi confirmado por dois especialistas (José Victor Miranda Pedroso e Eduardo Leite Croco). Somente foram incluídos pacientes com hemocultura positiva, diminuindo assim o viés de colonização/contaminação por presença de bactérias em cateteres e outros pontos de acesso nos pacientes.

Embora este estudo tenha seguido um número pequeno de pacientes, os dados foram coletados cuidadosamente, todas as variáveis foram confirmadas por dois especialistas e, além disso, os resultados de exames laboratoriais foram obtidos diretamente na base de dados do laboratório. Não houve perda de pacientes nesta amostra, todos os resultados coletados foram analisados dentro do grupo original do paciente.

Comparação com outros estudos

As situações por nós vivenciadas são as mesmas dos vários serviços dessa área de saúde. Inúmeros aspectos devem ser considerados nas medidas para controle de infecções em UTI. Desde espaços para isolamento de pacientes infectados como quartos individuais até a simples higienização de mãos não podem ser relegados (VINCENT et al., 2010).

Dados clínicos de nossos pacientes, apresentados na **Tabela 2**, refletem a mesma situação em tempo de hospitalização antes da internação em UTI (CONDE et al., 2013) bem como o modo de suporte ventilatório que influem no prognóstico do paciente (AZEVEDO et al., 2013): dependendo da terapêutica durante essa espera a sepse evolui favoravelmente ou não.

As bactérias mutirresistentes deste estudo foram as mesmas hoje predominantes em infecções do Brasil e diversos países, como *Staphylococcus coagulase* negativa, *Acinetobacter baumannii*. Na Itália foram identificadas cepas com sensibilidade apenas às polimixinas (MAMMINA et al., 2012). Também a resistência aos carbapenêmicos tem sido notada em microbiota Gram-negativa em UTI de vários países (ARMAND-LEFÈVRE et al., 2013; MAGRET et al., 2011).

Em nosso estudo no mínimo um quarto dos pacientes apresentavam pneumonia (**Tabela 2**), corroborando a ideia de que a detecção, o mais rápido possível, de infecção de corrente sanguínea (LEBLEBICIOGLU et al., 2013) e de pneumonia associada à ventilação mecânica (VANHEMS et al, 2011) permite melhores tratamentos e evoluções aos pacientes.

A adequação de antimicrobianos à sensibilidade dos agentes causadores de sepse pode restringir os efeitos deletérios da antibioticoterapia empírica (RADJI et al., 2011).

Para melhorar padrões de prescrição de antibióticos, está bem estabelecido que o conhecimento preciso dos agentes patogênicos associados com a doença permite uma seleção mais racional de antibióticos. Na prática clínica, contudo, antibióticos são muitas vezes utilizados, mesmo quando os resultados da cultura não estão disponíveis (CUTHBERTSON et al., 2004). O desafio para os médicos da terapia intensiva é obter culturas microbiológicas antes de iniciar a terapia antimicrobiana. (SCHURINK et al., 2004). Entretanto, mesmo com esse entendimento, as limitações dos serviços ainda impedem a prática ideal.

Surviving Sepsis Campaign (DELLINGER et al., 2013) recomenda o uso de antibióticos de largo espectro no manejo inicial de pacientes com sepse grave e choque séptico. Adicionalmente a isso se preconiza o uso de antibiótico direcionado ao agente causal assim que o perfil de suscetibilidade esteja disponível, embora existam ensaios clínicos randomizados ou estudos observacionais bem conduzidos para avaliar o impacto clínico dessa estratégia em pacientes críticos com sepse grave ou choque séptico

Heenen et al, em 2012, avaliaram a estratégia de uso de antibióticos dirigidos em episódios de sepse grave adquirida em hospital em aproximadamente 50% dos casos, sem impacto sobre os resultados clínicos. A segurança e a eficácia desta estratégia no uso de antibiótico na sepse grave e choque séptico foi recentemente questionada em uma revisão sistemática (GOMES SILVA et al., 2010).

Neste estudo prospectivo, observacional, o uso de antibiótico empírico aumenta risco de mortalidade em até 28 dias RR 5,4 (IC 95% 1,3 – 21,7 p=0, 004) e a mortalidade geral em RR 1,1 (IC 95% 0,7 – 1,7, p<0,02) em pacientes internados em UTI com sepse grave ou choque séptico. Nossos resultados confirmam a segurança da terapia antibiótica dirigida e ainda, depois de um ajuste rigoroso para fatores de confusão incluindo características basais e gravidade da doença (SOFA E

APACHE II) no dia do resultado da cultura. Essa estratégia está associada a uma menor mortalidade.

Nossa taxa de uso de antibiótico ajustado da terapia antimicrobiana foi de aproximadamente um terço de toda a coorte (36,3%) em pacientes com terapia empírica adequada. Gravidade da doença na admissão na UTI não influenciou a decisão para o uso da terapia antimicrobiana ajustada.

A aplicabilidade da terapia antimicrobiana ajustada a infecções causadas por patógenos multirresistentes onde a utilização de terapia combinada de amplo espectro é recomendada pela maior parte dos especialistas, torna essa escolha muito difícil de ser adotada (KOLLEF et al., 2011). Em nosso estudo, apesar de ser observada a presença de organismos ESKAPE, a alteração da terapia empírica de amplo espectro por aquela ajustada não modificou os resultados de multirresistência.

7 IMPLICAÇÕES PARA A PRÁTICA CLÍNICA

Em conclusão, o uso adequado de antibiótico precoce é, sem dúvida, um importante fator de prognóstico em pacientes sépticos críticos. Além disso, esses achados claramente apoiam o uso de antibiótico empírico que deve ser ajustado ao perfil de suscetibilidade, uma vez que estejam disponíveis os resultados da hemocultura. Assim, para pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico na admissão na UTI, a conduta ideal deveria incluir a administração de antibióticos de amplo espectro, juntamente com reavaliação e estreitamento ou a descontinuação do tratamento subsequente com base nos resultados das culturas e susceptibilidade antibacteriana.

REFERÊNCIAS

AGARWAL, R et al. Procalcitonin to guide duration of antimicrobial therapy in intensive care units: a systematic review. **Clin Infect Dis**, v. 54, n. 4, p. 379-387, Aug. 2011.

AGÊNCIA NACIONAL DE VIGILÂNCIA SANITÁRIA – Ministério da Saúde - Regulamenta as ações de controle de infecção hospitalar no país. Portaria n. 2616 de 13 de maio de 1998.

ARMAND-LEFÈVRE, L. et al. Emergence of imipenem-resistant gram-negative bacilli in intestinal flora of intensive care patients**. Antimicrob Agents Chemother**, v. 3, n. 57, p. 1488–1495. March 2013.

ASSALY, R. et al. Initial evidence of endothelial cell apoptosis as a mechanism of systemic capillary leak syndrome. **Chest**, v. 120, n. 4, p. 1301-1308, Oct 2001.

AZEVEDO, L.C.P. et al. Clinical outcomes of patients requiring ventilatory support in Brazilian intensive care units: a multicenter, prospective, cohort study. **Crit Care**, v.2, n.17, R63. April 2013.

BASSETTI, M – New antibiotics for bad bugs: where are we? **Ann Clin Microbiol Antimicrob**, v. 28, p. 12-22, Aug 2013.

BEALE, R et al. PROGRESS (Promoting Global Research Excellence in Sever Sepsis): a preliminary report of an internet-based sepsis registry. **Chest**, v. 124, n. 4 Suppl, 2003.

BONE, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure. **Critical Care Medicine**, v. 20, n. 6, p. 724-726, 1992.

BRUN-BUISSON, C. et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. **JAMA**, v. 274, n. 12, p. 968-974, Sep 27 1995.

CARLET, J. M. Clinical expert round table discussion (session 4) at the Margaux Conference on Critical Illness: sepsis: inflammation disorder, coagulation disorder, or both? A challenge for clinicians. **Critical Care Medicine**, v. 29, n. 7 Suppl, p. S107-108, Jul 2001.

CONDE, K. A. P.et al. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: A multicenter observational study. **PLoSOne**, v.6, n8, e64790. June 2013.

COSGROVE, S. E. The relationship between antimicrobial resistance and patient outcomes: mortality, length of hospital stay, and health care costs. **Clin Infect Dis**, v. 42 Suppl 2, p. S82-89, Jan 15 2006.

CUTHBERTSON, B. H. et al. Antibiotic-treated infections in intensive care patients in the UK. **Anaesthesia**, v. 59, n. 9, p. 885-890, Sep 2004.

DE BACKER, D.; CRETEUR, J.; PRESEIR, J.C. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. **Am J Respir Crit Care Med**,v. 166, p. 98-104, 2002.

DE LEÓN-ROSALES, S. P. et al. Prevalence of infections in intensive care units in Mexico: a multicenter study. **Critical Care Med**, v. 28, n. 5, p. 1316-1321, 2000.

DELLINGER et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Intensive Care Med**, v. 34, n. 1, p. 17-60, Jan 2008.

DELLINGER et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Critical Care Med**, v. 41, n. 2, Jan 2013.

DELLIT, T. H. et al. Infectious Diseases Society of America and the Society for Healthcare Epidemiology of America guidelines for developing an institutional program to enhance antimicrobial stewardship. **Clin Infect Dis**, v. 44, n. 2, p. 159-177, Jan 15 2007.

DOMBROVSKIY, V. Y. et al. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. **Crit Care Med**, v. 35, n. 5, p. 1244-1250, May 2007.

DONG, B, MATTHEWS, D. E. Empirical likelihood for cumulative hazard ratio estimation with covariate adjustment. **Biometrics,** v. 68, n.2, p.408-18, Jun 2012.

MULDER, P. G. The relative risk in a cohort study with Poisson cases. **Comput Methods Programs Biomed**, v. 27, n. 2, p.103-9, Sep-Oct 1998.

FINK, M. P.; EVANS, T. W. Mechanisms of organ dysfunction in critical illness: report from a Round Table Conference held in Brussels. **Intensive Care Med**, v. 28, n. 3, p. 369-375, Mar 2002.

GOMES SILVA et al. De-escalation of antimicrobial treatment for adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. **Cochrane Database Syst Rev**, n. 12, p. CD007934, 2010.

GOODMAN, E.R. et al. Impact of an Environmental Cleaning Intervention on the Presence of Methicillin-Resistant *Staphylococcus aureus* and Vancomycin-Resistant Enterococci on Surfaces in Intensive Care Unit Rooms. **Infect Control Hosp Epidemiol**, v.27, n. 29, p. 593–599 April 2009.

HAUSFATER, P. Procalcitonin measurement in routine emergency practice: comparison between two immunoassays. **Clinical Chemistry and Laboratory Medicine**, v.48, n.4, p. 501-504, Apr 2010.

HEENEN, S. et al. Antibiotic strategies in severe nosocomial sepsis: why do we not deescalate more often? **Crit Care Med,** v.40, p. 1404–1409, 2012.

HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. Reevaluation of the role of cellular hypoxia and bioenergetic failure in sepsis. **JAMA**, v. 267, n. 11, p. 1503-1510, Mar 18 1992.

ILAS. Campanha Sobrevivendo à Sepse. Relatório Nacional de Fev/2014. Dados **Crit Care Med**, v.38, n.2, p.367-374, Jan 2010.

INCE, C.; SINAASAPPEL, M. Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock. **Crit Care Med**, v. 27, n. 7, p. 1369-1377, Jul 1999.

KNAUS et al. APACHEII: acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. **Crit Care Med**, v. 9, p. 591-597, 1981.

KOLLEF. Providing appropriate antimicrobial therapy in the intensive care unit: surveillance vs. de-escalation. **Crit Care Med**, v. 34, n. 3, p. 903-905, Mar 2006.

KOLLEF; SKUBAS; SUNDT. A randomized clinical trial of continuous aspiration of subglottic secretions in cardiac surgery patients. **Chest**, v. 116, n. 5, p. 1339-1346, Nov 1999.

KOLLEF MH, et al., Appraising contemporary strategies to combat multidrug resistant Gram-negative bacterial infections–proceedings and data from the Gram-Negative Resistance Summit. **Clin Infect Dis**, v.53 (suppl 2), S33–S55 quiz S56–58 40, 2011.

KOPTERIDES, P. Procalcitonin-guided algorithms of antibiotic therapy in the intensive care unit: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. **Crit Care Med**, n. 11, p. 2229-2241, Nov 2010.

KRISHNAGOPALAN, S.; KUMAR, A.; PARRILLO, J. E. Myocardial dysfunction in the patient with sepsis. **Curr Opin Crit Care**, v. 8, n. 5, p. 376-388, Oct 2002.

KUSHWAH, A, GANDHE M, PATEL P. Antibacterial resistance: an overview. **J Indian Med Assoc,** n. 111, v.4, p.260-3, 2013.

LANDRY, D. W.; OLIVER, J. A. The pathogenesis of vasodilatory shock. **N Engl J Med**, v. 345, n. 8, p. 588-595, Aug 23 2001.

LEBLEBICIOGLU, H et al. Impact of a multidimensional infection control approach on central line-associated bloodstream infections rates in adult intensive care units of 8 cities of Turkey: findings of the International Nosocomial Infection Control Consortium (INICC). **Ann Clin Microbiol Antimicrob**, v.10, n.12, May 2013.

LEONE, M. et al. Ventilator-associated pneumonia: breaking the vicious circle of antibiotic overuse. **Crit Care Med**, v. 35, n. 2, p. 379-385; quizz 386, Feb 2007.

LEVY M M et al. International Sepsis Definitions Conference. **Critical Care Medicine**, v. 31 p. 1250-1256, 2003.

LUNDBERG JS, PERL TM, WIBLIN T, et al: Septic shock: An analysis of the outcomes for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. **Crit Care Med***,* v. 26, p.1020–1024, 1998.

MAGRET, M. et al. Bacteremia is an independent risk factor for mortality in nosocomial pneumonia: a prospective and observational multicenter study. **Crit Care,** v. 1, n.15, R62. Febr 2011.

MALACARNE, P.; ROSSI, C.; BERTOLINI, G. Antibiotic usage in intensive care units: a pharmaco-epidemiological multicentre study. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 54, n. 1, p. 221-224, Jul 2004.

MAMMINA, C. et al. Epidemiology and clonality of carbapenem-resistant *Acinetobacter baumannii* from an intensive care unit in Palermo, Italy**. BMC,** Res Notes, n.5, p. 365. July 2012.

MOREL, J. et al. De-escalation as part of a global strategy of empiric antibiotherapy management. A retrospective study in a medico-surgical intensive care unit. **Crit Care**, v. 14, n. 6, p. R225, 17 Dec 2010.

MULDER. P.G. The relative risk in a cohort study with Poisson cases. **Comput Methods Programs Biomed**, v. 27, n. 2, p.103-9, Sep-Oct 1998.

NIEDERMANN, M. S. Use of broad-spectrum antimicrobials for the treatment of pneumonia in seriously ill patients: maximizing clinical outcomes and minimizing selection of resistant organisms. **Clin Infect Dis**, v. 42, n. suppl 2, p. S72-S81, 2006.

PEA F; VIALE P; FURLANUT M. Antimicrobial therapy in critically ill patients: a review of pathophisiological conditions responsible for alteres disposition and pharmacokinetic variability. **Clin Pharmacokinet**, v. 44, p. 1009-1034, 2005.

PEA F, VIALE. P. The antimicrobial therapy puzzle: could pharmacokinetic-pharmacodynamic relationships be helpful in addressing the issue of appropriate pneumonia treatment in crtically ill patients? **Clinical Infectous Diseases**, v. 15, n. 42(12), p. 1764-1771, Jun 2006.

PEA, F.; VIALE, P. Bench-to-bedside review: Appropriate antibiotic therapy in severe sepsis and septic shock--does the dose matter? **Crit Care**, v. 13, n. 3, p. 214, 2009.

PEDERSEN G, SCHTNHEYDER HC, STRENSEN HT (1997) Antibiotic therapy and outcome of monomicrobial Gram-negative bacteremia: a 3-year population-based study**. Scand J Infect Dis,** v. 29, p. 601-606.

PETERSON, L.R. Bad bugs, no drugs: no ESKAPE revisited. **Clin Infect Dis,** v.49, n.6, p.992-993, 2009.

QUARTIN, A. A. et al. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs Systemic Sepsis Cooperative Studies Group. **JAMA**, v. 277, n. 13, p. 1058-1063, Apr 2 1997.

RADJI, M. et al. Antibiotic sensitivity pattern of bacterial pathogens in the intensive care unit of Fatmawati Hospital, Indonesia. **Asian Pac J Trop Biomed**, v.1, n.1, p 39–42. Jan 2011.

RAMPHAL R. Importance of adequate initial antimicrobial therapy. **Chemotherapy,**v. 51, p 171–6. 2005.

RELLO, J. et al. Nosocomial bacteremia in a medical-surgical intensive care unit: epidemiologic characteristics and factors influencing mortality in 111 episodes. **Intensive Care Med**, v. 20, n. 2, p. 94-98, 1994.

RELLO, J. et al. Pneumonia caused by oxacillin-resistant *Staphylococcus aureus* treated with glycopeptides. **Crit Care Med**, v. 33, n. 9, p. 1983-1987, Sep 2005.

RICE, L.B**.**Federal Funding for the Study of Antimicrobial Resistancein Nosocomial Pathogens: No ESKAPE**J Infect Dis**, v.197, n. 8, p.1079-1081, 2008.

SCHURINK et al. Do cultures contribute to optimisation of antibiotic therapy in the intensive care unit? **Int J Antimicrob Agents**, v. 23, n. 4, p. 325-331, Apr 2004.

SEGUIN P et al. Plasma and peritoneal concentration following continuous infusion of cefotaxime in patients with seondary peritonitis. **Journal of Antimicrobial Chemotherapy**, v. 63, p. 564-567, 2009.

SIELENKÄMPER; KVIETYS; SIBBALD. Microvascular alterations in sepsis. **Sepsis Text**, Sepsis Text, 2002.

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Crit Care**, v. 8, n. 4, p. R251-260, Aug 2004.

SIPAHI, O. R. Economics of antibiotic resistance. **Expert Rev Anti Infect Ther**, v. 6, n. 4, p. 523-539, Aug 2008.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; GOMES AP. Sepse. **Fundamentos em Infectologia**, p. 567-590, 2009.

TANG, H. Effect of procalcitonin-guided treatment in patients with infections: a systematic review and meta-analysis. **Infection,** v.37, n.6, p. 497-507. Dec 2009.

TELES, J. M. et al. Surviving sepsis campaign in Brazil. **Shock**, v. 30 Suppl 1, n. 7, p. 47-52, Oct 2008.

VANHEMS, P. et al. Early-onset ventilator-associated pneumonia incidence in intensive care units: a surveillance-based study**. BMC Infect Dis**, n.11, p 236. Sep 2011.

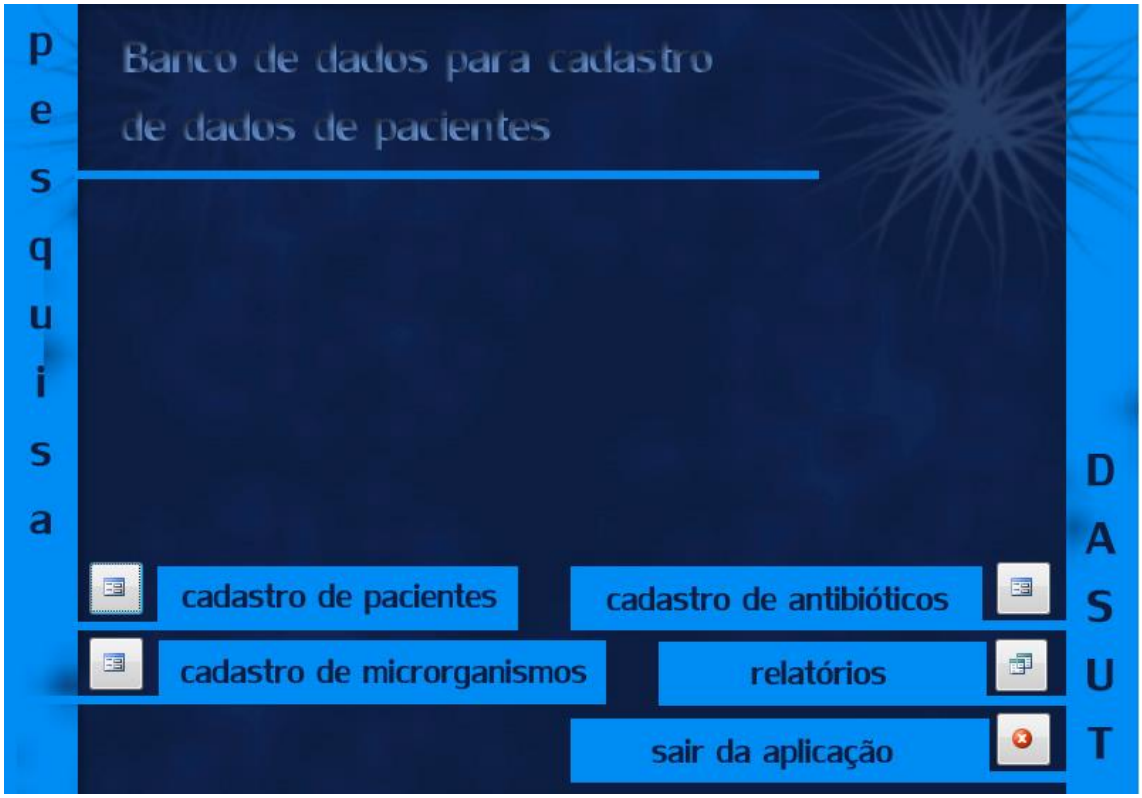
VINCENT, C.C. et al. Sequential introduction of single room isolation and hand hygiene campaign in the control of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in intensive care unit. **BMC Infect Dis,** v. 10, p. 263, Sep 2010.

VINCENT, J. L. et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe. Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. EPIC International Advisory Committee. **JAMA**, v. 274, n. 8, p. 639-644, Aug 23-30 1995.

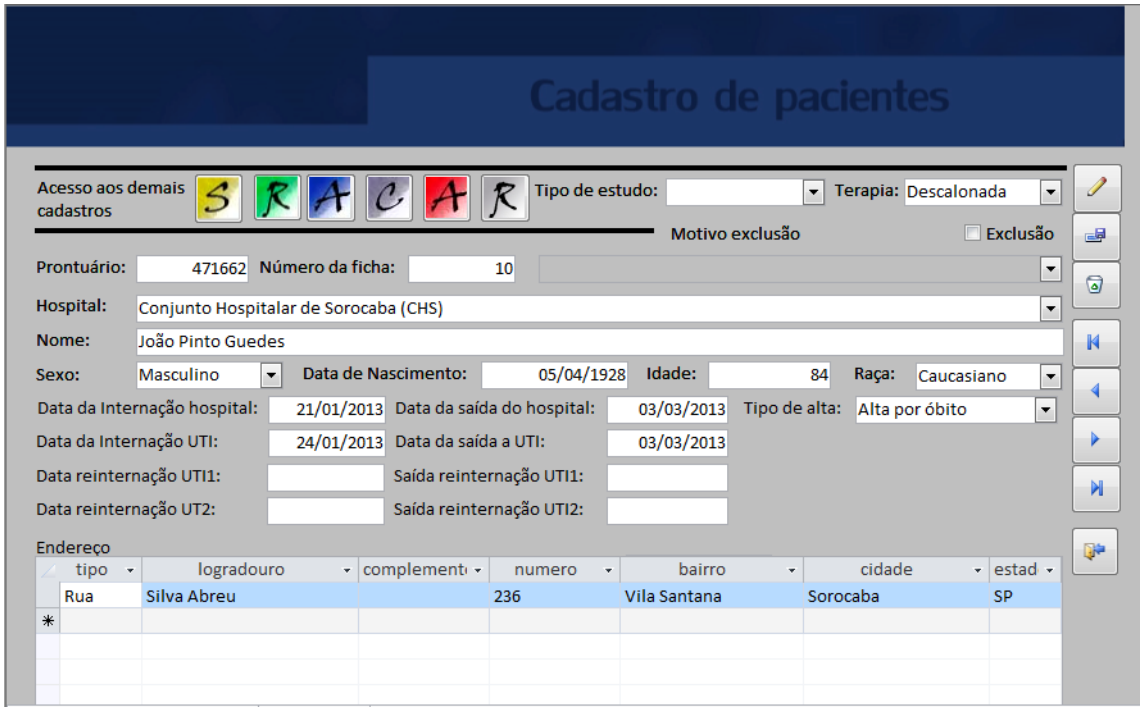
VICENT, J.L. et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. **Intensive Care Med**, v. 22, p. 707-710, 1996

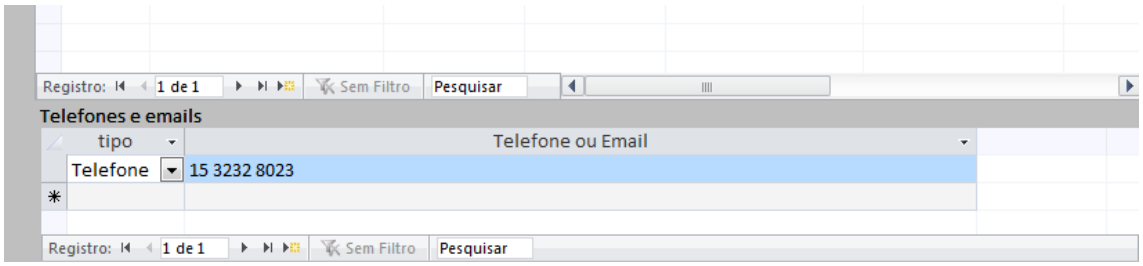
VINCENT, J. L. et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. **Crit Care Med**, v. 34, n. 2, p. 344-353, Feb 2006.

APÊNDICE A – PROGRAMA DE COLETA DE DADOS ACCESS

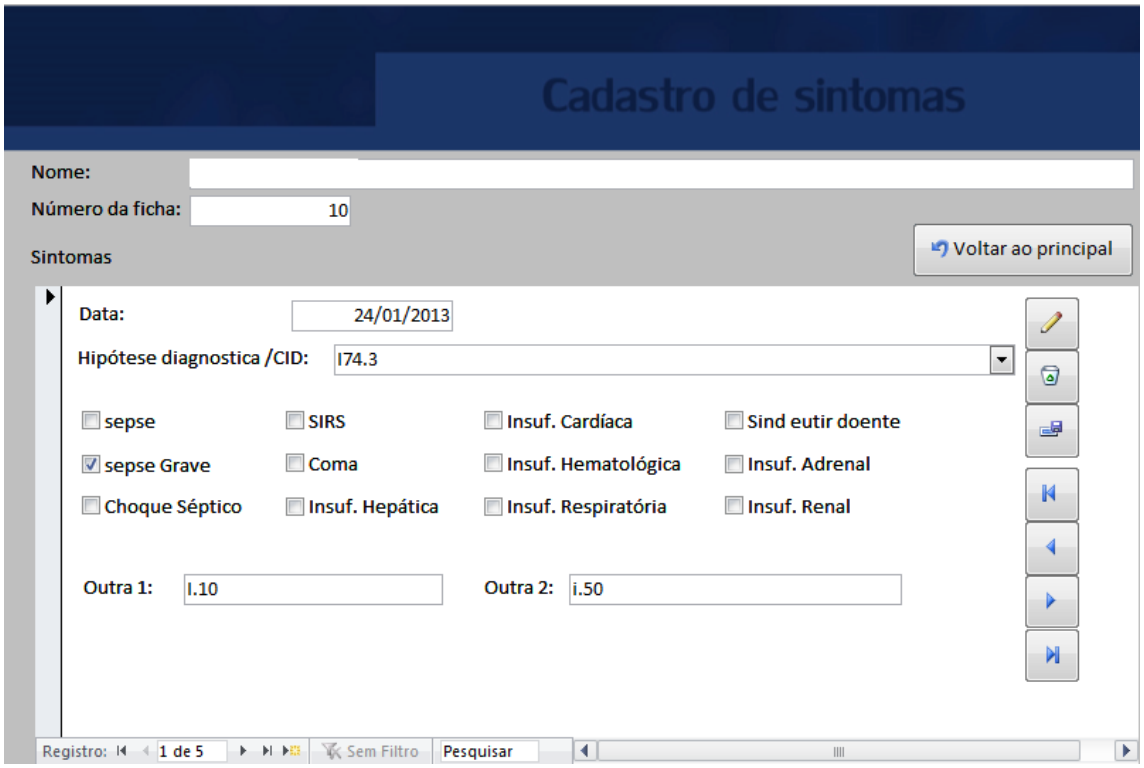


APÊNDICE B – CADASTRO DE PACIENTES

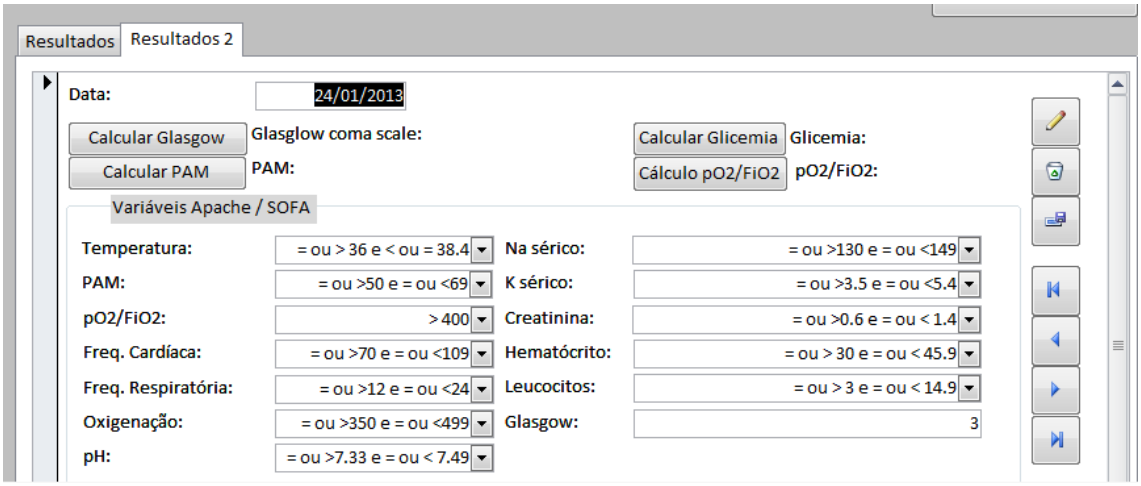


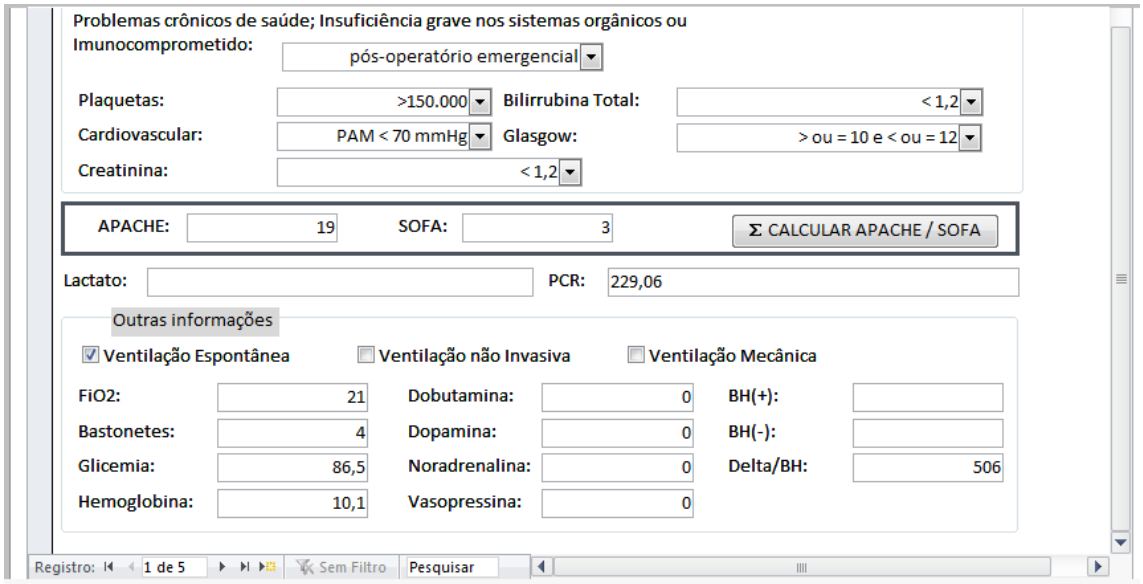


APÊNDICE C – CADASTRO DE SINTOMAS

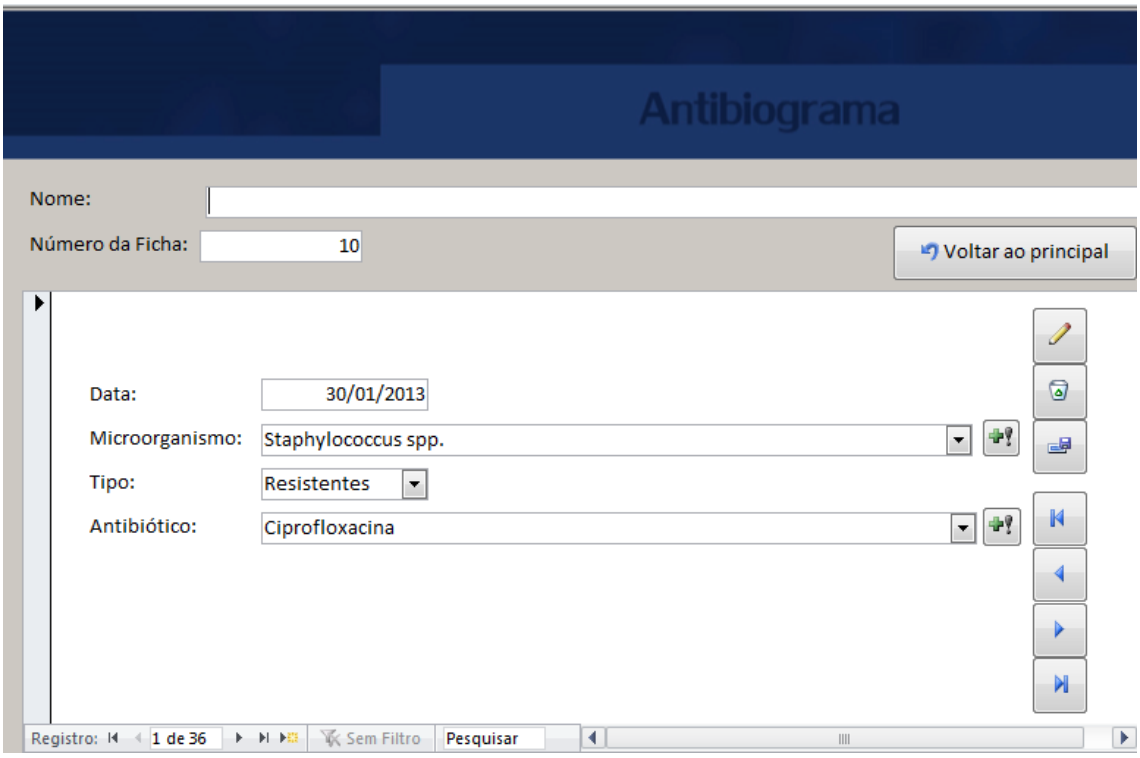


APÊNDICE D – CADASTRO DE RESULTADOS

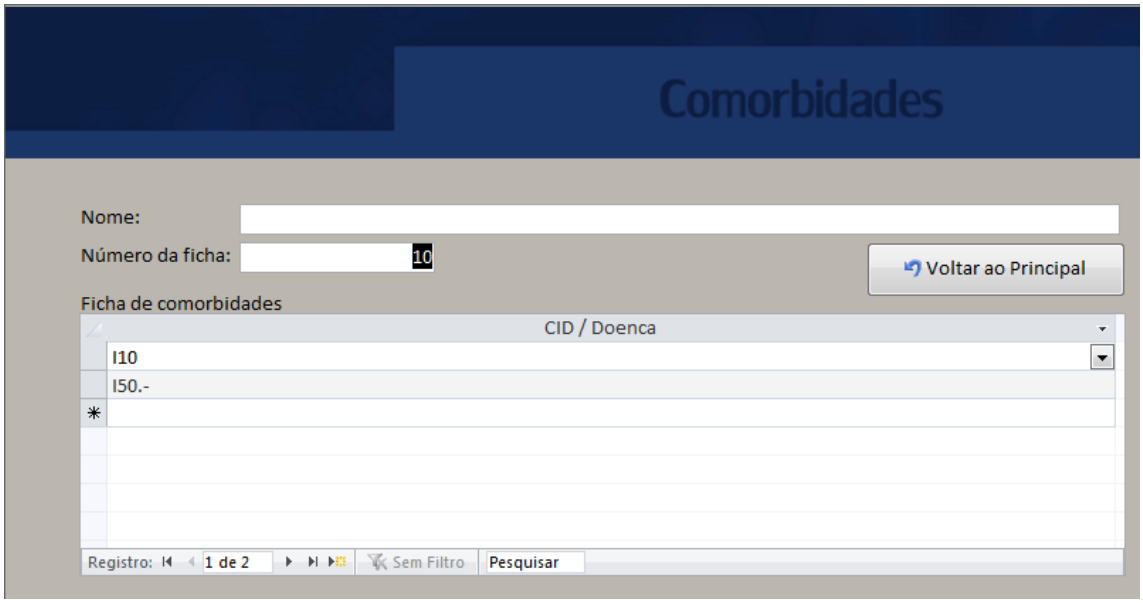



Problemas crônicos de saúde; Insuficiência grave nos sistemas orgânicos ou Imunocomprometido:
pós-operatório emergencial
Plaquetas:
>150.000
Bilirrubina Total:
< 1,2
Cardiovascular:
PAM < 70 mmHg
Glasgow:
> ou = 10 e < ou = 12
Creatinina:
< 1,2
APACHE:
19
SOFA:
3
Σ CALCULAR APACHE / SOFA
Lactato:
PCR:
229,06
Outras informações
Ventilação Espontânea
Ventilação não Invasiva
Ventilação Mecânica
FiO2:
21
Dobutamina:
0
BH(+):
Bastonetes:
4
Dopamina:
0
BH(-):
Glicemia:
86,5
Noradrenalina:
0
Delta/BH:
506
Hemoglobina:
10,1
Vasopressina:
0
Registro:
1 de 5
Sem Filtro
Pesquisar

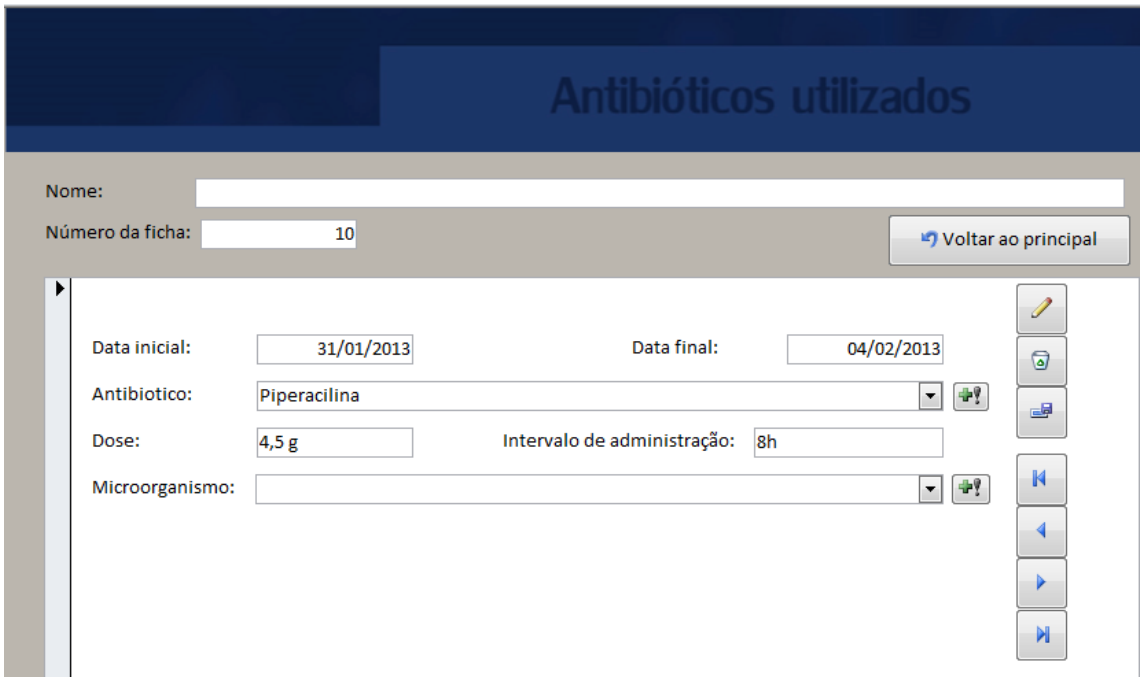
APÊNDICE E – ANTIBIOGRAMA



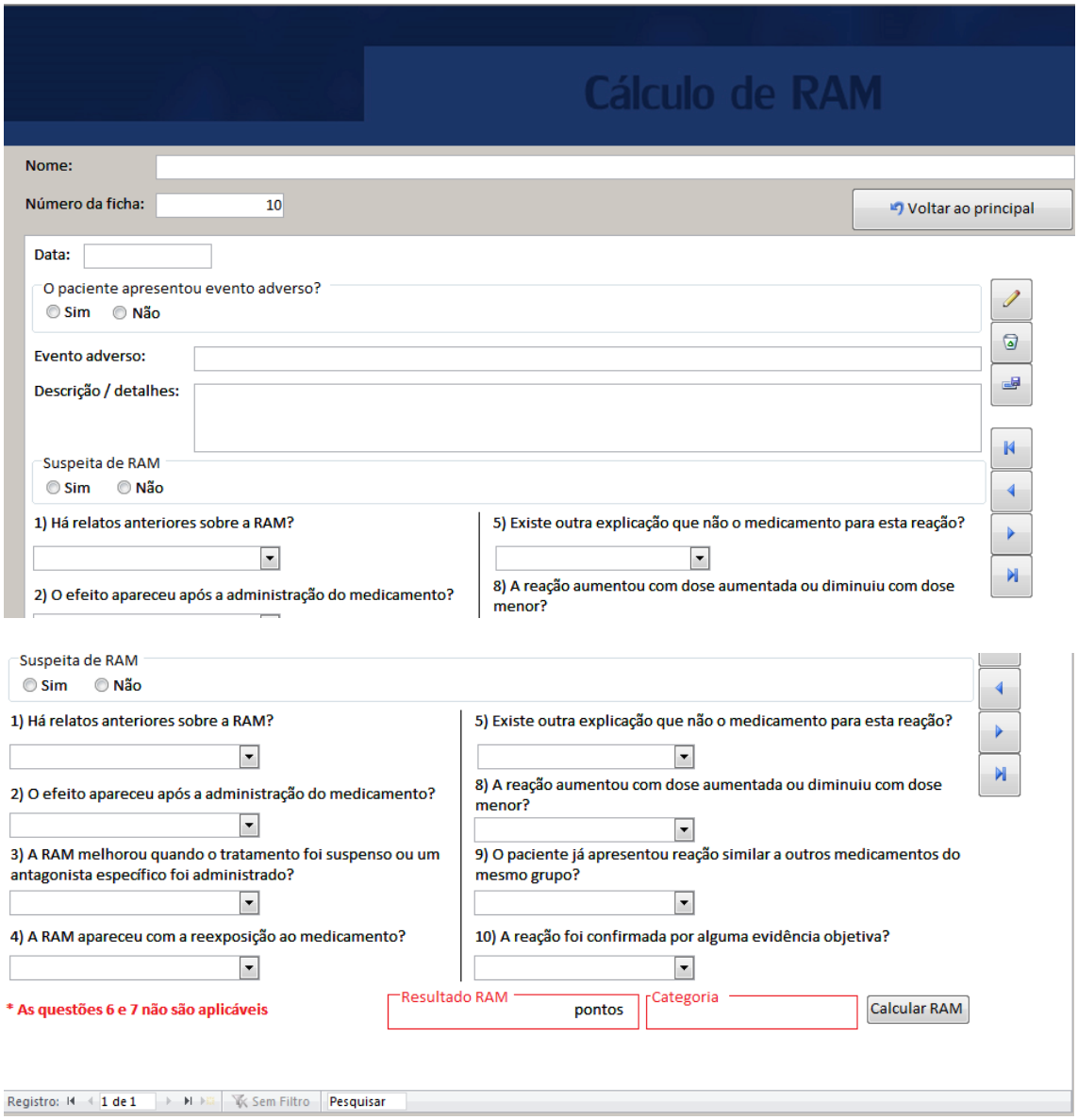
APÊNDICE F – COMORBIDADES



APÊNDICE G – ANTIBIÓTICOS UTILIZADOS



APÊNDICE H – CÁLCULO DE RAM



ANEXO A – PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

UNIVERSIDADE DE SOROCABA
- UNISO

Plataforma Brasil

PROJETO DE PESQUISA

Título: DESCALONAMENTO DE ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE SEPSIS EM UTI

Área Temática:

Área 3. Fármacos, medicamentos, vacinas e testes diagnósticos novos (fases I, II e III) ou não registrados no país (ainda que fase IV), ou quando a pesquisa for referente a seu uso com modalidades, indicações, doses ou vias de administração diferentes daquelas estabelecidas, incluindo seu emprego em combinações.

Versão: 3

CAAE: 03006212.4.0000.5500

Pesquisador: Luciane Cruz Lopes

Instituição: Universidade de Sorocaba - UNISO

PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

Número do Parecer: 98.772

Data da Relatoria: 13/09/2012

Apresentação do Projeto:

As taxas de mortalidade entre os pacientes com sepse, sepse grave ou choque séptico variam de 27% a 54%. Tratamento empírico com antimicrobiano de amplo espectro visa reduzir a mortalidade. No entanto, existe um risco da terapia empírica de amplo espectro expor os pacientes ao uso excessivo de antimicrobianos e com isso aumentar resistência bacteria. Terapia por uso descalonado de antibiótico de baixo espectro tem sido proposta como uma estratégia para substituir o tratamento empírico de amplo espectro. Isto é feito por qualquer mudança do agente farmacológico ou interrompendo uma combinação farmacológica de acordo com os resultados da cultura microbiana. Espera-se que os resultados obtidos possam esclarecer as diferenças que existam entre a terapia empírica e a terapia por descalonamento uso de antibióticos para tratamento de sepse, sepse grave e choque séptico.

Objetivo da Pesquisa:

Analisar a eficácia e a segurança do descalonamento de antimicrobinos em UTI quando comparada com terapia empírica de amplo espectro para tratamento de pacientes adultos com diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico causado por qualquer microrganismo.
Objetivo específico:
- caracterizar as variáveis preditivas que se relacionam com a resposta ao descalonamento;
- caracterizar as variáveis independentes que se relacionam com a resposta ao descalonamento.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos:
Como se trata de terapia já adotada nos locais que o protocolo será desenvolvido, os pacientes normalmente já seriam submetidos a estas terapias. Portanto, considerando que os sujeitos da pesquisa receberão terapia inicial empírica de largo espectro, sito é,mais abrangente que a terapia por descalonamento (orientada por culturas e antibióticos específicos) os riscos serão os mesmos já vivenciados por este tipo de paciente.
CRITÉRIOS PARA SUSPENDER OU ENCERRAR PESQUISA
A pesquisa será suspensa imediatamente ao perceber algum risco ou dano a saúde do sujeito participante da pesquisa, consequente à mesma, não previsto no termo de consentimento. Do mesmo modo, ao constatar superioridade de um método de estudo sobre o outro, o estudo será suspenso, e o melhor regime será adotado para todos os sujeitos.
Benefícios:
Os resultados deste protocolo podem contribuir para o uso racional de antibióticos em UTI para

Endereço: Av. Dr. Eugenio Salerno, 100
Bairro: **CEP:** 18.040-430
UF: SP **Município:** SOROCABA
Telefone: (151)101--4055 **Fax:** (151)101--4034 **E-mail:** cep@uniso.br

tratamento de Sepse, principalmente na diminuição de resistência bacteriana. Outros benefícios incluiriam redução de risco de infecção por fungo,diminuição da mortalidade e tempo de permanência em UTI e consequentemente custos relacionados a isso.

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

A pesquisa é de teor relevante.

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Foram entregues os seguintes documentos:
Termo de Declaração de conflitos de interesses do pesquisador principal, e do pesquisador participante; TCLE; Consentimento de participação da Pessoa como Sujeito; Cartas de autorização do local, onde será realizada a pesquisa.

Recomendações:

Foram cumpridas as recomendações solicitadas com relação ao cronograma do projeto e também foram entregues as cartas de autorização para coleta de dados dos locais descritos no projeto.

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Entregue a carta do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, S/P, com a ciencia do Dr. Mario Sérgio Moreno - Superintendente FUNDASP - HSL e do Hospital Santa Lucinda de Sorocaba, S/P, com ciencia do Dr. Luis Claudio Azevedo Silva - Diretor Técnico do Departamento de Saúde.

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

Considerações Finais a critério do CEP:

SOROCABA, 16 de Setembro de 2012

Assinado por:
ana laura schliemann

ANEXO B – AUTORIZAÇÃO DAS INSTITUIÇÕES

Universidade de Sorocaba

Sorocaba, 17 de Maio de 2012.

AO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA

Eu, Luciane Cruz Lopes, RG.: 11533508, pesquisadora responsável pelo projeto de pesquisa intitulado DESCALONAMENTO DE ANTIBIÓTICOS NO TRATAMENTO DE SEPSES EM UTI juntamente com o pesquisador colaborador Dr. José Victor de Miranda Pedroso, RG.: 9418738, venho através desta solicitar como campo para a pesquisa a Unidade de Terapia Intensiva Adulto do Conjunto Hospitalar de Sorocaba, caracterizada como UTI Adulto.

OBJETIVO: Esse estudo terá como objetivo elaborar, validar e aplicar um instrumento para caracterizar o conhecimento das equipes de saúde assistenciais quanto ao descalonamento de antibióticos nos quadros de sepses nas unidades de terapia intensiva adulto do Conjunto Hospitalar de Sorocaba com vistas a fornecer subsídios ao descalonamento de antibióticos nas UTI Adulto de Sorocaba.

- **PROCEDIMENTOS DO ESTUDO:** O protocolo desenvolvido será aplicado aos pacientes que estejam com quadro clínico de sepses, sepses grave e choque séptico. Os dados serão obtidos por meio da aplicação do instrumento, onde sigilo e anonimato dos envolvidos estará garantido. Após a análise desse trabalho serão propostas estratégias para minimizar os riscos, e aperfeiçoar o descalonamento de antibióticos nas UTI Adulto.

- **RISCOS E DESCONFORTOS:** Considerando-se a possibilidade, apesar de remota, de ocorrer danos de qualquer ordem, sejam eles físicos, psíquicos, morais ou intelectuais, os pesquisadores arcarão com a devida reparação civil nos termos indicados nos artigos 186.197 e 944CC/2002. Como voluntário você pode retirar o termo de consentimento a qualquer momento e deixar de fazer parte do estudo.

- **BENEFÍCIOS:** não há previsão de benefícios diretos para os participantes, mas esta participação contribuirá para melhora na qualidade da atuação das equipes de saúde e para todos os usuários do serviço.

- **CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE:** Os voluntários participarão do projeto sem remuneração, apenas colaborando para o desenvolvimento da pesquisa cientifica, não há riscos e nem motivos para indenização dos voluntários. Mas caso haja algum motivo

Universidade de Sorocaba

relacionado ao projeto que possa implicar em ônus ao sujeito da pesquisa, essa será arcada pelo pesquisador.

- **CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA:** Os resultados obtidos nesse estudo serão utilizados para pesquisa, podendo ser apresentados em reuniões ou publicações cientificas, no entanto os participantes entrevistados não serão identificados, preservando assim sua privacidade.

Prof.ª Dra. Luciane Cruz Lopes

Dr. Luis Claudio de Azevedo Silva
Diretor Técnico de Departamento de Saúde

Dr. Luis Claudio de Azevedo Silva
Diretor Técnico de Departamento de Saúde

ANEXO C – DECLARAÇÃO DE CONFLITO DE INTERESSE

Anexo 3 TERMO DE DECLARAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES

Protocolo Clínico: DASUTI

Descalonamento de antibióticos no tratamento de sepses em UTI

Nome completo: Luciane Cruz Lopes
Especialidade: FARMACÊUTICA
Estabelecimento, sociedade ou órgão empregador: UNIVERSIDADE DE SOROCABA
Função: PROFESSORA UNIVERSITÁRIA
Endereço(s) profissional (is): Rodovia Raposo Tavares, s/n
Carteira de identidade: 11533508
Cadastro de pessoa física: 05096667871
Telefones: 015 21017102
FAX: 019 34343240
Endereço eletrônico: luslopes@terra.om.br

As informações solicitadas dizem respeito à atuação profissional nos últimos 12 meses.

Eu, Luciane Cruz Lopes declaro que as informações descritas neste termo são corretas e verdadeiras e que não há outra situação real, potencial ou aparente de conflito de interesse conhecida por mim.

Conheço o compromisso de explicitar a este protocolo clínico qualquer espécie de vínculo com laboratórios farmacêuticos, instituições, fabricantes ou distribuidores de produtos farmacêuticos.

Comprometo-me, em caso de modificação dos itens assinalados conforme interesses adicionais, levar ao conhecimento da pesquisadora principal de pronto uma nova declaração pública de interesse.

SITUAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES	SIM	NÃO	NOME (S) DA (S) EMPRESA(S) E/OU INS-TITUIÇÃO (ÕES) E/OU PATENTES
Possuir vínculo de emprego com laboratórios(s) farmacêutico(s) e/ou instituição(ões) privadas que teriam prováveis interesses no protocolo de pesquisa		x	
Realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo para laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição(ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição (ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ter vínculo de emprego, contrato de consultoria ou ações de organização(ões) que, de alguma forma, possa(m) ter beneficio(s) ou prejuízo(s) com a participação no protocolo clinico		x	
Ter interesses financeiros: valores mobiliários de cotas ou não, interesses em ações, obrigações ou de outros bens financeiros em fundos próprios de empresas particulares cujos produtos e objetos estão relacionados ao protocolo clinico		x	
Possuir vínculo de emprego, realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo, ou ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) públicos e/ou outra(s)empresas pública(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clinico		x	
Realizar consultoria técnica de pontual para laboratório(s) farmacêutico(s) públicos ou privados que desenvolva(am) medicamentos, testes diagnósticos, produtos industriais ou outros insumos de interesse para a protocolo clínico		x	
Receber apoio financeiro (grant support) - para estudos e pesquisas nos temas específicos ao protocolo.		x	

Sorocaba, 17 de Maio de 2012.

Dr. Luis Claudio de Azevedo Silva
RG. 19.911.018-9
Diretor Técnico de Departamento de Saúde

PROFA. DRA. LUCIANE CRUZ LOPES
Pesquisadora Responsável

Dr. Mário Sergio Moreno
Superintendente
FUNDASP - HSL

Dr. Luis Claudio de Azevedo Silva
RG. 19.911.018-9
Diretor Técnico de Departamento de Saúde

Protocolo Clínico: DASUTI

Descalonamento de antibióticos no tratamento de sepses em UTI

Nome completo: JOSÉ VICTOR DE MIRANDA PEDROSO
Especialidade: MÉDICO INTENSIVISTA
Estabelecimento, sociedade ou órgão empregador: PONTIFÍCIA UNIVERSIDADE CATÓLICA DE SÃO PAULO
Função: PESQUISADOR ASSISTENTE
Endereço(s) profissional (is): Praça Frei Barana, 80
Carteira de identidade: 9.418.738
Cadastro de pessoa física: 051522318-24
Telefones: (15)3233-1251/(15)977128-50
FAX: (15)3233-1251
Endereço eletrônico: drjv@uol.com.br

As informações solicitadas dizem respeito à atuação profissional nos últimos 12 meses.

Eu, José Victor de Miranda Pedroso declaro que as informações descritas neste termo são corretas e verdadeiras e que não há outra situação real, potencial ou aparente de conflito de interesse conhecida por mim.

Conheço o compromisso de explicitar a este protocolo clínico qualquer espécie de vínculo com laboratórios farmacêuticos, instituições, fabricantes ou distribuidores de produtos farmacêuticos.

Comprometo-me, em caso de modificação dos itens assinalados conforme interesses adicionais, levar ao conhecimento da pesquisadora principal de pronto uma nova declaração pública de interesse.

SITUAÇÃO DE CONFLITOS DE INTERESSES	SIM	NÃO	NOME (S) DA (S) EMPRESA(S) E/OU INSTITUIÇÃO (ÕES) E/OU PATENTES
Possuir vínculo de emprego com laboratórios(s) farmacêutico(s) e/ou instituição(ões) privadas que teriam prováveis interesses no protocolo de pesquisa		x	
Realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo para laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição(ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) privados e/ou outra(s) instituição (ões) privada(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clínico		x	
Ter vínculo de emprego, contrato de consultoria ou ações de organização(ões) que, de alguma forma, possa(m) ter benefício(s) ou prejuízo(s) com a participação no protocolo clinico		x	
Ter interesses financeiros: valores mobiliários de cotas ou não, interesses em ações, obrigações ou de outros bens financeiros em fundos próprios de empresas particulares cujos produtos e objetos estão relacionados ao protocolo clinico		x	
Possuir vínculo de emprego, realizar consultoria técnica de modo formal e contínuo, ou ser membro de comitê técnico assessor (advisory board) de laboratório(s) farmacêutico(s) públicos e/ou outra(s)empresas pública(s) que teriam prováveis interesses no protocolo clinico		x	
Realizar consultoria técnica de pontual para laboratório(s) farmacêutico(s) públicos ou privados que desenvolva(am) medicamentos, testes diagnósticos, produtos industriais ou outros insumos de interesse para a protocolo clínico		x	
Receber apoio financeiro (grant support) - para estudos e pesquisas nos temas específicos ao protocolo.		x	

Sorocaba, 17 de Maio de 2012.

JOSÉ VICTOR DE MIRANDA PEDROSO
Pesquisadora Assistente

Dr. Luis Claudio de Azevedo Silva
RG. 19.911.018-9
Diretor Técnico de Departamento de Saúde

Dr. Luis Claudio de Azevedo Silva
RG. 19.911.018-9
Diretor Técnico de Departamento de Saúde

Dr. Mário Sérgio Moreno
Superintendente
FUNDASP - HSL

ANEXO D - TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

Você está sendo convidado(a) a participar, como voluntário(a), da pesquisa: Descalonamento de antibióticos no tratamento de sepse em UTI– Acrônimo – DASUTI e, no caso de você concordar em participar, favor assinar ao final do documento. Sua participação não é obrigatória e, a qualquer momento, você poderá desistir de participar e retirar seu consentimento. Sua recusa não trará nenhum prejuízo em sua relação com o pesquisador (a) ou com a instituição.

Você receberá uma cópia deste termo onde constam o telefone e endereço do pesquisador (a) principal, podendo tirar dúvidas sobre o projeto e sua participação.

NOME DA PESQUISA: Descalonamento de antibióticos no tratamento de sepse em UTI – tem por objetivo avaliar a eficácia e segurança da terapia de desescalonamento de antimicrobiano para pacientes adultos com diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico causado por qualquer microrganismo.

Acrônimo – DASUTI.

PESQUISADOR (A) RESPONSÁVEL: Drª Luciane Cruz Lopes

ENDEREÇO: Rua: Gomes Carneiro, 570 ap.: 141; Cidade: Piracicaba / SP

TELEFONE: (19) 3434-3240

PESQUISADORES PARTICIPANTES: José Victor de Miranda Pedroso

PATROCINADOR: não há patrocinadores.

OBJETIVOS: avaliar a eficácia e segurança da terapia de desescalonamento de antimicrobiano para pacientes adultos com diagnóstico de sepse, sepse grave ou choque séptico causado por qualquer microrganismo.

PROCEDIMENTOS DO ESTUDO: Se concordar em participar da pesquisa, você fará parte do processo de validação do instrumento – DASUTI, no hospital que você está internado na cidade de Sorocaba. O anonimato dos envolvidos será mantido. Os resultados serão tabulados e discutidos no decorrer do trabalho e analisaremos os desfechos da evolução com os antibióticos que foram indicados para seu tratamento.

RISCOS E DESCONFORTOS: Não existem riscos previstos relacionados às atividades do projeto.

BENEFÍCIOS: Espera-se, com o presente trabalho, contribuir com o sistema de fármaco vigilância do país e estimular a participação mais responsável dos profissionais de saúde no que diz respeito ao uso de antibióticos com maior especificação e menores efeitos colaterais. CUSTO/REEMBOLSO PARA O PARTICIPANTE: Os participantes da pesquisa não terão gasto algum em participar da mesma.

CONFIDENCIALIDADE DA PESQUISA: Será mantida a garantia de sigilo que assegure a privacidade dos sujeitos quanto aos dados confidenciais envolvidos na pesquisa, informando que somente serão divulgados dados diretamente relacionados aos objetivos da pesquisa. Os resultados obtidos nesse estudo serão utilizados para pesquisa, podendo ser apresentados em reuniões ou publicações científicas, no entanto, você não será identificado, preservando-se assim sua privacidade.

Sorocaba, ___ de _____ de 201__

Assinatura do Paciente

_____

Pesquisador Responsável

_____

ANEXO E - CAMPANHA DE SOBREVIVÊNCIA À SEPSE: DIRETRIZES INTERNACIONAIS PARA TRATAMENTO DE SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO - 2012

Composto das 58 páginas seguintes

Campanha de sobrevivência à sepse: Diretrizes internacionais para tratamento de sepse grave e choque séptico: 2012

R. Phillip Dellinger, doutor em medicina[1]; Mitchell M. Levy, doutor em medicina[2]; Andrew Rhodes, bacharel em medicina e cirurgia[3]; Djillali Annane, doutor em medicina[4]; Herwig Gerlach, doutor em medicina, PhD[5]; Steven M. Opal, doutor em medicina[6]; Jonathan E. Sevransky, doutor em medicina[7]; Charles L. Sprung, doutor em medicina[8]; Ivor S. Douglas, doutor em medicina[9]; Roman Jaeschke, doutor em medicina[10]; Tiffany M. Osborn, doutora em medicina, mestre em saúde pública[11]; Mark E. Nunnally, doutor em medicina[12]; Sean R. Townsend, doutor em medicina[13]; Konrad Reinhart, doutor em medicina[14]; Ruth M. Kleinpell, PhD, especialista em enfermagem clínica[15]; Derek C. Angus, doutor em medicina, mestre em saúde pública[16]; Clifford S. Deutschman, doutor em medicina, mestre[17]; Flavia R. Machado, doutor em medicina, PhD[18]; Gordon D. Rubenfeld, doutor em medicina[19]; Steven A. Webb, MB bacharel em medicina e cirurgia, PhD[20]; Richard J. Beale, MB BS[21]; Jean-Louis Vincent, doutor em medicina, PhD[22]; Rui Moreno, doutor em medicina, PhD[23]; e o Comitê de diretrizes da Campanha de sobrevivência à sepse incluindo o Subgrupo pediátrico*

Objetivo: Fornecer uma atualização das "Diretrizes da campanha de sobrevivência à sepse para tratamento de sepse grave e choque séptico" publicadas pela última vez em 2008.

Projeto: Um comitê de consenso de 68 especialistas internacionais representando 30 organizações internacionais foi convocado. Grupos nominais foram reunidos em reuniões internacionais importantes (para os membros do comitê que participaram da conferência). Uma política formal de conflito de interesses foi desenvolvida no começo do processo e aplicada ao longo dele. Todo o processo de diretrizes foi conduzido independentemente de financiamentos da indústria. Foi realizada uma reunião autônoma para todos os chefes de subgrupos, co- e vice-presidentes e indivíduos selecionados. Teleconferências e discussões eletrônicas entre subgrupos e entre todo o comitê fizeram parte integral do desenvolvimento.

Métodos: Os autores foram aconselhados a seguir os princípios do sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para guiar a avaliação de qualidade da evidência de alta (A) a muito baixa (D) e para determinar a força das recomendações como forte (1) ou fraca (2). Foram enfatizadas as possíveis desvantagens de fazer recomendações fortes na presença de evidências de baixa qualidade. Algumas recomendações não foram classificadas (UG). As recomendações foram classificadas em três grupos: 1) relativas diretamente à sepse grave; 2) relativas ao cuidado geral do paciente com doença grave e considerado alta prioridade na sepse grave e 3) considerações pediátricas.

Resultados: As principais recomendações e sugestões, listadas por categoria, incluem: ressuscitação quantitativa precoce do paciente séptico durante as primeiras 6 horas após o reconhecimento (1C); hemoculturas antes do tratamento com antibióticos (1C); estudos de imagem realizados prontamente para confirmar uma fonte potencial de infecção (UG); administração de tratamento com antimicrobianos de amplo espectro dentro de 1 hora

[1] Cooper University Hospital, Camden, Nova Jersey.
[2] Warren Alpert Medical School of Brown University, Providence, Rhode Island.
[3] St. George's Hospital, Londres, Reino Unido.
[4] Hôpital Raymond Poincaré, Garches, França.
[5] Vivantes-Klinikum Neukölln, Berlim, Alemanha.
[6] Memorial Hospital of Rhode Island, Pawtucket, Rhode Island.
[7] Emory University Hospital, Atlanta, Geórgia.
[8] Hadassah Hebrew University Medical Center, Jerusalém, Israel.
[9] Denver Health Medical Center, Denver, Colorado.
[10] McMaster University, Hamilton, Ontário, Canadá.
[11] Barnes-Jewish Hospital, St. Louis, Missouri.
[12] University of Chicago Medical Center, Chicago, Illinois.
[13] California Pacific Medical Center, São Francisco, Califórnia.
[14] Friedrich Schiller University Jena, Jena, Alemanha.
[15] Rush University Medical Center, Chicago, Illinois.
[16] University of Pittsburgh, Pittsburgh, Pensilvânia.
[17] Perelman School of Medicine at the University of Pennsylvania, Filadélfia, Pensilvânia.
[18] Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil.
[19] Sunnybrook Health Sciences Center, Toronto, Ontário, Canadá.
[20] Royal Perth Hospital, Perth, Austrália Ocidental.
[21] Guy's and St. Thomas' Hospital Trust, Londres, Reino Unido.
[22] Erasme University Hospital, Bruxelas, Bélgica.
[23] UCINC, Hospital de São José, Centro Hospitalar de Lisboa Central, E.P.E., Lisbon, Portugal.

* Os membros do Comitê de diretrizes da CSS e do Subgrupo pediátrico estão listados no **Apêndice A** no fim deste artigo.

Há conteúdo digital complementar disponível para este artigo. Citações de URLs diretas aparecem no texto impresso e estão disponíveis nas versões em HTML e PDF deste artigo no site do periódico (http://journals.lww.com/ccmjournal).

Descrições completas do autor e do comitê estão listadas no **Conteúdo digital complementar 1** (http://links.lww.com/CCM/A615).

Este artigo está sendo publicado simultaneamente em *Critical Care Medicine* e *Intensive Care Medicine*.

Para obter informações adicionais sobre este artigo, entre em contato com R.P. Dellinger (Dellinger-Phil@CooperHealth.edu).

Direitos autorais © 2013 pela Society of Critical Care Medicine e European Society of Intensive Care Medicine

DOI: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af

após o reconhecimento de choque séptico (1B) e sepse grave sem choque séptico (1C) como objetivo do tratamento; reavaliação do tratamento com antimicrobianos diariamente para desintensificação, quando adequado (1B); controle da fonte de infecção com atenção ao equilíbrio de riscos e benefícios do método escolhido dentro de 12 horas de diagnóstico (1C); ressuscitação fluida inicial com cristaloides (1B) e consideração da adição de albumina em pacientes que continuam precisando de quantidades substanciais de cristaloides para manter a pressão arterial média (2C) e a evitação de formulações de hidroxietilamido (1C); desafio de fluido inicial em pacientes com hipoperfusão de tecido induzida por sepse e suspeita de hipovolemia para atingir um mínimo de 30 mL/kg de cristaloides (administração mais rápida e maiores quantidades de fluido podem ser necessárias em alguns pacientes) (1C); técnica de desafio de fluido continuada para obter melhoria hemodinâmica, com base em variáveis dinâmicas ou estáticas (UG); norepinefrina como a primeira opção de vasopressor para manter a pressão arterial média ≥ 65 mm Hg (1B); eepinefrina quando o agente adicional é necessário para manter a pressão arterial adequada (2B); asopressina (0,03 U/min) pode ser adicionada à orepinefrina para elevar a pressão arterial média para o ideal ou para diminuir a dose de norepinefrina, mas não deve ser usada como o vasopressor inicial (UG); dopamina não é recomendada, exceto em circunstâncias altamente selecionadas (2C); infusão de dobutamina administrada ou adicionada ao vasopressor 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 pressão arterial média adequados (1C); evitar o uso de hidrocortisona intravenosa em pacientes adultos com choque séptico se a ressuscitação fluida e o tratamento com vasopressores adequados forem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica (2C); meta de hemoglobina de 7–9 g/dL na ausência de hipoperfusão de tecido, doença arterial coronariana isquêmica ou hemorragia aguda (1B); baixo volume corrente (1A) e limitação de pressão de platô inspiratório (1B) para síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA); aplicação de uma quantidade mínima de pressão expiratória final positiva (PEEP) na SDRA (1B); é melhor um nível de PEEP mais alto do que mais baixo para pacientes com SDRA moderada ou grave induzida por sepse (2C); manobras de recrutamento em pacientes com sepse com hipoxemia refratária grave devido à SDRA (2C); posicionamento de bruços em pacientes com SDRA induzida por sepse com uma proporção $Pao_2/Fio_2 \leq 100$ mm Hg em instalações com experiência em tais práticas (2C); elevação da cabeceira da cama em pacientes mecanicamente ventilados a menos que contraindicado (1B); estratégia de fluido conservadora para pacientes com SDRA estabelecida sem evidência de hipoperfusão de tecido (1C); protocolos de desmame e sedação (1A); minimização do uso de sedação em bolus intermitente ou sedação em infusão contínua alvejando terminais de titulação específicos (1B); evitação de bloqueadores neuromusculares se possível no paciente séptico*sem* SDRA (1C); uma série curta de bloqueador neuromuscular (no máximo 48 horas) para pacientes *com*eSDRA precoce e $Pao_2/Fio_2 < 150$ mm Hg (2C); uma abordagem protocolizada do controle da glicose no sangue iniciando a dosagem de insulina quando dois níveis consecutivos de glicose no sangue forem > 180 mg/dL, visando o aumento da glicose no sangue ≤ 180 mg/dL (1A); equivalência de hemofiltração veno-venosa ou hemodiálise intermitente (2B); profilaxia para trombose venosa profunda (1B); uso de profilaxia para úlcera de estresse para evitar sangramento gastrointestinal superiorem pacientes com fatores de risco de sangramento (1B); alimentação oral ou enteral (se necessário), conforme tolerado, em vez de jejum completo ou fornecimento exclusivo de glicose intravenosa dentro das primeiras 48 horas após um diagnóstico de sepse grave/choque séptico (2C) e abordagem das metas de terapia, incluindo planos de tratamento e planejamento de fim de vida (conforme adequado) (1B), o mais cedo possível, mas dentro de 72 horas de admissão na unidade de terapia intensiva (2C). As recomendações específicas para sepse grave pediátrica incluem: ratamento com máscara facial de oxigênio, oxigênio em cânula nasal de alto fluxo ou PEEP nasofaríngea contínua na presença de desconforto respiratório e hypoxemia (2C), uso de terminais terapêuticos de exame físico, como recarga capilar (2C); para choque séptico associado a hipovolemia, o uso de cristaloides ou albumina para fornecer um bolus de 20 mL/kg de cristaloides (ou o equivalente em albumina) durante 5 a 10 minutos (2C); uso mais comum de inotrópicos e vasodilatadores para choque séptico de baixo débito cardíaco associado a resistência vascular sistêmica elevada (2C); e ue uso de hidrocortisona apenas em crianças com suspeita ou confirmação de insuficiência suprarrenal "absoluta"‘ (2C).

Conclusões: Houve uma forte concordância entre um grande grupo de especialistas internacionais em relação a muitas recomendações de nível 1 para o melhor cuidado dos pacientes com sepse grave. Apesar de um número significativo de aspectos da terapia ter suporte relativamente fraco, recomendações relativas ao tratamento agudo de sepse e choque séptico baseadas em evidências são a base da melhoria dos resultados deste importante grupo de pacientes gravemente doentes. (*Crit Care Med* 2013; 41:580–637)

Palavras-chave: medicina baseada em evidências; critérios Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation criteria; diretrizes; infecção; sepse; pacotes de sepse; síndrome de sepse; choque séptico; sepse grave; Campanha de sobrevivência à sepse

---

Organizações patrocinadoras: American Association of Critical-Care Nurses, American College of Chest Physicians, American College of Emergency Physicians, American Thoracic Society, Asia Pacific Association of Critical Care Medicine, Australian and New Zealand Intensive Care Society, Sociedade Brasileira de Terapia Intensiva, Canadian Critical Care Society, Chinese Society of Critical Care Medicine, Chinese Society of Critical Care Medicine–China Medical Association, Emirates Intensive Care Society, European Respiratory Society, European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases, European Society of Intensive Care Medicine, European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care, Infectious Diseases Society of America, Indian Society of Critical Care Medicine, International Pan Arabian Critical Care Medicine Society, Japanese Association for Acute Medicine, Japanese Society of Intensive Care Medicine, Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators, Society for Academic Emergency Medicine, Society of Critical Care Medicine, Society of Hospital Medicine, Surgical Infection Society, World Federation of Critical Care Nurses, World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies e World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Participação e apoio: German Sepsis Society e Instituto Latino-americano da Sepse.

O dr. Dellinger deu consultoria para Biotest (concentrado de imunoglobulina disponível na Europa para uso potencial em sepse) e AstraZeneca (composto anti-TNF que fracassou em um teste clínico de sepse recém-concluído); sua instituição recebeu honorários de consultoria da IKARIA para desenvolvimento de novo produto (IKARIA inalou óxido nítrico disponível para uso off-label em ARDS) e apoio financeiro da Spectral Diagnostics Inc (teste clínico atual de remoção de endotoxina), Ferring (teste clínico analógico de vasopressina - em andamento); também participou do departamento de palestrantes para Eisai (composto anti-endotoxina que não apresentou benefícios no teste clínico).

O dr. Levy recebeu apoio financeiro da Eisai (Ocean State Clinical Coordinating Center para financiar o teste clínico [US$ 500 mil]), recebeu honorários da Eli Lilly (palestras na Índia US$ 8.000) e esteve envolvido com a diretriz da Campanha de sobrevivência à sepse desde o início.

O dr. Rhodes deu consultoria para a Eli Lilly com compensação monetária paga a ele bem como à sua instituição (Comitê gestor para o teste de choque PROWESS) e LiDCO; recebeu reembolso da viagem/acomodação da Eli Lilly e LiDCO; recebeu honorários pela participação em atividades de revisão como conselhos de monitoramento de dados, análise estatística da Orion e pela Eli Lilly; é autor de manuscritos que descrevem a terapia precoce guiada por metas e acredita no conceito de monitoramento hemodinâmico minimamente invasivo.

O dr. Annane participou do Conselho consultivo internacional Fresenius Kabi (honorários €2000). uas divulgações não-financeiras incluem ser o principal investigador de um teste controlado randomizado multicêntrico concluído conduzido por investigador para avaliar o benefício da terapia precoce guiada por metas para o risco de saturação de oxigênio no tecido NIRS; foi o principal investigador de um teste controlado randomizado conduzido por investigador de epinefrina vs norepinefrina (estudo CATS)–*Lancet* 2007; ele também e o principal investigador de um teste controlado randomizado multinacional em andamento conduzido por investigador de cristaloides vs coloides (Estudo Crystal).

O dr. Gerlach divulgou que não tem conflitos potenciais de interesse; ele é o autor de um estudo sobre o uso de proteína C ativada em pacientes cirúrgicos (publicada no *New England Journal of Medicine*, 2009).

O dr. Opal deu consultoria para Genzyme Transgenics (consultor em antitrombina transgênica US$ 1.000), Pfizer (consultor no projeto inibidor do TLR4 US$ 3.000), British Therapeutics (consultor no projeto de anticorpo policlonal US$ 1.000) e Biotest A (consultor no projeto de imunoglobulina US$ 2.000). Sua instituição recebeu apoio financeiro da Novartis (Centro de coordenação clínica para auxiliar na inscrição do paciente em um teste de fase III com o uso do Inibidor da via do fator tecidual [TFPI] em pneumonia grave adquirida na comunidade [SCAP] US$ 30.000 por 2 anos), Eisai (US$ 30.000 por 3 anos), Astra Zeneca (US$ 30.000 por 1 ano), Aggenix (US$ 30.000 por 1 ano), Inimex (US$ 10.000), Eisai (US$ 10.000), Atoxbio (US$ 10.000), Wyeth (US$ 20.000), Sirtris (pesquisa pré-clínica US$ 50.000) e Cellular Bioengineering Inc. (US$ 500). Recebeu honorários da Novartis (estudo de TFPI para SCAP no comitê de avaliação clínica US$ 20.000) e Eisai (US$ 25.000). Recebeu reembolso de viagem/acomodações da Sangart (monitoramento de dados e segurança US$ 2.000), Spectral Diagnostics (monitoramento de dados e segurança US$ 2.000), Takeda (monitoramento de dados e segurança US$ 2.000) e estudo de oseltamivir do grupo de testes canadense ROS II (conselho de monitoramento de dados e segurança (sem remuneração). Também faz parte do Conselho de monitoramento de segurança de dados da Tetraphase (recebeu US$ 600 em 2012).

O dr. Sevransky recebeu apoio financeiro para sua instituição da Sirius Genomics Inc; deu consultoria para a Idaho Technology (US$ 1.500); é o investigador co-principal de um estudo multicêntrico que avalia a associação entre fatores estruturais e organizacionais da unidade de terapia intensiva, incluindo protocolos e mortalidade de pacientes. Ele defende que os protocolos servem de lembretes úteis para clínicos ocupados considerarem determinados tratamentos em pacientes com sepse ou outras doenças com risco de morte.

O dr. Sprung recebeu subsídios pagos à sua instituição da Artisan Pharma (US$ 25.000 – US$ 50.000), Eisai, Corp (US$ 1.000 – US$ 5.000), Ferring Pharmaceuticals A/S (US$ 5.000 – US$ 10.000), Hutchinson Technology Incorporated (US$ 1.000 – US$ 5.000), Novartis Corp (menos de US$ 1.000). Sua instituição recebe apoio financeiro para pacientes inscritos em estudos clínicos da Eisai Corporation (PI. Pacientes inscritos no estudo ACCESS US$ 50.000 – US$ 100.000), Takeda (PI. Estudo encerrado antes da inscrição dos pacientes). Ele recebeu subsídios pagos à sua instituição e honorários de consultoria da Artisan Pharma/Asahi Kasei Pharma America Corp (US$ 25.000 – US$ 50.000). Deu consultoria para a Eli Lilly (taxa de consultoria sabática US$ 10.000 – US$ 25.000) e recebeu honorários da Eli Lilly (palestra US$ 1.000 – US$ 5.000). É membro do Clinical Trials Group da Australia and New Zealand Intensive Care Society para o estudo NICE-SUGAR (sem remuneração); é membro do conselho do Fórum Internacional de Sepse (desde de outubro de 2010); tem interesse de longa data em pesquisa de esteroides em sepse, estudo de PI de Corticus, tomada de decisão de fim de vida e estudos de PI de Ethicus, Ethicatt e Welpicus.

O dr. Douglas recebeu subsídios pagos à sua instituição da Eli Lilly (local de choque PROWESS), Eisai (local de estudo), Institutos Nacionais da Saúde (Rede ARDS), Accelr8 (diagnósticos VAP), CCCTG (Estudo de oscilação) e Hospira (Dexmedetomidina TCR de abstinência de álcool). Sua instituição recebeu honorários da Society of Critical Care Medicine (Melhoria da UTI Paragon); deu consultoria para a Eli Lilly (Comitê diretor de choque PROWESS e estudo de genômica de sepse) de acordo com sua política institucional; recebeu pagamento por fornecer testemunho de especialista (Smith Moore Leatherwood LLP); reembolso de viagem/acomodações pela Eli Lilly and Company (Comitê diretor de choque PROWESS) e Society of Critical Care Medicine (Hospital Quality Alliance, Washington DC, quatro vezes por ano 2009—2011); recebeu honorários da Covidien (palestra não-CME 2010, US$ 500) e o programa CME do Center for Excellence in Critical Care da University of Minnesota (2009, 2010); tem uma patente pendente para um monitor de elevação de encosto de cama.

O dr. Jaeschke divulgou que não tem conflitos potenciais de interesse.

A dra. Osborn deu consultoria para Sui Generis Health (US$ 200). Sua instituição recebe apoio financeiro do National Institutes of Health Research, Programa Health Technology Assessment-Reino Unido (médica de testes para TCR relativo a sepes). Salário pago pelo subsídio financiado pelo governo (não industrial) do NIHR. Subsídio concedido ao investigador chefe do ICNARC. Ela é clínica de testes para ProMISe.

O dr. Nunnally recebeu um estipêndio para um capítulo sobre diabetes mellitus; ele é autor de editoriais que contestam o clássico controle rígido da glicose.

O dr. Townsend é um defensor da melhoria da qualidade da saúde.

O dr. Reinhart deu consultoria para EISAI (membro do comitê diretor—menos de US$ 10.000); BRAHMS Diagnostics (menos de US$ 10.000); e SIRS-Lab Jena (membro fundador, menos de US$ 10.000). Recebeu honorários por palestras incluindo serviço no departamento de palestrantes'da Biosyn Germany (menos de €10,000)e Braun Melsungen (menos de €10,000). Recebeu royalties da Edwards Life Sciences por vendas de catéteres de oxigênio venoso central (~US$ 100.000).

A dra. Kleinpell recebeu compensação monetária por fornecer testemunho de especialista (quatro depoimentos e um teste no último ano). Sua instituição recebe subsídios da Agency for Healthcare Research and Quality e da Prince Foundation (subsídio R01 de 4 anos, PI e subsídio de fundação de 3 anos, Co-I). Ela recebeu honorários da Cleveland Clinic e da American Association of Critical Care Nurses por discursos de abertura em conferências; recebeu royalties da McGraw Hill (co-editora do livro de resenha de terapia intensiva); reembolso de viagem/acomodações da American Academy of Nurse Practitioners, da Society of Critical Care Medicine e da American Association of Critical Care Nurses (cobertura de uma noite de hotel em uma conferência nacional).

O dr. Deutschman tem envolvimento não-financeiro como co-autor das diretrizes de controle glicêmico da Society of Critical Care Medicine.

A dra. Machado reporta apoio financeiro irrestrito pago à sua instituição pela implementação da Campanha de sobrevivência à sepse no Brasil (Eli Lilly do Brasil); é a principal investigadora de um estudo em andamento sobre vasopressina.

O dr. Rubenfeld recebeu apoio financeiro de agências ou fundações sem fins lucrativos incluindo Institutos Nacionais da Saúde (US$ 10 milhões), Robert Wood Johnson Foundation (US$ 500.000) e CIHR (US$ 200.000). Sua instituição recebeu subsídios de companhias com fins lucrativos incluindo Advanced Lifeline System (US$ 150.000), Siemens (US$ 50.000), Bayer (US$ 10.000), Byk Gulden (US$ 15.000), AstraZeneca (US$ 10.000), Faron Pharmaceuticals (US$ 5.000) e Cerus Corporation (US$ 11.000). Ele recebeu honorários, taxas de consultoria, editoria, royalties e taxas de participação no Conselho de monitoramento de dados e segurança pagos pela Bayer (US$ 500), DHD (US$ 1.000), Eli Lilly (US$ 5.000), Oxford University Press (US$ 10.000), Hospira (US$ 15.000), Cerner (US$ 5.000), Pfizer (US$ 1.000), KCI (US$ 7.500), American Association for Respiratory Care (US$ 10.000), American Thoracic Society (US$ 7.500), BioMed Central (US$ 1.000), Institutos Nacionais da Saúde (US$ 1.500) e Alberta Heritage

Foundation for Medical Research (US$ 250). Possui acesso ao banco de dados ou outro apoio intelectual (não financeiro) da Cerner.

O dr. Webb deu consultoria para AstraZeneca (antiinfecciosos US$ 1.000–US$ 5.000) e Jansen-Cilag (antiinfecciosos US$ 1.000–US$ 5.000). Recebeu apoio financeiro de um subsídio de projeto da NHMRC (ARISE RECT de EGDT); subsídio de projeto da NHMRC e Fresinius--subsídio irrestrito (CHEST RCT de voluven vs. salino); TCR de esteroide vs. placedo para choque séptico); subsídio de projeto da NHMRC (estudo BLISS de detecção de bactérias por PRC em choque séptico) Intensive Care Foundation-ANZ (TCR piloto BLING de administração de beta-lactâmicos por infusão); Hospira (programa SPICE programme de pesquisa de delírio por sedação); Subsídio excelente da NHMRC Centres for Research (estudos de observação de microbiologia de doença grave); Hospira-subsídio irrestrito (TCR DAHlia de dexmedetomidina para delírio agitado). Reembolso de viagem/acomodações pela Jansen-Cilag (US$ 5.000 – US$ 10.000) e AstraZeneca (US$ 1.000 - US$5.000); ele tem a patente de uma vacina meningocócica. É presidente do ANZICS Clinical Trials Group e investigador em testes de EGDT, PCR para determinar carga bacteriana e um esteroide no teste de choque séptico.

O dr. Beale recebeu compensação por sua participação como membro do conselho para Eisai, Inc, Applied Physiology, bioMérieux, Covidien, SIRS-Lab e Novartis; sua instituição recebeu honorários de consultoria da PriceSpective Ltd, Easton Associates (ativador de ciclase de guanilato solúvel em terapia adjunta na síndrome do desconforto respiratório agudo/lesão pulmonar aguda para estratégias de tratamento de suporte e ventilação), Eisai (eritoran) e Phillips (Respironics); forneceu testemunho de especialista para Eli Lilly and Company (pago à sua instituição); recebeu honorários (pagos à sua instituição) da Applied Physiology (Applied Physiology PL SAB, Applied Physiology SAB, Bruxelas, Simpósio satélite no ISICEM, Bruxelas), bioMéérieux (Focus group GeneXpert, França), SIRS--Lab (Fórum SIRS-LAB SAB, Bruxelas e SIRS-LAB SAB, Lisboa), Eli Lilly (Audiência CHMP), Eisai (eritoran através de plano de toque líder em Bruxelas), Eli Lilly (Simpósio na hora do almoço, Viena), Covidien (reunião do conselho consultivo de monitoramento adulto, Frankfurt), Covidien (Conselho consultivo global CNIBP Boulder EUA), Eli Lilly and Company (desenvolvimento de apresentações educacionais incluindo serviço em departamentos de palestrantes (escola de terapia intensiva hospedada no departamento); a viagem/acomodações foram reembolsadas pela bioMérieux (Focus group GeneXpert, França) e LiDCO (Conferência de inverno de revisão de anestésicos e terapia intensiva), Campanha de sobrevivência à sepse (Reunião de publicações, Nova York; Conferência de pacotes de cuidados, Manchester), Reunião do comitê de publicação da CSS e Reunião do comitê executivo da CSS, Nashville; Reunião da CSS, Manchester), Novartis (Reunião do conselho consultivo, Zurique), Institute of Biomedical Engineering (Reunião de abertura do Hospital of the Future Grand Challenge, Entrevistas do Hospital of the Future Grand Challenge Sede da EPSRC, Swindon, Philips (Reunião de abertura, Boeblingen, Alemanha; Conferência MET, Copenhague), Covidien (Reunião do conselho consultivo de monitoramento adulto, Frankfurt), Eisai (Reunião de investigadores do ACCESS, Barcelona). Suas divulgações não-financeiras incluem a autoria da declaração de posicionamento sobre ressuscitação fluida da força tarefa ESCIM em coloides (a ser finalizada).

O dr. Vincent reporta honorários de consultoria pagos à sua instituição pela Astellas, AstraZeneca, Curacyte, Eli Lilly, Eisai, Ferring, GlaxoSmithKline, Merck e Pfizer. Sua instituição recebeu honorários em seu nome da Astellas, AstraZeneca, Curacyte, Eli Lilly, Eisai, Ferring, Merck e Pfizer. Sua instituição recebeu apoio financeiro da Astellas, Curacyte, Eli Lilly, Eisai, Ferring, Merck e Pfizer. Sua instituição recebeu pagamento por apresentações educacionais da Astellas, AstraZeneca, Curacyte, Eli Lilly, Eisai, Ferring, Merck e Pfizer.

O dr. Moreno deu consultoria para a bioMerieux (reunião de especialistas). Ele é co-autor de um artigo sobre corticosteroides em pacientes com choque séptico. É autor de diversos manuscritos que definem a sepse e a estratificação do paciente com sepse. Também é autor de diversos manuscritos que contestam a utilidade de pacotes de sepse.

Sepse é uma resposta perniciosa e sistêmica do hospedeiro à infecção que leva à sepse grave (disfunção aguda de órgãos secundária à infecção documentada ou suspeitada) e ao choque séptico (sepse grave mais hipotensão não revertida com ressuscitação fluida). A sepse grave e o choque séptico são grandes problemas da saúde, que afetam milhões de pessoas em todo o mundo a cada ano, matando uma em cada quatro pessoas (frequentemente mais) e cuja incidência está aumentando (1–5). Semelhante ao politraumatismo, ao infarto agudo do miocárdio ou ao AVC, a velocidade e a adequação do tratamento administrado nas horas iniciais após o desenvolvimento da sepse grave tendem a influenciar o resultado.

As recomendações deste documento pretendem fornecer orientação para o clínico responsável por um paciente com sepse grave ou choque séptico. As recomendações destas diretrizes não substituem a capacidade de tomada de decisão do clínico quando ele for apresentado ao conjunto exclusivo de variáveis clínicas do paciente. A maioria das recomendações são adequadas para pacientes com sepse grave nas configurações de UTI e não-UTI. Na verdade, o comitê acredita que o melhor aprimoramento do resultado pode ser feito através de mudanças de educação e processo para aqueles que cuidam de pacientes com sepse grave na configuração de não-UTI e no espectro da terapia aguda. As limitações de recursos em algumas instituições e países podem impedir que os médicos realizem determinadas recomendações. Portanto, essas recomendações pretendem ser práticas recomendadas (o comitê as considera como metas para a prática clínica) e não foram criadas para representar a terapia padrão. O Comitê de diretrizes da Campanha de sobrevivência à sepse (CSS) espera que, ao longo do tempo, particularmente através de programas de educação e iniciativas de melhoria de feedback e auditoria formais, as diretrizes irão influenciar o comportamento de profissionais da saúde de cabeceira que irá reduzir o fardo da sepse em todo o mundo.

METODOLOGIA

Definições

A sepse é definida como a presença (provável ou documentada) de infecção junto com manifestações sistêmicas de infecção. A sepse grave é definida como sepse mais disfução de órgãos ou hipoperfusão de tecido induzida por sepse (**Tabelas 1** e **2**) (6). Neste manuscrito e nos pacotes de melhoria de desempenho, que estão incluídos, é feita uma distinção entre definições e metas ou limites terapêuticos. A hipotensão induzida por sepse é definida como pressão arterial sistólica (PAS) < 90 mm Hg ou pressão arterial média (PAM) < 70 mm Hg ou uma queda na PAS > 40 mm Hg ou menos de dois desvios padrão abaixo do normal para a idade na ausência de outras causas de hipotensão. Um exemplo de meta terapêutica ou limite típico para a reversão da hipotensão é visto nos pacotes de sepse para o uso de vasopressores. Nos pacotes, o *límite* da PAM é ≥ 65 mm Hg. O uso de *definiçãovs. limite* ficará evidente ao longo deste artigo. O choque séptico é definido como hipotensão induzida por sepse persistente apesar da ressuscitação fluida adequada. A hipoperfusão de tecido induzida por sepse é definida como hipotensão induzida por infecção, aumento de lactato ou oligúria.

Histórico das diretrizes

Estas diretrizes de prática clínica são uma revisão das diretrizes da CSS de 2008 para o tratamento de sepse grave e choque séptico (7). As diretrizes iniciais da CSS foram publicadas em 2004 (8) e incorporaram as evidências disponíveis até o fim de 2003. A publicação de 2008 analisou as evidências disponíveis até o fim de 2007. A iteração mais atual é baseada em pesquisa de literatura atualizada incorporada ao manuscrito em evolução até o 2º semestre de 2012.

Seleção e organização de membros do comitê

A seleção dos membros do comitê foi baseada em interesses e especialidades em aspectos específicos da sepse. Co-presidentes e membros do comitê executivo foram nomeados pelos órgãos dirigentes Society of Critical Care Medicine e European Society of Intensive Care Medicine. Cada organização patrocinadora nomeou um representante com especialidade em sepse. Membros adicionais do comitê foram nomeados pelos co-presidentes e pelo comitê executivo para criar continuidade com a participação nos comitês anteriores, bem como para abordar as necessidades de conteúdo do processo de desenvolvimento. Quatro clínicos com experiência na aplicação do processo GRADE (chamado neste documento de grupo GRADE ou grupo de Medicina baseada em evidências [MBE]) participaram do desenvolvimento das diretrizes.

O processo de desenvolvimento das diretrizes começou com a nomeação dos chefes de grupos e a atribuição dos membros do comitê aos grupos de acordo com sua especialidade específica. Cada grupo era responsável por rascunhar a atualização inicial da edição de 2008 em sua área atribuída (com elementos adicionais importantes de informação incorporados ao manuscrito em evolução até o fim de 2011 e início de 2012).

Com a entrada do grupo MBE, uma reunião inicial de grupo foi realizada para estabelecer os procedimentos de revisão de literatura e desenvolvimento de tabelas para análise de evidências. Os comitês e seus subgrupos continuaram trabalhando por telefone e pela Internet. Diversas reuniões subsequentes de subgrupos e indivíduos importantes ocorreram em reuniões internacionais importantes (grupos nominais), com o trabalho continuando por teleconferências e discussões eletrônicas entre subgrupos e membros de todo o comitê. Finalmente, uma reunião de todos os chefes de grupos, membros do comitê executivo e outros membros importantes do comitê foi realizada para finalizar o rascunho do documento para enviar para os revisores.

Técnicas de pesquisa

Uma pesquisa independente de literatura foi realizada para cada questão claramente definida. Os presidentes do comitê trabalharam com os chefes de subgrupos para identificar termos de pesquisa pertinentes que deveriam incluir, no mínimo, *sepse, sepse grave, choque séptico* e *síndrome de sepse* cruzados com a área do tópico geral do subgrupo, bem como palavras-chave adequadas da questão específica proposta. Todas as questões usadas nas publicações de diretrizes anteriores foram pesquisadas, assim como novas questões pertinentes geradas por pesquisas relativas ao tópico geral ou testes recentes. Os autores foram especificamente solicitados a procurar por meta-análises existentes relativas às suas questões e pesquisar no mínimo um banco de dados geral (ie, MEDLINE, EMBASE) e a Biblioteca Cochrane (tanto o Cochrane Database of Systematic Reviews [CDSR] quanto o Database of Abstracts of Reviews of Effectiveness [DARE]). Outros bancos de dados eram opcionais (ACP Journal Club, *Evidence- Based Medicine Journal*, Cochrane Registry of Controlled Clinical Trials, International Standard Randomized Controlled Trial Registry [http://www.controlled-trials.com/isrctn/] ou *meta*Register of Controlled Trials [http://www.controlled-trials.com/mrct/]. Quando adequado, as evidências disponíveis eram resumidas em forma de tabelas de evidências.

Classificação de recomendações

Os autores foram aconselhados a seguir os princípios do sistema Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation (GRADE) para guiar a avaliação de qualidade da evidência de alta (A) a muito baixa (D) e para determinar a força das recomendações (**Tabelas 3** e **4**). (9–11). O Comitê diretor da CSS e os autores individuais colaboraram com representantes do GRADE para aplicar o sistema durante o processo de revisão das diretrizes da CSS. Os membros do grupo GRADE estiveram diretamente envolvidos, pessoalmente ou por email, em todas as discussões e deliberações entre os membros do comitê de diretrizes em relação a decisões de classificação.

O sistema GRADE é baseado em uma avaliação sequencial da qualidade da evidência, seguida pela avaliação do equilíbrio entre os riscos e benefícios, fardo e custo, levando ao desenvolvimento e à classificação de uma recomendação de tratamento. Manter a classificação da qualidade da evidência e da força da recomendação explicitamente separadas constitui um aspecto fundamental e definidor da abordagem GRADE. Este sistema classifica a qualidade da evidência como alta (nota A), moderada (nota B), baixa (nota C) ou muito baixa (nota D). Testes randomizados começam como evidências de qualidade alta, mas podem ser rebaixados devido a limitações na implementação, inconsistência ou imprecisão dos resultados, indiretividade da evidência e possível tendência de relatório (Tabela 3). Exemplos de indiretividade da evidência incluem a população estudada, intervenções utilizadas, resultados medidos e como esses dados estão relacionados à questão de interesse. Estudos observacionais (não randomizados) bem feitos começam como evidências de qualidade baixa, mas o nível de qualidade pode ser elevado com base em uma grande magnitude de efeito. Um exemplo disso é a qualidade da evidência de administração precoce de antibióticos. Referências a apêndices do conteúdo digital complementar de GRADEpro Summary of Evidence Tables aparecem ao longo deste documento.

O sistema GRADE classifica as recomendações como forte (nota 1) ou fraca (nota 2). Os fatores que influenciam essa determinação são apresentados na Tabela 4. A atribuição de forte ou fraco é considerado de maior importância clínica do que uma diferença no nível de letras da qualidade da evidência. O comitê avaliou se os efeitos desejáveis da aderência superariam os indesejáveis, e a força de uma recomendação reflete o grau de confiança do grupo nessa avaliação. Portanto, uma recomendação forte a favor de uma intervenção reflete a opinião do painel de que os efeitos desejáveis da aderência a uma recomendação (resultados positivos para a saúde, menor fardo para equipe e pacientes e economia) superarão claramente os efeitos indesejáveis (dano à saúde, maior fardo para equipe e pacientes e custos mais altos). As desvantagens potenciais de fazer recomendações fortes na presença de evidências de baixa qualidade foram levadas em consideração. Uma recomendação fraca a favor de uma intervenção indica o julgamento de que os efeitos desejáveis da aderência a uma recomendação provavelmente superarão os efeitos indesejáveis, mas o painel não está confiante desta permuta—ou porque algumas evidências são de qualidade baixa (e portanto a incerteza permanece em relação aos riscos e benefícios) ou porque o equilíbrio entre vantagens e desvantagens está muito próximo. Uma recomendação forte é

TABELA 1. Critérios De Diagnósticopara A Sepse

Infecção, documentada ou suspeita, e alguns dos seguintes:
Variáveis gerais
Febre (> 38,3°C)
Hipotermia (temperatura basal < 36°C)
Frequência cardíaca > 90/min^{-1} ou mais do que dois sd acima do valor normal para a idade
Taquipneia
Estado mental alterado
Edema signiificativo ou balanço fluido positivo (> 20 mL/kg acima de 24 hr)
Hiperglicemia (glicose no plasma > 140 mg/dL ou 7,7 mmol/L) na ausência de diabetes
Variáveis inflamatórias
Leucocitose (contagem de glóbulos brancos > 12.000 μL^{-1})
Leucopenia (contagem de glóbulos brancos < 4000 μL^{-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 mm Hg, PAM < 70 mm Hg ou redução de PAS > 40 mm Hg em adultos ou menos de dois sd abaixo do normal para a idade)
Variáveis de disfunção de órgãos
Hipoxemia arterial (Pao_2/Fio_2 < 300)
Oligúria aguda (diurese < 0,5 mL/kg/h por pelo menos 2 h apesar de ressuscitação fluida adequada)
Aumento de creatinina > 0,5 mg/dL ou 44,2 μmol/L
Anormalidades de coagulação (RNI > 1,5 ou TTPA > 60 s)
Íleo (ausência de sons intestinais)
Trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100.000 μL^{-1})
Hiperbilirubinemia (bilirubina total no plasma > 4 mg/dL ou 70 μmol/L)
Variáveis de perfusão tissular
Hiperlactatemia (> 1 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° ou < 35°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.

fraseada como "nós recomendamos" e uma recomendação fraca, como "nós sugerimos"

Ao longo do documento, há declarações que seguem recomendações classificadas ou que estão listadas como declarações numeradas autônomas seguidas por "não classificada" entre parênteses (UG). Na opinião do comitê, essas recomendações não foram conducentes para o processo GRADE.

As implicações de chamar uma recomendação de forte são que a maioria dos pacientes bem informados aceitaria a intervenção e que a maioria dos clínicos deveria usá-la na maioria das situações. Podem existir circunstâncias em que uma recomendação forte não possa ou não deva ser seguida para um indivíduo devido às preferências ou características clínicas do paciente que tornam a recomendação menos aplicável. Uma recomendação forte não implica automaticamente terapia padrão. Por exemplo, a recomendação forte de administrar antibióticos dentro de 1 hora de diagnóstico de sepse grave, bem como a recomendação de atingir uma pressão venosa central (PVC) de 8 mm Hg e uma

TABELA 2. 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 Pao_2/Fio_2 < 250 na ausência de pneumonia como da fonte de infecção
Lesão pulmonar aguda com Pao_2/Fio_2 < 200 na presença de pneumonia como da fonte de infecção
Creatinina > 2.0 mg/dL (176.8 μmol/L)
Bilirrubina > 2 mg/dL (34.2 μmol/L)
Contagem de plaquetas < 100,000 μL
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.

saturação de oxigênio venoso central (Scv_{o_2}) de 70% nas primeiras 6 horas de ressuscitação de hipoperfusão de tecido induzida por sepse, apesar de serem consideradas desejáveis, não são terapias padrão como verificado pelos dados de prática.

A educação significativa dos membros do comitê na abordagem GRADE foi construída no processo conduzido durante os esforços de 2008. Vários membros do comitê foram treinados no uso do software GRADEpro, o que permitiu um uso mais formal do sistema GRADE (12). As regras foram distribuídas considerando a avaliação do conjunto da evidência, e os representantes do GRADE estavam disponíveis para aconselhamento ao longo do processo. Os subgrupos concordaram eletronicamente com rascunhos de propostas que foram então apresentadas para discussão geral entre chefes de subgrupos, o Comitê diretor da CSS (dois co-presidentes, dois co-vice presidentes e um membro geral do comitê), e vários membros importantes selecionados do comitê que se reuniram em julho de 2011 em Chicago. Os resultados dessa discussão foram incorporados à próxima versão de recomendações e discutidos novamente com todo o grupo por email. Rascunhos de recomendações foram distribuídos para todo o comitê e finalizados durante uma reunião adicional de grupo nominal em Berlim em outubro de 2011. As deliberações e decisões foram então recirculadas para todo o comitê para aprovação. A critério dos presidentes e após discussão, as propostas concorrentes para o fraseamento de recomendações ou para a atribuição de força de evidências foram resolvidas por votação

TABELA 3. Determinação Da Qualidade Da Evidência

Metodologia subjacente
A (alta) TCRs
B (moderada) TCRs rebaixados ou estudos observacionais atualizados
C (baixa) Estudos observacionais bem feitos com TCRs de controle
D (muito baixa) Estudos controlados rebaixados ou opinião de especialistas com base em outras evidências
Fatores que podem diminuir a força da evidência
1. Baixa qualidade de planejamento e implementação dos TCRs disponíveis, sugerindo alta probabilidade de tendência
2. Inconsistência dos resultados, incluindo problemas com análises de subgrupos
3. Indiretividade das evidências (diferenciação da população, intervenção, controle, resultados, comparação)
4. Imprecisão dos resultados
5. Alta probabilidade de tendência de relatório
Principais fatores que podem aumentar a força da evidência
1. Magnitude de efeito alta (evidência direta, risco relativo > 2 sem fatores de confusão plausíveis)
2. Magnitude de efeito muito alta com risco relativo > 5 e nenhuma ameaça à validade (por dois níveis)
3. Gradiente dose-resposta

TCR = teste controlado randomizado.

TABELA 4. Fatores Que Determinam Recomendações Fortes vs. Fracas

O que deve ser considerado	Processo recomendado
(Evidência alta ou moderada (*Há evidência de qualidade alta ou moderada?*)	Quanto maior a qualidade da evidência, maior a probabilidade de uma recomendação forte.
Certeza sobre o equilíbrio de benefícios vs. danos e fardos (*Há certeza?*)	Quanto maior a diferença entre as consequências desejáveis e indesejáveis e a certeza dessa diferença, maior a probabilidade de uma recomendação forte. Quanto menor o benefício líquido e menor a certeza desse benefício, maior a probabilidade de uma recomendação fraca.
Certeza de valores ou valores semelhantes (*Há certeza ou semelhança?*)	Quanto maior a certeza ou semelhança de valores e preferências, maior a probabilidade de uma recomendação forte.
Implicações de recursos (*Os recursos valem os benefícios esperados?*	Quanto menor o custo de uma intervenção comparada à alternativa e outros custos relativos à decisão–ie, menor consumo de recursos–maior a probabilidade de uma recomendação forte.

formal dentro dos subgrupos e em reuniões de grupos nominais. O manuscrito teve seu estilo e forma editados pelo comitê de redação com aprovação final dos chefes de subgrupos e depois de todo o comitê. Para satisfazer a revisão pelos colegas durante os estágios finais da aprovação do manuscrito para publicação, diversas recomendações foram editadas com aprovação do chefe do grupo do comitê executivo da CSS da recomendação em questão e do líder do MBE.

Política de conflito de interesses

Desde o início das diretrizes da CSS em 2004, nenhum membro do comitê representou a indústria; não havia entrada da indústria no desenvolvimento das diretrizes e nenhum representante da indústria esteve presente em nenhuma das reuniões. O conhecimento ou comentário da indústria sobre as recomendações não era permitido. Nenhum membro do comitê de diretrizes recebeu honorários por nenhuma função no processo de diretrizes de 2004, 2008 ou 2012.

Uma descrição detalhada do processo de divulgação e as divulgações de todos os autores estão presentes no Conteúdo digital complementar 1 (http://links.lww.com/CCM/A615) no material complementar deste documento. O **Apêndice B** mostra um fluxograma do processo de divulgação do CDI. Os membros do comitê que foram julgados como tendo interesses financeiros ou não financeiros/acadêmicos concorrentes foram recusados durante a sessão de discussão fechada e a sessão de votação sobre o tópico. Foram buscadas divulgação e transparência completas dos conflitos potenciais de todos os membros do comitê.'

Na revisão inicial, 68 divulgações de conflito de interesses (CDI) financeiros e 54 divulgações não financeiras foram enviadas pelos membros do comitê. As divulgações de CDI declaradas de 19 membros foram determinadas pelo subcomitê de CDI como não sendo relevantes para o processo de conteúdo de diretrizes. Nove que foram determinados como tendo CDI (financeiros e não financeiros) foram adjudicados por reatribuição de grupo e exigência de aderir à política de CDI da CSS em relação à discussão ou votação em quaisquer reuniões do comitê em que conteúdo pertinente ao seu CDI fosse discutido. Nove foram julgados como tendo conflitos que não poderiam ser resolvidos unicamente por reatribuição. Um desses indivíduos foi solicitado a renunciar ao comitê. Os outros oito foram atribuídos a grupos nos quais tinham o menor CDI. Eles foram solicitados a trabalhar dentro de seu grupo com plena divulgação quando um tópico sobre o qual eles tinham CDI relevante fosse discutido, e não foi permitido a eles ser chefe de grupo. No momento da aprovação final do documento, uma atualização da declaração de CDI foi exigida. Não foi relatado nenhum problema adicional de CDI que exigisse maior adjudicação.

TRATAMENTO DE SEPSE GRAVE

Ressuscitação inicial e problemas de infecção (Tabela 5)

A. Ressuscitação inicial

1. Nós recomendamos a 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 $\geq$ 4 mmol/L). Este protocolo deve ser iniciado assim que a hipoperfusão foi reconhecida e não deve ser adiado até a admissão na UTI. Durante as primeiras 6 horas de ressuscitação, as metas da ressuscitação inicial da hipoperfusão induzida por sepse devem incluir todos os itens a seguir como parte do protocolo do tratamento (nota 1C):
   a) PVC 8–12 mm Hg
   b) PAM $\geq$ 65 mm Hg
   c) Diurese $\geq$ 0.5 mL·kg·hr
   d) Saturação de oxigenação da veia cava superior ($Scvo_2$) ou saturação de oxigênio venoso misto (Svo_2) de 70% ou 65%, respectivamente.
2. Nós sugerimos alvejar a ressuscitação para normalizar o lactato em pacientes com altos níveis de lactato como marcador da hipoperfusão de tecido (nota 2C).

Justificativa. Em um estudo unicêntrico controlado randomizado, a ressuscitação quantitativa precoce melhorou a sobrevivência em pacientes do departamento de emergência que apresentavam choque séptico (13). A ressuscitação visando as metas fisiológicas expressadas na recomendação 1 (acima) para o período inicial de 6 horas foi associada a uma redução absoluta de 15,9% na taxa de mortalidade de 28 dias. Essa estratégia, denominada *terapia precoce guiada por metas*, foi avaliada em um teste multicêntrico de 314 pacientes com sepse grave em oito

centros chineses (14). O teste relatou uma redução absoluta de 17,7% na mortalidade de 28 dias (taxas de sobrevivência, 75,2% vs. 57,5%, $p = 0.001$). Um grande número de outros estudos observacionais usando formas semelhantes de ressuscitação quantitativa precoce em populações comparáveis de pacientes tem apresentado uma redução significativa na mortalidade em comparação aos controles históricos da instituição historical controls (**Conteúdo digital complementar 2,** http://links.lww.com/CCM/A615). A fase III das atividades da CSS, o programa internacional de melhoria de desempenho, mostrou que a mortalidade de pacientes sépticos que apresentavam hipotensão e lactato ≥ 4 mmol/L era de 46,1%, semelhante à taxa de mortalidade de 46,6% resultante do primeiro teste citado acima (15). Como parte dos programas de melhoria de desempenho, alguns hospitais baixaram o limite de lactato para desencadear a ressuscitação quantitativa em pacientes com sepse grave, mas esses limites não passaram por testes randomizados.

O painel de consenso julgou o uso das metas de PVC e Svo_2 como sendo metas fisiológicas recomendadas para ressuscitação. Apesar de haver limitações para PVC como marcador de status de volume intravascular e resposta a fluidos, uma baixa PVC normalmente pode ser invocada como resposta positiva de apoio à carga de fluidos. Medições intermitentes ou contínuas da saturação de oxigênio foram julgadas aceitáveis. Durante as primeiras 6 horas de ressuscitação, se a $Scvo_2$ menor que 70% ou a Svo_2 equivalente a menos de 65% persistir com o que for julgado uma reposição de volume intravascular adequada na presença de hipoperfusão persistente de tecido, então a infusão de dobutamina (até um máximo de 20 μg/kg/min) ou a transfusão de concentrado de hemácias para atingir um hematócrito maior ou igual a 30% em tentativas de atingir a meta de $Scvo_2$ or Svo_2 são opções. A recomendação forte de atingir uma PVC de 8 mm Hg and e uma $Scvo_2$ de 70% nas primeiras 6 horas de ressuscitação de hipoperfusão de tecido induzida por sepse, apesar de considerada desejável, ainda não

TABELA 5. Recomendações: Ressuscitação Inicial E Problemas De Infecção

A. Ressuscitação inicial

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:
   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).
2. Em pacientes com altos níveis de lactato, alvejar a ressuscitação para normalizar o lactato (nota 2C).

B. Triagem para sepse e melhoria de desempenho

1. Triagem de rotina de pacientes com doença grave potencialmente infectados por sepse grave para permitir a implementação da terapia precoce (nota 1C).
2. Tentativas de melhoria de desempenho hospitalar em sepse grave (UG).

C. Diagnóstico

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 anaeróbios) 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).
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.
3. Realização imediata de estudos de imagem para confirmar uma fonte potencial de infecção (UG).

D. Tratamento com antimicrobianos

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.

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).

2b. O regime antimicrobiano deve ser reavaliado diariamente em relação a potencial desintensificação (nota 1B).

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).

(*Continuação*)

TABELA 5. (*Continuação*) Recomendações: 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 emergentee 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 abcesso) (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).

é terapia padrão como verificado pelos dados de prática. TA publicação dos resultados iniciais do programa internacional de melhoria de desempenho da CSS demonstrou que a aderência às metas de PVC e Scv_{O_2} para ressuscitação inicial foi baixa (15).

Em pacientes mecanicamente ventilados ou naqueles com diminuição da complacência ventricular preexistente, uma meta mais alta de PVC de 15 mm Hg deve ser atingida para dar conta do impedimento de enchimento (16). Uma consideração semelhante pode ser justificada em circunstâncias de pressão abdominal aumentada (17). PVC elevada também pode ser vista com hipertensão arterial pulmorar clinicamente significativa preexistente, tornando o uso dessa variável insustentável para julgar o status do volume intravascular. Apesar da causa da taquicardia em pacientes sépticos poder ser multifatorial, uma diminuição da taxa de pulso elevada com ressuscitação fluida é frequentemente um marcador útil da melhoria do enchimento intravascular. Estudos observacionais demonstraram uma associação entre o bom resultado clínico em choque séptico e PAM $\geq$ 65 mm Hg as tal como em $Scv_{O_2} \geq 70\%$ (medidas na veia cava superior, intermitentemente ou continuamente [18]). Muitos estudos apoiam o valor da ressuscitação protocolizada precoce em sepse grave e hipoperfusão de tecido induzida por sepse (19–24). Estudos com pacientes com choque séptico indicam que a Sv_{O_2} funciona de 5% a 7% mais baixa do que a Scv_{O_2} (25). Com o reconhecimento do comitê da controvérsia que cerca as metas de ressuscitação, um protocolo de ressuscitação quantitativa precoce usando PVC e gases no sangue venoso pode ser estabelecido prontamente no departamento de emergência e em configurações de UTI (26). As limitações reconhecidas para a pressão de enchimento ventricular estática existem como substitutos para a ressuscitação fluida (27, 28), mas a medição da PVC é atualmente a meta de obtenção mais rápida para a ressuscitação fluida. Visar medições dinâmicas de responsividade a fluidos durante a ressuscitação, incluindo fluxo e possivelmente índices volumétricos e alterações microcirculatórias, pode ter vantagens (29–32). As tecnologias disponíveis permitem a medição do fluxo na cabeceira (33, 34); contudo, a eficácia dessas técnicas de monitoramento de influenciar os resultados clínicos da ressuscitação precoce de sepse permanece incompleta e exige mais estudos antes da aprovação.

O predomínio global de sepse grave em pacientes que apresentam inicialmente hipotensão com lactato $\geq$ 4 mmol//L, somente hipotensão, ou somente lactato $\geq$ 4 mmol/L, é relatada como 16,6%, 49,5% e 5,4%, respectivamente (15). A taxa

de mortalidade é alta em pacientes sépticos com hipotensão e lactato ≥ 4 mmol/L (46.1%) (15), e também é elevada em pacientes com sepse grave somente com hipotensão (36,7%) e somente com lactato ≥ 4 mmol/L alone (30%) (15). Se a Scv_{O_2} inão estiver disponível, a normalização do lactato pode ser uma opção viável em pacientes com hipoperfusão de tecido induzida por sepse grave. A normalização da Scv_{O_2} e do lactato também podem ser usados como terminal combinado quando ambos estiverem disponíveis. Dois testes randomizados multicêntricos avaliaram uma estratégia de ressuscitação que incluía a redução do lactato como meta única ou como meta combinada com a normalização da Scv_{O_2} (35, 36). O primeiro teste relatou que a ressuscitação quantitativa precoce baseada na depuração de lactato (diminuição de pelo menos 10%) não foi inferior à ressuscitação quantitativa baseada em atingir uma Scv_{O_2} of 70% or more (35). O grupo com intenção de tratamento continha 300, mas o número de pacientes que realmente precisavam de normalização de Scv_{O_2} ou depuração de lactato era pequeno (n = 30). O segundo teste incluiu 348 pacientes com níveis de lactato ≥ 3 mmol/L (36). A estratégia desse teste foi baseada em uma diminuição maior ou igual a 20% dos níveis de lactato por 2 das primeiras 8 horas além da obtenção da meta de Scv_{O_2} te ele foi associado a uma redução absoluta de 9,6% da mortalidade (p = 0.067; axa de risco ajustada 0.61; 95% CI, 0.43–0.87; p = 0.006).

B. Triagem para sepse e melhoria de desempenho

1. Nós recomendamos triagem de rotina de pacientes com doença grave potecialmente infectados para sepse grave para aumentar a identificação precoce de sepse e permitir a implementação da terapia precoce de sepse (nota 1C).

Justificativa. A identificação precoce da sepse e a implementação de terapias precoces baseadas em evidências têm comprovação na melhoria dos resultados e na diminuição da mortalidade relacionada à sepse (15). A redução do tempo de diagnóstico da sepse grave é considerada um componente fundamental na redução da mortalidade decorrente da disfunção múltipla de órgãos relacionada à sepse (35). A ausência de reconhecimento precoce é um grande obstáculo para a iniciação do pacote de sepse. As ferramentas de triagem de sepse foram desenvolvidas para monitorar pacientes de UTI (37–41) e a sua implementação tem sido associada à diminuição da mortalidade relacionada à sepse (15).

2. As tentativas de melhoria de desempenho na sepse grave devem ser utilizados para melhorar os resultados de pacientes (UG).

Justificativa. As tentativas de melhoria de desempenho na sepse tem sido associadas a mellhores resultados de pacientes (19, 42–46). A melhoria na terapia através do aumento da conformidade com os indicadores de qualidade de sepse é a meta do programa de melhoria de desempenho de sepse grave (47). O tratamento da sepse exige uma equipe multidisciplinar (médicos, enfermeiras, farmácia, respiratório, nutricionistas e administração) e colaboração multidisciplinar (medicina, cirurgia e medicina de emergência) para maximizar a chance de êxito. A avaliação da alteração de processo exige educação consistente, desenvolvimento e implementação de protocolo, coleta de dados, medição de indicadores e feedback para facilitar a melhoria contínua de desempenho. Sessões educacionais contínuas fornecem feedback sobre a conformidade de indicadores e podem ajudar a identificar áreas para implementar tentativas adicionais de melhorias. Além das tentativas de educação médica contínuas tradicionais para introduzir as diretrizes na prática clínica, tentativas de tradução de conhecimento tem sido recentemente introduzidas como meios de promover o uso de evidências de alta qualidade na mudança de comportamento (48). A implementação de protocolos associada à educação e ao feedback de desempenho mostrou a mudança de comportamento de clínicos e está associada à melhoria de resultados e a uma boa relação custo-benefício na sepse grave (19, 23, 24, 49). Em parceria com o Institute for Healthcare Improvement, a fase III da Campanha de sobrevivência à sepse visou a implementação de um conjunto central ("pacote") de recomendações em ambientes hospitalares em que a mudança de comportamento e o impacto clínico foram medidos (50). As diretrizes e pacotes da CSS podem ser usados como base para um programa de melhoria de desempenho de sepse.

A aplicação dos pacotes de sepse da CSS levou a uma melhoria de qualidade contínua e sustentada na terapia de sepse e foi associada à redução da mortalidade (15). A análise dos dados de quase 32.000 gráficos de pacientes reunidos de 239 hospitais em 17 países em setembro de 2011 como parte da fase III da campanha informou a revisão dos pacotes em conjunto com as diretrizes de 2012. Como resultado, para a versão de 2012, o pacote de tratamento foi descartado e o pacote de ressuscitação foi dividido em duas partes e modificado como mostrado na **Figura 1**. Para indicadores de qualidade de melhoria de desempenho, os limites da meta de ressuscitação não são considerados. Contudo, as metas recomendadas das diretrizes estão incluídas nos pacotes para fins de referência.

C. Diagnóstico

1. Nós recomendamos a obtenção de culturas adequadas antes de iniciar o tratamento com antimicrobianos se essas culturas não causarem um atraso significativo (> 45 minutos) ao início da administração de antimicrobiano(s) (nota 1C). Para otimizar a identificação de organismos causadores, nós recomendamos a obtenção de pelo menos dois conjuntos de hemoculturas (em frascos aeróbicos e anaeróbios) antes do tratamento com antimicrobianos, com pelo menos uma feita por via percutânea e uma feita por cada dispositivo de acesso vascular, a menos que o dispositivo tenha sido inserido recentemente (< 48 horas). Essas hemoculturas podem ser feitas ao mesmo tempo caso sejam obtidas de locais diferentes. Culturas de outros locais (preferencialmente quantitativas quando adequado), como urina, líquido cefalorraquidiano, ferimentos, secreções respiratórias ou outros fluidos corporais que possam ser a fonte da infecção, também devem ser obtidas antes do tratamento com antimicrobianos caso isso não cause um atraso significativo na administração de antibióticos (nota 1C).

Justificativa. Apesar de não ser recomendável que a amostragem atrase a administração oportuna de agentes antimicrobianos em pacientes com sepse grave (eg, punção lombar em suspeita de meningite), a obtenção de culturas adequadas antes da administração de antimicrobianos é essencial para confirmar a infecção e os patógenos responsáveis e para permitir a desintensificação do tratamento com antimicrobianos após o recebimento do perfil de susceptibilidade. As amostras podem ser refrigeradas ou congeladas caso o processamento não possa ser realizado imediatamente. Como a esterilização rápida de hemoculturas pode ocorrer dentro de algumas horas da primeira dose

PACOTES DA CAMPANHA DE SOBREVIVÊNCIA A SEPSE

A SER CONCLUÍDO EM ATÉ 3 HORAS:
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

A SER CONCLUÍDO EM ATÉ 6 HORAS:
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):
   - Medir pressão venosa central (PVC)*
   - Medir saturação de oxigênio venoso central ($Scvo_2$)*
7) Medir novamente o lactato quando o lactato inicial estiver antes elevado*

*Objetivos para a ressuscitação quantitativa incluídos nas diretrizes são PVC de ≥ 8 mm Hg, $Scvo_2$ de ≥ 70% e a normalização do lactato.

Figura 1. Pacotes de terapia da Campanha de sobrevivência à sepse.

de antimicrobianos, a obtenção dessas culturas antes do tratamento é essencial caso o organismo causador precise ser identificado. Duas ou mais hemoculturas são recomendadas (51). Em pacientes com catéteres permanentes (por mais de 48 horas), pelo menos uma hemocultura deve ser feita através de cada lúmen de cada dispositivo de acesso vascular (se possível, especialmente para dispositivos vasculares com sinais de inflamação, disfunção de catéter ou indicadores de formação de trombos). A obtenção de hemoculturas perifericamente e através de um dispositivo de acesso vascular é uma estratégia importante. Se o mesmo organismo for recuperado de ambas as culturas, a probabilidade desse organismo estar causando a sepse grave é alta.

Além disso, se volumes equivalentes de sangue retirado para cultura e o dispositivo de acesso vascular forem positivos muito antes da hemocultura periférica (ie, mais de 2 horas antes), os dados apoiam o conceito de que o dispositivo de acesso vascular é a fonte da infecção (36, 51, 52). Culturas quantitativas de catéter e sangue periférico também podem ser úteis para determinar se o catéter é a fonte da infecção. O volume de sangue retirado com o tubo de cultura deve ser ≥10mL (53). Culturas quantitativas (ou semiquantitativas) de secreções do trato respiratório são frequentemente recomendadas para o diagnóstico de pneumonia associada à ventilação mecânica (54), mas seu valor de diagnóstico permanece incerto (55).

A coloração de Gram pode ser útil, particularmente para espécimes do trato respiratório, para determinar se há presença de células inflamatórias (mais de cinco leucócitos polimorfonucleares/campo de alta potência e menos de dez células escamosas/campo de baixa potência) e se os resultados da cultura serão informativos de patógenos do trato respiratório inferior. Testes rápidos de antígenos de influenza durante períodos de aumento da atividade da influenza na comunidade também são recomendados. Um histórico focado pode fornecer informações vitais sobre fatores de risco potenciais para infecção e prováveis patógenos em locais específicos de tecidos. A função potencial de biomarcadores no diagnóstico de infecção em pacientes que apresentam sepse grave permanece indefinida. A utilidade dos níveis de procalcitonina ou outros biomarcadores (como proteína C-reativa) para distinguir o padrão inflamatório agudo da sepse de outras causas de inflamação generalizada (eg, pós-operatório, outras formas de choque) não foi demonstrada. Nenhuma recomendação pode ser feita para o uso desses marcadores para distinguir entre infecção grave e outros estados inflamatórios agudos (56–58).

Em um futuro próximo, métodos de diagnóstico rápidos e não baseados em culturas (reação em cadeia da polimerase, espectrometria de massa, microarrays) poderão ser úteis para uma identificação mais rápida de patógenos e importantes determinantes de resistência a antimicrobianos (59). Essas metodologias poderiam ser particularmente úteis para patógenos de difícil cultura ou em situações clínicas em que agentes antimicrobianos empíricos tenham sido administrados antes da obtenção de amostras de culturas. A experiência clínica permanece limitada e são necessários mais estudos clínicos antes de recomendar esses métodos moleculares sem cultura como substituição dos métodos padrão com hemocultura (60, 61).

2. Nós sugerimos o uso do ensaio 1,3 β-d-glucano (nota 2B), ensaios de anticorpos manana e anti-manana (nota 2C) quando candidíase invasiva for o diagnóstico diferencial da infecção.

Justificativa. O diagnóstico de infecção fúngica sistêmcia (normalmente candidíase) no paciente com doença grave pode ser desafiador, e metodologias de diagnóstico rápido, como ensaios de detecção de antígenos e anticorpos, podem ser úteis na detecção da candidíase no paciente da UTI. Esses testes sugeridos têm apresentado resultados positivos significativamente mais cedo do que os métodos de cultura padrão (62–67), mas reações falso-positivas podem ocorrer com a colonização isolada, e sua utilidade diagnóstica no tratamento de infecção fúngica na UTI requer estudos adicionais (65).

3. Nós recomendamos a realização imediata de estudos de imagem em tentativas de confirmar uma fonte potencial de infecção. Fontes potenciais de infecção devem ser amostradas assim que forem identificadas e em consideração ao risco do paciente de transporte e procedimentos invasivos (eg, coordenação cautelosa e monitoramento agressivo se for tomada a decisão de transportar para uma punção aspirativa com agulha guiada por TC). Estudos de cabeceira, como ultrassom, podem evitar o transporte do paciente (UG).

Justificativa. Estudos de diagnóstico podem identificar uma fonte de infecção que exija remoção de um corpo estranho ou drenagem para maximizar a probabilidade de resposta satisfatória ao tratamento. Mesmo nas instalações de saúde mais organizadas e bem-equipadas, contudo, o transporte de pacientes pode ser perigoso, assim como a colocação de pacientes em dispositivos de imagem fora da unidade, de difícil acesso e monitoramento. Portanto, o equilíbrio entre os riscos e benefícios é obrigatório nessas condições.

D. Tratamento com antimicrobianos

1. A administração de antimicrobianos intravenosos eficazes dentro da primeira hora de reconhecimento de choque séptico (nota 1B) e sepse grave sem choque séptico (nota 1C)

deve ser a meta do tratamento. ***Observação:*** Apesar do peso da evidência apoiar a administração imediata de antibióticos após o reconhecimento de sepse grave e choque séptico, a viabilidade com a qual os clínicos podem atingir esse estado ideal não foi cientificamente avaliada.

Justificativa. O estabelecimento de acesso vascular e a iniciação de ressuscitação fluida agressiva são as primeiras prioridades ao tratar pacientes com sepse grave ou choque séptico. A infusão imediata de agentes antimicrobianos também deve ser uma prioridade e pode exigir portas adicionais de acesso vascular (68, 69). Na presença de choque séptico, cada hora de atraso na administração de antibióticos eficazes está associada a um aumento mensurável da mortalidade em diversos estudos (15, 68, 70–72). Em geral, a preponderância de dados apoia o fornecimento de antibióticos o mais cedo possível em pacientes com sepse grave com ou sem choque séptico (15, 68, 70–77). A administração de agentes antimicrobianos com um espectro de atividade provável de tratar o(s) patógeno(s) responsável(eis) com eficácia dentro de 1 hora de diagnóstico de sepse grave e choque séptico. Considerações práticas, por exemplo, desafios para os clínicos na identificação precoce de complexidades de pacientes ou operacionais na cadeia de fornecimento de medicamentos, representam variáveis não estudadas que podem impactar a realização da meta. Testes futuros devem tentar fornecer uma base de evidência a este respeito. Essa deve ser a meta ao tratar pacientes com choque séptico, estejam eles localizados na enfermaria, no departamento de emergência ou na UTI. A recomendação forte de administrar antibióticos dentro de 1 hora de diagnóstico de sepse grave e choque séptico, apesar de julgada desejável, ainda não é a terapia padrão como verificado pelos dados de prática publicados (15).

Se os agentes antimicrobianos não puderem ser misturados e entregues imediatamente pela farmácia, o estabelecimento de um fornecimento de antibóticos pré-misturados para essas situações urgentes é uma estratégia adequada para garantir a administração imediata. Muitos antibióticos não permanecem estáveis se forem pré-misturados em uma solução. Esse risco deve ser levado em consideração em instituições que dependem de soluções pré-misturadas para disponibilidade rápida de antibióticos. Caso escolham o regime antimicrobiano, os clínicos devem estar cientes de que alguns agentes antimicrobianos têm a vantagem da administração em bolus, enquanto outros exigem uma infusão prolongada. Portanto, se o acesso vascular for limitado e muitos agentes diferentes precisarem ser infundidos, os medicamentos em bolus podem oferecer uma vantagem.

2a. Nós recomendamos que o tratamento antiinfeccioso 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).

Justificativa. A escolha do tratamento empírico com antimicrobianos depende de questões complexas relativas ao histórico do paciente, incluindo intolerâncias a medicamentos, receitas recentes de antibióticos (3 meses anteriores), doenças subjacentes, a síndrome clínica e padrões de susceptibilidade de patógenos na comunidade e no hospital, e que tenham comprovação prévia de colonização ou infecção no paciente Os patógenos mais comuns causadores de choque séptico em pacientes hospitalizados são bactérias Gram-positivas, seguidas por microorganismos bacterianos Gram-negativos e mistos. Candidíase, síndromes de choque tóxico e uma série de patógenos incomuns devem ser considerados em pacientes selecionados. Uma gama especialmente ampla de patógenos potenciais existe para pacientes neutropênicos. Agentes antiinfecciosos usados recentemente normalmente devem ser evitados. Ao optar pelo tratamento empírico, os clínicos devem estar cientes da virulência e do crescente predomínio do *Staphylococcus aureus*, esistente a oxacilina (meticilina) e da resistência a betalactâmicos e carbapenêmicos de amplo espectro entre bacilos Gram-negativos em algumas comunidades e condições de saúde. Em regiões nas quais o predomínio desses organismos resistentes aos medicamentos é significativo, o tratamento empírico adequado para cobrir esses patógenos é justificado.

Os clínicos também devem considerar se a candidemia é um patógeno provável ao escolher o tratamento inicial. Quando considerada justificada, a seleção do tratamento antifúngico empírico (eg, uma equinocandina, triazóis tais como o fluconazol, ou uma formulação de anfotericina B) deve ser ajustada ao padrão local da espécie de *Candida* com maior predomínio e a qualquer exposição recente a medicamentos antifúngicos (78). As diretrizes da Recent Infectious Diseases Society of America (IDSA) recomendam o fluconazol ou uma equinocandina. O uso empírico de uma equinocandina é preferencial na maioria dos pacientes com doença grave, especialmente nos que tenham sido recentemente tratados com agentes antifúngicos, ou se houver suspeita de infecção *Candida glabrata* a partir de dados de culturas anteriores. O conhecimento de padrões locais de resistência a agentes antifúngicos deve orientar a seleção de medicamentos até a obtenção dos resultados dos testes de susceptibilidade fúngica, se disponíveis. Os fatores de risco para candidemia, como o estado neutropênico ou imunosuprimido, antes do tratamento intenso com antibióticos, ou colonização em vários locais, também devem ser considerados ao escolher o tratamento inicial.

Como os pacientes com sepse grave ou choque séptico têm pouca margem para erro na escolha do tratamento, a seleção inicial do tratamento com antimicrobianos deve ser suficientemente ampla para cobrir todos os prováveis patógenos. As escolhas de antibióticos devem ser orientadas por padrões locais de predomínio de patógenos bacterianos e dados de susceptibilidade. Existe uma ampla evidência de que a falha ao iniciar o tratamento adequado (ie, tratamento com atividade contra o patógeno subsequentemente identificado como o agente causador) está correlacionada ao aumento da morbidez e da mortalidade em pacientes com sepse grave ou choque séptico (68, 71, 79, 80). A exposição recente a antimicrobianos (dentro dos últimos 3 meses) deve ser considerada na escolha de um regime antibacteriano empírico. Pacientes com sepse grave ou choque séptico justificam a terapia de amplo espectro até a definição do organismo causador e suas susceptibilidades antimicrobianas. Apesar de uma restrição global de antibióticos ser uma estratégia importante para reduzir o desenvolvimento de resistência antimicrobiana e para reduzir custos, não é uma estratégia adequada no tratamento inicial para essa população de pacientes. Contudo, assim que o patógeno causador for identificado, a desintensificação deve ser realizada através da seleção do agente antimicrobiano mais adequado que cubra o patógeno e seja seguro e econômico. A colaboração com programas de

administração de antimicrobianos, onde eles existam, é incentivada para garantir escolhas adequadas e disponibilidade rápida de antimicrobianos eficazes para tratar pacientes sépticos. Todos os pacientes devem receber uma dose completa de cada agente. Pacientes com sepse frequentemente têm funções hepáticas ou renais anormais e oscilantes ou podem ter volumes de distribuição excepcionalmente altos devido à ressuscitação fluida agressiva, por isso exigem ajuste da dose. O monitoramento da concentração do soro de medicamentos pode ser útil em uma configuração de UTI para os medicamentos que podem ser medidos imediatamente. Uma experiência significativa é necessária para garantir que as concentrações do soro maximizem a eficácia e minimizem a toxicidade (81, 82).

2b. O regime antimicrobiano deve ser reavaliado diariamente para desintensificação potencial para impedir o desenvolvimento de resistência, para reduzir a toxicidade e para reduzir custos (nota 1B).

Justificativa. Após a identificação do patógeno causador, o agente antimicrobiano mais adequado que cubra o patógeno e seja seguro e econômico deve ser selecionado. De vez em quando, o uso contínuo de combinações específicas de antimicrobianos pode ser indicado mesmo após a disponibilidade de testes de susceptibilidade (eg, *Pseudomonas* spp. susceptível somente a aminoglicosídeos; endocardite enterocócica; *Acinetobacter* spp. infecções susceptíveis somente a polimixinas). As decisões sobre escolhas de antibióticos definitivos deve ser baseada no tipo de patógeno, nas características dos pacientes e nos regimes de tratamento favorecidos no hospital.

O estreitamento do espectro da cobertura de antimicrobianos e a redução da duração do tratamento com antimicrobianos irá reduzir a probabilidade do paciente desenvolver superinfecção com outros organismos patogênicos ou resistentes, como espécies de *Candida*, *Clostridium difficile* ou *Enterococcus faecium* resistente a vancomicina. Contudo, o desejo de minimizar superinfecções e outras complicações não deve preceder um curso adequado de tratamento para curar a infecção causadora da sepse grave ou choque séptico.

3. Nós sugerimos 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).

Justificativa. Essa sugestão é baseada na preponderância da literatura publicada relativa ao uso de procalcitocina como ferramenta na descontinuação de antimicrobianos desnecessários (58, 58, 83). Contudo, a experiência clínica com essa estratégia é limitada e o potencial de dano permanece uma preocupação (83). Nenhuma evidência demonstra que essa prática reduz o predomínio da resistência a antimicrobianos ou o risco de diarreia relacionada a antibióticos de *C. difficile*. Um estudo recente não apresentou benefícios nem sobrevivência na medição diária de procalcitocina no tratamento precoce com antibióticos (84).

4a. O tratamento empírico deve tentar fornecer atividade antimicrobiana contra os patógenos mais prováveis com base na doença de cada paciente e nos padrões locais de infecção. 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 *Pseudomonasspp.* (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* (nota 2B). De forma semelhante, uma combinação mais complexa de um beta-lactâmico e um macrolídeo é sugerida para pacientes com choque séptico de infecções bacteremias *Streptococcus pneumoniae* (nota 2B).

Justificativa. Combinações complexas podem ser necessárias em configurações em que patógenos altamente resistentes a antibióticos sejam predominantes, com regimes que incorporem carbapenêmicos, colistina, rifampicina ou outros agentes. Contudo, um teste controlado recente sugeriu que a adição de uma fluoroquinolona a um carbapenêmico como tratamento empírico não melhorou os resultados em uma população com baixo risco de infecção com microorganismos resistentes (85).

4b. Nós sugerimos que o tratamento de combinação, quando usado empiricamente em pacientes com sepse grave, não seja administrado por mais de 3 a 5 dias. A desintensificação para o tratamento de agente único mais adequado deve ser realizada assim que o perfil de susceptibilidade for conhecido (nota 2B). As exceções incluem a monoterapia de aminoglicosídeos, que deve ser geralmente evitada, particularmente para sepse *P. aeruginosa* e para determinadas formas de endocardite, em que séries prolongadas de combinações de antibióticos são justificadas.

Justificativa. Uma análise combinada por propensão, meta-análise e análise de meta-regressão, junto com estudos observacionais adicionais, demonstraram que o tratamento de combinação produz um resultado clínico superior em pacientes sépticos com doença grave com alto risco de morte (86–90). À luz da crescente frequência da resistência a agentes antimicrobianos em diversas partes do mundo, a cobertura de amplo espectro normalmente requer o uso inicial de combinações de agentes antimicrobianos. O tratamento de combinação usado nesse contexto denota pelo menos duas classes diferentes de antibióticos (normalmente um agente beta-lactâmico com um macrolídeo, fluoroquinolona ou aminoglicosídeo para pacientes selecionados). Contudo, um teste controlado sugeriu que, ao usar um carbapenêmico como tratamento empírico em uma população com baixo risco de infecção com microorganismos resistentes, a adição de uma fluoroquinolona não melhora os resultados nos pacientes (85). Alguns estudos observacionais recentes e alguns testes prospectivos pequenos apoiam o tratamento de combinação inicial para pacientes selecionados com patógenos específicos (eg, sepse pneumocócica, patógenos Gram-negativos resistentes a vários medicamentos) (91–93), mas não existe evidência disponível decorrente de testes clínicos randomizados adequados para apoiar a combinação sobre a monoterapia, além de em pacientes com alto risco de morte. Em alguns cenários clínicos, os tratamentos de combinação são biologicamente plausíveis e têm probabilidade de ser clinicamente úteis, mesmo que as evidências não tenham demonstrado uma melhoria do resultado clínico (89, 90, 94, 95). O tratamento de combinação para suspeita ou confirmação de *Pseudomonas aeruginosa* ou outros

patógenos Gram-negativos resistentes a vários medicamentos, até os resultados da susceptibilidade, aumenta a probabilidade de pelo menos um medicamento ser eficaz contra essa estirpe e afeta positivamente o resultado (88, 96).

5. Nós sugerimos que a duração do tratamento seja normalmente de 7 a 10 dias se clinicamente indicado; 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).

Justificativa. Apesar de fatores do paciente poderem influenciar a duração do tratamento com antibióticos, em geral, uma duração de 7 a 10 dias (na ausência de problemas de controle da fonte) é adequada. Portanto, decisões de continuar, estreitar ou interromper o tratamento com antimicrobianos devem ser tomadas com base no julgamento do clínico e em informações clínicas. Os clínicos devem estar cientes de hemoculturas negativas em uma porcentagem significativa de casos de sepse grave ou choque séptico, apesar de muitos desses casos serem provavelmente causados por bactérias ou fungos. Os clínicos devem estar cientes de que as hemoculturas serão negativas em uma porcentagem significativa de casos de sepse grave ou choque séptico, apesar de muitos desses casos serem provavelmente causados por bactérias ou fungos.

6. Nós sugerimos que o tratamento antiviral seja iniciado o mais cedo possível em pacientes com sepse grave ou choque séptico de origem viral (nota 2C).

Justificativa. As recomendações para o tratamento antiviral incluem o uso de: a) tratamento antiviral precoce de suspeita ou confirmação de influenza entre pessoas com influenza grave (eg, pessoas com doença grave, complicada ou progressiva ou que requerem hospitalização); b) tratamento antiviral precoce de suspeita ou confirmação de influenza entre pessoas com alto risco de complicações por influenza e c) tratamento com um inibidor da neuraminidase (oseltamivir ou zanamivir) para pessoas com influenza causada pelo vírus H1N1 de 2009, vírus influenza A (H3N2) ou vírus influenza B, ou quando o tipo de vírus influenza ou o subtipo de vírus influenza A é desconhecido (97, 98). A susceptibilidade a antivirais é altamente variável em um vírus de evolução rápida como o influenza, e as decisões terapêuticas devem ser orientadas por informações atualizadas relativas aos agentes antivirais mais ativos e específicos para estirpes durante epidemias de influenza (99, 100).

A função do citomegalovírus (CMV) e outros herpesvírus como patógenos significativos em pacientes sépticos, especialmente os que não estão gravemente imunocomprometidos, permanece incerta. A viremia de CMV ativo é comum (15%–35%) em pacientes com doença grave; a presença do CMV na corrente sanguínea tem sido reiteradamente considerada um mau indicador de prognóstico (101, 102). O que não é conhecido é se o CMV é apenas um marcador da gravidade da doença ou se o vírus contribui de fato para lesões de órgãos e morte em pacientes sépticos (103). Nenhuma recomendação de tratamento pode ser feita com base no nível atual de evidência. Em pacientes com infecções graves primárias ou generalizadas do vírus varicela-zoster e em pacientes raros com infeções disseminadas de herpes simples, agentes antivirais como o aciclovir podem ser altamente eficazes quando iniciados precocemente no curso da infecção (104).

7. Nós recomendamos que os agentes antimicrobianos não sejam usados em pacientes com estados inflamatórios graves cuja causa tenha sido determinada como não infecciosa (UG).

Justificativa. Quando for descoberto que não há infecção presente, o tratamento com antimicrobianos deve ser interrompido imediatamente para minimizar a probabilidade do paciente ser infectado com um patógeno resistente a antimicrobianos ou desenvolver um efeito colateral relativo ao medicamento. Apesar da importância da interrupção precoce de antibióticos desnecessários, os clínicos devem estar cientes de que as hemoculturas serão negativas em mais de 50% dos casos de sepse grave ou choque séptico se os pacientes estiverem recebendo tratamento empírico com antimicrobianos; no entanto, muitos desses casos provavelmente são causados por bactérias ou fungos. Portanto, as decisões de continuar, estreitar ou interromper o tratamento com antimicrobianos devem ser tomadas com base no julgamento do clínico e em informações clínicas.

E. Controle da fonte

1. Nós recomendamos a busca e o diagnóstico ou exclusão mais rápida possível de um diagnóstico anatômico específico da infecção que exija consideração para controle da fonte emergente (eg, infecção necrosante dos tecidos moles, peritonite, colangite, infarto intestinal), e a realização de intervenção para controle da fonte dentro das primeiras 12 horas após o diagnóstico, se possível (nota 1C).
2. Nós sugerimos que, quando for identificada necrose peripancreática infectada como fonte potencial de infecção, a intervenção definitiva seja 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 abcesso) (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).

Justificativa. Os princípios de controle da fonte no tratamento de sepse incluem um diagnóstico rápido do local específico da infecção e a identificação de um foco de infecção propício a medidas de controle da fonte (especificamente a drenagem de um abcesso, o desbridamento de tecido necrosado infectado, a remoção de um dispositivo potencialmente infectado e o controle definitivo de uma fonte de contaminação microbiana contínua) (105). Focos de infecção prontamente propícios a medidas de controle da fonte incluem um abcesso intra-abdominal ou perfuração gastrointestinal, colangite ou pielnefrite, isquemia intestinal ou infecção necrosante dos tecidos moles e outras infecções de espaço profundo, como um empiema ou artrite séptica. Os focos dessas infecções devem ser controlados o mais cedo possível após a ressuscitação inicial bem-sucedida (106–108) e dispositivos de acesso intravascular que sejam fontes potenciais de sepse grave ou choque séptico devem ser

removidos imediatamente após o estabelecimento de outros locais para acesso vascular (109, 110).

Um teste controlado randomizado (TCR) comparando a intervenção cirúrgica precoce à adiada para necrose peripancreática apresentou melhores resultados com uma abordagem adiada (111). Ademais, um estudo cirúrgico randomizado descobriu que uma abordagem step-up, minimamente invasiva, era melhor tolerada pelos pacientes e tinha mortalidade mais baixa do que a necrosectomia aberta na pancreatite necrosante (112), apesar de existirem áreas de incerteza, como documentação definitiva da infecção e duração adequada do adiamento. A seleção dos métodos de controle da fonte ideais deve equilibrar os riscos e benefícios da intervenção específica, bem como os riscos de transferência (113). Intervenções de controle da fonte podem causar outras complicações, como hemorragia, fístulas ou lesões de órgãos inadvertidas. A intervenção cirúrgica deve ser considerada quando outras abordagens intervencionais forem inadequadas ou quando a incerteza de diagnóstico for persistente apesar da avaliação radiológica. Situações clínicas específicas exigem a consideração das opções disponíveis, das preferências do paciente e da experiência do clínico.

F. Prevenção de infecções

1a. Nós sugerimos que a descontaminação oral seletiva (DOS) e a descontaminação digestiva seletiva (DDS) sejam introduzidas e investigadas como métodos de reduzir a incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV); 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. Nós sugerimos que o gluconato de clorexidina oral (GCO) seja usado como forma de descontaminação orofaríngea para reduzir o risco de PAV em pacientes de UTI com sepse grave (nota 2B).

Justificativa. Práticas de cuidado de controle de infecção (eg, lavagem das mãos, cuidados de enfermagem especializada, precauções de barreira, manejo das vias aéreas, elevação da cabeceira da cama, aspiração subglótica) devem ser instituídas durante o cuidado de pacientes sépticos como revisado nas considerações de enfermagem da Campanha de sobrevivência à sepse (114). A função da DDS com profilaxia antimicrobiana sistêmica e suas variantes (eg, DOS, GCO) tem sido uma questão controversa desde que o conceito foi desenvolvido há mais de 30 anos atrás. A noção de limitação da aquisição de microorganismos oportunistas associados à saúde, frequentemente resistentes a vários medicamentos, faz seu apelo promovendo a "resistência à colonização" do microbioma residente existente em superfícies mucosas do aparelho digestivo. Contudo, a eficácia da DDS, sua segurança, propensão para prevenir ou promover a resistência a antibióticos e relação custo-benefício permanecem discutíveis apesar da quantidade de meta-análises e testes clínicos controlados favoráveis (115). Os dados indicam uma redução geral da PAV, mas nenhuma melhora consistente na mortalidade, exceto em populações selecionadas em alguns estudos. A maioria dos estudos não aborda especificamente a eficácia da DDS em pacientes com sepse, mas alguns o fazem (116–118).

O GCO oral é de administração relativamente fácil, diminui o risco de infecção nosocomial e reduz a preocupação potencial com a promoção da resistência a antimicrobianos por regimes de DDS. Esse assunto permanece alvo de debate considerável, apesar da evidência recente de que a incidência da resistência a antimicrobianos não é significativamente alterada com os regimes de DDS atuais (119–121). A nota 2B foi designada a DOS e GCO, pois foi considerado que o risco era mais baixo com o GCO e a medida melhor aceita apesar de ter menos literatura publicada do que a DOS.

O **Conteúdo digital complementar 3** (http://links.lww.com/CCM/A615) apresenta uma GRADEpro Summary of Evidence Table para o uso de antibióticos tópicos do aparelho digestivo e do GCO para profilaxia contra a PAV.

Suporte hemodinâmico e terapia adjunta (Tabela 6)

G. Fluidoterapia de sepse grave

1. Nós recomendamos que cristaloides sejam usados como o fluido de escolha inicial na ressuscitação de sepse grave e choque séptico (nota 1B).
2. Nós não recomendamos o uso de hidroxietilamido (HES) para ressuscitação fluida de sepse grave e choque séptico (nota 1B). (Essa recomendação é baseada nos resultados dos testes VISEP [128], CRYSTMAS [122], 6S [123] e CHEST [124]. Os resultados do teste CRYSTAL recém-concluído não foram considerados).
3. Nós sugerimos o uso de albumina na ressuscitação fluida de sepse grave e choque séptico quando os pacientes exigirem quantidades substanciais de cristaloides (nota 2C).

Justificativa. A ausência de qualquer benefício nítido seguido à administração de soluções coloidais comparadas a soluções cristaloides, junto com a despesa associada às soluções coloidais, apoia uma recomendação de nota alta para o uso de soluções cristaloides na ressuscitação inicial de pacientes com sepse grave ou choque séptico.

Três TCRs recentes avaliando soluções HES 130/0,4 6% (tetra amidos) foram publicados. O estudo CRYSTMAS não demonstrou diferenças na mortalidade com HES vs. solução salina normal 0,9% (31% vs. 25,3%, $p = 0.37$) na ressuscitação de pacientes com choque séptico; contudo, o estudo não teve potência para detectar a diferença de 6% na mortalidade absoluta observada (122). IIEm um grupo de pacientes mais doentes, um estudo multicêntrico escandinavo em pacientes sépticos (Grupo de teste 6S) apresentou um aumento nas taxas de mortalidade com a ressuscitação fluida com HES 130/0,42 6% em comparação ao acetato de Ringer (51% vs. 43% $p = 0.03$) (123). O estudo CHEST, conduzido em uma população heterogênea de pacientes admitidos na terapia intensiva (HES vs. solução salina isotônica, $n = 77000$ pacientes gravemente doentes), não apresentou diferença na mortalidade de 90 dias entre a ressuscitação com HES 6% com peso molecular de 130 kD/0,40 e com solução salina isotônica (18% vs. 17%, $p = 0.26$); necessidade de terapia de substituição renal foi mais alta no grupo de HES (7,0% vs. 5,8%; risco relativo [RR], 1,21; 95% de intervalo de confiança [IC], 1,00–1.45; $p = 0.04$) (124). Uma meta-análise de 56 testes randomizados não encontrou diferenças gerais na mortalidade entre cristaloides e coloides artificiais (gelatinas modificadas, HES, dextrano) quando usados para ressuscitação fluida inicial (125). Informações de 3 testes randomizados ($n = 704$ pacientes com sepse grave/choque séptico) não apresentaram benefícios de sobrevivência com o uso de heta-, hexa- ou pentastarch

TABELA 6. Recomendações: 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 potecialmente 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 norepinefrima somente em pacientes altamente selecionados (eg, pacientes com baixo risco de taquiarritmias 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).

comparados a outros fluidos (RR, 1,15; 95% de IC, 0,95–1.39; random effect; I^2 = 0%) (126–128). Contudo, essas soluções elevaram o risco de lesão renal aguda (RR, 1,60; 95% de IC, 1,26–2,04; I^2 = 0%) (126–128). A evidência de lesão observada nos estudos 6S e CHEST e a meta-análise apoiam uma recomendação de nível alto aconselhando o não uso de soluções HES em

pacientes com sepse grave e choque séptico, particularmente devido à existência de outras opções para ressuscitação fluida. O teste CRYSTAL, outro teste clínico prospectivo grande comparando cristaloides a coloides, foi concluído recentemente e irá fornecer esclarecimentos adicionais sobre a ressuscitação fluida com HES.

O estudo SAFE indicou que a administração de albumina é segura e tão eficaz quanto a solução salina 0,9% (129). Uma meta-análise reuniu dados de 17 testes randomizados ($n = 1977$) de albumina vs. outras soluções fluidas em pacientes com sepse grave/choque séptico (130); 279 mortes ocorreram entre 961 pacientes tratados com albumina vs. 343 mortes entre 1.016 pacientes tratados com outros fluidos, favorecendo portanto a albumina (razão de chances [RC], 0,82; 95% de IC, 0,67–1,00; $I^2 = 0\%$). Quando os pacientes tratados com albumina foram comparados aos que receberam cristaloides (sete testes $n = 1441$), a RC de morte foi significativamente reduzida para os pacientes tratados com albumina (RC, 0,78; 95% de IC, 0,62–0,99; $I^2 = 0\%$). Um teste randomizado multicêntrico ($n = 794$) em pacientes com choque séptico comparou a albumina intravenosa (20 g, 20%) a cada 8 horas por 3 dias à solução salina intravenosa (130); o tratamento com albumina foi associado a uma redução absoluta de 2,2% da mortalidade de 28 dias (de 26,3% para 24,1%), mas não atingiu importância estatística. Esses dados apoiam uma recomendação de nível baixo em relação ao uso de albumina em pacientes com sepse e choque séptico (comunicação pessoal de J.P. Mira e conforme apresentado no 32nd International ISICEM Congress 2012, Bruxelas e no 25th ESICM Annual Congress 2012, Lisboa).

4. Nós recomendamos que um desafio de fluido inicial em pacientes com hipoperfusão de tecido induzida por sepse com suspeita de hipovolemia atinja um mínimo de 30 mL/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 (veja as recomendações de Ressuscitação inicial) (nota 1C).

5. Nós recomendamos a aplicação de 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).

Justificativa. Testes dinâmicos para avaliar a capacidade de resposta dos pacientes à substituição de fluido têm se tornado bastante populares na UTI recentemente (131). Esses testes são baseados no monitoramento de alterações no volume sistólico durante a ventilação mecânica ou após a elevação da perna passiva em pacientes com respiração espontânea. Uma revisão sistemática (29 testes, $n = 685$ pacientes gravemente doentes) observou a associação entre a variação do volume sistólico, a variação da pressão de pulso e/ou variação do volume sistólico e a alteração do volume sistólico/índice cardíaco após um desafio de fluido ou pressão expiratória final positiva (132). A RC do diagnóstico da capacidade de resposta a fluidos foi de 59,86 (14 testes, 95% de IC, 23,88–150,05) e de 27,34 (cinco testes, 95% de IC, 3,46–55,53) para a variação da pressão de pulso e a variação do volume sistólico, respectivamente. A utilidade da variação da pressão de pulso e da variação do volume sistólico é limitada na presença de fibrilação atrial, respiração espontânea e respiração de suporte a baixa pressão. Essas técnicas normalmente exigem sedação.

H. Vasopressores

1. Nós recomendamos que o tratamento com vasopressores vise inicialmente uma PAM de 65 mm Hg (nota 1C).

Justificativa. O tratamento com vasopressores é necessário para sustentar a vida e manter a perfusão diante da hipotensão com risco de vida, mesmo quando a hipovolemia ainda não tiver sido resolvida. Abaixo do limite da PAM, a autorregulação em leitos vasculares críticos pode ser perdida, e a perfusão pode se tornar linearmente dependente da pressão. Portanto, alguns pacientes podem exigir tratamento com vasopressores para atingir a pressão de perfusão mínima e manter o fluxo adequado (133, 134). A titulação de norepinefrina para uma PAM tão baixa quanto 65 mm Hg demonstrou uma preservação da perfusão tecidual (134). Observe que a definição consensual de hipotensão induzida por sepse para uso da PAM no diagnóstico de sepse grave é diferente (PAM < 70 mm Hg) da meta de 65 mm Hg baseada em evidências usada nessa recomendação. Em qualquer caso, a PAM ideal deve ser individualizada pois pode ser mais alta em pacientes com aterosclerose e/ou hipertensão anterior do que em pacientes jovens sem comorbidade cardiovascular. Por exemplo, uma PAM de 65 mm Hg pode ser muito baixa em um paciente com hipertensão grave não controlada; em um paciente jovem, anteriormente normotenso, uma PAM mais baixa pode ser adequada. Complementar os terminais, como a pressão arterial, com a avaliação da perfusão regional e global, como concentrações de lactato sanguíneo, perfusão da pele, estado mental e diurese, é importante. A ressuscitação fluida adequada é um aspecto fundamental do controle hemodinâmico de pacientes com choque séptico e idealmente, deve ser realizada antes do uso de vasopressores e inotrópicos; contudo, o uso precoce de vasopressores como medida de emergência em pacientes com choque grave é frequentemente necessário, assim como quando a pressão arterial diastólica está muito baixa. Quando isso ocorre, um grande esforço deve ser direcionado para retirar os vasopressores com a ressuscitação fluida contínua.

2. Nós recomendamos a norepinefrina como primeira opção de vasopressor (nota 1B).
3. Nós sugerimos a epinefrina (adicionada a, e potecialmente substituída pela norepinefrina) quando for necessário um agente adicional para manter a pressão arterial adequada (nota 2B).
4. Vasopressina (até 0,03 U/min) pode ser adicionada à norepinefrina com o objetivo de elevar a PAM para a meta, ou diminuir a dosagem de norepinefrina (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 U/min devem ser reservadas para a terapia de resgate (falha ao atingir uma PAM adequada com outros agentes vasopressores) (UG).
6. Nós sugerimos a dopamina como agente vasopressor alternativo à norepinefrima somente em pacientes altamente selecionados (eg, pacientes com baixo risco de taquiarritmias e bradicardia relativa ou absoluta) (nota 2C).

TABELA 7. Norepinefrina Comparada À Dopamina Em Sepse Grave Resumo De Evidências

Norepinefrina comparada à dopamina em sepse grave

Paciente ou população: Definições de pacientes com sepse grave
Configurações: Unidade de terapia intensiva
Intervenção: Norepinefrina
Comparação: Dopamina
Fontes : Análise realizada por Djillali Annane para a Campanha de sobrevivência à sepse usando as seguintes publicações: De Backer D. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789; Marik PE. *JAMA* 1994; 272:1354–1357; Mathur RDAC. *Indian J Crit Care Med* 2007; 11:186–191; Martin C. Chest 1993; 103:1826–1831; Patel GP. *Shock* 2010; 33:375–380; Ruokonen E. *Crit Care Med* 1993; 21:1296–1303

Resultados	Riscos comparativos ilustrativos[a] (95% CI)		Efeito Relativo (95% CI)	N°. de Participantes (estudos)	Qualidade das evidências (NOTA)	Comentários
	Riscos assumidos	Risco Correspondente				
	Dopamina	Norepinefrina				
Mortalidade a curto prazo	530 por 1000	Amostra 482 por 1000 (440 a 524)	RR 0,91 (0,83 a 0,99)	2043 (6 estudos)	⊕⊕⊕⊖ moderado[b,c]	
Eventos adversos sérios —Arritmias supraventriculares	229 por 1000	Amostra 82 por 1000 (34 a 195)	RR 0,47 (0,38 a 0,58)	1931 (2 estudos)	⊕⊕⊕⊖ moderado[b,c]	
Eventos adversos sérios —Arritmias ventriculares	39 por 1000	Amostra 15 por 1000 (8 a 27)	RR 0,35 (0,19 a 0,66)	1931 (2 estudos)	⊕⊕⊕⊖ moderado[b,c]	

[a]O Risco assumido é o risco do grupo de controle nos estudos O risco correspondente (e os seus 95% IC) está baseado no risco assumido no grupo de comparação e os efeitos relativos da intervenção (e os seus 95% IC). IC = Intervalo de coincidência, RR = Taxa de risco.

[b]Grande heterogeneidade nos resultados ($I^2 = 85\%$), no entanto isso revela o grau do efeito, não a direção do efeito. Nós decidimos baixar a qualidade das evidências.

[c]Os efeitos resultam em parte de pacientes com choque hipovolêmico e cardiogênico em De Backer, *N Engl J Med* 2010. Nós baixamos a qualidade das evidências um nivel por indiretividade.

7. A fenilefrina não é recomendada no tratamento de choque séptico, exceto nas circunstâncias a seguir: (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).

Justificativa. Os efeitos fisiológicos da seleção de vasopressores e inotrópicos/vasopressores combinados no choque séptico estão publicados em um extenso número de registros da literatura (135–147). A **Tabela 7** apresenta uma GRADEpro Summary of Evidence Table que compara a dopamina à norepinefrina no tratamento de choque séptico. A dopamina aumenta a PAM e o débito cardíaco, principalmente devido a um aumento do volume sistólico e da frequência cardíaca. A norepinefrina aumenta a PAM devido aos seus efeitos vasoconstritores, com poucas alterações na frequência cardíaca e menor aumento do volume sistólico em comparação à dopamina. A norepinefrina é mais potente do que a dopamina e pode ser mais eficaz na reversão da hipotensão em pacientes com choque séptico. A dopamina pode ser particularmente útil em pacientes com a função sistólica comprometida, mas causa mais taquicardia e pode ser mais arritmogênica do que a norepinefrina (148). Ela também pode influenciar a resposta endócrina através da hipófise hipotalâmica e ter efeitos imunosupressores. Contudo, informações de cinco testes randomizados (n = 1993 pacientes com choque séptico) que comparavam a norepinefrina à dopamina não apoiam o uso rotineiro da dopamina no tratamento de choque séptico (136, 149–152). IDe fato, o risco relativo de mortalidade a curto prazo era de 0,91 (95% de IC, 0,84–1.00; efeito fixo; I^2 = 0%) a favor da norepinefrina. Uma meta-análise recente mostrou que a dopamina estava associada a um aumento do risco (RR, 1,10 [1,01–1.20]; p = 0,035); nos dois testes que relataram arritmias, elas foram mais frequentes com a dopamina do que com a norepinefrina (RR, 2,34 [1,46–3.77]; p = 0.001) (153).

Apesar de alguns estudos com humanos e animais sugerirem que a epinefrina tem efeitos perniciosos na circulação esplâncnica e produz hiperlactatemia, não há evidência clínica de que a epinefrina produz piores resultados, e ela deve ser a primeira alternativa à norepinefrina. De fato, informações de 4 testes randomizados (n =ue comparavam a norepinefrina à epinefrina não encontraram evidências de diferenças no risco de morte (RR, 0,96; IC, 0,77–1,21; efeito fixo; I^2 = 0%) (142, 147, 154, 155). A epinefrina pode elevar a produção de lactato aeróbico através da estimulação dos receptores adrenérgicos β_2-dos músculos esqueléticos e portanto pode impedir o uso da depuração de lactato para orientar a ressuscitação. Com seus efeitos adrenérgicos αquase puros, a fenilefrina é o agente adrenérgico menos provável de produzir taquicardia,

mas ela pode diminuir o volume sistólico e, portanto, não é recomendada para uso no tratamento de choque séptico, exceto em circunstâncias em que a norepinefrina esteja: a) associada a arritmias graves ou b) saiba-se que o débito cardíaco é alto ou c) como terapia de resgate quando outros agentes vasopressores não forem capazes de atingir a meta da PAM (156). Os níveis de vasopressina no choque séptico foram relatados como sendo mais baixos do que antecipado para um estado de choque (157). Baixas doses de vasopressina podem ser eficazes para elevar a pressão arterial em pacientes, refratária a outros vasopressores, e podem ter outros benefícios fisiológicos potenciais (158–163). A terlipressina tem efeitos semelhantes, mas tem ação prolongada (164). Estudos mostram que as concentrações de vasopressina são elevadas no choque séptico precoce, mas baixam para a faixa normal na maioria dos pacientes entre 24 e 48 horas quando o choque continua (165) isso é chamado ded *deficiência relativa de vasopressina* porque na presença de hipotensão, espera-se que a vasopressina seja elevada. A importância dessa descoberta é desconhecida. O teste VASST, um TCR comparando a norepinefrina isolada à norepinefrina mais vasopressina em 0,03 U/min, não apresentou diferenças de resultado na população com intenção de tratamento (166). Uma análise de subgrupo definido a priori demonostrou que a sobrevivência entre pacientes que recebiam < 15 µg/min de norepinefrina no momento da randomização era melhor com a adição de vasopressina; contudo, a justificativa pré-teste para essa estratificação foi baseada na exploração de benefícios potenciais na população que exigia ≥ 15 µg/min de noepinefrina. Doses mais altas de vasopressina têm sido associadas a isquemia cardíaca, digital e esplâncnica e devem ser reservadas para situações de falha dos vasopressores alternativos (167). Informações de sete testes ($n = 963$ pacientes com choque séptico) que comparavam a norepinefrina à vasopressina (ou terlipressina) não apoiam o uso rotineiro da vasopressina ou sua terlipressina analógica (93, 95, 97, 99, 159, 161, 164, 166, 168–170). De fato, o risco relativo de morte era de 1,12 (95% de IC, 0,96–1,30; efeitos fixos; $I^2 = 0\%$). Contudo, o risco de arritmias supraventriculares aumentou com a norepinefrina (RR, 7,25; 95% de IC, 2,30–22,90; efeito fixo; $I^2 = 0\%$). A medição do débito cardíaco com o objetivo de manter um fluxo normal ou elevado é desejável quando esses vasopressores puros forem instituídos.

8. Nós não recomendamos que baixas doses de dopamina sejam usadas para proteção renal (nota 1A).

Justificativa. Um teste randomizado grande e uma meta-análise comparando baixas doses de dopamina a placebo não encontraram diferenças nos resultados primários (pico de creatinina sérica, necessidade de substituição renal, diurese, tempo de recuperação da função renal normal) nem nos resultados secundários (sobrevivência à alta da UTI ou do hospital, internação na UTI, internação no hospital, arritmias) (171, 172). Portanto, os dados disponíveis não apoiam a administração de baixas doses de dopamina unicamente para manter a função renal.

9. Nós recomendamos que todos os pacientes que precisem de vasopressores recebam um catéter arterial o mais cedo possível caso haja recursos disponíveis (UG).

Justificativa. Em estados de choque, a estimativa da pressão arterial usando um manguito é normalmente imprecisa; o uso de uma cânula arterial fornece uma medição mais adequada e reprodutível da pressão arterial. Esses catéteres também permitem uma análise contínua, de modo que as decisões relativas ao tratamento podem ser baseadas em informações imediatas e reprodutíveis sobre a pressão arterial.

I. Tratamento inotrópico

1. Um teste de infusão de dobutamina de até 20 µg/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. Nós não recomendamos o uso de uma estratégia para aumentar o índice cardíaco para os níveis supranormais predeterminados (nota 1B).

Justificativa. A dobutamina é a primeira opção de inotrópico para pacientes com medição ou suspeita de baixo débito cardíaco na presença de pressão de enchimento ventricular esquerdo adequada (ou avaliação clínica de ressuscitação fluida adequada) e PAM adequada. Os pacientes sépticos que permanecem hipotensos após a ressuscitação fluida podem ter débitos cardíacos baixos, normais ou elevados. Portanto, o tratamento com um inotrópico/vasopressor combinado, como a norepinefrina ou a epinefrina, é recomendado caso o débito cardíaco não seja medido. Quando houver a capacidade de monitorar o débito cardíaco além da pressão arterial, um vasopressor, como a norepinefrina, pode ser usado separadamente para atingir níveis específicos de PAM e débito cardíaco. Testes clínicos prospectivos grandes, que incluíam pacientes de UTI gravemente doentes com sepse grave, não demonstraram benefícios no aumento do fornecimento de oxigênio para níveis supranormais através do uso da dobutamina (173, 174). Esses estudos não tiveram como objeto específico pacientes com sepse grave e nem as primeiras 6 horas de ressuscitação. Se a evidência de hipoperfusão de tecido persistir apesar do volume intravascular e da PAM adequados, uma alternativa viável (além de reverter o insulto subjacente) é adicionar o tratamento inotrópico.

J. Corticosteroides

1. Nós não sugerimos o uso de 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 200 mg por dia (nota 2C).

Justificativa. A resposta dos pacientes com choque séptico à fluidoterapia e ao tratamento com vasopressores parece ser um fator importante na seleção de pacientes para o tratamento opcional com hidrocortisona. Um TCR multicêntrico francês com pacientes com choque séptico sem resposta a vasopressores (hipotensão apesar da ressuscitação fluida e vasopressores por mais de 60 minutos) apresentou uma reversão de choque e uma redução da taxa de mortalidade significativas em pacientes com insuficiência suprarrenal relativa (definida como aumento do cortisol do hormônio adrenocorticotrófico [ACTH] ≤ 9 µg/dL) (175). Dois TCRs menores também apresentaram efeitos significativos na reversão de choque com o tratamento com esteroides (176, 177). Em contrapartida, um teste multicêntrico europeu

grande (CORTICUS) que inscreveu pacientes sem choque contínuo e com menor risco de morte do que os do teste francês não apresentou benefícios na mortalidade com o tratamento com esteroides (178). Ao contrário do teste francês, que só inscreveu pacientes com choque cuja pressão arterial não respondeu ao tratamento com vasopressores, o estudo CORTICUS incluiu pacientes com choque séptico independentemente da resposta da pressão arterial aos vasopressores; a taxa de mortalidade de 28 dias de referência do estudo (placebo) foi de 61% e 31%, respectivamente. O uso do teste de ACTH (respondentes e não respondentes) não previu a resolução mais rápida do choque. Nos últimos anos, diversas revisões sistemáticas examinaram o uso de baixas doses de hidrocortisona em choque séptico com resultados contraditórios: Annane et al (179) analisou os resultados de 12 estudos e calculou uma redução significativa na mortalidade de 28 dias com o tratamento prolongado com baixas doses de esteroides em pacientes adultos com choque séptico (RR, 0,84; 95% de IC, 0,72–0,97; $p = 0,02$) (180). Paralelamente, Sligl e colegas (180) usaram uma técnica semelhante, mas só identificaram oito estudos para sua meta-análise, seis dos quais tinham um projeto de TCR de alto nível com baixo risco de tendência (181). Em contrapartida à revisão supramencionada, essa análise não revelou diferenças estatísticas significativas na mortalidade (RR, 1,00; 95% de IC, 0,84–1,18). Contudo, ambas as revisões confirmaram uma melhora na reversão do choque usando baixas doses de hidrocortisona (180, 181). Uma revisão recente sobre uso de esteroides no choque séptico adulto sublinhou a importância da seleção de estudos para análise sistemática (181) e identificou somente 6 TCRs de alto nível conforme adequado para revisão sistemática (175–178, 182, 183). Quando somente esses seis estudos foram analisados, descobrimos que em pacientes de "baixo risco" de três estudos (ie, pacientes com taxa de mortalidade com placebo menor que 50%, o que representa a maioria de todos os pacientes), a hidrocortisona não apresentou benefícios no resultado (RR, 1,06). A minoria dos pacientes dos três estudos restantes, que tinham uma mortalidade com placebo maior que 60%, apresentou uma tendência não significativa de baixar a mortalidade usando a hidrocortisona (veja o **Conteúdo digital complementar 4**, http://links.lww.com/CCM/A615, Summary of Evidence Table).

2. Nós não sugerimos o uso do teste de estimulação de ACTH para identificar o subconjunto de adultos com choque séptico que devem receber hidrocortisona (nota 2B).

Justificativa. Em um estudo, a observação de uma interação potencial entre o uso de esteroides e o teste de ACTH não foi estatísticamente significativa (175). Ademais, nenhuma evidência dessa distinção foi observada entre respondentes e não respondentes em um teste multicêntrico recente (178). Os níveis randômicos de cortisol ainda podem ser úteis para a insuficiência suprarrenal absoluta; contudo, para pacientes com choque séptico que sofrem de insuficiência suprarrenal relativa (sem resposta adequada ao estresse), os níveis randômicos de cortisol não demonstraram utilidade. Os imunoensaios de cortisol podem super ou subestimar o nível real de cortisol, afetando a atribuição de pacientes a respondentes ou não respondentes (184). Apesar da importância clínica não estar clara, agora é reconhecido que o etomidato, quando usado para indução para intubação, suprime o eixo suprarrenal da hipófise hipotalâmica (185, 185, 186). Ademais, uma subanálise do testes CORTICUS (178) revelou que o uso do etomidato antes da aplicação de baixas doses de esteroides estava associado a um aumento da taxa de mortalidade de 28 dias (187). Um níve de cortisol randômico inadequadamente baixo (< 18 μg/dL) em um paciente com choque seria considerado uma indicação para tratamento com esteroides junto com as diretrizes tradicionais de insuficiência suprarrenal.

3. Nós sugerimos que os clínicos reduzam gradualmente o tratamento com esteroides do paciente tratado do quando os vasopressores não forem mais necessários (nota 2D).

Justificativa. Não há um estudo comparativo entre um regime de duração fixa e um clinicamente orientado ou entre a redução gradual e a interrupção abrupta de esteroides. Três TCRs usaram um protocolo de duração fixa para o tratamento (175, 177, 178), e o tratamento foi diminuído após a resolução do choque em dois TCRs (176, 182). Em quatro estudos, os esteroides foram reduzidos gradualmente durante vários dias (176–178, 182), e os esteroides foram interrompidos abruptamente em dois TCRs (175, 183). Um estudo cruzado apresentou efeitos rebote imunológicos e hemodinâmicos após a interrupção abrupta de corticosteroides (188). Ademais, um estudo revelou que não há diferença no resultado de pacientes com choque séptico se baixas doses de hidrocortisona forem usadas por 3 ou 7 dias; portanto, nenhuma recomendação pode ser feita em relação à duração ideal do tratamento com hidrocortisona (189).

4. Nós não recomendamos a administração de corticosteroides para o tratamento de sepse na ausência de choque (nota 1D).

Justificativa. Esteroides podem ser indicados na presença de um histórico de tratamento com esteroides ou disfunção suprarrenal, mas não se sabe se baixas doses de esteroides têm potência preventiva na redução da incidência de sepse grave e choque séptico em pacientes gravemente doentes. Um estudo preliminar de esteroides em nível de dose de estresse em pneumonia adquirida na comunidade apresentou medidas de resultado melhorado em uma pequena população (190), e um TCR confirmatório recente revelou uma redução do tempo de internação hospitalar sem afetar a mortalidade (191).

5. Quando baixas doses de hidrocortisona forem administradas, nós sugerimos o uso de infusão contínua em vez de injeções repetitivas em bolus (nota 2D).

Justificativa. Diversos testes randomizados sobre o uso de baixas doses de hidrocortisona em pacientes com choque séptico revelaram um aumento significativo da hiperglicemia e da hipernatremia (175) as side effects. Um estudo prospectivo pequeno demonstrou que a aplicação repetitiva em bolus da hidrocortisona leva a um aumento significativo da glicose no sangue; esse efeito de pico não foi detectável durante a infusão contínua. Ademais, uma variabilidade interindividual considerável foi vista nesse pico de glicose no sangue após o bolus de hidrocortisona (192). Apesar de uma associação de hiperglicemia e hipernatremia com medidas de resultado de pacientes não poder ser apresentada, as boas práticas incluem estratégias de evitação e/ou detecção desses efeitos colaterais.

TRATAMENTO DE SUPORTE DE SEPSE GRAVE (TABELA 8)

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 arterial coronariana isquêmica, nós recomendamos que a transfusão de glóbulos vermelhos ocorra quando a concentração de hemoglobina baixar para < 7,0 g/dL para visar uma concentração de hemoglobina de 7,0 a 9,0 g/dL em adultos (nota 1B).

Justificativa. Apesar da concentração ideal de hemoglobina para pacientes com sepse grave não ter sido especificamente investigada, o teste de Requisitos de transfusão na terapia intensiva sugeriu que um nível de hemoglobina de 7 a 9 g/dL, comparado a 10 a 12 g/dL, não estava associado ao aumento da mortalidade em adultos gravemente doentes (193). Nenhuma diferença significativa nas taxas de mortalidade de 30 dias foi observada entre grupos de tratamento no subgrupo de pacientes com infecções graves e choque séptico (22,8% e 29,7%, respectivamente; $p = 0{,}36$),

Apesar de menos aplicáveis a pacientes sépticos, os resultados de um teste randomizado em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca com circulação extracorpórea apoiam uma estratégia de transfusão restritiva usando um limite de hematócritos < 24% (hemoglobina ≈8 g/dL) como equivalente um limite de transfusão de hematócritos < 30% (hemoglobina ≈10 g/dL) (194). A transfusão de glóbulos vermelhos em pacientes sépticos aumenta o fornecimento de oxigênio, mas normalmente não aumenta o consumo de oxigênio (195–197). O limite de transfusão de 7 g/dL contrasta com os protocolos de ressuscitação precoce guiada por metas que usam um limite de hematócritos de 30% em pacientes com baixa $Scvo_2$ durante as primeiras 6 horas de ressuscitação do choque séptico (13).

2. Nós não recomendamos o uso da eritropoietina como tratamento específico de anemia associada a sepse grave (nota 1B).

Justificativa. Não há informações específicas disponíveis em relação ao uso da eritropoietina em pacientes sépticos, mas testes clínicos da administração de eritropoietina em pacientes gravemente doentes apresentaram uma diminuição da necessidade de transfusão de glóbulos vermelhos sem efeitos no resultado clínico (198, 199). Não se espera que o efeito da eritropoietina em sepse grave e choque séptico seja mais benéfico do que em outras condições críticas. Pacientes com sepse grave e choque séptico podem ter condições coexistentes que atendam às indicações para o uso da eritropoietina.

3. Nós não sugerimos o uso de plasma fresco congelado para corrigir anomalias de coagulação laboratoriais na ausência de hemorragia ou procedimentos invasivos planejados (nota 2D).

Justificativa. Apesar dos estudos clínicos não terem avaliado o impacto da transfusão de plasma fresco congelado sobre os resultados de pacientes gravemente doentes, as organizações profissionais têm recomendado o uso de plasma fresco congelado para coagulopatia quando houver uma deficiência documentada de fatores de coagulação (aumento do tempo de protrombina, razão normalizada internacional ou tempo de tromboplastina parcial) e a presença de hemorragia ativa ou antes de procedimentos cirúrgicos ou invasivos (200–203). Além disso, a transfusão de plasma fresco congelado não costuma ser capaz de corrigir o tempo de protrombina em pacientes sem hemorragia com anomalias leves (204, 205). Nenhum estudo sugere que a correção de anomalias de coagulação mais graves beneficia os pacientes sem hemorragia.

4. Nós não recomendamos a administração de antitrombina para o tratamento de sepse grave e choque séptico (nota 1B).

Justificativa. Um teste clínico de fase III com uma alta dose de antitrombina não demonstrou efeitos benéficos na mortalidade de 28 dias por todas as causas em adultos com sepse grave e choque séptico. Uma alta dose de antitrombina foi associada a um aumento do risco de hemorragia quando administrada com heparina (206). Apesar de uma análise post hoc de um subgrupo de pacientes com sepse grave e alto risco de morte ter apresentado melhor sobrevivência em pacientes que receberam antitrombina, esse agente não pode ser recomendado até a realização de mais testes clínicos (207).

5. Em pacientes com sepse grave, nós sugerimos a administração profilática de plaquetas quando as contagens forem ≤ 10.000/mm^3 (10×10^9/L) na ausência de hemorragia aparente, assim como quando as contagens forem ≤ 20.000/mm^3 (20×10^9/L) se o paciente tiver um risco significativo de hemorragia. Contagens de plaquetas mais altas (≥ 50.000/mm^3 [50×10^9/L]) são aconselhadas para hemorragia ativa, cirurgia ou procedimentos invasivos (nota 2D).

Justificativa. As diretrizes para transfusão de plaquetas são derivadas de opiniões consensuais e experiência em pacientes com trombocitopenia induzida por quimioterapia. Pacientes com sepse grave tendem a ter alguma limitação da produção de plaquetas semelhante à dos pacientes tratados com quimioterapia, mas eles também tendem a ter um aumento do consumo de plaquetas. As recomendações levam em consideração a etiologia da trombocitopenia, a disfunção plaquetária, o risco de hemorragia e a presença de distúrbios concomitantes (200, 202, 203, 208, 209). Os fatores que podem aumentar o risco de hemorragia e indicar a necessidade de uma contagem mais alta de plaquetas estão presentes com frequência em pacientes com sepse grave. A sepse em si é considerada um fator de risco de hemorragia em pacientes com trombocitopenia induzida por quimioterapia. Outros fatores associados ao aumento do risco de hemorragia em pacientes com sepse grave incluem temperatura mais alta que 38ºC, hemorragia pequena recente, diminuição rápida da contagem de plaquetas e outras anomalias de coagulação (203, 208, 209).

L. Imunoglobulinas

1. Nós não sugerimos o uso de imunoglobulinas intravenosas em pacientes adultos com sepse grave e choque séptico (nota 2B).

Justificativa. Um TCR multicêntrico grande ($n = 624$) (210) em pacientes adultos e um TCR multinacional grande em crianças com sepse neonatal ($n = 3493$) (211) não encontraram benefícios na imunoglobulina intravenosa (IVIG). (Para saber mais sobre esse teste, veja a seção Considerações pediátricas). Uma metanálise feita pela Colaboração Cochrane, que não incluiu o TCR mais recente, identificou 10 testes de IVIG policlonal ($n = 1430$) e sete testes de IVIG policlonal enriquecida com imunoglobulina

TABELA 8. Recomendações: Outro Tratamento De Suporte De Sepse Grave

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).

L. Imunoglobulinas

1. Não usar imunoglobulinas intravenosas em pacientes adultos com sepse grave e choque séptico (nota 2B).

M. Selênio

1. Não usar selênio intravenoso para o tratamento de sepse grave (nota 2C).

N. Histórico de recomendações relativas ao uso de proteína C ativada recombinante (rhAPC)

Um histórico da evolução das recomendações da CSS em relação à rhAPC (não mais disponível) é fornecido.

O. Ventilação mecânica da síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) induzida por sepse

1. Visar um volume corrente do peso corporal previsto de 6 mL/kg em pacientes com SDRA induzida por sepse (nota 1A vs. 12 mL/kg).
2. As pressões de platô devem ser medidas em pacientes com SDRA e a meta limite superior inicial para pressões de platô em um pulmão inflado passivamente deve ser ≤30 cm H_2O (nota 1B).
3. A pressão expiratória final positiva (PEEP) deve ser aplicada para evitar o colapso alveolar na expiração final (atelectotrauma) (nota 1B).
4. Estratégias baseadas em níveis de PEEP mais altos em vez de mais baixos devem ser usadas para pacientes com SDRA moderada a grave induzida por sepse (nota 2C).
5. Manobras de recrutamento devem ser usadas em pacientes com sepse com hipoxemia refratária grave (nota 2C).
6. O posicionamento de bruços deve ser usado em pacientes com SDRA induzida por sepse com uma proporção Pao_2/Fio_2 ≤ 100 mm Hg em instalações com experiência em tais práticas (nota 2B).
7. Pacientes com sepse mecanicamente ventilados devem ser mantidos com a elevação da cabeceira da cama entre 30 e 45 graus para limitar o risco de aspiração e prevenir o desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica (nota 1B).
8. A máscara de ventilação não invasiva (VNI) deve ser usada na minoria de pacientes com SDRA induzida por sepse nos quais os benefícios da VNI tenham sido considerados cuidadosamente e superem os riscos (nota 2B).
9. Um protocolo de desmame deve ser estabelecido e pacientes mecanicamente ventilados com sepse grave devem passar por testes de respiração espontânea regulares para avaliar a capacidade de descontinuar a ventilação mecânica quando eles satisfizerem aos critérios a seguir: a) despertáveis; b) hemodinamicamente estáveis (sem agentes vasopressores); c) sem novas condições potencialmente sérias; d) baixos requisitos de ventilação e pressão expiratória final e e) baixos requisitos de Fio_2 que possam ser atendidos com segurança com uma máscara facial ou cânula nasal. Se o teste de respiração espontânea for bem-sucedido, a extubação deve ser considerada (nota 1A).
10. Contra o uso rotineiro do catéter de artéria pulmonar para pacientes com SDRA induzida por sepse (nota 1A).
11. Uma estratégia de fluido conservadora em vez de liberal para pacientes com SDRA induzida por sepse estabelecida, que não tenham evidência de hipoperfusão de tecido (nota 1C).
12. Na ausência de indicações específicas como broncoespasmo, não usar beta 2-agonistas para o tratamento de SDRA induzida por sepse (nota 1B).

P. Sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular em sepse

1. A sedação contínua ou intermitente deve ser minimizada em pacientes com sepse mecanicamente ventilados, visando terminais de titulação específicos (nota 1B).

(*Continuação*)

TABELA 8. (*Continuação*) Recomendações: Outro Tratamento De Suporte De Sepse Grave

2. Agentes bloqueadores neuromusculares (ABNMs) devem ser evitados quando possível em pacientes sépticos *sem SDRA* devido ao risco de bloqueio neuromuscular prolongado após a descontinuação. Caso os ABNMs precisem ser mantidos, bolus intermitente conforme necessário ou infusão contínua com monitoramento em sequência de quatro estímulos da profundidade do bloqueio devem ser usados (nota 1C).
3. Uma série curta de ABNM de no máximo 48 horas para pacientes *com* SDRA precoce induzida por sepse e Pao_2/Fio_2 < 150 mm Hg (nota 2C).

Q. Controle da glicose

1. Uma abordagem protocolizada do controle da glicose no sangue em pacientes da UTI com sepse grave, iniciando a dosagem de insulina quando 2 níveis consecutivos de glicose no sangue forem >180 mg/dL. Essa abordagem protocolizada deve visar um nível mais alto de glicose no sangue ≤180 mg/dL em vez de um nível mais alto de glicose no sangue ≤ 110 mg/dL (nota 1A).
2. Os valores de glicose no sangue devem ser monitorados a cada 1–2 horas até a estabilização dos valores de glicose e das taxas de infusão de insulina, e após isso, a cada 4 horas (nota 1C).
3. Os níveis de glicose obtidos com o teste laboratorial remoto do sangue capilar devem ser interpretados com cautela, pois tais medições podem não estimar com precisão os valores de glicose no sangue ou plasma arteriais (UG).

R. Terapia de substituição renal

1. Terapias de substituição renal contínuas e hemodiálise intermitente são equivalentes em pacientes com sepse grave e insuficiência renal aguda (nota 2B).
2. Usar terapias contínuas para facilitar o controle do equilíbrio fluido em pacientes sépticos hemodinamicamente instáveis (nota 2D).

S. Tratamento com bicarbonato

1. Não usar o tratamento com bicarbonato de sódio com o objetivo de melhorar a hemodinâmica ou reduzir os requisitos de vasopressores em pacientes com acidose láctica induzida por hipoperfusão com pH ≥7,15 (nota 2B).

T. Profilaxia para trombose venosa profunda

1. Pacientes com sepse grave devem receber profilaxia farmacológica diária contra tromboembolismo venoso (TEV) (nota 1B). Isso deve ser realizado com heparina de baixo peso molecular (HBPM) subcutânea diária (nota 1B versus HNF duas vezes por dia, nota 2C versus HNF três vezes por dia). Se a depuração da creatinina for < 30mL/min, usar dalteparina (nota 1A) ou outra forma de HBPM que tenha baixo grau de metabolismo renal (nota 2C) ou HNF (nota 1A).
2. Pacientes com sepse grave devem ser tratados com uma combinação de tratamento farmacológico e dispositivos de compressão pneumática intermitente sempre que possível (nota 2C).
3. Pacientes sépticos que tenham contraindicação ao uso de heparina (eg, trombocitopenia, coagulopatia grave, hemorragia ativa, hemorragia intracerebral recente) não devem receber profilaxia farmacológica (nota 1B), mas sim tratamento profilático mecânico, como meias de compressão graduada ou dispositivos de compressão intermitente (nota 2C), a menos que seja contraindicado. Quando o risco diminuir, iniciar a profilaxia farmacológica (nota 2C).

U. Profilaxia para úlcera de estresse

1. Fornecer profilaxia para úlcera de estresse usando bloqueador H2 ou inibidor da bomba de protões aos pacientes com sepse grave/choque séptico com fatores de risco de hemorragia (nota 1B).
2. Quando a profilaxia para úlcera de estresse for usada, usar inibidores da bomba de protões em vez de IH2 (nota 2D)
3. Pacientes sem fatores de risco não devem receber profilaxia (nota 2B).

V. Nutrição

1. Administrar alimentação oral ou enteral (se necessário), conforme tolerado, em vez de jejum completo ou fornecimento exclusivo de glicose intravenosa dentro das primeiras 48 horas após um diagnóstico de sepse grave/choque séptico (nota 2C).
2. Evitar a alimentação calórica completa obrigatória na primeira semana; em vez disso, sugerimos uma alimentação com baixas doses (eg, até 500 kcal por dia), avançando somente conforme tolerado (nota 2B).
3. Usar glicose intravenosa e nutrição enteral em vez de somente nutrição parenteral total (NPT) ou nutrição parenteral em conjunto com alimentação enteral nos primeiros 7 dias após um diagnóstico de sepse grave/choque séptico (nota 2B).
4. Usar nutrição sem suplementação imunomoduladora específica em vez de nutrição que forneça suplementação imunomoduladora específica em pacientes com sepse grave (nota 2C).

W. Definição das metas de terapia

1. Discutir as metas de terapia e prognóstico com os pacientes e famílias (nota 1B).
2. Incorporar as metas de terapia ao tratamento e ao planejamento da terapia de fim de vida, utilizando princípios de terapia paliativa quando adequado (nota 1B).
3. Abordar as metas de terapia o mais cedo possível, o mais tardar em 72 horas após a admissão na UTI (nota 2C).

(Ig) M (n = 528) (212). Comparada ao placebo, a IVIG resultou em uma redução significativa da mortalidade (RR, 0,81 e 95% de IC, 0,70–0,93; e RR, 0,66 and 95% de IC, 0,51–0,85, respectivamente). Além disso, o subgrupo de IVIGs enriquecidas com IgM (n = 7 testes) apresentou uma redução significativa das taxas de mortalidade em comparação ao placebo (RR, 0,66; 95% de IC, 0,51–0,85). Testes com baixo risco de tendência não apresentaram redução da mortalidade com a IVIG policlonal (RR, 0,97; 95% de IC, 0,81–1,15; cinco testes, n = 945). Três desses testes (210, 213, 214) usaram a IVIG policlonal padrão e dois usaram a IVIG enriquecida com IgM (215, 216).

Essas descobertas estão de acordo com os dados de duas meta-análises mais antigas (217, 218) de outros autores da Cochrane. Uma revisão sistemática (217) incluiu um total de 21 testes e apresentou um risco relativo de morte de 0,77 com o tratamento com imunoglobulina (95% de IC, 0,68–0,88); contudo, os resultados somente dos testes de alta qualidade (total de 763 pacientes) apresentaram um risco relativo de 1,02 (95% de IC, 0,84–1,24). De forma semelhante, Laupland et al (218) descobriu uma redução significativa da mortalidade com o uso do tratamento com IVIG (RC, 0,66; 95% de IC, 0,53–0,83; $p < 0,005$). Quando somente estudos de alta qualidade foram reunidos, a RC de mortalidade foi de 0,96 (95% de IC, 0,71–1,3; $p = 0,78$). Duas meta-análises, que usaram critérios menos rígidos para identificar fontes de tendências ou não declararam seus critérios de avaliação da qualidade do estudo, descobriram uma melhora significativa na mortalidade de pacientes com o tratamento com IVIG (219, 220). Em contrapartida à revisão de Cochrane mais recente, Kreymann et al (219) classificou cinco estudos que investigaram o preparado enriquecido com IgM como estudos de alta qualidade, combinando estudos em adultos e recém-nascidos, e encontrou uma RC de mortalidade de 0,5 (95% de IC, 0,34–0,73).

A maioria dos estudos de IVIG são pequenos, alguns têm falhas metodológicas; o único estudo grande (n = 624) não apresentou efeitos (210). Os efeitos em subgrupos entre formulações enriquecidas e não enriquecidas com IgM revelaram uma heterogeneidade substancial. Além disso, indiretividade e tendência de publicação foram consideradas na classificação dessa recomendação. A evidência de baixa qualidade levou à classificação como uma recomendação fraca. As informações estatísticas provenientes dos testes de alta qualidade não apoiam um efeito benéfico da IVIG policlonal. Nós incentivamos a condução de estudos multicêntricos grandes para melhor avaliar a eficácia de outros preparados de imunoglobulina policlonal administrados por via intravenosa em pacientes com sepse grave.

M. Selênio

1. Nós não sugerimos o uso de selênio intravenoso para tratar sepse grave (nota 2C).

Justificativa. O selênio foi administrado com a esperança de corrigir a redução conhecida da concentração de selênio em pacientes com sepse e fornecer um efeito farmacológico através de uma defesa antioxidante. Apesar de haver alguns TCRs disponíveis, a evidência sobre o uso de selênio intravenoso ainda é muito fraca. Somente um teste clínico grande examinou o efeito nas taxas de mortalidade, e nenhum impacto significativo foi relatado na população com intenção de tratamento com síndrome da resposta inflamatória sistêmica grave, sepse ou choque séptico (RC, 0,66; 95% de IC, 0,39–1,10; p = 0,109) (221). Em geral, houve uma tendência de redução da mortalidade dependente da concentração; nenhuma diferença nos resultados secundários ou eventos adversos foi detectada. Finalmente, nenhum comentário ou padronização do tratamento de sepse foi incluído nesse estudo, que recrutou 249 pacientes durante um período de 6 anos (1999–2004) (221).

Um TCR francês em uma população pequena não revelou efeitos nos terminais primários (reversão do choque) nem secundários (dias em ventilação mecânica, mortalidade na UTI) (222). Outro TCR pequeno revelou menos PAV precoce no grupo de selênio (p = 0,04), mas nenhuma diferença na PAV tardia nem nos resultados secundários como mortalidade na UTI ou no hospital (223). Essas informações estão de acordo com dois TCRs que resultaram na redução do número de episódios infecciosos (224) ou no aumento das concentrações de glutationa peroxidase (225); contudo, nenhum dos estudos apresentou efeito benéfico nas medidas de resultados secundários (substituição renal, mortalidade na UTI) (224, 225).

Um TCR grande mais recente tentou determinar se a adição de doses relativamente baixas de suplementação de selênio (a glutamina também foi testada em um design de duas fatoriais) para nutrição parenteral em pacientes gravemente doentes reduz infecções e melhora o resultado (226). A suplementação de selênio não afetou significativamente o desenvolvimento de uma nova infecção (RC, 0,81; 95% de IC, 0,57–1,15), e a taxa de mortalidade de 6 meses não foi afetada (RC, 0,89; 95% de IC, 0,62–1,29). Além disso, o tempo de internação, os dias de uso de antibióticos e a pontuação Sequential Organ Failure Assessment não foram afetados significativamente pelo selênio (227).

Além da falta de evidências, as questões de dosagem ideal e modo de aplicação permanecem sem resposta. Regimes relatados de alta dose têm envolvido uma dose completa seguida de uma infusão, enquanto testes animais sugerem que a dosagem em bolus pode ser mais eficaz (227); contudo, isso não foi testado em humanos. Esses problemas sem resolução exigem testes adicionais e nós incentivamos a condução de estudos multicêntricos grandes para melhor avaliar a eficácia do selênio intravenoso em pacientes com sepse grave. Essa recomendação não exclui o uso de baixas doses de selênio como parte dos minerais e oligoelementos usados durante a nutrição parenteral total.

N. Histórico de recomendações relativas ao uso de proteína C ativada recombinante

A proteína C ativada recombinante humana (rhAPC) foi aprovada para uso em pacientes adultos em um número de países em 2001 após o teste PROWESS (Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis), que inscreveu 1.690 pacientes com sepse grave e apresentou uma redução significativa da mortalidade (24,7%) com a rhAPC comparada ao placebo (30,8%, p = 0,005) (228). As diretrizes da CSS de 2004 recomendaram o uso da rhACP de acordo com as instruções do rótulo do produto exigidas pelas autoridades reguladoras dos EUA e da Europa com classificação B da qualidade da evidência (7, 8).

Na época da publicação das diretrizes da CSS de 2008, estudos adicionais sobre rhAPC em sepse grave (como exigido pelas agências reguladores) revelaram sua ineficácia em pacientes menos gravemente doentes com sepse grave e em crianças (229,

230). As recomendações da CSS de 2008 refletiram essas descobertas e a força da recomendação da rhAPC foi reduzida para uma sugestão de uso em pacientes adultos com avaliação clínica de alto risco de morte, a maioria dos quais terá pontuações Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II ≥ 25 ou falência múltipla de órgãos (nota 2C; a qualidade da evidência também foi reduzida de 2004, de B para C) (7). As diretrizes de 2008 também recomendaram contra o uso de rhAPC em pacientes adultos de baixo risco, a maioria dos quais terá pontuações APACHE II ≤ 20 ou falência de um único órgão (nota 1A), e recomendaram contra o uso em todos os pacientes pediátricos (nota 1B).

Os resultados do teste PROWESS SHOCK (1.696 pacientes) foram divulgados no fim de 2011, e não apresentaram benefícios da rhAPC em pacientes com choque séptico (26,4% de mortalidade com rhAPC, 24,2% com placebo) com risco relativo de 1,09 e valor *p* de 0,31 (231). O medicamento foi retirado do mercado e não está mais disponível, negando qualquer necessidade de uma recomendação da CSS em relação ao seu uso.

O. Ventilação mecânica da síndrome do desconforto respiratório agudo induzida por sepse

1. Nós recomendamos que os clínicos visem um volume corrente do peso corporal previsto de 6 mL/kg em pacientes com síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) induzida por sepse (nota 1A vs. 12 mL/kg).
2. Nós recomendamos que as pressões de platô sejam medidas em pacientes com SDRA e que a meta limite superior inicial para pressões de platô em um pulmão inflado passivamente seja ≤ 30 cm H_2O (nota 1B).

Justificativa. Em nota, os estudos costumavam determinar recomendações para os pacientes inscritos nessa seção usando critérios da American-European Consensus Criteria Definition for Acute Lung Injury (ALI) and ARDS (232). Para este documento, nós estamos usando a definição atualizada de Berlim e os termos *SDRA leve, moderada* e *grave* (Pao_2/Fio_2 ≤300, ≤200 e ≤100 mm Hg, respectivamente) para as síndromes anteriormente conhecidas como LPA e SDRA (233). Diversos testes randomizados multicêntricos foram realizados em pacientes com SDRA estabelecida para avaliar os efeitos da limitação da pressão inspiratória através da moderação do volume corrente (234–238). Esses estudos apresentaram resultados diferentes que podem ter sido causados por diferenças nas pressões das vias aéreas nos grupos de tratamento e controle (233, 234, 239). Diversas meta-análises sugerem uma redução da mortalidade em pacientes com uma estratégia de pressão e volume limitados para SDRA estabelecida (240, 241).

O maior teste com uma estratégia de pressão e volume limitados apresentou uma diminuição absoluta de 90% na mortalidade por todas as causas em pacientes com SDRA ventilados com volumes correntes de 6 mL/kg comparados a 12 mL/kg do peso corporal previsto (PCP) e visando uma pressão de platô ≤ 30 cm H_2O (233). O uso de estratégias de proteção pulmonar para pacientes com SDRA é apoiado por testes clínicos e tem sido amplamente aceito, mas a escolha exata do volume corrente para um paciente individual com SDRA pode exigir ajustes para fatores como a pressão de platô atingida, o nível de pressão expiratória final positiva escolhido, a complacência do compartimento toracoabdominal e o vigor do esforço respiratório do paciente. Pacientes com acidose metabólica profunda, altas ventilações obrigatórias por minuto ou baixa estatura podem exigir manipulação adicional dos volumes correntes. Alguns clínicos acreditam que pode ser seguro ventilar com volumes correntes > 6 mL/kg do PCP contanto que a pressão de platô possa ser mantida ≤ 30 cm H_2O (242, 243). A validade desse valor teto irá depender do esforço do paciente, pois os que estão respirando ativamente geram pressões transalveolares mais altas para uma determinada pressão de platô do que pacientes inflados passivamente. Por outro lado, pacientes com paredes torácicas rígidas podem exigier pressões de platô > 30 cm H_2O para atender aos objetivos clínicos vitais. Um estudo retrospectivo sugeriu que os volumes correntes devem ser baixados mesmo com pressões de platô ≤ 30 cm H_2O (244) pois pressões de platô mais baixas estavam associadas à diminuição da mortalidade hospitalar (245).

Volumes correntes altos combinados com pressões de platô altas devem ser evitados na SDRA. Os clínicos devem usar como ponto de partida o objetivo de reduzir o volume corrente em 1 a 2 horas de seu valor inicial para a meta de um volume corrente "baixo" (≈6 mL/kg do PCP) atingido em conjunto com uma pressão de platô inspiratória final ≤ 30 cm H_2O. Se a pressão de platô permanecer > 30 cm H_2O após a redução do volume corrente para 6 mL/kg do PCP, o volume corrente poderá ser reduzido para até 4 mL/kg do PCP por protocolo. (O **Apêndice C** fornece fórmulas e controle de ventilação da ARDSNet para calcular o PCP). O uso de ventilação com pressão e volume limitados pode levar a hipercapnia com taxas respiratórias definidas com tolerância máxima. Nesses casos, a hipercapnia que não tenha outras contraindicações (eg, pressão intracraniana elevada) e pareça ser tolerada deve ser permitida. A infusão de bicarbonato de sódio ou trometamina (THAM) pode ser considerada em pacientes selecionados para facilitar o uso de condições de ventilação limitadas que resultem em hipercapnia permissiva (246, 247).

Alguns testes observacionais em pacientes mecanicamente ventilados demonstraram uma diminuição do risco de desenvolvimento de SDRA quando volumes de teste menores são usados (248–251). Consequentemente, volumes correntes e pressões de platô altas devem ser evitados em pacientes mecanicamente ventilados devido ao risco de desenvolvimento de SDRA, incluindo os pacientes com sepse.

Nenhum modo único de ventilação (controle de pressão, controle de volume) se mostrou consistentemente vantajoso quando comparado a qualquer outro que siga os mesmos princípios da proteção pulmonar.

3. Nós recomendamos que a pressão expiratória final positiva (PEEP) seja aplicada para evitar o colapso alveolar na expiração final (atelectotrauma) (nota 1B).
4. Nós sugerimos estratégias baseadas em níveis de PEEP mais altos em vez de mais baixos para pacientes com SDRA moderada a grave induzida por sepse (nota 2C).

Justificativa. O aumento da PEEP na SDRA mantém as unidades pulmonares abertas para participarem da troca gasosa. Isso irá aumentar a Pao_2 quando a PEEP for aplicada através de um tubo endotraqueal ou máscara facial (252–254). Em experimentos com animais, a prevenção do colapso alveolar expiratório final ajuda a minimizar a lesão pulmonar induzida pela ventilação quando pressões de platô relativamente altas estão em uso. Três testes multicêntricos grandes usando níveis mais altos vs. mais baixos de PEEP em conjunto com volumes correntes

baixos não revelaram benefícios nem danos (255–257). Uma meta-análise usando dados de pacientes individuais não apresentou benefícios em todos os pacientes com SDRA; contudo, os pacientes com SDRA moderada ou grave (proporção $Pao_2/Fio_2 \leq 200$ mm Hg) obtiveram uma diminuição da mortalidade com o uso de PEEP mais alta, benefício não obtido pelos pacientes com SDRA leve (258). Duas opções são recomendadas para a titulação da PEEP. Uma opção é titular a PEEP (e o volume corrente) de acordo com medições de cabeceira da complacência toracopulmonar com o objetivo de obter a melhor complacência, refletindo um equilíbrio favorável de recrutamento e hiperdistensão pulmonar (259). A segunda opção é titular a PEEP com base na gravidade do déficit de oxigenação e com orientação da Fio_2 necessária para manter a oxigenação adequada (234, 255, 256). Uma PEEP > 5 cm H_2O é normalmente necessária para evitar o colapso pulmonar (260). A estratégia padrão de PEEP da ARDSNet é apresentada no Apêndice C. A estratégia de PEEP mais alta recomendada para SDRA é apresentada no **Apêndice D** e é proveniente do teste ALVEOLI (257).

5. Nós sugerimos manobras de recrutamento em pacientes com sepse com hipoxemia refratária grave devido à SDRA (nota 2C).

6. Nós sugerimos posicionamento de bruços em pacientes com SDRA induzida por sepse com uma proporção $Pao_2/Fio_2 \leq 100$ mm Hg em instalações com experiência em tais práticas (nota 2B).

Justificativa. Existem muitas estratégias para o tratamento da hipoxemia refratária em pacientes com SDRA grave (261). Um aumento temporário da pressão transpulmonar pode facilitar a abertura dos alvéolos atelectáticos para permitir a troca gasosa (260), mas também pode distender exageradamente as unidades pulmonares aeradas causando lesão pulmonar induzida por ventilação e hipotensão temporária. A aplicação do uso sustentado transitório da pressão positiva contínua nas vias aéreas parece melhorar inicialmente a oxigenação nos pacientes, mas esses efeitos podem ser transitórios (262). Apesar de pacientes selecionados com hipoxemia grave poderem se beneficiar das manobras de recrutamento em conjunto com níveis mais altos de PEEP, poucas evidências apoiam o uso rotineiro em todos os pacientes com SDRA (262). A pressão arterial e a oxigenação devem ser monitoradas e as manobras de recrutamento devem ser descontinuadas caso seja observada deterioração nessas variáveis.

Diversos estudos pequenos e um estudo grande em pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica ou SDRA têm mostrado que a maioria dos pacientes responde ao posicionamento de bruços com uma melhora da oxigenação (263–266). Nenhum dos testes individuais do posicionamento de bruços em pacientes com SDRA ou insuficiência respiratória hipoxêmica demonstrou benefícios na mortalidade (267–270). Uma meta-análise sugeriu benefícios potenciais do posicionamento de bruços em pacientes com hipoxemia profunda e proporção $Pao_2/Fio_2 \leq 100$ mm Hg, mas não nos pacientes com hipoxemia menos grave (270). O posicionamento de bruços pode estar associado a complicações potencialmente fatais, incluindo o deslocamento acidental de tubos endotraqueais e torácicos; essas complicações ocorrem com mais frequência em pacientes em posicionamento de bruços em comparação ao decúbito dorsal (270).

Outros métodos de tratamento da hipoxemia refratária, incluindo ventilação oscilatória de alta frequência, ventilação de liberação de pressão nas vias aéreas e oxigenação por membrana extracorpórea (271), podem ser considerados terapias de resgate em centros com especialização e experiência no uso desses métodos (261, 271–274). O óxido nítrico inalado não melhora as taxas de mortalidade em pacientes com SDRA e não deve ser usado rotineiramente (275).

7. Nós recomendamos que pacientes com sepse mecanicamente ventilados sejam mantidos com a elevação da cabeceira da cama entre 30 e 45 graus para limitar o risco de aspiração e prevenir o desenvolvimento de PAV (nota 1B).

Justificativa. A posição semi-reclinada demonstrou diminuir a incidência de PAV (276). A alimentação enteral aumentou o risco de desenvolvimento de PAV; 50% dos pacientes alimentados enteralmente em decúbito dorsal desenvolveram PAV comparados aos 9% alimentados na posição semi-reclinada (276). Contudo, a posição da cama era monitorada somente uma vez por dia e os pacientes que não atingiram a elevação desejada da cama não foram incluídos na análise (276). Um estudo não apresentou diferenças de incidência de PAV entre pacientes mantidos em decúbito dorsal e posição semi-reclinada (277); os pacientes atribuídos ao grupo semi-reclinado não atingiram consistentemente a elevação desejada da cabeceira da cama, e a elevação da cabeceira no grupo em decúbito dorsal se aproximou da do grupo semi-reclinado no sétimo dia (277). Quando necessários, os pacientes podem ficar deitados para procedimentos, medições hemodinâmicas e durante episódios de hipotensão. Os pacientes não devem ser alimentados enteralmente enquanto estiverem em decúbito dorsal.

8. Nós sugerimos o uso da máscara de ventilação não invasiva (VNI) na minoria de pacientes com SDRA induzida por sepse nos quais os benefícios da VNI tenham sido considerados cuidadosamente e superem os riscos (nota 2B).

Justificativa. A eliminação da necessidade de intubação das vias aéreas confere diversas vantagens: melhor comunicação, menor incidência de infecção e redução dos requisitos de sedação. Dois TCRs em pacientes com insuficiência respiratória aguda demonstraram uma melhora dos resultados com o uso da VNI quando é possível utilizá-la com êxito (278, 279). Infelizmente, somente uma pequena porcentagem de pacientes com sepse com hipoxemia com risco de morte podem ser tratados dessa forma (280, 281).

A VNI deve ser considerada em pacientes com SDRA induzida por sepse caso eles respondam a níveis relativamente baixos de pressão de suporte e PEEP com hemodinâmica estável, possam ficar confortáveis e sejam facilmente despertados; caso eles sejam capazes de proteger as vias aéreas e limpar espontaneamente as vias aéreas de secreções e caso eles sejam antecipados a se recuperarem rapidamente do insulto precipitante (280, 281). Um baixo limite para intubação das vias aéreas deve ser mantido.

9. Nós recomendamos que um protocolo de desmame seja estabelecido e que pacientes mecanicamente ventilados com sepse grave passem por testes de respiração espontânea regulares para avaliar a capacidade de descontinuar a ventilação mecânica quando eles satisfizerem aos critérios a seguir: a) despertáveis; b) hemodinamicamente estáveis (sem agentes vasopressores); c) sem novas condições potencialmente sérias; d) baixos requisitos de ventilação e pressão expiratória

final e e) baixos requisitos de F_{IO_2} que possam ser fornecidos com segurança com uma máscara facial ou cânula nasal. Se o teste de respiração espontânea for bem-sucedido, a extubação deve ser considerada (nota 1A).

Justificativa. As opções de testes de respiração espontânea incluem um baixo nível de pressão de suporte, pressão positiva contínua nas vias aéreas (≈5 cm H_2O) ou o uso de um tubo T. Estudos demonstraram que testes diários de respiração espontânea em pacientes adequadamente selecionados reduzem a duração da ventilação mecânica (282, 283). Esses testes de respiração devem ser conduzidos em conjunto com um teste de despertar espontâneo (284). A conclusão bem-sucedida dos testes de respiração espontânea levam a uma alta probabilidade de descontinuação precoce bem-sucedida da ventilação mecânica.

10. Nós não recomendamos o uso rotineiro do catéter de artéria pulmonar para pacientes com SDRA induzida por sepse (nota 1A).

Justificativa. Apesar da inserção de um catéter de artéria pulmonar (AP) poder fornecer informações úteis sobre o status de volume e a função cardíaca do paciente, esses benefícios podem ser confundidos por diferenças na interpretação dos resultados (285–287), falta de correlação de pressões de oclusão da AP com resposta clínica (288), e ausência de uma estratégia comprovada para usar resultados de catéter para melhorar os resultados de pacientes (173). Dois testes randomizados multicêntricos, um em pacientes com choque ou SDRA (289) e o outro em pacientes somente com SDRA (290) não apresentaram benefícios com o uso rotineiro de catéteres de AP em SDRA. Além disso, outros estudos em tipos diferentes de pacientes gravemente doentes não apresentaram benefícios definitivos com o uso rotineiro do catéter de AP (291–293). Pacientes bem selecionados permanecem candidatos adequados para inserção de catéter de AP somente quando as respostas para decisões importantes de tratamento dependerem somente de informações obtidas de medições diretas feitas dentro da AP (292, 294).

11. Nós recomendamos uma estratégia de fluido conservadora para pacientes com SDRA induzida por sepse estabelecida, que não tenham evidência de hipoperfusão de tecido (nota 1C).

Justificativa. Os mecanismos de desenvolvimento de edema pulmonar em pacientes com SDRA incluem aumento da permeabilidade capilar, aumento da pressão hidrostática e diminuição da pressão oncótica (295). Estudos prospectivos pequenos em pacientes com doenças graves e SDRA sugeriram que o baixo ganho de peso está associado à melhora da oxigenação (296) e a menos dias de ventilação mecânica (297, 298). Uma estratégia de fluido conservadora para minimizar a infusão de fluidos e o ganho de peso em pacientes com SDRA, com base em um catéter venoso central (PVC < 4 mm Hg) ou em um catéter de AP (pressão de oclusão da artéria pulmonar < 8 mm Hg), junto com variáveis clínicas para orientar o tratamento, levou a menos dias de ventilação mecânica e reduziu a duração da internação na UTI sem alterar a incidência de insuficiência renal nem as taxas de mortalidade (299). Essa estratégia só foi usada em pacientes com SDRA estabelecida, alguns dos quais apresentando choque durante a internação na UTI, e as tentativas ativas de reduzir o volume de fluido só foram conduzidas fora dos períodos de choque.

12. Na ausência de indicações específicas como broncoespasmo, nós não recomendamos o uso de β_2-agonistas para o tratamento de pacientes com SDRA induzida por sepse (nota 1B).

Justificativa. Pacientes com SDRA induzida por sepse frequentemente desenvolvem um aumento da permeabilidade vascular. Dados pré-clínicos e dados clínicos precoces sugerem que agonistas β-adrenérgicos podem acelerar a reabsorção de edema alveolar (300). Dois testes clínicos randomizados estudaram o efeito dos β-agonistas em pacientes com SDRA (301, 302). Em um deles, uma comparação de albuterol em aerossol e placebo em 282 pacientes com SDRA, o teste foi interrompido por futilidade (301). Os pacientes que receberam albuterol apresentaram um aumento da frequência cardíaca no segundo dia, e foi detectada uma tendência para a diminuição de dias sem ventilação (dias de vida sem ventilação). As taxas de morte antes da alta foram de 23,0% no grupo do albuterol vs. 17,7% nos pacientes tratados com placebo. Mais da metade dos pacientes inscritos nesse teste tinham sepse pulmonar ou não pulmonar como a causa da SDRA. (301).

O uso de salbutamol intravenoso foi testado no teste BALTI-2 (302). Trezentos e vinte e seis pacientes com SDRA, 251 dos quais com sepse pulmonar ou não pulmonar como causa, foram randomizados com salbutamol intravenoso, 15 μg/kg do peso corporal ideal, ou placebo por até 7 dias. Os pacientes tratados com salbutamol tiveram um aumento nas taxas de mortalidade de 28 dias (34% vs. 23%; RR, 1,4; 95% de IC, 1,03–2,08) levando a um encerramento precoce do teste (302).

Agonistas beta-2 podem ter indicações específicas, como tratamento de broncoespasmo ou hipercalemia. Na ausência dessas condições, nós não recomendamos o uso rotineiro de β-agonistas, seja em forma intravenosa ou em aerossol, para o tratamento de pacientes com SDRA induzida por sepse.

P. Sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular em sepse

1. Nós recomendamos que a sedação contínua ou intermitente seja minimizada em pacientes com sepse mecanicamente ventilados, visando terminais de titulação específicos (nota 1B).

Justificativa. Um conjunto de evidências crescente indica que a limitação do uso da sedação em pacientes ventilados gravemente doentes pode reduzir a duração da ventilação mecânica durante a internação na UTI e no hospital (303–305). Enquanto estudos limitando a sedação têm sido realizados em uma ampla gama de pacientes gravemente doentes, há poucos motivos para assumir que os pacientes sépticos não irão se beneficiar dessa abordagem (305). O uso de protocolos para sedação é um método de limitar o uso da sedação, e um teste clínico controlado randomizado descobriu que a sedação protocolizada comparada à terapia usual reduziu a duração da ventilação mecânica, o tempo de internação e as taxas de traqueostomia (305). A evitação da sedação é outra estratégia. Um estudo observacional recente de 250 pacientes gravemente doentes sugeriu que a sedação profunda é comum em pacientes mecanicamente ventilados (306). Um teste clínico controlado randomizado descobriu que os pacientes tratados preferencialmente com bolus de morfina intravenosa

tiveram significativamente mais dias sem ventilação e um menor período de internação na UTI e no hospital do que os pacientes que receberam sedação (propofol e midazolam) além de morfina (307). Contudo, delírio agitado foi detectado com mais frequência no grupo de intervenção. Apesar de não ter sido especificamente estudado em pacientes com sepse, a administração de sedação intermitente, interrupção sedativa diária e titulação sistemática para um terminal predefinido demonstraram uma diminuição da duração da ventilação mecânica (284, 305, 308, 309). Os pacientes que receberem agentes bloqueadores neuromusculares (ABNMs) deverão ser avaliados individualmente em relação à descontinuação de medicamentos sedativos, pois o bloqueio neuromuscular precisa ser antes revertido. O uso de métodos intermitentes vs. contínuos de fornecimento de sedação em pacientes gravemente doentes foi examinado em um estudo observacional de pacientes mecanicamente ventilados que revelou que os pacientes que recebiam sedação contínua tinham durações significativamente mais longas de ventilação mecânica e de internação na UTI e no hospital (310).

Testes clínicos avaliaram a interrupção diária de infusões sedativas contínuas. Um teste controlado randomizado prospectivo em 128 adultos mecanicamente ventilados recebendo sedação intravenosa contínua demonstrou que uma interrupção diária da infusão sedativa contínua até o despertar do paciente diminuía a duração da ventilação mecânica e do tempo de internação na UTI (283). Apesar dos pacientes receberem infusões sedativas contínuas nesse estudo, a interrupção e o despertar diários permitiam a titulação da sedação, tornando a dosagem intermitente de fato. Além disso, um teste de despertar espontâneo pareado combinado com um teste de respiração espontânea diminuiu a duração da ventilação mecânica, o tempo de internação na UTI e no hospital e a mortalidade de 1 ano (284). Mais recentemente, um teste randomizado multicêntrico comparou a sedação protocolizada com a sedação protocolizada mais a interrupção diária da sedação em 423 pacientes médicos e cirúrgicos mecanicamente ventilados gravemente doentes (311). Não houve diferenças na duração da ventilação mecânica nem no tempo de internação entre os grupos, e a interrupção diária foi associada a doses diárias mais altas de opioides e benzodiazepínicos, assim como a uma maior carga de trabalho de enfermeiros. Ademais, um estudo observacional cego prospectivo randomizado demonstrou que apesar da isquemia miocárdica ser comum em pacientes mecanicamente ventilados gravemente doentes, a interrupção sedativa diária não está associada a um aumento da ocorrência de isquemia miocárdica (312). Independentemente da abordagem da sedação, a reabilitação física precoce deve ser uma meta (313).

2. Nós recomendamos que os ABNMs sejam evitados quando possível em pacientes sépticos *sem SDRA* devido ao risco de bloqueio neuromuscular prolongado após a descontinuação. Caso os ABNMs precisem ser mantidos, bolus intermitente conforme necessário ou infusão contínua com monitoramento em sequência de quatro estímulos da profundidade do bloqueio devem ser usados (nota 1C).
3. Nós sugerimos uma série curta de um ABNM (≤ 48 horas) para pacientes *com* SDRA precoce induzida por sepse e Pao_2/Fio_2 < 150 mm Hg (nota 2C).

Justificativa. Apesar de ABNMs serem frequentemente administrados em pacientes gravemente doentes, sua função na UTI não está bem definida. Não há evidência de que o bloqueio neuromuscular nessa população de pacientes reduz a mortalidade ou a maioria da morbidez. Além disso, não foram publicados estudos que abordem especificamente o uso de ABNMs em pacientes sépticos.

A indicação mais comum para uso de ABNMs na UTI é para facilitar a ventilação mecânica (314). Quando usados adequadamente, esses agentes podem melhorar a complacência das paredes torácicas, prevenir a dessincronia respiratória e reduzir as pressões de pico das vias aéreas (315). A paralisia muscular também pode reduzir o consumo de oxigênio diminuindo o trabalho respiratório e o fluxo sanguíneo para os músculos respiratórios (316). Contudo, um teste clínico randomizado controlado por placebo em pacientes com sepse grave demonstrou que o fornecimento de oxigênio, o consumo de oxigênio e o pH gástrico intramucosal não apresentaram melhora durante o bloqueio neuromuscular profundo (317).

Unm teste clínico randomizado recente de infusões contínuas de cisatracúrio em pacientes com SDRA precoce e Pao_2/Fio_2 < 150 mm Hg apresentou uma melhora das taxas de sobrevivência ajustadas e mais dias sem falência de órgãos sem aumento do risco de fraqueza adquirida na UTI em comparação aos pacientes tratados com placebo (318). Os investigadores usaram uma dose alta fixa de cisatracúrio sem monitoramento em sequência de quatro estímulos e metade dos pacientes no grupo de placebo receberam pelo menos uma única dose de ABNM. Não se sabe se outro ABNM teria efeitos semelhantes. Apesar de muitos dos pacientes inscritos nesse teste aparentarem atender aos critérios de sepse, não está claro se resultados semelhantes ocorreriam em pacientes com sepse. Uma GRADEpro Summary of Evidence Table em relação ao uso de ABNMs em SDRA aparece no **Conteúdo digital complementar 5** (http://links.lww.com/CCM/A615).

Um associação entre o uso de ABNMs e miopatias e neuropatias foi sugerida por estudos de caso e estudos observacionais prospectivos na população de terapia intensiva (315, 319–322), mas os mecanismos através dos quais os ABNMs produzem ou contribuem para miopatias e neuropatias nesses pacientes são desconhecidos. Apesar de não haver estudos específicos para a população de pacientes sépticos, parece clinicamente prudente, com base no conhecimento existente, que ABNMs não devem ser administrados a menos que haja uma indicação clara para um bloqueio neuromuscular que não possa ser atingido com segurança através de sedação e analgesia adequadas (315).

Somente um TCR prospectivo comparou a estimulação do nervo periférico e a avaliação clínica padrão em pacientes da UTI. Rudis et al (323) randomizou 77 pacientes da UTI gravemente doentes que precisavam de bloqueio neuromuscular para receber uma dosagem de vecurônio com base em estimulação de sequência de quatro estímulos ou em avaliação clínica (grupo de controle). O grupo de estimulação do nervo periférico recebeu menos medicamento e recuperou a função neuromuscular e a ventilação espontânea mais rápido do que o grupo de controle. Estudos observacionais não randomizados sugerem que o monitoramento do nervo periférico reduz ou não tem efeito na recuperação clínica de ABNMs na UTI (324, 325).

Os benefícios para o monitoramento neuromuscular, incluindo a recuperação mais rápida da função neuromuscular

e a redução do tempo de intubação, parecem existir. Também pode existir um potencial para economia (redução da dose total de ABNMs e redução do tempo de intubação), apesar de não ter sido formalmente estudado.

Q. Controle da glicose

1. Nós recomendamos uma abordagem protocolizada do controle da glicose no sangue em pacientes da UTI com sepse grave, iniciando a dosagem de insulina quando dois níveis consecutivos de glicose no sangue forem > 180 mg/dL. Essa abordagem deve visar um nível mais alto de glicose no sangue ≤ 180 mg/dL em vez de um nível mais alto de glicose no sangue ≤ 110 mg/dL (nota 1A).
2. Nós recomendamos o monitoramento dos valores de glicose no sangue a cada 1 ou 2 horas até a estabilização dos valores de glicose e das taxas de infusão de insulina, e após isso, a cada 4 horas (nota 1C).
3. Nós recomendamos que os níveis de glicose obtidos com o teste laboratorial remoto do sangue capilar sejam interpretados com cautela, pois tais medições podem não estimar com precisão os valores de glicose no sangue ou plasma arteriais (UG).

Justificativa. Um TCR unicêntrico grande em uma UTI predominantemente de cirurgia cardíaca demonstrou uma redução da mortalidade na UTI com insulina intravenosa intensiva (protocolo de Leuven) visando uma taxa de glicose no sangue de 80 a 110 mg/dL (326). Um segundo teste randomizado de tratamento intensivo com insulina usando o protocolo de Leuven inscreveu pacientes da UTI médica com um período de internação na UTI antecipado de mais de 3 dias em três UTIs médicas e a mortalidade geral não foi reduzida (327).

Desde o surgimento desses estudos (326, 327) e das Diretrizes de sobrevivência à sepse anteriores (7), diversos TCRs (128, 328–332) e meta-análises (333–337) de tratamento intensivo com insulina foram realizados. Os TCRs estudaram populações mistas de pacientes da UTI médica e cirúrgica (128, 328–332) e descobriram que o tratamento intensivo com insulina não reduziu significativamente a mortalidade (128, 328–332), enquanto o teste NICE-SUGAR demonstrou um aumento da mortalidade (331) Todos os estudos (128, 326–332) relataram uma incidência muito mais alta de hipoglicemia grave (glicose ≤ 40 mg/dL) (6%–29%) com o tratamento intensivo com insulina. Diversas meta-análises confirmaram que o tratamento intensivo com insulina não estava associado a um benefício na mortalidade em pacientes da UTI médica, cirúrgica ou mistos (333, 335, 337). A meta-análise de Griesdale e colegas (334), usando comparações entre testes conduzidas principalmente pelo estudo de 2001 de van den Berghe et al (326), revelou que o tratamento intensivo com insulina era benéfico em pacientes da UTI cirúrgica (razão de risco, 0,63 [0,44–0,9]), enquanto a meta-análise de Friedrich et al (336), usando comparações dentro de testes, não apresentou benefícios para pacientes cirúrgicos em UTIs mistas médicas-cirúrgicas (razão de risco 0,99 [0,82–1,11]) e nenhum subgrupo de pacientes cirúrgicos se beneficiou do tratamento intensivo com insulina. Curiosamente, os TCRs que relataram (326, 327) compararam o tratamento intensivo com insulina a altos controles (180–200 mg/dL) (RC, 0,89 [0,73–1,09]), enquanto os que não demonstraram benefícios (330–332) compararam o tratamento intensivo a controles moderados (108–180 mg/dL) [RC, 1,14 (1,02 a –1,26)]. Veja o **Conteúdo digital complementar 6** (http://links.lww.com/CCM/A615) para obter detalhes.

O gatilho para iniciar um protocolo de insulina para níveis de glicose no sangue > 180 mg/dL com uma meta de nível mais alto de glicose no sangue < 180 mg/dL é proveniente do estudo NICE-SUGAR (331), que usou esses valores para iniciar e interromper o tratamento. O teste NICE-SUGAR é o maior e mais convicente estudo até hoje sobre o controle da glicose em pacientes da UTI devido à sua inclusão de várias UTIs e hospitais e uma população geral de pacientes. Diversas organizações médicas, incluindo a American Association of Clinical Endocrinologists, American Diabetes Association, American Heart Association, American College of Physicians e Society of Critical Care Medicine, publicaram declarações consensuais para o controle glicêmico de pacientes hospitalizados (338–341). Essas declarações normalmente visam níveis de glicose entre 140 e 180 mg/dL. Como não há evidência de que metas entre 140 e 180 mg/dL são diferentes de metas de 110 a 140 mg/dL, as recomendações usam uma meta de nível mais alto de glicose no sangue ≤ 180 mg/dL sem uma meta mais baixa além da hipoglicemia. O tratamento deve evitar hiperglicemia (> 180 mg/dL), hipoglicemia e grandes oscilações dos níveis de glicose. A continuação de infusões de insulina, especialmente com a cessação da nutrição, foi identificada com um fator de risco para hipoglicemia (332). Uma nutrição equilibrada pode estar associada à redução do risco de hipoglicemia (342). Diversos estudos sugerem que a variabilidade dos níveis de glicose ao longo do tempo é uma determinante importante da mortalidade (343–345). A hiperglicemia e a variabilidade da glicose não parecem estar associadas ao aumento das taxas de mortalidade em pacientes diabéticos em comparação aos pacientes não diabéticos (346, 347).

Diversos fatores podem afetar a precisão e a reprodutibilidade do teste laboratorial remoto da glicose do sangue capilar, incluindo o tipo e o modelo do dispositivo usado, a experiência do usuário e fatores de pacientes, incluindo hematócritos (elevação falsa com anemia), Pa_{O_2} e drogas (348). Os valores de glicose no plasma descobertos por testes laboratoriais remotos se mostraram inexatos com frequentes elevações falsas (349, 350) além da faixa de níveis de glicose (350), mas especialmente nas faixas hipoglicêmica (349, 351) e hiperglicêmica (351) e em pacientes hipotensos 352) ou pacientes recebendo catecolaminas (353). Uma revisão de 12 protocolos de infusão de insulina publicados para pacientes gravemente doentes apresentou uma ampla variabilidade nas recomendações de doses e no controle da glicose variável (354). Essa falta de consenso sobre a dosagem ideal de insulina intravenosa pode refletir a variabilidade nos fatores de pacientes (gravidade da doença, configurações cirúrgicas vs. médicas) ou padrões de prática (eg, abordagens de alimentação, dextrose intravenosa) nos ambientes nos quais esses protocolos foram desenvolvidos e testados. Alternativamente, alguns protocolos podem ser mais eficazes do que outros, conclusão apoiada pela ampla variabilidade de taxas de hipoglicemia relatadas com protocolos (128, 326–333). Portanto, o uso de protocolos de insulina estabelecidos é importante não apenas para a terapia intensiva, mas também para a conduta de testes clínicos para prevenir hipoglicemia, eventos adversos e encerramento prematuro de testes antes da determinação do sinal de eficácia, se houver. Diversos estudos sugerem que algoritmos baseados em computador resultam em um controle glicêmico mais rígido, com redução do risco de hipoglicemia (355, 356).

São necessários mais estudos de protocolos validados, seguros e eficazes para o controle das concentrações e da variabilidade da glicose no sangue da população com sepse grave.

R. Terapia de substituição renal

1. Nós sugerimos que terapias de substituição renal contínuas e hemodiálise intermitente sejam equivalentes em pacientes com sepse grave e insuficiência renal aguda porque eles atingem taxas de sobrevivência a curto prazo semelhantes (nota 2B).
2. Nós sugerimos o uso de terapias contínuas para facilitar o controle do equilíbrio fluido em pacientes sépticos hemodinamicamente instáveis (nota 2D).

Justificativa. Apesar de numerosos estudos não randomizados terem relatado uma tendência não significativa de melhora da sobrevivência usando métodos contínuos (357–364), duas meta-análises (365, 366) relataram a ausência de diferenças significativas na mortalidade hospitalar entre pacientes que recebem terapias de substituição renal contínuas e intermitentes. Essa ausência de benefício aparente de uma modalidade sobre a outra persiste mesmo quando a análise é restrita a estudos de TCR (366). Até hoje, cinco TCRs prospectivos foram publicados (367–371); quatro não revelaram diferenças significativas na mortalidade (368–371), enquanto um revelou mortalidade significativamente mais alta no grupo de tratamento contínuo (367), mas a randomização desequilibrada havia levado a uma gravidade de doença de referência mais alta nesse grupo. Quando um modelo multivariável foi usado para ajustar para a gravidade da doença, nenhuma diferença na mortalidade ficou aparente entre os grupos (367). A maioria dos estudos que compara modos de substituição renal em pacientes gravemente doentes inclui um pequeno número de pacientes e algumas deficiências importantes (ie, falha de randomização, modificações do protocolo terapêutico durante o período de estudo, combinação de diferentes tipos de terapias de substituição renal contínuas, pequeno número de grupos heterogêneos de inscritos). O maior e mais recente TCR (371) inscreveu 360 pacientes e não revelou diferenças significativas na sobrevivência entre os grupos contínuo e intermitente. Ademais, nenhuma evidência apoia o uso de terapias contínuas em sepse, independentemente das necessidades de substituição renal.

Nenhuma evidência apoia uma melhor tolerância com tratamentos contínuos em relação à tolerância hemodinâmica de cada método. Dois estudos prospectivos (369, 372) relataram uma melhor tolerância hemodinâmica com o tratamento contínuo, sem melhoras na perfusão regional (372) e sem benefícios de sobrevivência (369). Quatro outros estudos prospectivos não descobriram diferenças significativas na pressão arterial média ou queda na pressão sistólica entre os dois métodos (368, 370, 371, 373). Dois estudos relataram uma melhora significativa na realização de metas com os métodos contínuos (367, 369) em relação ao controle do equilíbrio fluido. Em resumo, as evidências não são suficientes para traçar conclusões fortes em relação ao modo da terapia de substituição para insuficiência renal aguda em pacientes sépticos.

O efeito da dose de substituição renal contínua nos resultados de pacientes com insuficiência renal aguda apresentou resultados mistos (374, 375). Nenhum desses testes foi conduzido especificamente em pacientes com sepse. Apesar do peso da evidência sugerir que doses mais altas de subsituição renal podem estar associadas a melhores resultados, esses resultados podem não ser generalizáveis. Dois testes randomizados multicêntricos grandes que compararam a dose de substituição renal (Acute Renal Failure Trial Network nos Estados Unidos e RENAL Renal Replacement Therapy Study na Austrália e na Nova Zelândia) não apresentaram benefícios na dosagem mais agressiva de substituição renal. (376, 377). Uma dose típica para terapia contínua de substituição renal seria de 20 a 25 mL/kg/hr da geração de efluentes.

S. Tratamento com bicarbonato

1. Nós não recomendamos o uso do tratamento com bicarbonato de sódio com o objetivo de melhorar a hemodinâmica ou reduzir os requisitos de vasopressores em pacientes com acidose láctica induzida por hipoperfusão ≥ 7,15 (nota 2B).

Justificativa. Apesar do tratamento com bicarbonato ser útil na limitação do volume corrente na SDRA em algumas situações de hipercapnia permissiva (veja a seção Ventilação mecânica da SDRA), não há evidência que apoie o uso do tratamento com bicarbonato na acidose láctica associada à sepse induzida por hipoperfusão. Dois TCRs cruzados cegos que compararam solução salina equimolar e bicarbonato em pacientes com acidose láctica não revelaram diferenças nas variáveis hemodinâmicas nem nos requisitos de vasopressores (378, 379). O número de pacientes com pH < 7,15 pH nesses estudos era pequeno. A administração de bicarbonato está associada à sobrecarga de sódio e fluido, a um aumento do lactato e da P_{CO_2}, e a uma diminuição do cálcio ionizado no soro, mas a relevância dessas variáveis para o resultado é incerta. O efeito da administração de bicarbonato nos requisitos hemodinâmicos e de vasopressores com pH mais baixo, bem como o efeito nos resultados clínicos com qualquer pH, é desconhecido. Nenhum estudo examinou o efeito da administração de bicarbonato nos resultados.

T. Profilaxia para trombose venosa profunda

1. Nós recomendamos que os pacientes com sepse grave recebam profilaxia farmacológica diária contra tromboembolismo venoso (TEV) (nota 1B). Nós recomendamos que isso seja realizado com heparina de baixo peso molecular (HBPM) subcutânea diária (nota 1B versus heparina não fracionada [HNF] duas vezes por dia e nota 2C versus HNF três vezes por dia). Se a depuração da creatinina for < 30 mL/min, nós recomendamos o uso de dalteparina (nota 1A) ou de outra forma de HBPM que tenha baixo grau de metabolismo renal (nota 2C) ou HNF (nota 1A).
2. Nós sugerimos que os pacientes com sepse grave sejam tratados com uma combinação de tratamento farmacológico e dispositivos de compressão pneumática intermitente sempre que possível (nota 2C).
3. Nós recomendamos que os pacientes sépticos que tenham contraindicação ao uso de heparina (eg, trombocitopenia, coagulopatia grave, hemorragia ativa, hemorragia intracerebral recente) não recebam profilaxia farmacológica (nota 1B). Em vez disso, nós sugerimos que eles recebam tratamento profilático mecânico, como meias de compressão graduada ou dispositivos de compressão intermitente (nota 2C), a menos que seja contraindicado. Quando o risco diminuir, nós sugerimos o início da profilaxia farmacológica (nota 2C).

Justificativa. Os pacientes da UTI correm risco de trombose venosa profunda (TVP) (380) E lógico que os pacientes

com sepse grave corram risco semelhante ou mais alto do que a população geral da UTI. As consequências da TEV na configuração da sepse (aumento do risco de embolia pulmonar potencialmente fatal em um paciente que já está hemodinamicamente comprometido) são terríveis. Portanto, a prevenção da TEV é altamente desejável, especialmente se puder ser feita de forma segura e eficaz.

Geralmente, a profilaxia é eficaz. Em particular, nove TCRs controlados por placebo de profilaxia de TEV foram conduzidos em populações gerais de pacientes gravemente doentes (381–389). Todos os testes apresentaram redução da TVP ou da embolia pulmonar, benefício também apoiado por meta-análises (390, 391). Portanto, a evidência apoia fortemente o valor da profilaxia para TEV (nota 1A). O predomínio de infecção/sepse foi de 17% nos estudos em que foi possível apurar. Um estudo investigou somente pacientes da UTI, e 52% dos inscritos tinham infecção/sepse. A necessidade de extrapolar dos pacientes gravemente doentes gerais para os pacientes sépticos rebaixa a evidência. Os fatos de que o efeito é pronunciado e de que os dados são robustos mitigam contra a extrapolação, levando a uma determinação de nota B. Como o risco de administração do paciente é baixo, a gravidade da não administração pode ser grande e o custo é baixo, a força da recomendação é alta (1).

A decisão de como fornecer a profilaxia é definitivamente mais difícil. O Canadian Critical Care Trials Group comparou a HNF (5.000 UI duas vezes por dia) à HBPM (dalteparina, 5.000 UI uma vez por dia e uma segunda injeção de placebo para garantir a equivalência do grupo paralelo) (392). Nenhuma diferença estatisticamente significativa nas TVPs assintomáticas foi encontrada entre os dois grupos (razão de risco, 0,92; 95% de IC, 0,68–1,23; $p = 0,57$), mas a proporção de pacientes diagnosticados com embolia pulmonar na tomografia computadorizada, cintilografia de perfusão de ventilação de alta probabilidade ou autópsia foi significativamente menor no grupo de HBPM (razão de risco, 0,51; 95% de IC, 0,30–0,88; $p = 0,01$). O estudo não considerou o uso de outras formas de HBPM. Esses dados sugerem que a HBPM (dalteparina) é a opção de tratamento em vez da HNF administrada duas vezes por dia em pacientes gravemente doentes. Além disso, como o estudo incluiu pacientes sépticos, a evidência que apoia o uso da dalteparina em vez da HNF duas vezes por dia em pacientes gravemente doentes e talvez sépticos, é forte. De forma semelhante, uma meta-análise de pacientes médicos gerais, gravemente doentes, comparando a HNF duas e três vezes por dia demonstrou que o regime posterior era mais eficaz na prevenção da TEV, mas a dosagem duas vezes por dia resultava em menos hemorragia (393). Tanto pacientes gravemente doentes quanto sépticos foram incluídos nessas análises, mas os números são incertos. No entanto, a qualidade da evidência que apoia o uso da HNF para prevenção da TEV em pacientes médicos gravemente doentes três vezes por dia, em oposição a duas vezes por dia, é alta (A). Contudo, a comparação da HBPM à HNF duas vezes por dia, ou da HNF duas vezes por dia à HNF três vezes por dia em sepse requer extrapolação, rebaixando os dados. Não existem dados sobre a comparação direta da HBPM à HNF administrada três vezes por dia, e nem há estudos comparando diretamente a dosagem de HNF duas vezes por dia a três vezes por dia em pacientes sépticos ou gravemente doentes. Portanto, não é possível afirmar que a HBPM é superior à HNF três vezes por dia ou que a dosagem três vezes por dia é superior à administração duas vezes por dia em sepse. Isso rebaixa a qualidade da evidência e, portanto, a recomendação.

Douketis et al (394) conduziu um estudo de 120 pacientes gravemente doentes com lesão renal aguda (depuração da creatinina < 30 mL/min) que receberam profilaxia para TEV com 5.000 UI de dalteparina diariamente entre 4 e 14 dias e tiveram pelo menos um nível de antifator Xa cocho medido. Nenhum dos pacientes tinha bio-acumulação (nível de antifator Xa cocho menor que 0,06 UI/mL). A incidência de hemorragia grande foi ligeiramente mais alta do que em testes de outros agentes, mas a maioria dos outros estudos não envolveu pacientes gravemente doentes, nos quais o risco de hemorragia é mais alto. Ademais, a hemorragia não estava correlacionada aos níveis cochos detectáveis (394). Portanto, nós recomendamos a administração de dalteparina em pacientes gravemente doentes com insuficiência renal aguda (A). Não há dados sobre outras HBPMs. Consequentemente, essas formas provavelmente devem ser evitadas ou, se usadas, os níveis de antifator Xa devem ser monitorados (nota 2C). A HNF não é depurada por via renal e é segura (nota 1A).

Os métodos mecânicos (dispositivos de compressão intermitente e meias de compressão graduada) são recomendados quando a anticoagulação for contraindicada (395–397). Uma meta-análise de 11 estudos, incluindo seis TCRs, publicada na Biblioteca Cochrane concluiu que a combinação de profilaxia farmacológica e mecânica era superior a qualquer modalidade isolada na prevenção da TVP e era melhor do que a compressão isolada na prevenção da embolia pulmonar (398). Essa análise não focou em sepse nem em pacientes gravemente doentes, mas incluiu estudos de profilaxias após cirurgia ortopédica, pélvica e cardíaca. Além disso, o tipo de profilaxia farmacológica variava, incluindo HNF, HBPM, aspirina e varfarina. No entanto, o risco mínimo associado aos dispositivos de compressão nos levaram a recomendar o tratamento de combinação na maioria dos casos. Em pacientes de risco muito alto, a HBPM é preferível à HNF (392, 399–401). Os pacientes que recebem heparina devem ser monitorados para o desenvolvimento de trombocitopenia induzida por heparina. Essas recomendações são consistentes com as desenvolvidas pela American College of Chest Physicians (402).

U. Profilaxia para úlcera de estresse

1. Nós recomendamos que a profilaxia para úlcera de estresse usando bloqueador H_2 ou inibidor da bomba de protões seja fornecida aos pacientes com sepse grave/choque séptico com fatores de risco de hemorragia (nota 1B).
2. Quando a profilaxia para úlcera de estresse for usada, nós sugerimos o uso de inibidores da bomba de protões em vez de antagonistas do receptor H_2 (IH2) (nota 2C).
3. Nós sugerimos que os pacientes sem fatores de risco não recebam profilaxia (nota 2B).

Justificativa. Apesar de nenhum estudo ter sido realizado especificamente em pacientes com sepse grave, os testes que confirmam os benefícios da profilaxia para úlcera de estresse na redução da hemorragia gastrointestinal (GI) superior em populações de UTI gerais incluem de 20% a 25% de pacientes com sepse (403–406). Esse benefício deve ser aplicável a pacientes com sepse grave e choque séptico. Além disso, os fatores de risco para hemorragia GI (eg, coagulopatia, ventilação mecânica por pelo menos 48 horas, possivelmente hipotensão)

estão frequentemente presentes em pacientes com sepse grave e choque séptico (407, 408). Pacientes sem esses fatores de risco não têm probabilidade (0,2%; 95% de IC, 0,02–0.5) 0,5) de ter hemorragias clinicamente importantes (407).

Meta-análises antigas e recentes apresentam uma redução induzida por profilaxia na hemorragia GI superior clinicamente significativa, o que nós consideramos importante mesmo na ausência de benefícios comprovados de mortalidade (409–411). O benefício da prevenção da hemorragia GI superior deve ser equilibrado com o efeito potencial (não comprovado) do aumento do pH estomacal em uma maior incidência de PAV e infecção *C. difficile* (409, 412, 413). (Veja o **Conteúdo digital complementar 7 e 8** [http://links.lww.com/CCM/A615], Summary of Evidence Tables para efeitos de tratamentos em resultados específicos). Em uma hipótese exploratória, nós consideramos (assim como os autores da meta-análise) (411) a possibilidade de menos benefícios e mais danos na profilaxia entre pacientes que recebem nutrição enteral, mas decidimos fornecer uma recomendação ao baixar a qualidade da evidência. O equilibro entre riscos e benefícios pode, portanto, depender das características individuais do paciente, bem como da epidemiologia local de PAV e infecções *C. difficile*. A justificativa para considerar somente a supressão da produção de ácido (e não sucralfato) é baseada no estudo de 1.200 pacientes de Cook et al que compara bloqueadores H_2 a sucralfato (414). Meta-análises mais recentes fornecem evidências de baixa qualidade que sugerem uma proteção mais eficaz contra a hemorragia GI com o uso de inibidores da bomba de protões do que com IH2 (415–417). Os pacientes devem ser avaliados periodicamente em relação à necessidade contínua de profilaxia.

V. Nutrição

1. Nós sugerimos a administração de alimentação oral ou enteral (se necessário), conforme tolerado, em vez de jejum completo ou fornecimento exclusivo de glicose intravenosa dentro das primeiras 48 horas após um diagnóstico de sepse grave/choque séptico (nota 2C).
2. Nós sugerimos evitar a alimentação calórica completa obrigatória na primeira semana; em vez disso, sugerimos uma alimentação com baixas doses (eg, até 500 kcal por dia), avançando somente conforme tolerado (nota 2B).
3. Nós sugerimos o uso de glicose intravenosa e nutrição enteral em vez de somente nutrição parenteral total (NPT) ou nutrição parenteral em conjunto com alimentação enteral nos primeiros 7 dias após um diagnóstico de sepse grave/choque séptico (nota 2B).
4. Nós sugerimos o uso de nutrição sem suplementação imunomoduladora específica em pacientes com sepse grave (nota 2C).

Justificativa. A nutrição enteral precoce tem vantagens teóricas na integridade da mucosa do intestino e na prevenção da translocação bacteriana e na disfunção de órgãos, mas também em relação ao risco de isquemia, principalmente em pacientes hemodinamicamente instáveis.

Infelizmente, nenhum teste clínico abordou especificamente a alimentação precoce em pacientes sépticos. Estudos em diferentes subpopulações de pacientes gravemente doentes, na maioria cirúrgicos, não são consistentes, com grande variabilidade nos grupos de controle e intervenção; todos têm baixa qualidade metodológica (418–427) e nenhum tem potência individual para mortalidade, com taxas de mortalidade muito baixas (418–420, 423, 426). Os autores de meta-análises publicadas anteriormente sobre estratégias de nutrição ideal para pacientes gravemente doentes relataram que os estudos que eles incluíram tinham alta heterogeneidade e baixa qualidade (418–430). Apesar de nenhum efeito consistente sobre a mortalidade ter sido observado, houve evidência de benefício de alguma alimentação enteral precoce nos resultados secundários, como a redução da incidência de complicações infecciosas (418, 422, 426, 427–430), redução da duração da ventilação mecânica (421, 427) e redução do tempo na UTI (421, 427) e internações hospitalares (428). Nenhuma evidência de lesão foi demonstrada em nenhum desses estudos. Portanto, não há evidências suficientes para emitir uma recomendação forte, mas a sugestão do benefício e da ausência de lesão apoia uma sugestão de que alguma alimentação enteral é justificada.

Estudos que comparam a alimentação enteral precoce calórica completa a metas mais baixas em pacientes gravemente doentes produziram resultados inconclusivos. Em quatro estudos, nenhum efeito na mortalidade foi observado (431–434); um relatou menos complicações infecciosas (431) e os outros relataram um aumento da diarreia e de resíduos gástricos (433, 434) e um aumento da incidência de complicações infecciosas com a alimentação calórica completa (432). Em outro estudo, a mortalidade foi mais alta com maior alimentação, mas as diferenças nas estratégias de alimentação eram modestas e o tamanho da amostra era pequeno (435). Portanto, as evidências são insuficientes para apoiar uma meta precoce de ingestão calórica completa; na verdade, existe alguma possibilidade de lesão. A subalimentação (60%–70% da meta) ou a alimentação trófica (limite máximo de 500 kcal) é provavelmente uma melhor estratégia nutricional na primeira semana de sepse grave/choque séptico. Esse limite máximo da alimentação trófica é um número um tanto arbitrário, mas baseado em parte no fato de que os dois estudos recentes usaram uma faixa de 240–480 kcal (433, 434). As estratégias de subalimentação/alimentação trófica não excluíram o avanço da dieta conforme tolerado nos pacientes que melhoraram com rapidez.

Alguma forma de nutrição parenteral foi comparada a estratégias de alimentação alternativas (eg, jejum ou nutrição enteral) em bem mais de 50 estudos, apesar de somente um estudar exclusivamente a sepse (436), e oito meta-análises foram publicadas (429, 437–443). Duas das meta-análises resumem comparações de nutrição parenteral vs. jejum ou glicose intravenosa (437, 438) e seis analisam nutrição parenteral vs. enteral (429, 439–443), dois dos quais tentam explorar o efeito da nutrição enteral precoce (441, 442). Recentemente, um estudo bem maior do que a maioria dos testes de nutrição anteriores comparou pacientes da UTI randomizados para uso precoce de nutrição parenteral para aumentar a alimentação enteral vs. alimentação enteral somente com iniciação tardia à nutrição parenteral se necessário (444).

Não há evidência direta que apoie os benefícios ou lesões da nutrição parenteral nas primeiras 48 horas em sepse. Em vez disso, a evidência é gerada predominantemente de pacientes cirúrgicos, queimados e com trauma. Nenhuma das meta-análises relata um benefício na mortalidade com a nutrição parenteral, exceto uma que sugere que a nutrição parenteral pode ser melhor do que a introdução tardia da nutrição enteral (442). Diversas meta-análises sugeriram que a nutrição

parenteral tinha maiores complicações infecciosas em comparação ao jejum ou glicose intravenosa e à nutrição enteral (429, 431, 438, 439, 442). A alimentação enteral foi associada a uma taxa mais alta de complicações enterais (eg, diarreia) do que a nutrição parenteral (438). O uso da nutrição parenteral para complementar a alimentação enteral também foi analisado por Dhaliwal et al (440), que também não relatou benefícios. O teste de Casaer et al (444) relatou que a iniciação precoce da nutrição parenteral levava a maiores períodos de internação na UTI e no hospital, maior duração do suporte a órgãos e maior incidência de infecção adquirida na UTI. Um quinto dos pacientes tinha sepse e não houve evidência de heterogeneidade nos efeitos do tratamento em subgrupos, incluindo os indivíduos com sepse. Portanto, nenhum estudo sugere a superioridade da NPT sobre a nutrição enteral isolada nas primeiras 24 horas. Na verdade, há uma sugestão de que a nutrição enteral pode ser superior à NPT frente às complicações infecciosas e possível necessidade de terapia intensiva e suporte a órgãos.

A função do sistema imunológico pode ser modificada através de alterações no fornecimento de determinados nutrientes, como arginina, glutamina ou ácidos graxos ômega-3. Numerosos estudos avaliaram se o uso desses agentes como suplementos nutricionais pode afetar o curso da doença grave, mas poucos abordaram especificamente seu uso precoce em sepse. Quatro meta-análises avaliaram a nutrição para imunomelhoria e não encontraram diferenças na mortalidade, nem em pacientes cirúrgicos nem em pacientes médicos (445–448). Contudo, eles analisaram todos os estudos em conjunto, independentemente do imunocomponente usado, o que poderia ter comprometido suas conclusões. Outros estudos individuais analisaram dietas com uma mistura de arginina, glutamina, antioxidantes e/ou ômega-3 com resultados negativos (449, 450) incluindo um pequeno estudo em pacientes sépticos que apresentou um aumento não significativo da mortalidade na UTI (451, 452).

Arginina.

A disponibilidade da arginina é reduzida na sepse, o que pode levar à redução da síntese de óxido nítrico, à perda de regulação microcirculatória e ao aumento da produção de superóxido e peroxinitrito. Contudo, a suplementação de arginina pode causar vasodilatação e hipotensão indesejadas (452, 453). Os testes humanos de suplementação de L-arginina foram geralmente pequenos e relataram efeitos variáveis na mortalidade (454–457). O único estudo em pacientes sépticos apresentou uma melhora da sobrevivência, mas tinha limitações no projeto do estudo (455). Outros estudos não sugeriram benefícios (449, 454, 455) nem possíveis lesões (455) no subgrupo de pacientes sépticos. Alguns autores descobriram melhoras nos resultados secundários em pacientes sépticos, como redução das complicações infecciosas (454, 455) e do tempo de internação hospitalar (454), mas a relevância dessas descobertas frente às lesões potenciais é incerta.

Glutamina.

Os níveis de glutamina também são reduzidos em períodos de doença grave. Uma suplementação exógena pode melhorar a atrofia e a permeabilidade da mucosa intestinal, possivelmente levando a uma redução da translocação bacteriana. Outros benefícios potenciais são a melhora da função da célula imunológica, a diminuição da produção de citocinas pró-inflamatórias e níveis mais altos de glutationa e capacidade antioxidante (452, 453). Contudo, a importância clínica dessas descobertas não está claramente estabelecida.

Apesar de uma meta-análise anterior apresentar redução da mortalidade (428), quatro outras meta-análises não apresentaram esse benefício (458–462). Outros estudos pequenos não incluídos nessas meta-análises tiveram resultados semelhantes (463, 464). Três estudos bem-projetados recentes também não apresentaram benefícios na mortalidade nas análises primárias (227, 465, 466), mas novamente, nenhum deles focou especificamente em pacientes sépticos. Dois estudos pequenos em pacientes sépticos não apresentaram benefícios nas taxas de mortalidade (467, 468), mas apresentaram uma redução significativa das complicações infecciosas (467) e uma recuperação mais rápida da disfunção de órgãos (468). Algumas meta-análises e estudos individuais anteriores apresentaram resultados secundários positivos, como a redução da morbidez infecciosa (461, 462, 465) e da disfunção de órgãos (462). A maioria dos efeitos benéficos foi descoberta em testes que usaram glutamina parenteral em vez de enteral. Contudo, estudos recentes bem dimensionados não puderam demonstrar uma redução das complicações infecciosas (227) nem da disfunção de órgãos (465, 466), mesmo com a glutamina parenteral. Um teste em andamento (REDOXS) de 1.200 pacientes irá testar a glutamina enteral e parenteral e a suplementação antioxidante em pacientes mecanicamente ventilados gravemente doentes (469). Apesar de nenhum benefício claro poder ser demonstrado nos testes clínicos com a glutamina suplementar, não há sinal de lesão.

Os ácidos graxos ômega-3 ácido eicosapentaenóico (EPA) e ácido gama-linolênico (GLA) são precursores de eicosanóides. As prostaglandinas, leucotrienos e tromboxanos produzidos a partir do EPA/GLA são menos potentes do que seus equivalentes derivados do ácido araquidônico, reduzindo o impacto pró-inflamatório na resposta imunológica (452, 453). Três estudos precoces foram resumidos em uma meta-análise que relatou uma redução significativa da mortalidade, um aumento dos dias sem ventilação e uma redução do risco de novas disfunções de órgãos (470). Contudo, somente um estudo foi em pacientes sépticos (471), nenhum tinha potência individual para mortalidade (472, 473) e todos os três usaram uma dieta com alto teor lipídico de ômega-6 no grupo de controle, o que não é a terapia padrão em pacientes gravemente doentes. Os autores que relataram primeiro uma redução da mortalidade na sepse (471) conduziram um estudo multicêntrico de seguimento e descobriram novamente uma melhora nos resultados de não mortalidade, apesar de notavelmente sem efeito demonstrável na mortalidade (474). Outros estudos que usaram óleo de peixe enteral (475–477) ou parenteral (478–480) não confirmaram essas descobertas em doença grave geral ou lesão pulmonar aguda. Portanto, nenhuma descoberta grande e reprodutível sugere um benefício claro no uso de suplementos nutricionais imunomoduladores em sepse, apesar de haver testes maiores em andamento.

W. Definição das metas de terapia

1. Nós recomendamos que as metas de terapia e prognóstico sejam discutidas com os pacientes e famílias (nota 1B).
2. Nós recomendamos que as metas de terapia sejam incorporadas ao tratamento e ao planejamento da terapia de fim de vida, utilizando princípios de terapia paliativa quando adequado (nota 1B).

3. Nós sugerimos que as metas de terapia sejam abordadas o mais cedo possível, o mais tardar em 72 horas após a admissão na UTI (nota 2C).

Justificativa. A maioria dos pacientes da UTI recebe suporte completo com tratamentos agressivos de suporte à vida. Muitos pacientes com falência múltipla dos órgãos ou lesões neurológicas graves não irão sobreviver ou terão uma baixa qualidade de vida. As decisões de fornecer tratamentos menos agressivos de suporte à vida ou de retirar tratamentos de suporte à vida nesses pacientes podem ser do melhor interesse do paciente e podem ser o que os pacientes e suas famílias desejam (481). Os médicos têm práticas de fim de vida diferentes com base em sua região de prática, cultura e religião (482). Apesar do resultado do tratamento de terapia intensiva em pacientes gravemente doentes poder ser difícil de prognosticar com precisão, o estabelecimento de metas realísticas de tratamento é importante para promover a terapia centrada no paciente na UTI (483). Os modelos de estruturação de iniciativas para melhorar a terapia na UTI destacam a importância da incorporação de metas de terapia junto com o prognóstico aos planos de tratamento (484). Ademais, a discussão do prognóstico para atingir as metas de terapia e o nível de certeza do prognóstico foi identificada como um componente importante da tomada de decisão substituta na UTI (485, 486). Contudo, existem variações no uso do planejamento de terapia avançada e da integração de terapia paliativa e de fim de vida na UTI, o que pode levar a conflitos que podem ameaçar a qualidade geral da terapia (487, 488). O uso de conferências de terapia de família proativas para identificar diretivas avançadas e metas de tratamento dentro de 72 horas da admissão na UTI promove a comunicação e o entendimento entre a família do paciente e a equipe de terapia; aumenta a satisfação da família; diminui o estresse, a ansiedade e a depressão nos parentes sobreviventes; facilita a tomada de decisão de fim de vida e diminui o tempo de internação dos pacientes que morrem na UTI (489–494). As diretrizes de prática clínica para apoio ao paciente da UTI e sua família promovem: conferências de terapia precoces e repetidas para reduzir o estresse da família e melhorar a consistência da comunicação; visitação aberta flexível; presença da família durante rondas clínicas e ressuscitação e atenção ao apoio cultural e espiritual (495). Além disso, a integração de planejamento de terapia avançada e terapia paliativa focada no tratamento da dor, no controle dos sintomas e no apoio à família tem demonstrado melhorar o tratamento dos sintomas e o conforto do pacientes, e melhorar a comunicação com a família (484, 490, 496).

CONSIDERAÇÕES PEDIÁTRICAS EM SEPSE GRAVE (TABELA 9)

Ao passo que a sepse em crianças é uma grande causa de morte em países industrializados com UTIs no estado da arte, a mortalidade geral de sepse grave é muito mais baixa do que em adultos, estimada em aproximadamente 2% a 10% (497–499). A taxa de mortalidade hospitalar para sepse grave é de 2% em crianças anteriormente saudáveis e de 8% em crianças cronicamente doentes nos Estados Unidos (497). As definições de sepse, sepse grave, choque séptico e síndromes de falência/disfunção múltipla de órgãos são semelhantes às definições adultas, mas dependem de frequência cardíaca, frequência respiratória e valores de corte do perfil leucocitário específicos da idade (500, 501). Este documento fornece recomendações somente para recém-nascidos e crianças na configuração industrializada rica em recursos com acesso completo a UTIs de ventilação mecânica.

A. Ressuscitação inicial

1. Nós sugerimos iniciar com oxigênio administrado por máscara facial ou, se necessário e disponível, oxigênio em cânula nasal de alto fluxo ou pressão positiva contínua nas vias aéreas (CPAP) nasofaríngeas para desconforto respiratório e hipoxemia. O acesso intravenoso periférico ou o acesso intraósseo pode ser usado para ressuscitação fluida e infusão de inotrópicos quando uma linha central não estiver disponível. Se a ventilação mecânica for necessária, a instabilidade cardiovascular durante a intubação é menos provável após a ressuscitação cardiovascular adequada (nota 2C).

Justificativa. Devido à baixa capacidade residual funcional, crianças pequenas e recém-nascidos com sepse grave podem exigir intubação precoce; contudo, durante a intubação e a ventilação mecânica, o aumento da pressão intratorácica pode reduzir o retorno venoso e levar ao agravamento do choque se o paciente não tiver carga de volume. Nos pacientes que dessaturam apesar da administração da máscara facial de oxigênio, o oxigênio em cânula nasal de alto fluxo ou a CPAP nasofaríngea podem ser usados para aumentar a capacidade residual funcional e reduzir o trabalho respiratório, permitindo o estabelecimento do acesso intravenoso ou intraósseo para ressuscitação fluida e fornecimento periférico de inotrópicos (502, 503). Os medicamentos usados para sedação têm efeitos colaterais importantes nesses pacientes. Por exemplo, o etomidato está associado ao aumento da mortalidade em crianças com sepse meningocócica devido ao efeito de supressão adrenal (504, 505). Como o acesso central é mais difícil em crianças do que em adultos, a confiança no acesso periférico ou intraósseo pode ser substituída até e a menos que o acesso central esteja disponível.

2. Nós sugerimos que os terminais terapêuticos iniciais de ressuscitação de choque séptico sejam recarga capilar de ≤ 2 s, pressão arterial normal para a idade, pulsos normais sem diferenças entre os pulsos central e periférico, extremidades quentes, diurese > 1 mL/kg/h e estado mental normal. Subsequentemente, saturação $Scvo_2$ maior ou igual a 70% e índice cardíaco entre 3,3 e 6,0 L/min/m^2 devem ser visados (nota 2C).

Justificativa. As diretrizes para adultos também recomendam a depuração de lactato, mas crianças costumam ter níveis normais de lactato com choque séptico. Devido às muitas modalidades usadas para medir a $Scvo_2$ e o índice cardíaco, a escolha específica é deixada a critério do médico (506–512).

3. Nós recomendamos seguir as diretrizes do American College of Critical Care Medicine-Pediatric Advanced Life Support para o tratamento de choque séptico (nota 1C).

Justificativa. As diretrizes recomendadas estão resumidas na **Figura 2** (510–512).

4. Nós recomendamos avaliar para e reverter pneumotórax, tamponamento cardíaco ou emergências endócrinas em pacientes com choque refratário (nota 1C).

TABELA 9. Recomendações: Considerações Especiais Na Pediatria

A. Ressuscitação inicial

1. Para desconforto respiratório e hipoxemia, inicie com oxigênio administrado por máscara facial ou, se necessário e disponível, oxigênio em cânula nasal de alto fluxo ou pressão positiva contínua nas vias aéreas nasofaríngeas (NP CPAP). Para uma melhor circulação, o acesso intravenoso periférico ou o acesso intraósseo pode ser usado para ressuscitação fluida e infusão de inotrópicos quando uma linha central não estiver disponível. Se a ventilação mecânica for necessária, a instabilidade cardiovascular durante a intubação é menos provável após a ressuscitação cardiovascular adequada (nota 2C).
2. Terminais terapêuticos iniciais de ressuscitação de choque séptico: recarga capilar de ≤2 s, pressão arterial normal para a idade, pulsos normais sem diferenças entre os pulsos central e periférico, extremidades quentes, diurese > 1 mL $kg^{-1}h^{-1}$ e estado mental normal. Saturação $Scvo_2$ ≥70% e índice cardíaco entre 3,3 e 6,0 L/min/m^2 devem ser visados subsequentemente (nota 2C).
3. Siga as diretrizes do American College of Critical Care Medicine-Pediatric Life Support (ACCM-PALS) para o tratamento de choque séptico (nota 1C).
4. Avalie e reverta pneumotórax, tamponamento cardíaco ou emergências endócrinas em pacientes com choque refratário (nota 1C).

B. Antibióticos e controle da fonte

1. Antimicrobianos empíricos devem ser administrados dentro de 1 hora da identificação da sepse grave. Hemoculturas devem ser obtidas antes da administração de antibióticos quando possível, mas isso não deve atrasar a administração dos antibióticos. A opção de medicamento empírico deve ser alterada conforme ditado pelas ecologias epidêmicas e endêmicas (eg, H1N1, MRSA, malária resistente à cloroquina, pneumococos resistentes à penicilina, internação recente na UTI, neutropenia) (nota 1D).
2. Tratamentos com clindamicina e antitoxina para síndromes de choque tóxico com hipotensão refratária (nota 2D).
3. Controle precoce e agressivo da fonte (nota 1D).
4. A colite *Clostridium difficile* deve ser tratada com antibióticos enterais, se tolerado. A vancomicina oral é preferível para doença grave (nota 1A).

C. Ressuscitação fluida

1. No mundo industrializado com acesso a inotrópicos e ventilação mecânica, nós sugerimos que a ressuscitação inicial de choque hipovolêmico comece com a infusão de cristaloides isotônicos ou albumina com bolus de até 20 mL/kg para cristaloides (ou o equivalente em albumina) por 5 a 10 minutos, titulados para reverter a hipotensão, aumentar a diurese e normalizar a recarga capilar, os pulsos periféricos e o nível de consciência sem induzir hepatomegalia ou estertores. Caso haja hepatomegalia ou estertores, o suporte inotrópico deve ser implementado, e não a ressuscitação fluida. Em crianças não hipotensas com anemia hemolítica grave (malária ou crises da célula falciforme graves), a transfusão de sangue é considerada superior ao bolus de cristaloides ou albumina (nota 2C).

D. Inotrópicos/vasopressores/vasodilatadores

1. Inicie o suporte inotrópico periférico até que o acesso venoso central esteja disponível em crianças que não estejam respondendo à ressuscitação fluida (nota 2C).
2. Pacientes com estados de baixo débito cardíaco e resistência vascular sistêmica elevada com pressão arterial normal devem receber tratamentos com vasodilatadores além de inotrópicos (nota 2C).

E. Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

1. Considere ECMO para choque séptico pediátrico refratário e falha respiratória (nota 2C).

F. Corticosteroides

1. Tratamento oportuno com hidrocortisona em crianças com choque refratário a fluido e resistente à catecolamina e suspeita ou confirmação de insuficiência suprarrenal (clássica) absoluta (nota 1A).

G. Proteína C e concentrado de proteína ativada

Nenhuma recomendação pois não está mais disponível.

H. Sangue e tratamentos com plasma

1. Metas semelhantes de hemoglobina em crianças e adultos. Durante a ressuscitação do choque de baixa saturação de oxigênio da veia cava superior (< 70%), as metas de níveis de hemoglobina são de 10 g/dL. Após a estabilização e a recuperação do choque e da hipoxemia, uma meta mais baixa > 7,0 g/dL pode ser considerada razoável (nota 1B).
2. Metas semelhantes de transfusão de plaquetas em crianças e adultos (nota 2C).
3. Uso de tratamentos com plasma em crianças para corrigir distúrbios de púrpura trombótica induzida por sepse, incluindo coagulação intravascular disseminada progressiva, microangiopatia trombótica secundária e púrpura trombocitopênica trombótica (nota 2C).

(*Continuação*)

TABELA 9. (*Continuação*) Recomendações: Considerações Especiais Na Pediatria

I. Ventilação mecânica.

1 Estratégias de proteção pulmonar durante a ventilação mecânica (nota 2C)

J. Sedação/analgesia/toxicidade de medicamentos

1. Nós recomendamos o uso de sedação com uma meta de sedação em pacientes mecanicamente ventilados gravemente doentes com sepse (nota 1D).
2. Monitoramento de laboratórios de toxicidade de medicamentos porque o metabolismo de medicamentos é reduzido durante a sepse grave, colocando as crianças em maior risco de eventos adversos relacionados a medicamentos (nota 1C).

K. Controle glicêmico

1. Controle da hiperglicemia usando uma meta semelhante à dos adultos ≤ 180 mg/dL. A infusão de glicose deve acompanhar o tratamento com insulina em recém-nascidos e crianças, pois algumas crianças hiperglicêmicas não produzem insulina, enquanto outras são resistentes a insulina (nota 2C).

L. Diuréticos e terapia de substituição renal

1. Uso de diuréticos para reverter a sobrecarga de fluido após a resolução do choque e, caso não funcione, hemofiltração venovenosa contínua (CVVH) ou diálise intermitente para prevenir a sobrecarga de fluido > 10% do peso corporal (nota 2C).

M. Profilaxia para trombose venosa profunda (TVP)

Nenhuma recomendação sobre o uso de profilaxia para TVP em crianças pré-púberes com sepse grave.

N. Profilaxia para úlcera de estresse (UE)

Nenhuma recomendação sobre o uso de profilaxia para UE em crianças pré-púberes com sepse grave.

O. Nutrição

1. Nutrição enteral deve ser usada em crianças que possam ser alimentadas entericamente e a alimentação parenteral nas que não possam (nota 2C).

Justificativa. As emergências endócrinas incluem hipoadrenalismo e hipotireoidismo. Em determinados pacientes, a hipertensão intra-abdominal também deve ser considerada (513–515).

B. Antibióticos e controle da fonte

1. Nós recomendamos a administração de antimicrobianos empíricos dentro de 1 hora da identificação da sepse grave. Hemoculturas devem ser obtidas antes da administração de antibióticos quando possível, mas isso não deve atrasar a iniciação dos antibióticos. A opção de medicamento empírico deve ser alterada conforme ditado pelas ecologias epidêmicas e endêmicas (eg, H1N1, *S. aureus* resistente à meticilina, malária resistente à cloroquina, pneumococos resistentes à penicilina, internação recente na UTI, neutropenia) (nota 1D).

Justificativa. O acesso vascular e a coleta de sangue é mais difícil em recém-nascidos e crianças. Os antimicrobianos podem ser administrados por via intramuscular ou oral (se tolerado) até o acesso à linha intravenosa estar disponível (516–519).

2. Nós sugerimos o uso de tratamentos com clindamicina e antitoxina para síndromes de choque tóxico com hipotensão refratária (nota 2D).

Justificativa. Crianças estão mais propensas a choque tóxico do que adultos devido à sua falta de anticorpos circulantes contra toxinas. Crianças com sepse grave e eritrodermia e suspeita de choque tóxico devem ser tratadas com clindamicina para reduzir a produção de toxinas. A função da IVIG na síndrome do choque tóxico é incerta, mas ela pode ser considerada na síndrome do choque tóxico refratário (520–527).

3. Nós recomendamos o controle precoce e agressivo da fonte de infecção (nota 1D).

Justificativa. O desbridamento e controle da fonte são primordiais em sepse grave e choque séptico. As condições que exigem desbridamento ou drenagem incluem pneumonia necrosante, fasceíte necrosante, mionecrose gangrenosa, empiema e abcessos. Víscera perfurada exige reparação e lavagem peritoneal. O atraso no uso de um antibiótico adequado, o controle inadequado da fonte e a falha ao remover dispositivos infectados estão associados ao aumento da mortalidade de forma sinergética (528–538).

4. A colite *C. difficile* deve ser tratada com antibióticos enterais, se tolerado. A vancomicina oral é preferível para doença grave (nota 1A).

Justificativa. Em adultos, o metronidazol é a primeira opção; contudo, a resposta ao tratamento com *C. difficile* pode ser melhor com a vancomicina enteral. Em casos muito graves em que seja realizada ileostomia ou colectomia, o tratamento parenteral deve ser considerado até ser apurada uma melhora clínica (539–541).

C. Ressuscitação fluida

1. No mundo industrializado com acesso a inotrópicos e ventilação mecânica, nós sugerimos que a ressuscitação inicial de choque hipovolêmico comece com a infusão de cristaloides isotônicos ou albumina com bolus de até 20 mL/kg para cris-

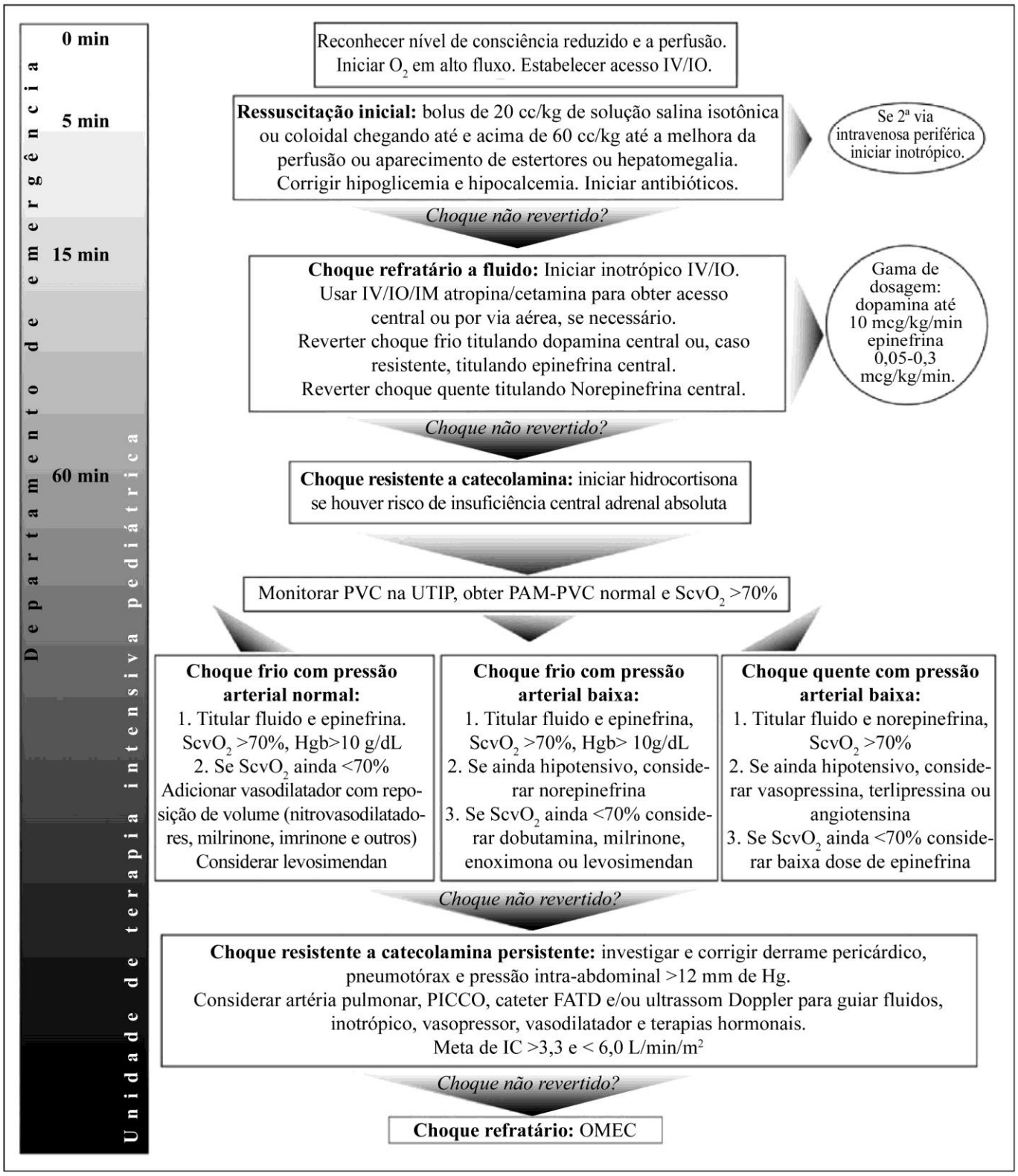


Figura 2. Algoritmo para o controle passo a passo guiado por metas sensível ao tempo de suporte hemodinâmico em bebês e crianças. Reproduzido de Brierley J, Carcillo J, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666–688.

taloides (ou o equivalente em albumina) por 5 a 10 minutos. Eles devem ser titulados para reverter a hipotensão, aumentar a diurese e normalizar a recarga capilar, os pulsos periféricos e o nível de consciência sem induzir hepatomegalia ou estertores. Caso sejam desenvolvidos hepatomegalia ou estertores, o suporte inotrópico deve ser implementado, e não a ressuscitação fluida. Em crianças com anemia hemolítica grave (malária ou crises da célula falciforme graves) que não sejam

hipotensas, a transfusão de sangue é considerada superior ao bolus de cristaloides ou albumina (nota 2C).

Justificativa. Três TCRs compararam o uso de ressuscitação com coloides e cristaloides em crianças com choque hipovolêmico da dengue com quase 100% de sobrevivência em todos os grupos de tratamento (542–544). No mundo industrializado, dois estudos antes-e-depois observaram reduções de 10 vezes na mortalidade quando crianças com choque séptico púrpura/meningocócico foram tratadas com bolus de fluido, inotrópicos e ventilação mecânica no departamento de emergência da comunidade (545, 546). Em um teste randomizado, a mortalidade por choque séptico foi reduzida (de 40% para 12%) quando maiores bolus de fluido, sangue e inotrópicos foram administrados para atingir uma meta de monitoramento de $Scvo_2$ maior que 70% (511). Um estudo de melhoria de qualidade atingiu uma redução da mortalidade por sepse grave (de 4,0% para 2,4%) com o fornecimento de bolus de fluido e antibióticos na primeira hora em um departamento de emergência pediátrica para reverter os sinais clínicos de choque (547).

Crianças costumam ter pressão arterial mais baixa que adultos, e uma queda da pressão arterial pode ser prevenida pela vasoconstrição e pelo aumento da frequência cardíaca. Portanto, a pressão arterial isolada não é um terminal confiável para avaliar a adequação da ressuscitação. Contudo, quando ocorre hipotensão, o colapso cardiovascular pode ocorrer em seguida. Portanto, a ressuscitação fluida é recomendada tanto para crianças normotensas quanto hipotensas em choque hipovolêmico (542–554). Como hepatomegalia e/ou estertores ocorrem em crianças com sobrecarga de fluido, essas descobertas podem ser sinais úteis de hipervolemia. Na ausência desses sinais, podem existir grandes déficits de fluido, e a ressuscitação de volume inicial pode exigir de 40 a 60 mL/kg ou mais; contudo, se esses sinais estiverem presentes, a administração de fluido deve ser cessada e diuréticos devem ser administrados. Infusões de inotrópicos e ventilação mecânica são normalmente necessários para crianças com choque refratário a fluido.

D. Inotrópicos/vasopressores/vasodilatadores

1. Nós sugerimos iniciar o suporte inotrópico periférico até que o acesso venoso central esteja disponível em crianças que não estejam respondendo à ressuscitação fluida (nota 2C).

Justificativa. Estudos de grupos mostram que o atraso no uso de tratamentos com inotrópicos está associado a grandes aumentos do risco de mortalidade (553, 554). Esse atraso está normalmente relacionado à dificuldade de obtenção de acesso central. Na fase inicial de ressuscitação, o tratamento com inotrópicos/vasopressores pode ser necessário para manter a pressão de perfusão, mesmo quando a hipovolemia ainda não tiver sido resolvida. Crianças com sepse grave podem apresentar baixo débito cardíaco e alta resistência vascular sistêmica, alto débito cardíaco e baixa resistência vascular sistêmica ou baixo débito cardíaco e choque por baixa resistência vascular sistêmica (555). Uma criança pode passar de um estado hemodinâmico para outro. O tratamento com vasopressores ou inotrópicos deve ser usado de acordo com o estado hemodinâmico (555). O choque refratário à dopamina pode ser revertido com infusão de epinefrina ou norepinefrina. No caso de uma resistência vascular sistêmica extremamente baixa apesar do uso de norepinefrina, o uso de vasopressina e terlipressina é descrito em uma variedade de relatórios de caso, no entanto ainda faltam evidências para apoiar o uso em sepse pediátrica, assim como dados de segurança. Na verdade, dois TCRs não apresentaram benefícios no resultado com o uso de vasopressina ou terlipressina em crianças (556–559). Curiosamente, ao passo que os níveis de vasopressina são reduzidos em adultos com choque séptico, esses níveis parecem variar extensivamente em crianças. Quando vasopressores são usados para hipotensão refratária, a adição de inotrópicos é normalmente necessária para manter o débito cardíaco adequado (510, 511, 555).

2. Nós sugerimos que pacientes com estados de baixo débito cardíaco e resistência vascular sistêmica elevada com pressão arterial normal recebam tratamentos com vasodilatadores além de inotrópicos (nota 2C).

Justificativa. A escolha do agente vasoativo é inicialmente determinada pelo exame clínico; contudo, para a criança com monitoramento invasivo estabelecido e demonstração de um estado persistente de baixo débito cardíaco com alta resistência vascular sistêmica e pressão arterial normal apesar da ressuscitação fluida e do suporte inotrópico, o tratamento com vasodilatadores pode reverter o choque. Inibidores da fosfodiesterase tipo III (amrinona, milrinona, enoximona) e o levosimendan sensibilizador de cálcio podem ser úteis pois eles superam a dessensibilização dos receptores. Outros vasodilatadores importantes incluem nitrovasodilatadores, prostaciclina e fenoldopam. Em dois TCRs, a pentoxifilina reduziu a mortalidade de sepse grave em recém-nascidos (510, 560–569).

E. Oxigenação por membrana extracorpórea

1. Nós sugerimos a OMEC em crianças com choque séptico refratário ou com insuficiência respiratória refratária associada à sepse (nota 2C).

Justificativa. A OMEC pode ser usada para suporte de crianças e recém-nascidos com choque séptico ou insuficiência respiratória associada à sepse (570, 571). A sobrevivência de pacientes sépticos com suporte da OMEC é de 73% para recém-nascidos e de 39% para crianças mais velhas, e é a mais alta entre os que recebem OMEC venovenosa (572). Quarenta e um por cento das crianças com diagnóstico de sepse que exigem OMEC para insuficiência respiratória sobrevivem à alta hospitalar (573). A OMEC venoarterial é útil em crianças com choque séptico refratário (574), com um centro relatando 74% de sobrevivência à alta hospitalar usando a canulação central via esternotomia (575). A OMEC tem sido usada com êxito em pacientes pediátricos com H1N1 gravemente doentes com insuficiência respiratória refratária (576, 577).

F. Corticosteroides

1. Nós sugerimos o tratamento oportuno com hidrocortisona em crianças com choque refratário a fluido e resistente à catecolamina e suspeita ou confirmação de insuficiência suprarrenal (clássica) absoluta (nota 1A).

Justificativa. Aproximadamente 25% das crianças com choque séptico têm insuficiência suprarrenal absoluta. Os pacientes com risco de insuficiência suprarrenal absoluta incluem crianças com choque séptico e púrpura, as que receberam

anteriormente tratamentos com esteroides para doenças crônicas e crianças com anomalias na hipófise ou adrenais. O tratamento inicial é a infusão de hidrocortisona fornecida em doses de estresse (50 mg/m^2/24 h); contudo, infusões de até 50 mg/kg/d podem ser necessárias para reverter o choque no curto prazo. A morte por insuficiência suprarrenal absoluta e choque séptico ocorre dentro de 8 horas do aparecimento. A obtenção de um nível de cortisol sérico no momento da administração da hidrocortisona empírica pode ser útil (578–583).

G. Proteína C e concentrado de proteína ativada

Veja a seção Histórico de recomendações relativas ao uso de proteína C ativada recombinante.

H. Sangue e tratamentos com plasma

1. Nós sugerimos metas semelhantes de hemoglobina em crianças e adultos. Durante a ressuscitação do choque de baixa saturação de oxigênio da veia cava superior (< 70%), as metas de níveis de hemoglobina são de 10 g/dL. Após a estabilização e a recuperação do choque e da hipoxemia, uma meta mais baixa > 7,0 g/dL pode ser considerada razoável (nota 1B).

Justificativa. A hemoglobina ideal para uma criança gravemente doente com sepse grave é desconhecida. Um teste multicêntrico recente não relatou diferenças na mortalidade em crianças gravemente doentes hemodinamicamente estáveis tratadas com um limite de transfusão de 7 g/dL comparadas às tratadas com um limite de transfusão de 9,5 g/dL; contudo, o subgrupo com sepse grave teve um aumento da sepse nosocomial e faltaram evidências claras da equivalência dos resultados com a estratégia restritiva (584, 585). A transfusão de sangue é recomendada pela Organização Mundial da Saúde para anemia grave, valor de hemoglobina < 5 g/dL, e acidose. Um TCR de terapia precoce guiada por metas para choque séptico pediátrico usando o limite de hemoglobina de 10 g/dL para pacientes com saturação $Svco_2$ menor que 70% nas primeiras 72 horas de admissão na UTI pediátrica apresentaram melhora da sobrevivência no grupo de intervenção multimodal (511).

2. Nós sugerimos metas semelhantes de transfusão de plaquetas em crianças e adultos (nota 2C).
3. Nós sugerimos o uso de tratamentos com plasma em crianças para corrigir distúrbios de púrpura trombótica induzida por sepse, incluindo coagulação intravascular disseminada progressiva, microangiopatia trombótica secundária e púrpura trombocitopênica trombótica (nota 2C).

Justificativa. O plasma é fornecido para reverter microangiopatias trombóticas em crianças com falência múltipla de órgãos associada à trombocitopenia e púrpura progressiva porque o plasma fresco congelado contém proteína C, antitrombina III e outras proteínas anticoagulantes. A ressuscitação rápida do choque reverte a maioria da coagulação intravascular disseminada; contudo a púrpura progride em algumas crianças em parte devido ao consumo crítico de proteínas antitrombóticas (eg, proteína C, antitrombina III, ADAMTS 13). O plasma é infundido com o objetivo de corrigir os tempos prolongados de protrombina/tromboplastina parcial e de interromper a púrpura. Volumes grandes de plasma exigem o uso concomitante de diuréticos, terapia de substituição renal contínua ou troca de plasma para prevenir a sobrecarga de fluido além de 10% (586–611).

I. Ventilação mecânica

1. Nós sugerimos o fornecimento de estratégias de proteção pulmonar durante a ventilação mecânica (nota 2C).

Justificativa. Alguns pacientes com SDRA precisarão de um aumento da PEEP para atingir a capacidade residual funcional e manter a oxigenação e as pressões de pico acima de 30 a 35 cm H_2O para atingir volumes correntes eficazes de 6 a 8 mL/kg com remoção de CO_2 adequada. Nesses pacientes, os médicos geralmente passam da ventilação de controle de pressão convencional para a ventilação de liberação de pressão (ventilação de liberação de pressão nas vias aéreas) ou para a ventilação oscilatória de alta frequência. Esses métodos mantêm a oxigenação com uma pressão média das vias aéreas mais alta usando uma estratégia de ventilação pulmonar "aberta". Para serem eficazes, esses métodos podem exigir uma pressão média das vias aéreas 5 cm H_2O mais alta do que o usado na ventilação convencional. Isso pode reduzir o retorno venoso levando a uma maior necessidade de ressuscitação fluida e requisitos de vasopressores (612–616).

J. Sedação/analgesia/toxicidade de medicamentos

1. Nós recomendamos o uso de sedação com uma meta de sedação em pacientes mecanicamente ventilados gravemente doentes com sepse (nota 1D).

Justificativa. Apesar de não haver dados que apoiem quaisquer medicamentos ou regimes em particular, o propofol não deve ser usado para sedação de longo prazo em crianças com menos de 3 anos devido à associação relatada à acidose metabólica fatal. O uso de etomidato e/ou dexmedetomidina durante o choque séptico deve ser desencorajado, ou pelo menos considerado com cautela, porque esses medicamentos inibem o eixo suprarrenal e o sistema nervoso simpático, respectivamente, ambos necessários para a estabilidade hemodinâmica (617–620).

2. Nós recomendamos o monitoramento de laboratórios de toxicidade de medicamentos porque o metabolismo de medicamentos é reduzido durante a sepse grave, colocando as crianças em maior risco de eventos adversos relacionados a medicamentos (nota 1C).

Justificativa. Crianças com sepse grave têm uma redução do metabolismo de medicamentos (621).

K. Controle glicêmico

1. Nós sugerimos o controle da hiperglicemia usando uma meta semelhante à dos adultos (≤ 180 mg/dL). A infusão de glicose deve acompanhar o tratamento com insulina em recém-nascidos e crianças (nota 2C).

Justificativa. Em geral, crianças correm risco de desenvolver hipoglicemia quando dependem de fluidos intravenosos. Isso significa que uma ingestão de glicose de 4 a 6 mg/kg/min ou ou uma ingestão de fluido de manutenção com uma solução de dextrose a 10% contendo solução salina normal é aconselhada (6–8 mg/kg/min em recém-nascidos). Foram relatadas associações entre a hiperglicemia e o aumento do risco de morte e do tempo de internação. Um estudo retrospectivo da UTI pediátrica relatou associações da hiperglicemia, hipoglicemia e variabilidade da glicose ao aumento do tempo de internação e das taxas de mortalidade. Um TCR de controle glicêmico rígido comparado ao controle moderado usando insulina em uma população

de UTI pediátrica revelou uma redução da mortalidade com um aumento da hipoglicemia. O tratamento com insulina só deve ser conduzido com monitoramento frequente da glicose tendo em vista os riscos de hipoglicemia que podem ser maiores em recém-nascidos e crianças devido a) à ausência relativa de armazenamentos de glicogênio e massa muscular para gliconeogênese e b) à heterogeneidade da população, com alguns que não excretam insulina endógena e outros que demonstram altos níveis de insulina e resistência à insulina (622–628).

L. Diuréticos e terapia de substituição renal

1. Nós sugerimos o uso de diuréticos para reverter a sobrecarga de fluido após a resolução do choque e, caso não funcione, hemofiltração venovenosa contínua ou diálise intermitente para prevenir a sobrecarga de fluido superior a 10% do peso corporal (nota 2C).

Justificativa. Um estudo retrospectivo de crianças com meningococemia apresentou um risco de mortalidade associado quando as crianças recebiam ressuscitação fluida escassa ou excessiva (549, 553). Um estudo retrospectivo de 113 crianças gravemente doentes com síndrome da disfunção múltipla de órgãos relatou que os pacientes com menos sobrecarga de fluido antes da hemofiltração venovenosa contínua tinham melhor sobrevivência (629–631),

M. Profilaxia para TVP

1. Nós não temos recomendações classificadas sobre o uso de profilaxia para TVP em crianças pré-púberes com sepse grave.

Justificativa. A maioria das TVPs em crianças pequenas estão associadas a catéteres venosos centrais. Catéteres colados com heparina podem diminuir o risco de TVP associada a catéter. Não existem dados sobre a eficácia da profilaxia com HNF ou HBPM para prevenir a TPV relacionada a catéter em crianças na UTI (632, 633).

N. Profilaxia para úlcera de estresse

1. Nós não temos recomendações classificadas sobre a profilaxiapara úlcera de estresse.

Justificativa. Estudos mostraram que a hemorragia GI clinicamente importante em crianças ocorre em taxas semelhantes às de adultos. A profilaxia para úlcera de estresse costuma ser usada em crianças mecanicamente ventiladas, normalmente com bloqueadores H_2 ou inibidores da bomba de prótons, apesar de seu efeito ser desconhecido (634, 635).

O. Nutrição

1. A nutrição enteral deve ser usada em crianças que tenham tolerância, e a alimentação parenteral nas que não tenham tolerância (nota 2C).

Justificativa. A dextrose a 10% (sempre com uma solução contendo sódio em crianças) na taxa de manutenção fornece os requisitos de glicose para recém-nascidos e crianças (636). Os pacientes com sepse têm um aumento da necessidade de fornecimento de glicose, que pode ser atendido com esse regime. Uma medição específica dos requisitos calóricos é melhor obtida usando um carrinho metabólico, pois esses requisitos são geralmente menores em crianças gravemente doentes do que em crianças saudáveis.

RESUMO E ORIENTAÇÕES FUTURAS

Apesar deste documento ser estático, o tratamento ideal de sepse grave e choque séptico é um processo dinâmico e evolutivo. Evidências adicionais reveladas desde a publicação das diretrizes de 2008 permitem a maior certeza com a qual fazemos recomendações para sepse grave; contudo, uma maior pesquisa clínica programática em sepse é essencial para otimizar essas recomendações de medicina baseadas em evidências.

Novas intervenções serão comprovadas e intervenções estabelecidas podem precisar de modificação. Esta publicação representa um processo em andamento. A Campanha de sobrevivência à sepse e os membros do comitê de consenso estão comprometidos com a atualização das diretrizes à medida que novas intervenções forem testadas e seus resultados publicados.

RECONHECIMENTO

O processo de revisão foi financiado por um subsídio da Gordon and Betty Irene Moore Foundation. Nós também gostaríamos de reconhecer a dedicação e as incontáveis horas de tempo dedicado dos membros do comitê nos 2 últimos anos; as organizações patrocinadoras que trabalharam conosco para a realização de um documento consensual em tantas disciplinas, especialidades e continentes e aqueles que contribuíram de tantas maneiras para a criação da nova ciência para o avanço do tratamento dessa doença potencialmente devastadora: Finalmente, nós gostaríamos de agradecer a Deborah McBride pelo incrível suporte editorial fornecido persistentemente durante meses, que trouxe à vida o manuscrito e a finalização.

REFERÊNCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al: Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303–1310
2. Dellinger RP: Cardiovascular management of septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:946–955
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al: The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 2003; 348:1546–1554
4. Linde-Zwirble WT, Angus DC: Severe sepsis epidemiology: Sampling, selection, and society. *Crit Care* 2004; 8:222–226
5. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al: Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 2007; 35:1414–1415
6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS: 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003; 31:1250–1256
7. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al: Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 2008; [pub corrections appears in 2008; 36:1394–1396] 36:296–327
8. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al: Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2004; 32:858–873
9. Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE, et al; GRADE Working Group: GRADE: An emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 2008; 336:924–926

10. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: What is "quality of evidence" and why is it important to clinicians? *BMJ* 2008; 336:995–998
11. Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R, et al; GRADE Working Group: Going from evidence to recommendations. *BMJ* 2008; 336:1049–1051
12. Brozek J, Oxman AD, Schünemann HJ: GRADEpro (Computer Program) Version 3.2 for Windows. Available at http://www.cc-ims.net/revman/gradepro, 2012
13. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group: Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368–1377
14. Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group of Zhejiang Province: The effect of early goal-directed therapy on treatment of critical patients with severe sepsis/septic shock: A multi-center, prospective, randomized, controlled study [in Chinese]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2010; 6:331–334
15. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al; Surviving Sepsis Campaign: The Surviving Sepsis Campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 2010; 38:367–374
16. Bendjelid K, Romand JA: Fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A review of indices used in intensive care. *Intensive Care Med* 2003; 29:352–360
17. Malbrain ML, Deeren D, De Potter TJ: Intra-abdominal hypertension in the critically ill: It is time to pay attention. *Curr Opin Crit Care* 2005; 11:156–171
18. Varpula M, Tallgren M, Saukkonen K, et al: Hemodynamic variables related to outcome in septic shock. *Intensive Care Med* 2005; 31:1066–1071
19. Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M: Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:943–949
20. Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, et al: A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest* 2005; 127:1729–1743
21. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al: Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 2006; 34:1025–1032
22. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, et al: Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2707–2713
23. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al: Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 2007; 35:1105–1112
24. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr, et al: Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: Can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med* 2007; 35:1257–1262
25. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al: Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med* 2004; 30:1572–1578
26. Trzeciak S, Dellinger RP, Abate NL, et al: Translating research to clinical practice: A 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 2006; 129:225–232
27. Magder S: Central venous pressure: A useful but not so simple measurement. *Crit Care Med* 2006; 34:2224–2227
28. Bendjelid K: Right atrial pressure: Determinant or result of change in venous return? *Chest* 2005; 128:3639–3640
29. Vincent JL, Weil MH: Fluid challenge revisited. *Crit Care Med* 2006; 34:1333–1337
30. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, et al: Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: Relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49:88–98
31. De Backer D, Creteur J, Dubois MJ, et al: The effects of dobutamine on microcirculatory alterations in patients with septic shock are independent of its systemic effects. *Crit Care Med* 2006; 34:403–408
32. Buwalda M, Ince C: Opening the microcirculation: Can vasodilators be useful in sepsis? *Intensive Care Med* 2002; 28:1208–1217
33. Boldt J: Clinical review: Hemodynamic monitoring in the intensive care unit. *Crit Care* 2002; 6:52–59
34. Pinsky MR, Payen D: Functional hemodynamic monitoring. *Crit Care* 2005; 9:566–572
35. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators: Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA* 2010; 303:739–746
36. Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, et al; LACTATE study group: Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: A multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:752–761
37. Cinel I, Dellinger RP: Current treatment of severe sepsis. *Curr Infect Dis Rep* 2006; 8:358–365
38. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, et al: Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma* 2009; 66:1539–46; discussion 1546
39. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, et al: Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM* 2001; 94:521–526
40. Evaluation for Severe Sepsis Screening Tool, Institute for Healthcare Improvement (IHI). http://www.ihi.org/IHI/Topics/CriticalCare/Sepsis/Tools/EvaluationforSevereSepsisScreeningTool.htm
41. Evaluation for severe sepsis screening tool. http://www.survivingsepsis.org/files/Tools/evaluationforseveresepsisscreeningtool.pdf
42. Rivers EP, Ahrens T: Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: Tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin* 2008; 24(3 Suppl):S1–47
43. Gao F, Melody T, Daniels DF, et al: The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: A prospective observational study. *Crit Care* 2005; 9:R764–R770
44. Schorr C: Performance improvement in the management of sepsis. *Crit Care Clin* 2009; 25:857–867
45. Girardis M, Rinaldi L, Donno L, et al; Sopravvivere alla Sepsi Group of the Modena-University Hospital: Effects on management and outcome of severe sepsis and septic shock patients admitted to the intensive care unit after implementation of a sepsis program: A pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R143
46. Pestaña D, Espinosa E, Sangüesa-Molina JR, et al; REASEP Sepsis Study Group: Compliance with a sepsis bundle and its effect on intensive care unit mortality in surgical septic shock patients. *J Trauma* 2010; 69:1282–1287
47. Berenholtz SM, Pronovost PJ, Ngo K, et al; Core Sepsis Measurement Team: Developing quality measures for sepsis care in the ICU. *Jt Comm J Qual Patient Saf* 2007; 33:559–568
48. Black MD, Schorr C, Levy MM: Knowledge translation and the multifaceted intervention in the intensive care unit. *Crit Care Med* 2012; 40:1324–1328
49. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, et al; Edusepsis Study Group: Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: A prospective nation-wide study in Spain. *Intensive Care Med* 2011; 37:444–452
50. Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, et al: Sepsis change bundles: Converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S595–S597
51. Weinstein MP, Reller LB, Murphy JR, et al: The clinical significance of positive blood cultures: A comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis* 1983; 5:35–53
52. Blot F, Schmidt E, Nitenberg G, et al: Earlier positivity of central-venous- versus peripheral-blood cultures is highly predictive of catheter-related sepsis. *J Clin Microbiol* 1998; 36:105–109
53. Mermel LA, Maki DG: Detection of bacteremia in adults: Consequences of culturing an inadequate volume of blood. *Ann Intern Med* 1993; 119:270–272
54. Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:388–416
55. Muscedere J, Dodek P, Keenan S, et al; VAP Guidelines Committee and the Canadian Critical Care Trials Group: Comprehensive evidence-based clinical practice guidelines for ventilator-associated pneumonia: Diagnosis and treatment. *J Crit Care* 2008; 23:138–147
56. Giamarellos-Bourboulis EJ, Giannopoulou P, Grecka P, et al: Should procalcitonin be introduced in the diagnostic criteria for the systemic

inflammatory response syndrome and sepsis? *J Crit Care* 2004; 19:152–157

57. Uzzan B, Cohen R, Nicolas P, et al: Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis in critically ill adults and after surgery or trauma: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2006; 34:1996–2003
58. Tang BM, Eslick GD, Craig JC, et al: Accuracy of procalcitonin for sepsis diagnosis in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2007; 7:210–217
59. Tenover FC: Rapid detection and identification of bacterial pathogens using novel molecular technologies: Infection control and beyond. *Clin Infect Dis* 2007; 44:418–423
60. Klouche M, Schröder U: Rapid methods for diagnosis of bloodstream infections. *Clin Chem Lab Med* 2008; 46:888–908
61. Tissari P, Zumla A, Tarkka E, et al: Accurate and rapid identification of bacterial species from positive blood cultures with a DNA-based microarray platform: An observational study. *Lancet* 2010; 375:224–230
62. Alam FF, Mustafa AS, Khan ZU: Comparative evaluation of (1, 3)-beta-D-glucan, mannan and anti-mannan antibodies, and Candida species-specific snPCR in patients with candidemia. *BMC Infect Dis* 2007; 7:103
63. Oliveri S, Trovato L, Betta P, et al: Experience with the Platelia Candida ELISA for the diagnosis of invasive candidosis in neonatal patients. *Clin Microbiol Infect* 2008; 14:391–393
64. Sendid B, Poirot JL, Tabouret M, et al: Combined detection of mannanaemia and antimannan antibodies as a strategy for the diagnosis of systemic infection caused by pathogenic Candida species. *J Med Microbiol* 2002; 51:433–442
65. Sendid B, Jouault T, Coudriau R, et al: Increased sensitivity of mannanemia detection tests by joint detection of alpha- and beta-linked oligomannosides during experimental and human systemic candidiasis. *J Clin Microbiol* 2004; 42:164–171
66. Sendid B, Dotan N, Nseir S, et al: Antibodies against glucan, chitin, and Saccharomyces cerevisiae mannan as new biomarkers of Candida albicans infection that complement tests based on C. albicans mannan. *Clin Vaccine Immunol* 2008; 15:1868–1877
67. Yera H, Sendid B, Francois N, et al: Contribution of serological tests and blood culture to the early diagnosis of systemic candidiasis. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2001; 20:864–870
68. Kumar A, Roberts D, Wood KE, 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; 34:1589–1596
69. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH: Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 2005; 49:3640–3645
70. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al; Edusepsis Study Group: Effectiveness of treatments for severe sepsis: A prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:861–866
71. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Influence of antibiotic therapy on mortality of critical surgical illness caused or complicated by infection. *Surg Infect (Larchmt)* 2005; 6:41–54
72. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, García-Astudillo LA, et al: Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: Results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 2010; 38:1036–1043
73. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI, et al; Emergency Medicine Shock Research Network (EMSHOCKNET): Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 2011; 39:2066–2071
74. El Solh AA, Akinnusi ME, Alsawalha LN, et al: Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis "bundle". *J Am Geriatr Soc* 2008; 56:272–278
75. Gurnani PK, Patel GP, Crank CW, et al: Impact of the implementation of a sepsis protocol for the management of fluid-refractory septic shock: A single-center, before-and-after study. *Clin Ther* 2010; 32:1285–1293
76. Larsen GY, Mecham N, Greenberg R: An emergency department septic shock protocol and care guideline for children initiated at triage. *Pediatrics* 2011; 127:e1585–e1592
77. Barochia AV, Cui X, Vitberg D, et al: Bundled care for septic shock: An analysis of clinical trials. *Crit Care Med* 2010; 38:668–678
78. Pappas PG, Kauffman CA, Andes D, et al; Infectious Diseases Society of America: Clinical practice guidelines for the management of candidiasis: 2009 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 2009; 48:503–535
79. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al: The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *J Intern Med* 1998; 244:379–386
80. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al: The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 2000; 118:146–155
81. Ali MZ, Goetz MB: A meta-analysis of the relative efficacy and toxicity of single daily dosing versus multiple daily dosing of aminoglycosides. *Clin Infect Dis* 1997; 24:796–809
82. Amsden GW, Ballow CH, Bertino JS: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of anti-infective agents. *In: Principles and Practice of Infectious Diseases.* Seventh edition. Mandell GL, Bennett JE, Dolin R (Eds). Philadelphia, Churchill Livingstone, 2010, pp 297–307
83. Heyland DK, Johnson AP, Reynolds SC, et al: Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in the critical care setting: A systematic review and an economic evaluation. *Crit Care Med* 2011; 39:1792–1799
84. Jensen JU, Hein L, Lundgren B, et al; Procalcitonin And Survival Study (PASS) Group: Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: A randomized trial. *Crit Care Med* 2011; 39:2048–2058
85. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G, et al; German Study Group Competence Network Sepsis (SepNet): Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: A randomized trial. *JAMA* 2012; 307:2390–2399
86. Kumar A, Safdar N, Kethireddy S, et al: A survival benefit of combination antibiotic therapy for serious infections associated with sepsis and septic shock is contingent only on the risk of death: A meta-analytic/meta-regression study. *Crit Care Med* 2010; 38:1651–1664
87. Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al; Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock (CATSS) Database Research Group: Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: A propensity-matched analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1773–1785
88. Micek ST, Welch EC, Khan J, et al: Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: A retrospective analysis. *Antimicrob Agents Chemother* 2010; 54:1742–1748
89. Al-Hasan MN, Wilson JW, Lahr BD, et al: Beta-lactam and fluoroquinolone combination antibiotic therapy for bacteremia caused by gram-negative bacilli. *Antimicrob Agents Chemother* 2009; 53:1386–1394
90. Klastersky J: Management of fever in neutropenic patients with different risks of complications. *Clin Infect Dis* 2004; 39 Suppl 1:S32–S37
91. Martin-Loeches I, Lisboa T, Rodriguez A, et al: Combination antibiotic therapy with macrolides improves survival in intubated patients with community-acquired pneumonia. *Intensive Care Med* 2010; 36:612–620
92. Rodríguez A, Mendia A, Sirvent JM, et al; CAPUCI Study Group: Combination antibiotic therapy improves survival in patients with community-acquired pneumonia and shock. *Crit Care Med* 2007; 35:1493–1498
93. Baddour LM, Yu VL, Klugman KP, et al; International Pneumococcal Study Group: Combination antibiotic therapy lowers mortality among severely ill patients with pneumococcal bacteremia. *Am J Respir Crit Care Med* 2004; 170:440–444
94. Safdar N, Handelsman J, Maki DG: Does combination antimicrobial therapy reduce mortality in Gram-negative bacteraemia? A meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 2004; 4:519–527
95. Paul M, Silbiger I, Grozinsky S, et al: Beta lactam antibiotic monotherapy versus beta lactam-aminoglycoside antibiotic combination therapy for sepsis. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; 1: CD003344
96. Garnacho-Montero J, Sa-Borges M, Sole-Violan J, et al: Optimal management therapy for *Pseudomonas aeruginosa* ventilator-associated pneumonia: An observational, multicenter study comparing monotherapy with combination antibiotic therapy. *Crit Care Med* 2007; 35:1888–1895
97. Jain S, Kamimoto L, Bramley AM, et al; 2009 Pandemic Influenza A (H1N1) Virus Hospitalizations Investigation Team: Hospitalized patients

with 2009 H1N1 influenza in the United States, April-June 2009. *N Engl J Med* 2009; 361:1935–1944

98. Writing Committee of the WHO Consultation on Clinical Aspects of Pandemic (H1N1) 2009 Influenza; Bautista E, Chotpitayasunondh T, Gao Z, et al: Clinical aspects of pandemic 2009 influenza A (H1N1) virus infection. *N Engl J Med* 2010; 362:1708–1719
99. Smith JR, Ariano RE, Toovey S: The use of antiviral agents for the management of severe influenza. *Crit Care Med* 2010; 38(4 Suppl):e43–e51
100. Fiore AE, Fry A, Shay D, et al; Centers for Disease Control and Prevention (CDC): Antiviral agents for the treatment and chemoprophylaxis of influenza–recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). *MMWR Recomm Rep* 2011; 60:1–24
101. Kalil A: A silent killer: Cytomegalovirus infection in the non-immunocompromised critically ill patient. *Crit Care Med* 2008; 36:3261–3264
102. Ziemann M, Sedemund-Adib B, Reiland P, et al: Increased mortality in long-term intensive care patients with active cytomegalovirus infection. *Crit Care Med* 2008; 36:3145–3150
103. Hotchkiss RS, Opal S: Immunotherapy for sepsis–a new approach against an ancient foe. *N Engl J Med* 2010; 363:87–89
104. Miller GG, Dummer JS: Herpes simplex and varicella zoster viruses: Forgotten but not gone. *Am J Transplant* 2007; 7:741–747
105. Jimenez MF, Marshall JC; International Sepsis Forum: Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 2001; 27 Suppl 1:S49–S62
106. Moss RL, Musemeche CA, Kosloske AM: Necrotizing fasciitis in children: Prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 1996; 31:1142–1146
107. Boyer A, Vargas F, Coste F, et al: Influence of surgical treatment timing on mortality from necrotizing soft tissue infections requiring intensive care management. *Intensive Care Med* 2009; 35:847–853
108. Bufalari A, Giustozzi G, Moggi L: Postoperative intraabdominal abscesses: Percutaneous versus surgical treatment. *Acta Chir Belg* 1996; 96:197–200
109. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. Centers for Disease Control and Prevention. *MMWR Recomm Rep* 2002; 51(RR-10):1–29
110. O'Grady NP, Alexander M, Dellinger EP, et al: Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Clin Infect Dis* 2002; 35:1281–1307
111. Mier J, León EL, Castillo A, et al: Early versus late necrosectomy in severe necrotizing pancreatitis. *Am J Surg* 1997; 173:71–75
112. van Santvoort HC, Besselink MG, Bakker OJ, et al; Dutch Pancreatitis Study Group: A step-up approach or open necrosectomy for necrotizing pancreatitis. *N Engl J Med* 2010; 362:1491–1502
113. Evans A, Winslow EH: Oxygen saturation and hemodynamic response in critically ill, mechanically ventilated adults during intrahospital transport. *Am J Crit Care* 1995; 4:106–111
114. Aitken LM, Williams G, Harvey M, et al: Nursing considerations to complement the Surviving Sepsis Campaign guidelines. *Crit Care Med* 2011; 39:1800–1818
115. Liberati A, D'Amico R, Pifferi S, et al: Antibiotic prophylaxis to reduce respiratory tract infections and mortality in adults receiving intensive care. *Cochrane Collaboration* 2010; 9:1–72
116. de Jonge E, Schultz MJ, Spanjaard L, et al: Effects of selective decontamination of digestive tract on mortality and acquisition of resistant bacteria in intensive care: A randomised controlled trial. *Lancet* 2003; 362:1011–1016
117. de Smet AM, Kluytmans JA, Cooper BS, et al: Decontamination of the digestive tract and oropharynx in ICU patients. *N Engl J Med* 2009; 360:20–31
118. Cuthbertson BH, Francis J, Campbell MK, et al; SuDDICU study groups: A study of the perceived risks, benefits and barriers to the use of SDD in adult critical care units (the SuDDICU study). *Trials* 2010; 11:117
119. de Smet AM, Kluytmans JA, Blok HE, et al: Selective digestive tract decontamination and selective oropharyngeal decontamination and antibiotic resistance in patients in intensive-care units: An open-label, clustered group-randomised, crossover study. *Lancet Infect Dis* 2011; 11:372–380
120. Oostdijk EA, de Smet AM, Blok HE, et al: Ecological effects of selective decontamination on resistant gram-negative bacterial colonization. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 181:452–457
121. Ochoa-Ardila ME, García-Cañas A, Gómez-Mediavilla K, et al: Long-term use of selective decontamination of the digestive tract does not increase antibiotic resistance: A 5-year prospective cohort study. *Intensive Care Med* 2011; 37:1458–1465
122. Guidet B, Martinet O, Boulain T, et al: Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: The CRYSTMAS study. *Crit Care* 2012; 16:R94
123. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group: Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med* 2012; 367:124–134
124. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901–1911
125. Perel P, Roberts I: Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2011; 3: CD000567
126. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al: Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: A multicentre randomised study. *Lancet* 2001; 357:911–916
127. McIntyre LA, Fergusson D, Cook DJ, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Fluid resuscitation in the management of early septic shock (FINESS): A randomized controlled feasibility trial. *Can J Anaesth* 2008; 55:819–826
128. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet): Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 2008; 358:125–139
129. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al; SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247–2256
130. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al: The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2011; 39:386–391
131. Marik PE, Monnet X, Teboul JL: Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 2011; 1:1
132. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, et al: Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2009; 37:2642–2647
133. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al: Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928–1948
134. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al: Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2729–2732
135. Martin C, Papazian L, Perrin G, et al: Norepinephrine or dopamine for the treatment of hyperdynamic septic shock? *Chest* 1993; 103: 1826–1831
136. Martin C, Viviand X, Leone M, et al: Effect of norepinephrine on the outcome of septic shock. *Crit Care Med* 2000; 28:2758–2765
137. De Backer D, Creteur J, Silva E, et al: Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: Which is best? *Crit Care Med* 2003; 31:1659–1667
138. Day NP, Phu NH, Bethell DP, et al: The effects of dopamine and adrenaline infusions on acid-base balance and systemic haemodynamics in severe infection. *Lancet* 1996; 348:219–223
139. Le Tulzo Y, Seguin P, Gacouin A, et al: Effects of epinephrine on right ventricular function in patients with severe septic shock and right ventricular failure: A preliminary descriptive study. *Intensive Care Med* 1997; 23:664–670
140. Bollaert PE, Bauer P, Audibert G, et al: Effects of epinephrine on hemodynamics and oxygen metabolism in dopamine-resistant septic shock. *Chest* 1990; 98:949–953
141. Zhou SX, Qiu HB, Huang YZ, et al: Effects of norepinephrine, epinephrine, and norepinephrine-dobutamine on systemic and gastric mucosal oxygenation in septic shock. *Acta Pharmacol Sin* 2002; 23:654–658

142. Levy B, Bollaert PE, Charpentier C, et al: Comparison of norepinephrine and dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and gastric tonometric variables in septic shock: A prospective, randomized study. *Intensive Care Med* 1997; 23:282–287
143. Mackenzie SJ, Kapadia F, Nimmo GR, et al: Adrenaline in treatment of septic shock: Effects on haemodynamics and oxygen transport. *Intensive Care Med* 1991; 17:36–39
144. Moran JL, O'Fathartaigh MS, Peisach AR, et al: Epinephrine as an inotropic agent in septic shock: A dose-profile analysis. *Crit Care Med* 1993; 21:70–77
145. Yamazaki T, Shimada Y, Taenaka N, et al: Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. *Crit Care Med* 1982; 10:432–435
146. Gregory JS, Bonfiglio MF, Dasta JF, et al: Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:1395–1400
147. Annane D, Vignon P, Renault A, et al; CATS Study Group: Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: A randomised trial. *Lancet* 2007; 370:676–684
148. Regnier B, Rapin M, Gory G, et al: Haemodynamic effects of dopamine in septic shock. *Intensive Care Med* 1977; 3:47–53
149. Ruokonen E, Takala J, Kari A, et al: Regional blood flow and oxygen transport in septic shock. *Crit Care Med* 1993; 21:1296–1303
150. Marik PE, Mohedin M: The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. *JAMA* 1994; 272:1354–1357
151. Patel GP, Grahe JS, Sperry M, et al: Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. *Shock* 2010; 33:375–380
152. De Backer D, Biston P, Devriendt J, et al; SOAP II Investigators: Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med* 2010; 362:779–789
153. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al: Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: A meta-analysis*. *Crit Care Med* 2012; 40:725–730
154. Seguin P, Bellissant E, Le Tulzo Y, et al: Effects of epinephrine compared with the combination of dobutamine and norepinephrine on gastric perfusion in septic shock. *Clin Pharmacol Ther* 2002; 71:381–388
155. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A, et al; CAT Study investigators: A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 2008; 34:2226–2234
156. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al: Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: A randomized, controlled trial. *Crit Care* 2008; 12:R143
157. Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al: Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 1997; 95:1122–1125
158. Patel BM, Chittock DR, Russell JA, et al: Beneficial effects of short-term vasopressin infusion during severe septic shock. *Anesthesiology* 2002; 96:576–582
159. Dünser MW, Mayr AJ, Ulmer H, et al: Arginine vasopressin in advanced vasodilatory shock: A prospective, randomized, controlled study. *Circulation* 2003; 107:2313–2319
160. Holmes CL, Patel BM, Russell JA, et al: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 2001; 120:989–1002
161. Malay MB, Ashton RC Jr, Landry DW, et al: Low-dose vasopressin in the treatment of vasodilatory septic shock. *J Trauma* 1999; 47:699–703; discussion 703
162. Holmes CL, Walley KR, Chittock DR, et al: The effects of vasopressin on hemodynamics and renal function in severe septic shock: A case series. *Intensive Care Med* 2001; 27:1416–1421
163. Lauzier F, Lévy B, Lamarre P, et al: Vasopressin or norepinephrine in early hyperdynamic septic shock: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1782–1789
164. O'Brien A, Clapp L, Singer M: Terlipressin for norepinephrine-resistant septic shock. *Lancet* 2002; 359:1209–1210
165. Sharshar T, Blanchard A, Paillard M, et al: Circulating vasopressin levels in septic shock. *Crit Care Med* 2003; 31:1752–1758
166. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al; VASST Investigators: Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877–887
167. Dünser MW, Mayr AJ, Tür A, et al: Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: Incidence and risk factors. *Crit Care Med* 2003; 31:1394–1398
168. Albanèse J, Leone M, Delmas A, et al: Terlipressin or norepinephrine in hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized study. *Crit Care Med* 2005; 33:1897–1902
169. Morelli A, Ertmer C, Lange M, et al: Effects of short-term simultaneous infusion of dobutamine and terlipressin in patients with septic shock: The DOBUPRESS study. *Br J Anaesth* 2008; 100:494–503
170. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S, et al: Continuous terlipressin versus vasopressin infusion in septic shock (TERLIVAP): A randomized, controlled pilot study. *Crit Care* 2009; 13:R130
171. Bellomo R, Chapman M, Finfer S, et al: Low-dose dopamine in patients with early renal dysfunction: A placebo-controlled randomised trial. Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Clinical Trials Group. *Lancet* 2000; 356:2139–2143
172. Kellum JA, M Decker J: Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2001; 29:1526–1531
173. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al: A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. Svo2 Collaborative Group. *N Engl J Med* 1995; 333:1025–1032
174. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al: Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med* 1994; 330:1717–1722
175. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al: Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002; 288:862–871
176. Briegel J, Forst H, Haller M, et al: Stress doses of hydrocortisone reverse hyperdynamic septic shock: A prospective, randomized, double-blind, single-center study. *Crit Care Med* 1999; 27:723–732
177. Bollaert PE, Charpentier C, Levy B, et al: Reversal of late septic shock with supraphysiologic doses of hydrocortisone. *Crit Care Med* 1998; 26:645–650
178. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS Study Group: Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med* 2008; 358:111–124
179. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al: Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults: A systematic review. *JAMA* 2009; 301:2362–2375
180. Sligl WI, Milner DA Jr, Sundar S, et al: Safety and efficacy of corticosteroids for the treatment of septic shock: A systematic review and meta-analysis. *Clin Infect Dis* 2009; 49:93–101
181. Patel GP, Balk RA: Systemic steroids in severe sepsis and septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 185:133–139
182. Oppert M, Schindler R, Husung C, et al: Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:2457–2464
183. Yildiz O, Doganay M, Aygen B, et al: Physiological-dose steroid therapy in sepsis [ISRCTN36253388]. *Crit Care* 2002; 6:251–259
184. Briegel J, Sprung CL, Annane D, et al; CORTICUS Study Group: Multicenter comparison of cortisol as measured by different methods in samples of patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:2151–2156
185. Allolio B, Dörr H, Stuttmann R, et al: Effect of a single bolus of etomidate upon eight major corticosteroid hormones and plasma ACTH. *Clin Endocrinol (Oxf)* 1985; 22:281–286
186. Jabre P, Combes X, Lapostolle F, et al; KETASED Collaborative Study Group: Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:293–300
187. Cuthbertson BH, Sprung CL, Annane D, et al: The effects of etomidate on adrenal responsiveness and mortality in patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2009; 35:1868–1876
188. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, et al: Immunologic and hemodynamic effects of "low-dose" hydrocortisone in septic shock: A double-blind, randomized, placebo-controlled, crossover study. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 167:512–520

189. Huh JW, Choi HS, Lim CM, et al: Low-dose hydrocortisone treatment for patients with septic shock: A pilot study comparing 3 days with 7 days. *Respirology* 2011; 16:1088–1095
190. Confalonieri M, Urbino R, Potena A, et al: Hydrocortisone infusion for severe community-acquired pneumonia: A preliminary randomized study. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:242–248
191. Meijvis SC, Hardeman H, Remmelts HH, et al: Dexamethasone and length of hospital stay in patients with community-acquired pneumonia: A randomised, double-blind, placebo-controlled trial. *Lancet* 2011; 377:2023–2030
192. Weber-Carstens S, Deja M, Bercker S, et al: Impact of bolus application of low-dose hydrocortisone on glycemic control in septic shock patients. *Intensive Care Med* 2007; 33:730–733
193. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, 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; 340:409–417
194. Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, et al: Transfusion requirements after cardiac surgery: The TRACS randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 304:1559–1567
195. Marik PE, Sibbald WJ: Effect of stored-blood transfusion on oxygen delivery in patients with sepsis. *JAMA* 1993; 269:3024–3029
196. Lorente JA, Landín L, De Pablo R, et al: Effects of blood transfusion on oxygen transport variables in severe sepsis. *Crit Care Med* 1993; 21:1312–1318
197. Fernandes CJ Jr, Akamine N, De Marco FV, et al: Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care* 2001; 5:362–367
198. Corwin HL, Gettinger A, Rodriguez RM, et al: Efficacy of recombinant human erythropoietin in the critically ill patient: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Crit Care Med* 1999; 27:2346–2350
199. Corwin HL, Gettinger A, Pearl RG, et al; EPO Critical Care Trials Group: Efficacy of recombinant human erythropoietin in critically ill patients: A randomized controlled trial. *JAMA* 2002; 288:2827–2835
200. College of American Pathologists: Practice parameter for the use of fresh-frozen plasma, cryoprecipitate, and platelets. *JAMA* 1994; 271:777–781
201. Canadian Medical Association Expert Working Group: Guidelines for red blood cell and plasma transfusion for adults and children. *Can Med Assoc J* 1997; 156:S1–S24
202. American Society of Anaesthesiologists Task Force on Blood Component Therapy: Practice guidelines for blood component therapy. *Anesthesiology* 1996; 84:732–747
203. Liumbruno G, Bennardello F, Lattanzio A, et al; Italian Society of Transfusion Medicine and Immunohaematology (SIMTI) Work Group: Recommendations for the transfusion of plasma and platelets. *Blood Transfus* 2009; 7:132–150
204. Abdel-Wahab OI, Healy B, Dzik WH: Effect of fresh-frozen plasma transfusion on prothrombin time and bleeding in patients with mild coagulation abnormalities. *Transfusion* 2006; 46:1279–1285
205. Stanworth SJ, Walsh TS, Prescott RJ, et al; Intensive Care Study of Coagulopathy (ISOC) investigators: A national study of plasma use in critical care: Clinical indications, dose and effect on prothrombin time. *Crit Care* 2011; 15:R108
206. Warren BL, Eid A, Singer P, et al; KyberSept Trial Study Group: Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: A randomized controlled trial. *JAMA* 2001; 286:1869–1878
207. Wiedermann CJ, Hoffmann JN, Juers M, et al; KyberSept Investigators: High-dose antithrombin III in the treatment of severe sepsis in patients with a high risk of death: Efficacy and safety. *Crit Care Med* 2006; 34:285–292
208. Schiffer CA, Anderson KC, Bennett CL, et al; American Society of Clinical Oncology: Platelet transfusion for patients with cancer: Clinical practice guidelines of the American Society of Clinical Oncology. *J Clin Oncol* 2001; 19:1519–1538
209. Guidelines for the use of platelet transfusions. *Br J Haematol* 2003; 122:10–23
210. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, et al; Score-Based Immunoglobulin Therapy of Sepsis (SBITS) Study Group: Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: The SBITS study. *Crit Care Med* 2007; 35:2693–2701
211. Brocklehurst P, Farrell B, King A, et al; INIS Collaborative Group: Treatment of neonatal sepsis with intravenous immune globulin. *N Engl J Med* 2011; 365:1201–1211
212. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, et al: Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2002; 1: CD001090
213. Burns ER, Lee V, Rubinstein A: Treatment of septic thrombocytopenia with immune globulin. *J Clin Immunol* 1991; 11:363–368
214. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, et al; Streptlg Study Group: Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: A European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003; 37:333–340
215. Hentrich M, Fehnle K, Ostermann H, et al: IgMA-enriched immunoglobulin in neutropenic patients with sepsis syndrome and septic shock: A randomized, controlled, multiple-center trial. *Crit Care Med* 2006; 34:1319–1325
216. Rodríguez A, Rello J, Neira J, et al: Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005; 23:298–304
217. Pildal J, Gøtzsche PC: Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: A systematic review. *Clin Infect Dis* 2004; 39:38–46
218. Laupland KB, Kirkpatrick AW, Delaney A: Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007; 35:2686–2692
219. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, et al: Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:2677–2685
220. Turgeon AF, Hutton B, Fergusson DA, et al: Meta-analysis: Intravenous immunoglobulin in critically ill adult patients with sepsis. *Ann Intern Med* 2007; 146:193–203
221. Angstwurm MW, Engelmann L, Zimmermann T, et al: Selenium in Intensive Care (SIC): Results of a prospective randomized, placebo-controlled, multiple-center study in patients with severe systemic inflammatory response syndrome, sepsis, and septic shock. *Crit Care Med* 2007; 35:118–126
222. Forceville X, Laviolle B, Annane D, et al: Effects of high doses of selenium, as sodium selenite, in septic shock: A placebo-controlled, randomized, double-blind, phase II study. *Crit Care* 2007; 11:R73
223. Manzanares W, Biestro A, Torre MH, et al: High-dose selenium reduces ventilator-associated pneumonia and illness severity in critically ill patients with systemic inflammation. *Intensive Care Med* 2011; 37:1120–1127
224. Berger MM, Eggimann P, Heyland DK, et al: Reduction of nosocomial pneumonia after major burns by trace element supplementation: Aggregation of two randomised trials. *Crit Care* 2006; 10:R153
225. Mishra V, Baines M, Perry SE, et al: Effect of selenium supplementation on biochemical markers and outcome in critically ill patients. *Clin Nutr* 2007; 26:41–50
226. Andrews PJ, Avenell A, Noble DW, et al; Scottish Intensive care Glutamine or seleNium Evaluative Trial Trials Group: Randomised trial of glutamine, selenium, or both, to supplement parenteral nutrition for critically ill patients. *BMJ* 2011; 342:d1542
227. Wang Z, Forceville X, Van Antwerpen P, et al: A large-bolus injection, but not continuous infusion of sodium selenite improves outcome in peritonitis. *Shock* 2009; 32:140–146
228. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group: Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001; 344:699–709
229. Abraham E, Laterre PF, Garg R, et al; Administration of Drotrecogin Alfa (Activated) in Early Stage Severe Sepsis (ADDRESS) Study Group: Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med* 2005; 353:1332–1341
230. Nadel S, Goldstein B, Williams MD, et al; REsearching severe Sepsis and Organ dysfunction in children: a gLobal perspective (RESOLVE) study group: Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: A multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet* 2007; 369:836–843
231. http://www.fda.gov/Drugs/DrugSafety/DrugSafetyPodcasts/ucm277212.htm. Accessed December 18, 2011

232. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al: The American-European Consensus Conference on ARDS. Definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 149(3 Pt 1):818–824
233. Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, et al: Acute respiratory distress syndrome: The Berlin definition. *JAMA* 2012; 307:25226–25233
234. Acute Respiratory Distress Syndrome Network: Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1301–1308
235. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 1998; 338:347–354
236. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al: Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trail Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 1998; 158:1831–1838
237. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE, et al: Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 1999; 27:1492–1498
238. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al: Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. Pressure- and Volume-Limited Ventilation Strategy Group. *N Engl J Med* 1998; 338:355–361
239. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al: Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:1510–1514
240. Putensen C, Theuerkauf N, Zinserling J, et al: Meta-analysis: Ventilation strategies and outcomes of the acute respiratory distress syndrome and acute lung injury. *Ann Intern Med* 2009; 151:566–576
241. Burns KE, Adhikari NK, Slutsky AS, et al: Pressure and volume limited ventilation for the ventilatory management of patients with acute lung injury: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2011; 6:e14623
242. Tobin MJ: Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2000; 342:1360–1361
243. Marini JJ, Gattinoni L: Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two. *Crit Care Med* 2004; 32:250–255
244. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL, et al; ARDS Clinical Trials Network: Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 172:1241–1245
245. Checkley W, Brower R, Korpak A, et al; Acute Respiratory Distress Syndrome Network Investigators: Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 177:1215–1222
246. Kallet RH, Jasmer RM, Luce JM, et al: The treatment of acidosis in acute lung injury with tris-hydroxymethyl aminomethane (THAM). *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1149–1153
247. Weber T, Tschernich H, Sitzwohl C, et al: Tromethamine buffer modifies the depressant effect of permissive hypercapnia on myocardial contractility in patients with acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 162(4 Pt 1):1361–1365
248. Determann RM, Royakkers A, Wolthuis EK, et al: Ventilation with lower tidal volumes as compared with conventional tidal volumes for patients without acute lung injury: A preventive randomized controlled trial. *Crit Care* 2010; 14:R1
249. Yilmaz M, Keegan MT, Iscimen R, et al: Toward the prevention of acute lung injury: Protocol-guided limitation of large tidal volume ventilation and inappropriate transfusion. *Crit Care Med* 2007; 35:1660–6; quiz 1667
250. Gajic O, Dara SI, Mendez JL, et al: Ventilator-associated lung injury in patients without acute lung injury at the onset of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 2004; 32:1817–1824
251. Schultz MJ: Lung-protective mechanical ventilation with lower tidal volumes in patients not suffering from acute lung injury: A review of clinical studies. *Med Sci Monit* 2008; 14:RA22–RA26
252. Marini JJ, Ravenscraft SA: Mean airway pressure: Physiologic determinants and clinical importance–Part 1: Physiologic determinants and measurements. *Crit Care Med* 1992; 20:1461–1472
253. Gattinoni L, Marcolin R, Caspani ML, et al: Constant mean airway pressure with different patterns of positive pressure breathing during the adult respiratory distress syndrome. *Bull Eur Physiopathol Respir* 1985; 21:275–279
254. Pesenti A, Marcolin R, Prato P, et al: Mean airway pressure vs. positive end-expiratory pressure during mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1985; 13:34–37
255. Mercat A, Richard JC, Vielle B, et al; Expiratory Pressure (Express) Study Group: Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:646–655
256. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al; Lung Open Ventilation Study Investigators: Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2008; 299:637–645
257. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al; National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network: Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2004; 351:327–336
258. Briel M, Meade M, Mercat A, et al: Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: Systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2010; 303:865–873
259. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, et al: Beneficial effects of the "open lung approach" with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 1995; 152(6 Pt 1):1835–1846
260. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M, et al: Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2006; 354:1775–1786
261. Pipeling MR, Fan E: Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 2010; 304:2521–2527
262. Fan E, Wilcox ME, Brower RG, et al: Recruitment maneuvers for acute lung injury: A systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:1156–1163
263. Stocker R, Neff T, Stein S, et al: Prone postioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 1997; 111:1008–1017
264. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK: Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 1994; 150:184–193
265. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC: Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 1998; 26:1977–1985
266. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S, et al: Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: A randomized controlled trial. *JAMA* 2004; 292:2379–2387
267. Taccone P, Pesenti A, Latini R, et al; Prone-Supine II Study Group: Prone positioning in patients with moderate and severe acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2009; 302:1977–1984
268. Mancebo J, Fernández R, Blanch L, et al: A multicenter trial of prolonged prone ventilation in severe acute respiratory distress syndrome. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:1233–1239
269. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A, et al; Prone-Supine Study Group: Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 2001; 345:568–573
270. Sud S, Friedrich JO, Taccone P, et al: Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: Systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 2010; 36:585–599
271. Sud S, Sud M, Friedrich JO, et al: High frequency oscillation in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome (ARDS): Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2010; 340:c2327

272. Noah MA, Peek GJ, Finney SJ, et al: Referral to an extracorporeal membrane oxygenation center and mortality among patients with severe 2009 influenza A(H1N1). *JAMA* 2011; 306:1659–1668
273. Checkley W: Extracorporeal membrane oxygenation as a first-line treatment strategy for ARDS: Is the evidence sufficiently strong? *JAMA* 2011; 306:1703–1704
274. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R, et al; CESAR Trial Collaboration: Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): A multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 374:1351–1363
275. Adhikari NK, Burns KE, Friedrich JO, et al: Effect of nitric oxide on oxygenation and mortality in acute lung injury: Systematic review and meta-analysis. *BMJ* 2007; 334:779
276. Drakulovic MB, Torres A, Bauer TT, et al: Supine body position as a risk factor for nosocomial pneumonia in mechanically ventilated patients: A randomised trial. *Lancet* 1999; 354:1851–1858
277. van Nieuwenhoven CA, Vandenbroucke-Grauls C, van Tiel FH, et al: Feasibility and effects of the semirecumbent position to prevent ventilator-associated pneumonia: A randomized study. *Crit Care Med* 2006; 34:396–402
278. Antonelli M, Conti G, Rocco M, et al: A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 1998; 339:429–435
279. Ferrer M, Esquinas A, Leon M, et al: Noninvasive ventilation in severe hypoxemic respiratory failure: A randomized clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2003; 168:1438–1444
280. Rana S, Jenad H, Gay PC, et al: Failure of non-invasive ventilation in patients with acute lung injury: Observational cohort study. *Crit Care* 2006; 10:R79
281. Domenighetti G, Moccia A, Gayer R: Observational case-control study of non-invasive ventilation in patients with ARDS. *Monaldi Arch Chest Dis* 2008; 69:5–10
282. Ely W, Baker AB, Dunagen DP: Effect on the duration of mechanical ventilation of identifying patients capable of breathing spontaneously. *New Engl J Med* 1996; 335:1865–1869
283. Kress JP, Pohlman AS, O'Connor MF, et al: Daily interruption of sedative infusions in critically ill patients undergoing mechanical ventilation. *N Engl J Med* 2000; 342:1471–1477
284. Girard TD, Kress JP, Fuchs BD, et al: Efficacy and safety of a paired sedation and ventilator weaning protocol for mechanically ventilated patients in intensive care (Awakening and Breathing Controlled trial): A randomised controlled trial. *Lancet* 2008; 371:126–134
285. Iberti TJ, Fischer EP, Leibowitz AB, et al: A multicenter study of physicians' knowledge of the pulmonary artery catheter. Pulmonary Artery Catheter Study Group. *JAMA* 1990; 264:2928–2932
286. Al-Kharrat T, Zarich S, Amoateng-Adjepong Y, et al: Analysis of observer variability in measurement of pulmonary artery occlusion pressures. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 160:415–420
287. Connors AF Jr, McCaffree DR, Gray BA: Evaluation of right-heart catheterization in the critically ill patient without acute myocardial infarction. *N Engl J Med* 1983; 308:263–267
288. Osman D, Ridel C, Ray P, et al: Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. *Crit Care Med* 2007; 35:64–68
289. Richard C, Warszawski J, Anguel N, et al; French Pulmonary Artery Catheter Study Group: Early use of the pulmonary artery catheter and outcomes in patients with shock and acute respiratory distress syndrome: A randomized controlled trial. *JAMA* 2003; 290:2713–2720
290. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, et al: Pulmonary-artery versus central venous catheter to guide treatment of acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2213–2224
291. Sandham JD, Hull RD, Brant RF, et al; Canadian Critical Care Clinical Trials Group: A randomized, controlled trial of the use of pulmonary-artery catheters in high-risk surgical patients. *N Engl J Med* 2003; 348: 5–14
292. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, et al: Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: Meta-analysis of randomized clinical trials. *JAMA* 2005; 294:1664–1670
293. Harvey S, Harrison DA, Singer M, et al; PAC-Man study collaboration: Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): A randomised controlled trial. *Lancet* 2005; 366:472–477
294. Harvey S, Young D, Brampton W, et al: Pulmonary artery catheters for adult patients in intensive care. *Cochrane Database Syst Rev* 2006; CD003408
295. Sibbald WJ, Short AK, Warshawski FJ, et al: Thermal dye measurements of extravascular lung water in critically ill patients. Intravascular Starling forces and extravascular lung water in the adult respiratory distress syndrome. *Chest* 1985; 87:585–592
296. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al: Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30:2175–2182
297. Mitchell JP, Schuller D, Calandrino FS, et al: Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992; 145:990–998
298. Schuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, et al: Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991; 100:1068–1075
299. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network; Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, et al: Comparison of two fluid-management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564–2575
300. Perkins GD, McAuley DF, Thickett DR, et al: The beta-agonist lung injury trial (BALTI): A randomized placebo-controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2006; 173:281–287
301. Matthay MA, Brower RG, Carson S, et al: Randomized, placebo-controlled clinical trial of an aerolosolized -2 agonist for treatment of acute lung injury. *Am J Resp Crit Care Med* 2011; 184:561–568
302. Gao Smith F, Perkins GD, Gates S, et al; BALTI-2 study investigators: Effect of intravenous ß-2 agonist treatment on clinical outcomes in acute respiratory distress syndrome (BALTI-2): A multicentre, randomised controlled trial. *Lancet* 2012; 379:229–235
303. Marx WH, DeMaintenon NL, Mooney KF, et al: Cost reduction and outcome improvement in the intensive care unit. *J Trauma* 1999; 46:625–9; discussion 629
304. MacLaren R, Plamondon JM, Ramsay KB, et al: A prospective evaluation of empiric versus protocol-based sedation and analgesia. *Pharmacotherapy* 2000; 20:662–672
305. Brook AD, Ahrens TS, Schaiff R, et al: Effect of a nursing-implemented sedation protocol on the duration of mechanical ventilation. *Crit Care Med* 1999; 27:2609–2615
306. Shehabi Y, Bellomo R, Reade MC: Early intensive care sedation predicts long-term mortality in ventilated critically ill patients. *Am J Respir Crit Care Med* 2012; 186:724–731
307. Strøm T, Martinussen T, Toft P: A protocol of no sedation for critically ill patients receiving mechanical ventilation: A randomised trial. *Lancet* 2010; 375:475–480
308. Devlin JW, Boleski G, Mlynarek M, et al: Motor Activity Assessment Scale: A valid and reliable sedation scale for use with mechanically ventilated patients in an adult surgical intensive care unit. *Crit Care Med* 1999; 27:1271–1275
309. De Jonghe B, Cook D, Sharshar T, et al: Acquired neuromuscular disorders in critically ill patients: A systematic review. Groupe de Reflexion et d'Etude sur les Neuromyopathies En Reanimation. *Intensive Care Med* 1998; 24:1242–1250
310. Kollef MH, Levy NT, Ahrens TS, et al: The use of continuous i.v. sedation is associated with prolongation of mechanical ventilation. *Chest* 1998; 114:541–548
311. Mehta S, Burry L, Cook D, et al, SLEAP Investigators; Canadian Critical Care Trials Group: Daily sedation interruption in mechanically ventilated critically ill patients cared for with a sedation protocol: a randomized controlled trial. *JAMA* 2012; 308:1985–1992
312. Kress JP, Vinayak AG, Levitt J, et al: Daily sedative interruption in mechanically ventilated patients at risk for coronary artery disease. *Crit Care Med* 2007; 35:365–371
313. Schweickert WD, Pohlman MC, Pohlman AS, et al: Early physical and occupational therapy in mechanically ventilated, critically ill patients: A randomised controlled trial. *Lancet* 2009; 373:1874–1882

314. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ, et al: A national survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle relaxants. *Crit Care Med* 1992; 20:1341–1345
315. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H, et al; Task Force of the American College of Critical Care Medicine (ACCM) of the Society of Critical Care Medicine (SCCM), American Society of Health-System Pharmacists, American College of Chest Physicians: Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 2002; 30:142–156
316. Hansen-Flaschen JH, Brazinsky S, Basile C, et al: Use of sedating drugs and neuromuscular blocking agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory failure. A national survey. *JAMA* 1991; 266:2870–2875
317. Freebairn RC, Derrick J, Gomersall CD, et al: Oxygen delivery, oxygen consumption, and gastric intramucosal pH are not improved by a computer-controlled, closed-loop, vecuronium infusion in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 1997; 25:72–77
318. Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al; ACURASYS Study Investigators: Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 2010; 363:1107–1116
319. Forel JM, Roch A, Marin V, et al: Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 2006; 34:2749–2757
320. Shapiro BA, Warren J, Egol AB, et al: Practice parameters for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient: An executive summary. Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 1995; 23:1601–1605
321. Meyer KC, Prielipp RC, Grossman JE, et al: Prolonged weakness after infusion of atracurium in two intensive care unit patients. *Anesth Analg* 1994; 78:772–774
322. Lacomis D, Petrella JT, Giuliani MJ: Causes of neuromuscular weakness in the intensive care unit: A study of ninety-two patients. *Muscle Nerve* 1998; 21:610–617
323. Rudis MI, Sikora CA, Angus E, et al: A prospective, randomized, controlled evaluation of peripheral nerve stimulation versus standard clinical dosing of neuromuscular blocking agents in critically ill patients. *Crit Care Med* 1997; 25:575–583
324. Frankel H, Jeng J, Tilly E, et al: The impact of implementation of neuromuscular blockade monitoring standards in a surgical intensive care unit. *Am Surg* 1996; 62:503–506
325. Strange C, Vaughan L, Franklin C, et al: Comparison of train-of-four and best clinical assessment during continuous paralysis. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156:1556–1561
326. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, et al: Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001; 345:1359–1367
327. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al: Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 2006; 354:449–461
328. Arabi YM, Dabbagh OC, Tamim HM, et al: Intensive versus conventional insulin therapy: A randomized controlled trial in medical and surgical critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3190–3197
329. De La Rosa GDC, Hernando Donado J, Restrepo AH: Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: A randomised clinical trial. *Critical Care* 2008; 12:R120
330. Annane D, Cariou A, Maxime V, et al; COIITSS Study Investigators: Corticosteroid treatment and intensive insulin therapy for septic shock in adults: A randomized controlled trial. *JAMA* 2010; 303:341–348
331. The NICE-SUGAR Study Investigators: Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 360:1283–1297
332. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S, et al: A prospective randomised multi-centre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: The Glucontrol study. *Intensive Care Med* 2009; 35:1738–1748
333. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ: Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: A meta-analysis. *JAMA* 2008; 300:933–944
334. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM, et al: Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: A meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 2009; 180:821–827
335. Marik PE, Preiser JC: Toward understanding tight glycemic control in the ICU: A systematic review and metaanalysis. *Chest* 2010; 137:544–551
336. Friedrich JO, Chant C, Adhikari NK: Does intensive insulin therapy really reduce mortality in critically ill surgical patients? A reanalysis of meta-analytic data. *Crit Care* 2010; 14:324
337. Kansagara D, Fu R, Freeman M, et al: Intensive insulin therapy in hospitalized patients: A systematic review. *Ann Intern Med* 2011; 154:268–282
338. Peberdy MA, Callaway CW, Neumar RW, et al: Part 9: post-cardiac arrest care: 2010 American Heart Association Guidelines for Cardiopulmonary Resuscitation and Emergency Cardiovascular Care. *Circulation* 2010; 122(18 Suppl 3):S768–S786
339. Qaseem A, Humphrey LL, Chou R, et al; Clinical Guidelines Committee of the American College of Physicians: Use of intensive insulin therapy for the management of glycemic control in hospitalized patients: A clinical practice guideline from the American College of Physicians. *Ann Intern Med* 2011; 154:260–267
340. Moghissi ES, Korytkowski MT, DiNardo M, et al; American Association of Clinical Endocrinologists; American Diabetes Association: American Association of Clinical Endocrinologists and American Diabetes Association consensus statement on inpatient glycemic control. *Diabetes Care* 2009; 32:1119–1131
341. Jacobi J, Bircher N, Krinsley J, et al: Guidelines for the use of an insulin infusion for the management of hyperglycemia in critically ill patients. *Crit Care Med* 2012; 40:3251–3276
342. Kauffmann RM, Hayes RM, Jenkins JM, et al: Provision of balanced nutrition protects against hypoglycemia in the critically ill surgical patient. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2011; 35:686–694
343. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Variability of blood glucose concentration and short-term mortality in critically ill patients. *Anesthesiology* 2006; 105:244–252
344. Krinsley JS: Glycemic variability: A strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3008–3013
345. Mackenzie IM, Whitehouse T, Nightingale PG: The metrics of glycaemic control in critical care. *Intensive Care Med* 2011; 37:435–443
346. Egi M, Bellomo R, Stachowski E, et al: Blood glucose concentration and outcome of critical illness: The impact of diabetes. *Crit Care Med* 2008; 36:2249–2255
347. Krinsley JS: Glycemic variability and mortality in critically ill patients: The impact of diabetes. *J Diabetes Sci Technol* 2009; 3:1292–1301
348. Nichols JH: Bedside testing, glucose monitoring, and diabetes management. In: *Principles of Point of Care Testing.* Kost GJ (Ed). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins, 2002
349. Kanji S, Buffie J, Hutton B, et al: Reliability of point-of-care testing for glucose measurement in critically ill adults. *Crit Care Med* 2005; 33:2778–2785
350. Hoedemaekers CW, Klein Gunnewiek JM, Prinsen MA, et al: Accuracy of bedside glucose measurement from three glucometers in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:3062–3066
351. Khan AI, Vasquez Y, Gray J, et al: The variability of results between point-of-care testing glucose meters and the central laboratory analyzer. *Arch Pathol Lab Med* 2006; 130:1527–1532
352. Desachy A, Vuagnat AC, Ghazali AD, et al: Accuracy of bedside glucometry in critically ill patients: Influence of clinical characteristics and perfusion index. *Mayo Clin Proc* 2008; 83:400–405
353. Fekih Hassen M, Ayed S, Gharbi R, et al: Bedside capillary blood glucose measurements in critically ill patients: Influence of catecholamine therapy. *Diabetes Res Clin Pract* 2010; 87:87–91
354. Wilson M, Weinreb J, Hoo GW: Intensive insulin therapy in critical care: A review of 12 protocols. *Diabetes Care* 2007; 30:1005–1011
355. Newton CA, Smiley D, Bode BW, et al: A comparison study of continuous insulin infusion protocols in the medical intensive care unit: Computer-guided vs. standard column-based algorithms. *J Hosp Med* 2010; 5:432–437
356. Dortch MJ, Mowery NT, Ozdas A, et al: A computerized insulin infusion titration protocol improves glucose control with less hypoglycemia compared to a manual titration protocol in a trauma intensive care unit. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:18–27
357. Mauritz W, Sporn P, Schindler I, et al: [Acute renal failure in abdominal infection. Comparison of hemodialysis and continuous arteriovenous hemofiltration]. *Anasth Intensivther Notfallmed* 1986; 21:212–217

358. Bartlett RH, Mault JR, Dechert RE, et al: Continuous arteriovenous hemofiltration: Improved survival in surgical acute renal failure? *Surgery* 1986; 100:400–408
359. Kierdorf H: Continuous versus intermittent treatment: Clinical results in acute renal failure. *Contrib Nephrol* 1991; 93:1–12
360. Bellomo R, Mansfield D, Rumble S, et al: Acute renal failure in critical illness. Conventional dialysis versus acute continuous hemodiafiltration. *ASAIO J* 1992; 38:M654–M657
361. Bellomo R, Farmer M, Parkin G, et al: Severe acute renal failure: A comparison of acute continuous hemodiafiltration and conventional dialytic therapy. *Nephron* 1995; 71:59–64
362. Kruczynski K, Irvine-Bird K, Toffelmire EB, et al: A comparison of continuous arteriovenous hemofiltration and intermittent hemodialysis in acute renal failure patients in the intensive care unit. *ASAIO J* 1993; 39:M778–M781
363. van Bommel E, Bouvy ND, So KL, et al: Acute dialytic support for the critically ill: Intermittent hemodialysis versus continuous arteriovenous hemodiafiltration. *Am J Nephrol* 1995; 15:192–200
364. Guérin C, Girard R, Selli JM, et al: Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in intensive care units: Results from a multicenter prospective epidemiological survey. *Intensive Care Med* 2002; 28:1411–1418
365. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, et al: Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002; 28:29–37
366. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D: Acute renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002; 40:875–885
367. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, et al; Collaborative Group for Treatment of ARF in the ICU: A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001; 60:1154–1163
368. Gasparovic V, Filipovic-Grcic I, Merkler M, et al: Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD)–what is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003; 25:855–862
369. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, et al: A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004; 44:1000–1007
370. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, et al: Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005; 20:1630–1637
371. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, et al; Hemodiafe Study Group: Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: A multicentre randomised trial. *Lancet* 2006; 368:379–385
372. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, et al: Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: A prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001; 16:320–327
373. Misset B, Timsit JF, Chevret S, et al: A randomized cross-over comparison of the hemodynamic response to intermittent hemodialysis and continuous hemofiltration in ICU patients with acute renal failure. *Intensive Care Med* 1996; 22:742–746
374. Ronco C, Bellomo R, Homel P, et al: Effects of different doses in continuous veno-venous haemofiltration on outcomes of acute renal failure: A prospective randomised trial. *Lancet* 2000; 356:26–30
375. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, et al: Effects of early high-volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: A prospective, randomized trial. *Crit Care Med* 2002; 30:2205–2211
376. The VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network: Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008; 359:7–20
377. The RENAL Replacement Therapy Study Investigators: Intensity of continuous renal-replacement therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2009; 361:1627–1638
378. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, et al: Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990; 112:492–498
379. Mathieu D, Neviere R, Billard V, et al: Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: A prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991; 19:1352–1356
380. Cade JF: High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med* 1982; 10:448–450
381. Halkin H, Goldberg J, Modan M, et al: Reduction of mortality in general medical in-patients by low-dose heparin prophylaxis. *Ann Intern Med* 1982; 96:561–565
382. Pingleton SK, Bone RC, Pingleton WW, et al: Prevention of pulmonary emboli in a respiratory intensive care unit: Efficacy of low-dose heparin. *Chest* 1981; 79:647–650
383. Belch JJ, Lowe GD, Ward AG, et al: Prevention of deep vein thrombosis in medical patients by low-dose heparin. *Scott Med J* 1981; 26:115–117
384. Gärdlund B: Randomised, controlled trial of low-dose heparin for prevention of fatal pulmonary embolism in patients with infectious diseases. The Heparin Prophylaxis Study Group. *Lancet* 1996; 347:1357–1361
385. Samama MM, Cohen AT, Darmon JY, et al: A comparison of enoxaparin with placebo for the prevention of venous thromboembolism in acutely ill medical patients. Prophylaxis in Medical Patients with Enoxaparin Study Group. *N Engl J Med* 1999; 341:793–800
386. Dahan R, Houlbert D, Caulin C, et al: Prevention of deep vein thrombosis in elderly medical in-patients by a low molecular weight heparin: A randomized double-blind trial. *Haemostasis* 1986; 16:159–164
387. Hirsch DR, Ingenito EP, Goldhaber SZ: Prevalence of deep venous thrombosis among patients in medical intensive care. *JAMA* 1995; 274:335–337
388. Fraisse F, Holzapfel L, Couland JM, et al: Nadroparin in the prevention of deep vein thrombosis in acute decompensated COPD. The Association of Non-University Affiliated Intensive Care Specialist Physicians of France. *Am J Respir Crit Care Med* 2000; 161(4 Pt 1):1109–1114
389. Kupfer Y, Anwar J, Seneviratne C, et al: Prophylaxis with subcutaneous heparin significantly reduces the incidence of deep venous thrombophlebitis in the critically ill. Abstr. *Am J Crit Care Med* 1999; 159(Suppl):A519
390. Geerts W, Cook D, Selby R, et al: Venous thromboembolism and its prevention in critical care. *J Crit Care* 2002; 17:95–104
391. Attia J, Ray JG, Cook DJ, et al: Deep vein thrombosis and its prevention in critically ill adults. *Arch Intern Med* 2001; 161:1268–1279
392. PROTECT Investigators for the Canadian Critical Care Trials Group and the Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group, Cook D, Meade M, Guyatt G, et al: Dalteparin versus unfractionated heparin in critically ill patients. *New Engl J Med* 2011; 364:1305–1314
393. King CS, Holley AB, Jackson JL, et al: Twice vs three times daily heparin dosing for thromboembolism prophylaxis in the general medical population: A metaanalysis. *Chest* 2007; 131:507–516
394. Douketis J, Cook D, Meade M, et al; Canadian Critical Care Trials Group: Prophylaxis against deep vein thrombosis in critically ill patients with severe renal insufficiency with the low-molecular-weight heparin dalteparin: An assessment of safety and pharmacodynamics: The DIRECT study. *Arch Intern Med* 2008; 168:1805–1812
395. Vanek VW: Meta-analysis of effectiveness of intermittent pneumatic compression devices with a comparison of thigh-high to knee-high sleeves. *Am Surg* 1998; 64:1050–1058
396. Turpie AG, Hirsh J, Gent M, et al: Prevention of deep vein thrombosis in potential neurosurgical patients. A randomized trial comparing graduated compression stockings alone or graduated compression stockings plus intermittent pneumatic compression with control. *Arch Intern Med* 1989; 149:679–681
397. Agu O, Hamilton G, Baker D: Graduated compression stockings in the prevention of venous thromboembolism. *Br J Surg* 1999; 86:992–1004
398. Kakkos SK, Caprini JA, Geroulakos G, et al: Combined intermittent pneumatic leg compression and pharmacological prophylaxis for prevention of venous thromboembolism in high-risk patients. *Cochrane Database Syst Rev* 2008; 4: CD005258

399. German Hip Arthroplasty Trial Group (GHAT): Prevention of deep vein thrombosis with low molecular-weight heparin in patients undergoing total hip replacement: A randomized trial. *Arch Orthop Trauma Surg* 1992; 111:110–120
400. Colwell CW Jr, Spiro TE, Trowbridge AA, et al: Use of enoxaparin, a low-molecular-weight heparin, and unfractionated heparin for the prevention of deep venous thrombosis after elective hip replacement. A clinical trial comparing efficacy and safety. Enoxaparin Clinical Trial Group. *J Bone Joint Surg Am* 1994; 76:3–14
401. Geerts WH, Jay RM, Code KI, et al: A comparison of low-dose heparin with low-molecular-weight heparin as prophylaxis against venous thromboembolism after major trauma. *N Engl J Med* 1996; 335:701–707
402. Guyatt GH, Akl EA, Crowther M, et al: Executive summary: Antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 2012; 141(Suppl 2):7S–47S
403. Basso N, Bagarani M, Materia A, et al: Cimetidine and antacid prophylaxis of acute upper gastrointestinal bleeding in high risk patients. Controlled, randomized trial. *Am J Surg* 1981; 141:339–341
404. Bresalier RS, Grendell JH, Cello JP, et al: Sucralfate suspension versus titrated antacid for the prevention of acute stress-related gastrointestinal hemorrhage in critically ill patients. *Am J Med* 1987; 83(3B):110–116
405. Poleski MH, Spanier AH: Cimetidine versus antacids in the prevention of stress erosions in critically ill patients. *Am J Gastroenterol* 1986; 81:107–111
406. Stothert JC Jr, Simonowitz DA, Dellinger EP, et al: Randomized prospective evaluation of cimetidine and antacid control of gastric pH in the critically ill. *Ann Surg* 1980; 192:169–174
407. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, et al: Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1994; 330:377–381
408. Schuster DP, Rowley H, Feinstein S, et al: Prospective evaluation of the risk of upper gastrointestinal bleeding after admission to a medical intensive care unit. *Am J Med* 1984; 76:623–630
409. Kahn JM, Doctor JN, Rubenfeld GD: Stress ulcer prophylaxis in mechanically ventilated patients: Integrating evidence and judgment using a decision analysis. *Intensive Care Med* 2006; 32:1151–1158
410. Cook DJ, Reeve BK, Guyatt GH, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients. Resolving discordant meta-analyses. *JAMA* 1996; 275:308–314
411. Marik PE, Vasu T, Hirani A, et al: Stress ulcer prophylaxis in the new millennium: A systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:2222–2228
412. Howell MD, Novack V, Grgurich P, et al: Iatrogenic gastric acid suppression and the risk of nosocomial *Clostridium difficile* infection. *Arch Intern Med* 2010; 170:784–790
413. Leonard J, Marshall JK, Moayyedi P: Systematic review of the risk of enteric infection in patients taking acid suppression. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:2047–56; quiz 2057
414. Cook D, Guyatt G, Marshall J, et al: A comparison of sucralfate and ranitidine for the prevention of upper gastrointestinal bleeding in patients requiring mechanical ventilation. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1998; 338:791–797
415. Lin P, Chang C, Hsu P, et al: The efficacy and safety of proton pump inhibitors vs histamine-2 receptor antagonists for stress ulcer bleeding prophylaxis among critical care patients: A meta-analysis. *Crit Care Med* 2010; 38:1197–1205
416. Pongprasobchai S, Kridkratoke S, Nopmaneejumruslers C: Proton pump inhibitors for the prevention of stress-related mucosal disease in critically-ill patients: A meta-analysis. *J Med Assoc Thai* 2009; 92:632–637
417. Alhazzani W, Alshahrani M, Moayyedi P, et al: Stress ulcer prophylaxis in critically ill patients: Review of the evidence. *Pol Arch Med Wewn* 2012; 122:107–114
418. Moore EE, Jones TN: Benefits of immediate jejunostomy feeding after major abdominal trauma–A prospective, randomized study. *J Trauma* 1986; 26:874–881
419. Chiarelli A, Enzi G, Casadei A, et al: Very early nutrition supplementation in burned patients. *Am J Clin Nutr* 1990; 51:1035–1039
420. Eyer SD, Micon LT, Konstantinides FN, et al: Early enteral feeding does not attenuate metabolic response after blunt trauma. *J Trauma* 1993; 34:639–43; discussion 643
421. Chuntrasakul C, Siltharm S, Chinswangwatanakul V, et al: Early nutritional support in severe traumatic patients. *J Med Assoc Thai* 1996; 79:21–26
422. Singh G, Ram RP, Khanna SK: Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 1998; 187:142–146
423. Kompan L, Kremzar B, Gadzijev E, et al: Effects of early enteral nutrition on intestinal permeability and the development of multiple organ failure after multiple injury. *Intensive Care Med* 1999; 25:157–161
424. Minard G, Kudsk KA, Melton S, et al: Early versus delayed feeding with an immune-enhancing diet in patients with severe head injuries. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2000; 24:145–149
425. Pupelis G, Selga G, Austrums E, et al: Jejunal feeding, even when instituted late, improves outcomes in patients with severe pancreatitis and peritonitis. *Nutrition* 2001; 17:91–94
426. Kompan L, Vidmar G, Spindler-Vesel A, et al: Is early enteral nutrition a risk factor for gastric intolerance and pneumonia? *Clin Nutr* 2004; 23:527–532
427. Nguyen NQ, Fraser RJ, Bryant LK, et al: The impact of delaying enteral feeding on gastric emptying, plasma cholecystokinin, and peptide YY concentrations in critically ill patients. *Crit Care Med* 2008; 36:1469–1474
428. Marik PE, Zaloga GP: Early enteral nutrition in acutely ill patients: A systematic review. *Crit Care Med* 2001; 29:2264–2270
429. Heyland DK, Dhaliwal R, Drover JW, et al; Canadian Critical Care Clinical Practice Guidelines Committee: Canadian clinical practice guidelines for nutrition support in mechanically ventilated, critically ill adult patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2003; 27:355–373
430. Doig GS, Heighes PT, Simpson F, et al: Early enteral nutrition, provided within 24 h of injury or intensive care unit admission, significantly reduces mortality in critically ill patients: A meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 2009; 35:2018–2027
431. Taylor SJ, Fettes SB, Jewkes C, et al: Prospective, randomized, controlled trial to determine the effect of early enhanced enteral nutrition on clinical outcome in mechanically ventilated patients suffering head injury. *Crit Care Med* 1999; 27:2525–2531
432. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D, et al: Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: Results of a clinical trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2002; 26:174–181
433. Rice TW, Mogan S, Hays MA, et al: Randomized trial of initial trophic versus full-energy enteral nutrition in mechanically ventilated patients with acute respiratory failure. *Crit Care Med* 2011; 39:967–974
434. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network, Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al: Trophic vs full enteral feeding in patients with acute lung injury: The EDEN randomized trial. *JAMA* 2012; 137: 795–803
435. Arabi YM, Tamim HM, Dhar GS, et al: Permissive underfeeding and intensive insulin therapy in critically ill patients: A randomized controlled trial. *Am J Clin Nutr* 2011; 93:569–577
436. Cerra FB, McPherson JP, Konstantinides FN, et al: Enteral nutrition does not prevent multiple organ failure syndrome (MOFS) after sepsis. *Surgery* 1988; 104:727–733
437. Heyland DK, MacDonald S, Keefe L, et al: Total parenteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis. *JAMA* 1998; 280:2013–2019
438. Braunschweig CL, Levy P, Sheean PM, et al: Enteral compared with parenteral nutrition: A meta-analysis. *Am J Clin Nutr* 2001; 74:534–542
439. Gramlich L, Kichian K, Pinilla J, et al: Does enteral nutrition compared to parenteral nutrition result in better outcomes in critically ill adult patients? A systematic review of the literature. *Nutrition* 2004; 20:843–848
440. Dhaliwal R, Jurewitsch B, Harrietha D, et al: Combination enteral and parenteral nutrition in critically ill patients: Harmful or beneficial? A systematic review of the evidence. *Intensive Care Med* 2004; 30:1666–1671
441. Peter JV, Moran JL, Phillips-Hughes J: A metaanalysis of treatment outcomes of early enteral versus early parenteral nutrition in hospitalized patients. *Crit Care Med* 2005; 33:213–220; discussion 260

442. Simpson F, Doig GS: Parenteral vs. enteral nutrition in the critically ill patient: A meta-analysis of trials using the intention to treat principle. *Intensive Care Med* 2005; 31:12–23
443. Koretz RL, Avenell A, Lipman TO, et al: Does enteral nutrition affect clinical outcome? A systematic review of the randomized trials. *Am J Gastroenterol* 2007; 102:412–429; quiz 468
444. Casaer MP, Mesotten D, Hermans G, et al: Early versus late parenteral nutrition in critically ill adults. *N Engl J Med* 2011; 365:506–517
445. Beale RJ, Bryg DJ, Bihari DJ: Immunonutrition in the critically ill: A systematic review of clinical outcome. *Crit Care Med* 1999; 27:2799–2805
446. Heyland DK, Novak F, Drover JW, et al: Should immunonutrition become routine in critically ill patients? A systematic review of the evidence. *JAMA* 2001; 286:944–953
447. Montejo JC, Zarazaga A, López-Martínez J, et al; Spanish Society of Intensive Care Medicine and Coronary Units: Immunonutrition in the intensive care unit. A systematic review and consensus statement. *Clin Nutr* 2003; 22:221–233
448. Marik PE, Zaloga GP: Immunonutrition in critically ill patients: A systematic review and analysis of the literature. *Intensive Care Med* 2008; 34:1980–1990
449. Kieft H, Roos AN, van Drunen JD, et al: Clinical outcome of immunonutrition in a heterogeneous intensive care population. *Intensive Care Med* 2005; 31:524–532
450. Tugrul S, Ozcan PE, Akinci IO, et al: [The effects of immunonutrition on the development of nosocomial infections and on clinical outcome in critically ill patients]. *Ulus Travma Acil Cerrahi Derg* 2004; 10:89–96
451. Radrizzani D, Bertolini G, Facchini R, et al: Early enteral immunonutrition vs. parenteral nutrition in critically ill patients without severe sepsis: A randomized clinical trial. *Intensive Care Med* 2006; 32:1191–1198
452. Bertolini G, Iapichino G, Radrizzani D, et al: Early enteral immunonutrition in patients with severe sepsis: Results of an interim analysis of a randomized multicentre clinical trial. *Intensive Care Med* 2003; 29:834–840
453. Suchner U, Kuhn KS, Fürst P: The scientific basis of immunonutrition. *Proc Nutr Soc* 2000; 59:553–563
454. Santora R, Kozar RA: Molecular mechanisms of pharmaconutrients. *J Surg Res* 2010; 161:288–294
455. Bower RH, Cerra FB, Bershadsky B, et al: Early enteral administration of a formula (Impact) supplemented with arginine, nucleotides, and fish oil in intensive care unit patients: Results of a multicenter, prospective, randomized, clinical trial. *Crit Care Med* 1995; 23:436–449
456. Galbán C, Montejo JC, Mesejo A, et al: An immune-enhancing enteral diet reduces mortality rate and episodes of bacteremia in septic intensive care unit patients. *Crit Care Med* 2000; 28:643–648
457. Caparrós T, Lopez J, Grau T: Early enteral nutrition in critically ill patients with a high-protein diet enriched with arginine, fiber, and antioxidants compared with a standard high-protein diet. The effect on nosocomial infections and outcome. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:299–308; discussion 308
458. Preiser JC, Berré PJ, Van Gossum A, et al: Metabolic effects of arginine addition to the enteral feeding of critically ill patients. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2001; 25:182–187
459. Novak F, Heyland DK, Avenell A, et al: Glutamine supplementation in serious illness: A systematic review of the evidence. *Crit Care Med* 2002; 30:2022–2029
460. Avenell A: Glutamine in critical care: Current evidence from systematic reviews. *Proc Nutr Soc* 2006; 65:236–241
461. Jiang H, Chen W, Hu W, et al: [The impact of glutamine-enhanced enteral nutrition on clinical outcome of patients with critical illness: A systematic review of randomized controlled trials]. *Zhonghua Shao Shang Za Zhi* 2009; 25:325–330
462. Avenell A: Hot topics in parenteral nutrition. Current evidence and ongoing trials on the use of glutamine in critically-ill patients and patients undergoing surgery. *Proc Nutr Soc* 2009; 68:261–268
463. Tian H, Wang KF, Wu TJ: [Effect of total parenteral nutrition with supplementation of glutamine on the plasma diamine oxidase activity and D-lactate content in patients with multiple organ dysfunction syndrome]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006; 18:616–618
464. Cai GL, Yan J, Yu YH, et al: [Influence of glutamine and growth hormone intensified nutrition support on immunomodulation in critically ill elderly patients]. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2006; 18:595–598
465. Grau T, Bonet A, Miñambres E, et al; Metabolism, Nutrition Working Group, SEMICYUC, Spain: The effect of L-alanyl-L-glutamine dipeptide supplemented total parenteral nutrition on infectious morbidity and insulin sensitivity in critically ill patients. *Crit Care Med* 2011; 39:1263–1268
466. Wernerman J, Kirketeig T, Andersson B, et al; Scandinavian Critical Care Trials Group: Scandinavian glutamine trial: A pragmatic multicentre randomised clinical trial of intensive care unit patients. *Acta Anaesthesiol Scand* 2011; 55:812–818
467. Fuentes-Orozco C, Anaya-Prado R, González-Ojeda A, et al: L-alanyl-L-glutamine-supplemented parenteral nutrition improves infectious morbidity in secondary peritonitis. *Clin Nutr* 2004; 23:13–21
468. Beale RJ, Sherry T, Lei K, et al: Early enteral supplementation with key pharmaconutrients improves Sequential Organ Failure Assessment score in critically ill patients with sepsis: Outcome of a randomized, controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 2008; 36:131–144
469. Trial of glutamine and antioxidant supplementation in critically ill patients (REDOXS). http://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT00133978?term=NCT00133978&rank=1
470. Pontes-Arruda A, Demichele S, Seth A, et al: The use of an inflammation-modulating diet in patients with acute lung injury or acute respiratory distress syndrome: A meta-analysis of outcome data. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2008; 32:596–605
471. Pontes-Arruda A, Aragão AM, Albuquerque JD: Effects of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in mechanically ventilated patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2006; 34:2325–2333
472. Gadek JE, DeMichele SJ, Karlstad MD, et al: Effect of enteral feeding with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid, and antioxidants in patients with acute respiratory distress syndrome. Enteral Nutrition in ARDS Study Group. *Crit Care Med* 1999; 27:1409–1420
473. Singer P, Theilla M, Fisher H, et al: Benefit of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid and gamma-linolenic acid in ventilated patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2006; 34:1033–1038
474. Pontes-Arruda A, Martins LF, de Lima SM, et al; Investigating Nutritional Therapy with EPA, GLA and Antioxidants Role in Sepsis Treatment (INTERSEPT) Study Group: Enteral nutrition with eicosapentaenoic acid, ?-linolenic acid and antioxidants in the early treatment of sepsis: Results from a multicenter, prospective, randomized, double-blinded, controlled study: The INTERSEPT study. *Crit Care* 2011; 15:R144
475. Rice TW, Wheeler AP, Thompson BT, et al; NIH NHLBI Acute Respiratory Distress Syndrome Network of Investigators; NHLBI ARDS Clinical Trials Network: Enteral omega-3 fatty acid, gamma-linolenic acid, and antioxidant supplementation in acute lung injury. *JAMA* 2011; 306:1574–1581
476. Stapleton RD, Martin TR, Weiss NS, et al: A phase II randomized placebo-controlled trial of omega-3 fatty acids for the treatment of acute lung injury. *Crit Care Med* 2011; 39:1655–1662
477. Grau-Carmona T, Morán-García V, García-de-Lorenzo A, et al: Effect of an enteral diet enriched with eicosapentaenoic acid, gamma-linolenic acid and anti-oxidants on the outcome of mechanically ventilated, critically ill, septic patients. *Clin Nutr* 2011; 30:578–584
478. Friesecke S, Lotze C, Köhler J, et al: Fish oil supplementation in the parenteral nutrition of critically ill medical patients: A randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 2008; 34:1411–1420
479. Barbosa VM, Miles EA, Calhau C, et al: Effects of a fish oil containing lipid emulsion on plasma phospholipid fatty acids, inflammatory markers, and clinical outcomes in septic patients: A randomized, controlled clinical trial. *Crit Care* 2010; 14:R5
480. Gupta A, Govil D, Bhatnagar S, et al: Efficacy and safety of parenteral omega 3 fatty acids in ventilated patients with acute lung injury. *Indian J Crit Care Med* 2011; 15:108–113
481. Thompson BT, Cox PN, Antonelli M, et al; American Thoracic Society; European Respiratory Society; European Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Sociètède Rèanimation de Langue Française: *Challenges in end-of-life care in the ICU: statement of the 5th International Consensus Conference in Critical Care:* Brussels, Belgium, April 2003: executive summary. *Crit Care Med* 2004; 32:1781–1784

482. Sprung CL, Cohen SL, Sjokvist P, et al; Ethicus Study Group: End-of-life practices in European intensive care units: The Ethicus Study. *JAMA* 2003; 290:790–797
483. White DB, Engelberg RA, Wenrich MD, et al: The language of prognostication in intensive care units. *Med Decis Making* 2010; 30:76–83
484. Nelson JE, Bassett R, Boss RD, et al; Improve Palliative Care in the Intensive Care Unit Project: Models for structuring a clinical initiative to enhance palliative care in the intensive care unit: A report from the IPAL-ICU Project (Improving Palliative Care in the ICU). *Crit Care Med* 2010; 38:1765–1772
485. Evans LR, Boyd EA, Malvar G, et al: Surrogate decision-makers' perspectives on discussing prognosis in the face of uncertainty. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 179:48–53
486. Lee Char SJ, Evans LR, Malvar GL, et al: A randomized trial of two methods to disclose prognosis to surrogate decision makers in intensive care units. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:905–909
487. Azoulay E, Metnitz B, Sprung CL, et al; SAPS 3 investigators: End-of-life practices in 282 intensive care units: Data from the SAPS 3 database. *Intensive Care Med* 2009; 35:623–630
488. Azoulay E, Timsit JF, Sprung CL, et al; Conflicus Study Investigators and for the Ethics Section of the European Society of Intensive Care Medicine: Prevalence and factors of intensive care unit conflicts: The conflicus study. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:853–860
489. Bertolini G, Boffelli S, Malacarne P, et al: End-of-life decision-making and quality of ICU performance: An observational study in 84 Italian units. *Intensive Care Med* 2010; 36:1495–1504
490. Detering KM, Hancock AD, Reade MC, et al: The impact of advance care planning on end of life care in elderly patients: Randomised controlled trial. *BMJ* 2010; 340:c1345
491. Machare Delgado E, Callahan A, Paganelli G, et al: Multidisciplinary family meetings in the ICU facilitate end-of-life decision making. *Am J Hosp Palliat Care* 2009; 26:295–302
492. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B, et al: A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med* 2007; 356:469–478
493. Norton SA, Hogan LA, Holloway RG, et al: Proactive palliative care in the medical intensive care unit: Effects on length of stay for selected high-risk patients. *Crit Care Med* 2007; 35:1530–1535
494. Scheunemann LP, McDevitt M, Carson SS, et al: Randomized, controlled trials of interventions to improve communication in intensive care: A systematic review. *Chest* 2011; 139:543–554
495. Davidson JE, Powers K, Hedayat KM, et al; American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005, Society of Critical Care Medicine: Clinical practice guidelines for support of the family in the patient-centered intensive care unit: American College of Critical Care Medicine Task Force 2004-2005. *Crit Care Med* 2007; 35:605–622
496. Curtis JR, Treece PD, Nielsen EL, et al: Integrating palliative and critical care: Evaluation of a quality-improvement intervention. *Am J Respir Crit Care Med* 2008; 178:269–275
497. Odetola FO, Gebremariam A, Freed GL: Patient and hospital correlates of clinical outcomes and resource utilization in severe pediatric sepsis. *Pediatrics* 2007; 119:487–494
498. Typpo KV, Petersen NJ, Hallman DM, et al: Day 1 multiple organ dysfunction syndrome is associated with poor functional outcome and mortality in the pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:562–570
499. Kissoon N, Carcillo JA, Espinosa V, et al; Global Sepsis Initiative Vanguard Center Contributors: World Federation of Pediatric Intensive Care and Critical Care Societies: Global Sepsis Initiative. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:494–503
500. Goldstein B, Giroir B, Randolph A; International Consensus Conference on Pediatric Sepsis: International pediatric sepsis consensus conference: Definitions for sepsis and organ dysfunction in pediatrics. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:2–8
501. Kuch BA, Carcillo JA, Han YY, et al: Definitions of pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:501; author reply 501
502. Cam BV, Tuan DT, Fonsmark L, et al: Randomized comparison of oxygen mask treatment vs. nasal continuous positive airway pressure in dengue shock syndrome with acute respiratory failure. *J Trop Pediatr* 2002; 48:335–339
503. Duke T, Mgone J, Frank D: Hypoxaemia in children with severe pneumonia in Papua New Guinea. *Int J Tuberc Lung Dis* 2001; 5:511–519
504. Pollard AJ, Britto J, Nadel S, et al: Emergency management of meningococcal disease. *Arch Dis Child* 1999; 80:290–296
505. den Brinker M, Joosten KF, Liem O, et al: Adrenal insufficiency in meningococcal sepsis: Bioavailable cortisol levels and impact of interleukin-6 levels and intubation with etomidate on adrenal function and mortality. *J Clin Endocrinol Metab* 2005; 90:5110–5117
506. Han YY, Carcillo JA, Dragotta MA, et al: Early reversal of pediatric-neonatal septic shock by community physicians is associated with improved outcome. *Pediatrics* 2003; 112:793–799
507. Carcillo JA, Kuch BA, Han YY, et al: Mortality and functional morbidity after use of PALS/APLS by community physicians. *Pediatrics* 2009; 124:500–508
508. Oliveira CF, Nogueira de Sá FR, Oliveira DS, et al: Time- and fluid-sensitive resuscitation for hemodynamic support of children in septic shock: Barriers to the implementation of the American College of Critical Care Medicine/Pediatric Advanced Life Support Guidelines in a pediatric intensive care unit in a developing world. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:810–815
509. Raimer PL, Han YY, Weber MS, et al: A normal capillary refill time of = 2 seconds is associated with superior vena cava oxygen saturations of = 70%. *J Pediatr* 2011; 158:968–972
510. Brierley J, Carcillo JA, Choong K, et al: Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal septic shock: 2007 update from the American College of Critical Care Medicine. *Crit Care Med* 2009; 37:666–688
511. de Oliveira CF, de Oliveira DS, Gottschald AF, et al: ACCM/PALS haemodynamic support guidelines for paediatric septic shock: An outcomes comparison with and without monitoring central venous oxygen saturation. *Intensive Care Med* 2008; 34:1065–1075
512. Inwald DP, Tasker RC, Peters MJ, et al; Paediatric Intensive Care Society Study Group (PICS-SG): Emergency management of children with severe sepsis in the United Kingdom: The results of the Paediatric Intensive Care Society sepsis audit. *Arch Dis Child* 2009; 94:348–353
513. Malbrain ML, De laet I, Cheatham M: Consensus conference definitions and recommendations on intra-abdominal hypertension (IAH) and the abdominal compartment syndrome (ACS)–the long road to the final publications, how did we get there? *Acta Clin Belg Suppl* 2007; Suppl:44–59
514. Cheatham ML, Malbrain ML, Kirkpatrick A, et al: Results from the International Conference of Experts on Intra-abdominal Hypertension and Abdominal Compartment Syndrome. II. Recommendations. *Intensive Care Med* 2007; 33:951–962
515. Pearson EG, Rollins MD, Vogler SA, et al: Decompressive laparotomy for abdominal compartment syndrome in children: Before it is too late. *J Pediatr Surg* 2010; 45:1324–1329
516. Amado VM, Vilela GP, Queiroz A Jr, et al: Effect of a quality improvement intervention to decrease delays in antibiotic delivery in pediatric febrile neutropenia: A pilot study. *J Crit Care* 2011; 26:103.e9–103.12
517. Cordery RJ, Roberts CH, Cooper SJ, et al: Evaluation of risk factors for the acquisition of bloodstream infections with extended-spectrum beta-lactamase-producing Escherichia coli and Klebsiella species in the intensive care unit; antibiotic management and clinical outcome. *J Hosp Infect* 2008; 68:108–115
518. Ardura MI, Mejías A, Katz KS, et al: Daptomycin therapy for invasive Gram-positive bacterial infections in children. *Pediatr Infect Dis J* 2007; 26:1128–1132
519. Corey AL, Snyder S: Antibiotics in 30 minutes or less for febrile neutropenic patients: A quality control measure in a new hospital. *J Pediatr Oncol Nurs* 2008; 25:208–212
520. Russell NE, Pachorek RE: Clindamycin in the treatment of streptococcal and staphylococcal toxic shock syndromes. *Ann Pharmacother* 2000; 34:936–939
521. Nathwani D, Morgan M, Masterton RG, et al; British Society for Antimicrobial Chemotherapy Working Party on Community-onset MRSA Infections: Guidelines for UK practice for the diagnosis and management of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections presenting in the community. *J Antimicrob Chemother* 2008; 61:976–994

522. Gemmell CG, Edwards DI, Fraise AP, et al; Joint Working Party of the British Society for Joint Working Party of the British Society for Antimicrobial Chemotherapy, Hospital Infection Society and Infection Control Nurses Association: Guidelines for the prophylaxis and treatment of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) infections in the UK. *J Antimicrob Chemother* 2006; 57:589–608
523. Cawley MJ, Briggs M, Haith LR Jr, et al: Intravenous immunoglobulin as adjunctive treatment for streptococcal toxic shock syndrome associated with necrotizing fasciitis: Case report and review. *Pharmacotherapy* 1999; 19:1094–1098
524. Rodríguez-Nuñez A, Dosil-Gallardo S, Jordan I; ad hoc Streptococcal Toxic Shock Syndrome collaborative group of Spanish Society of Pediatric Intensive Care: Clinical characteristics of children with group A streptococcal toxic shock syndrome admitted to pediatric intensive care units. *Eur J Pediatr* 2011; 170:639–644
525. Paganini HR, Della Latta P, Soto A, et al: [Community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia: 17 years of experience in Argentine children]. *Arch Argent Pediatr* 2010; 108:311–317
526. Tilanus AM, de Geus HR, Rijnders BJ, et al: Severe group A streptococcal toxic shock syndrome presenting as primary peritonitis: A case report and brief review of the literature. *Int J Infect Dis* 2010; 14 Suppl 3:e208–e212
527. Newland JG, Kearns GL: Treatment strategies for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infections in pediatrics. *Paediatr Drugs* 2008; 10:367–378
528. Barie PS, Williams MD, McCollam JS, et al; PROWESS Surgical Evaluation Committee: Benefit/risk profile of drotrecogin alfa (activated) in surgical patients with severe sepsis. *Am J Surg* 2004; 188:212–220
529. Barie PS, Hydo LJ, Shou J, et al: Efficacy and safety of drotrecogin alfa (activated) for the therapy of surgical patients with severe sepsis. *Surg Infect (Larchmt)* 2006; 7 Suppl 2:S77–S80
530. Marshall JC, Maier RV, Jimenez M, et al: Source control in the management of severe sepsis and septic shock: An evidence-based review. *Crit Care Med* 2004; 32(11 Suppl):S513–S526
531. Penington AJ, Craft RO, Tilkorn DJ: Plastic surgery management of soft tissue loss in meningococcal septicemia: Experience of the Melbourne Royal Children's Hospital. *Ann Plast Surg* 2007; 58:308–314
532. Wheeler JS, Anderson BJ, De Chalain TM: Surgical interventions in children with meningococcal purpura fulminans–A review of 117 procedures in 21 children. *J Pediatr Surg* 2003; 38:597–603
533. Jackson MA, Colombo J, Boldrey A: Streptococcal fasciitis with toxic shock syndrome in the pediatric patient. *Orthop Nurs* 2003; 22:4–8
534. Xiao-Wu W, Herndon DN, Spies M, et al: Effects of delayed wound excision and grafting in severely burned children. *Arch Surg* 2002; 137:1049–1054
535. Haecker FM, Berger D, Schumacher U, et al: Peritonitis in childhood: Aspects of pathogenesis and therapy. *Pediatr Surg Int* 2000; 16:182–188
536. Gwynne-Jones DP, Stott NS: Community-acquired methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*: A cause of musculoskeletal sepsis in children. *J Pediatr Orthop* 1999; 19:413–416
537. Wu MH, Tseng YL, Lin MY, et al: Surgical treatment of pediatric lung abscess. *Pediatr Surg Int* 1997; 12:293–295
538. Murphy JJ, Granger R, Blair GK, et al: Necrotizing fasciitis in childhood. *J Pediatr Surg* 1995; 30:1131–1134
539. Jaber MR, Olafsson S, Fung WL, et al: Clinical review of the management of fulminant *Clostridium difficile* infection. *Am J Gastroenterol* 2008; 103:3195–3203; quiz 3204
540. Ananthakrishnan AN: *Clostridium difficile* infection: Epidemiology, risk factors and management. *Nat Rev Gastroenterol Hepatol* 2011; 8:17–26
541. Olivas AD, Umanskiy K, Zuckerbraun B, et al: Avoiding colectomy during surgical management of fulminant *Clostridium difficile* colitis. *Surg Infect (Larchmt)* 2010; 11:299–305
542. Ngo NT, Cao XT, Kneen R, et al: Acute management of dengue shock syndrome: A randomized double-blind comparison of 4 intravenous fluid regimens in the first hour. *Clin Infect Dis* 2001; 32:204–213
543. Willis BA, Dung NM, Loan HT, et al: Comparison of three fluid solutions for resuscitation in dengue shock syndrome. *N Engl J Med* 2005; 353:877–889
544. Dung NM, Day NP, Tam DT, et al: Fluid replacement in dengue shock syndrome: A randomized, double-blind comparison of four intravenous-fluid regimens. *Clin Infect Dis* 1999; 29:787–794
545. Booy R, Habibi P, Nadel S, et al; Meningococcal Research Group: Reduction in case fatality rate from meningococcal disease associated with improved healthcare delivery. *Arch Dis Child* 2001; 85:386–390
546. Maat M, Buysse CM, Emonts M, et al: Improved survival of children with sepsis and purpura: Effects of age, gender, and era. *Crit Care* 2007; 11:R112
547. Cruz AT, Perry AM, Williams EA, et al: Implementation of goal-directed therapy for children with suspected sepsis in the emergency department. *Pediatrics* 2011; 127:e758–e766
548. Kanter RK, Zimmerman JJ, Strauss RH, et al: Pediatric emergency intravenous access. Evaluation of a protocol. *Am J Dis Child* 1986; 140:132–134
549. Carcillo JA, Davis AL, Zaritsky A: Role of early fluid resuscitation in pediatric septic shock. *JAMA* 1991; 266:1242–1245
550. Ranjit S, Kissoon N, Jayakumar I: Aggressive management of dengue shock syndrome may decrease mortality rate: a suggested protocol. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:412–419
551. Akech S, Ledermann H, Maitland K: Choice of fluids for resuscitation in children with severe infection and shock: systematic review. *BMJ* 2010; 341:c4416
552. Santhanam I, Sangareddi S, Venkataraman S, et al: A prospective randomized controlled study of two fluid regimens in the initial management of septic shock in the emergency department. *Pediatr Emerg Care* 2008; 24:647–655
553. Ninis N, Phillips C, Bailey L, et al: The role of healthcare delivery in the outcome of meningococcal disease in children: case-control study of fatal and non-fatal cases. *BMJ* 2005; 330:1475
554. Thompson MJ, Ninis N, Perera R, et al: Clinical recognition of meningococcal disease in children and adolescents. *Lancet* 2006; 367:397–403
555. Ceneviva G, Paschall JA, Maffei F, et al: Hemodynamic support in fluid-refractory pediatric septic shock. *Pediatrics* 1998; 102:e19
556. Choong K, Bohn D, Fraser DD, et al: Vasopressin in pediatric vasodilatory shock: a multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2009; 180:632–639
557. Yildizdas D, Yapicioglu H, Celik U, et al: Terlipressin as a rescue therapy for catecholamine-resistant septic shock in children. *Intensive Care Med* 2008; 34:511–517
558. Rodríguez-Núñez A, López-Herce J, Gil-Antón J, et al: Rescue treatment with terlipressin in children with refractory septic shock: a clinical study. *Crit Care* 2006; 10:R20
559. Rodríguez-Núñez A, Oulego-Erroz I, Gil-Antón J, et al: Continuous terlipressin infusion as rescue treatment in a case series of children with refractory septic shock. *Ann Pharmacother* 2010; 44:1545–1553
560. Keeley SR, Bohn DJ: The use of inotropic and afterload-reducing agents in neonates. *Clin Perinatol* 1988; 15:467–489
561. Barton P, Garcia J, Kouatli A, et al: Hemodynamic effects of i.v. milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. A prospective, double-blinded, randomized, placebo-controlled, interventional study. *Chest* 1996; 109:1302–1312
562. Lindsay CA, Barton P, Lawless S, et al: Pharmacokinetics and pharmacodynamics of milrinone lactate in pediatric patients with septic shock. *J Pediatr* 1998; 132:329–334
563. Irazuzta JE, Pretzlaff RK, Rowin ME: Amrinone in pediatric refractory septic shock: An open-label pharmacodynamic study. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:24–28
564. Powell KR, Sugarman LI, Eskenazi AE, et al: Normalization of plasma arginine vasopressin concentrations when children with meningitis are given maintenance plus replacement fluid therapy. *J Pediatr* 1990; 117:515–522
565. Ringe HI, Varnholt V, Gaedicke G: Cardiac rescue with enoximone in volume and catecholamine refractory septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2003; 4:471–475
566. Morelli A, Donati A, Ertmer C, et al: Levosimendan for resuscitating the microcirculation in patients with septic shock: a randomized controlled study. *Crit Care* 2010; 14:R232

567. Namachivayam P, Crossland DS, Butt WW, et al: Early experience with Levosimendan in children with ventricular dysfunction. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:445–448
568. Magliola R, Moreno G, Vassallo JC, et al: [Levosimendan, a new inotropic drug: experience in children with acute heart failure]. *Arch Argent Pediatr* 2009; 107:139–145
569. Harris E, Schulzke SM, Patole SK: Pentoxifylline in preterm neonates: a systematic review. *Paediatr Drugs* 2010; 12:301–311
570. Meyer DM, Jessen ME: Results of extracorporeal membrane oxygenation in children with sepsis. The Extracorporeal Life Support Organization. *Ann Thorac Surg* 1997; 63:756–761
571. Goldman AP, Kerr SJ, Butt W, et al: Extracorporeal support for intractable cardiorespiratory failure due to meningococcal disease. *Lancet* 1997; 349:466–469
572. Skinner SC, Iocono JA, Ballard HO, et al: Improved survival in veno-venous vs venoarterial extracorporeal membrane oxygenation for pediatric noncardiac sepsis patients: a study of the Extracorporeal Life Support Organization registry. *J Pediatr Surg* 2012; 47:63–67
573. Domico MB, Ridout DA, Bronicki R, et al: The impact of mechanical ventilation time before initiation of extracorporeal life support on survival in pediatric respiratory failure: a review of the Extracorporeal Life Support Registry. *Pediatr Crit Care Med* 2012; 13:16–21
574. Bartlett RH: Extracorporeal support for septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2007; 8:498–499
575. MacLaren G, Butt W, Best D, et al: Central extracorporeal membrane oxygenation for refractory pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:133–136
576. Flagg A, Danziger-Isakov L, Foster C, et al: Novel 2009 H1N1 influenza virus infection requiring extracorporeal membrane oxygenation in a pediatric heart transplant recipient. *J Heart Lung Transplant* 2010; 29:582–584
577. Kumar A, Zarychanski R, Pinto R, et al; Canadian Critical Care Trials Group H1N1 Collaborative: Critically ill patients with 2009 influenza A(H1N1) infection in Canada. *JAMA* 2009; 302:1872–1879
578. Pizarro CF, Troster EJ, Damiani D, et al: Absolute and relative adrenal insufficiency in children with septic shock. *Crit Care Med* 2005; 33:855–859
579. Riordan FA, Thomson AP, Ratcliffe JM, et al: Admission cortisol and adrenocorticotrophic hormone levels in children with meningococcal disease: Evidence of adrenal insufficiency? *Crit Care Med* 1999; 27:2257–2261
580. De Kleijn ED, Joosten KF, Van Rijn B, et al: Low serum cortisol in combination with high adrenocorticotrophic hormone concentrations are associated with poor outcome in children with severe meningococcal disease. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:330–336
581. Markovitz BP, Goodman DM, Watson RS, et al: A retrospective cohort study of prognostic factors associated with outcome in pediatric severe sepsis: What is the role of steroids? *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:270–274
582. Pizarro CF, Troster EJ: Adrenal function in sepsis and septic shock. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl):S155–S162
583. Zimmerman JJ, Williams MD: Adjunctive corticosteroid therapy in pediatric severe sepsis: Observations from the RESOLVE study. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:2–8
584. Lacroix J, Hébert PC, Hutchison JS, et al; TRIPICU Investigators; Canadian Critical Care Trials Group; Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators Network: Transfusion strategies for patients in pediatric intensive care units. *N Engl J Med* 2007; 356:1609–1619
585. Karam O, Tucci M, Ducruet T, et al; Canadian Critical Care Trials Group; PALISI Network: Red blood cell transfusion thresholds in pediatric patients with sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2011; 12:512–518
586. Church GD, Matthay MA, Liu K, et al: Blood product transfusions and clinical outcomes in pediatric patients with acute lung injury. *Pediatr Crit Care Med* 2009; 10:297–302
587. López-Herce Cid J, Bustinza Arriortúa A, Alcaraz Romero A, et al: [Treatment of septic shock with continuous plasmafiltration and hemodiafiltration]. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59:491–496
588. Stegmayr BG, Banga R, Berggren L, et al: Plasma exchange as rescue therapy in multiple organ failure including acute renal failure. *Crit Care Med* 2003; 31:1730–1736
589. El-Nawawy A, Abbassy AA, El-Bordiny M, et al: Evaluation of early detection and management of disseminated intravascular coagulation among Alexandria University pediatric intensive care patients. *J Trop Pediatr* 2004; 50:339–347
590. Campanelli A, Kaya G, Ozsahin AH, et al: Purpura fulminans in a child as a complication of chickenpox infection. *Dermatology (Basel)* 2004; 208:262–264
591. Muntean W: Fresh frozen plasma in the pediatric age group and in congenital coagulation factor deficiency. *Thromb Res* 2002; 107 Suppl 1:S29–S32
592. Sánchez Miralles A, Reig Sáenz R, Marco Vera P, et al: [Abnormalities in coagulation and fibrinolysis in septic shock with purpura]. *An Esp Pediatr* 2002; 56:99–103
593. Hazelzet JA, Risseeuw-Appel IM, Kornelisse RF, et al: Age-related differences in outcome and severity of DIC in children with septic shock and purpura. *Thromb Haemost* 1996; 76:932–938
594. Churchwell KB, McManus ML, Kent P, et al: Intensive blood and plasma exchange for treatment of coagulopathy in meningococcemia. *J Clin Apher* 1995; 10:171–177
595. Ala FA, Greaves M, Jones J, et al: Guidelines for the use of fresh frozen plasma. British Committee for Standards in Haematology, Working Party of the Blood Transfusion Task Force. *Curr Vasc Pharmacol* 2009; 7:110–119
596. Meyer B, Hellstern P: Recommendations for the use of therapeutic plasma. *Semin Nephrol* 2008; 28:447–456
597. Fortenberry JD: Pediatric critical care management of septic shock prior to acute kidney injury and renal replacement therapy. *Semin Nephrol* 2008; 28:447–456
598. O'Shaughnessy DF, Atterbury C, Bolton Maggs P, et al; British Committee for Standards in Haematology, Blood Transfusion Task Force. Practical guidelines for the clinical use of plasma. *Thromb Res* 2002; 107(Suppl 1):S53–S57
599. Muntean W, Schramm W, Seifried E, Solheim BG: Guideline for the use of fresh-frozen plasma. Medical Directors Advisory Committee, National Blood Transfusion Council. *S Afr Med J* 1998; 88:1344–1347
600. Nguyen TC, Han YY: Plasma exchange therapy for thrombotic microangiopathies. *Organogenesis* 2011; 7:28–31
601. van Deuren M, Brandtzaeg P, van der Meer JW: Update on meningococcal disease with emphasis on pathogenesis and clinical management. *Clin Microbiol Rev* 2000; 13:144–66, table of contents
602. Scharfman WB, Tillotson JR, Taft EG, et al: Plasmapheresis for meningococcemia with disseminated intravascular coagulation. *N Engl J Med* 1979; 300:1277–1278
603. van Deuren M, Santman FW, van Dalen R, et al: Plasma and whole blood exchange in meningococcal sepsis. *Clin Infect Dis* 1992; 15:424–430
604. Bjorvatn B, Bjertnaes L, Fadnes HO, et al: Meningococcal septicaemia treated with combined plasmapheresis and leucapheresis or with blood exchange. *Br Med J (Clin Res Ed)* 1984; 288:439–441
605. Brandtzaeg P, Sirnes K, Folsland B, et al: Plasmapheresis in the treatment of severe meningococcal or pneumococcal septicaemia with DIC and fibrinolysis. Preliminary data on eight patients. *Scand J Clin Lab Invest Suppl* 1985; 178:53–55
606. Drapkin MS, Wisch JS, Gelfand JA, et al: Plasmapheresis for fulminant meningococcemia. *Pediatr Infect Dis J* 1989; 8:399–400
607. Schött U, Björsell-Ostling E: Sonoclot coagulation analysis and plasma exchange in a case of meningococcal septicaemia. *Can J Anaesth* 1995; 42:64–68
608. Mok Q, Butt W: The outcome of children admitted to intensive care with meningococcal septicaemia. *Intensive Care Med* 1996; 22:259–263
609. Kumar A, Kanagasundaram NS, Collyns TA, et al: Plasma exchange and haemodiafiltration in fulminant meningococcal sepsis. *Nephrol Dial Transplant* 1998; 13:484–487
610. Munteanu C, Bloodworth LL, Korn TH: Antithrombin concentrate with plasma exchange in purpura fulminans. *Pediatr Crit Care Med* 2000; 1:84–87
611. Busund R, Koukline V, Utrobin U, et al: Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: A prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002; 28:1434–1439

612. Randolph AG: Management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome in children. *Crit Care Med* 2009; 37:2448–2454
613. Krishnan J, Morrison W: Airway pressure release ventilation: A pediatric case series. *Pediatr Pulmonol* 2007; 42:83–88
614. Ten IS, Anderson MR: Is high-frequency ventilation more beneficial than low-tidal volume conventional ventilation? *Respir Care Clin N Am* 2006; 12:437–451
615. Rotta AT, Steinhorn DM: Is permissive hypercapnia a beneficial strategy for pediatric acute lung injury? *Respir Care Clin N Am* 2006; 12:371–387
616. Ben Jaballah N, Khaldi A, Mnif K, et al: High-frequency oscillatory ventilation in pediatric patients with acute respiratory failure. *Pediatr Crit Care Med* 2006; 7:362–367
617. Kam PC, Cardone D: Propofol infusion syndrome. *Anaesthesia* 2007; 62:690–701
618. Parke TJ, Stevens JE, Rice AS, et al: Metabolic acidosis and fatal myocardial failure after propofol infusion in children: Five case reports. *BMJ* 1992; 305:613–616
619. den Brinker M, Hokken-Koelega AC, Hazelzet JA, et al: One single dose of etomidate negatively influences adrenocortical performance for at least 24h in children with meningococcal sepsis. *Intensive Care Med* 2008; 34:163–168
620. Su F, Hammer GB: Dexmedetomidine: Pediatric pharmacology, clinical uses and safety. *Expert Opin Drug Saf* 2011; 10:55–66
621. Carcillo JA, Doughty L, Kofos D, et al: Cytochrome P450 mediated-drug metabolism is reduced in children with sepsis-induced multiple organ failure. *Intensive Care Med* 2003; 29:980–984
622. Branco RG, Garcia PC, Piva JP, et al: Glucose level and risk of mortality in pediatric septic shock. *Pediatr Crit Care Med* 2005; 6:470–472
623. Faustino EV, Apkon M: Persistent hyperglycemia in critically ill children. *J Pediatr* 2005; 146:30–34
624. Jeschke MG, Kulp GA, Kraft R, et al: Intensive insulin therapy in severely burned pediatric patients: A prospective randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 2010; 182:351–359
625. Day KM, Haub N, Betts H, et al: Hyperglycemia is associated with morbidity in critically ill children with meningococcal sepsis. *Pediatr Crit Care Med* 2008; 9:636–640
626. Garcia Branco R, Tasker RC, Ramos Garcia PC, et al: Glycemic control and insulin therapy in sepsis and critical illness. *J Pediatr (Rio J)* 2007; 83(5 Suppl):S128–S136
627. Verhoeven JJ, den Brinker M, Hokken-Koelega AC, et al: Pathophysiological aspects of hyperglycemia in children with meningococcal sepsis and septic shock: A prospective, observational cohort study. *Crit Care* 2011; 15:R44
628. Vlasselaers D, Milants I, Desmet L, et al: Intensive insulin therapy for patients in paediatric intensive care: A prospective, randomised controlled study. *Lancet* 2009; 373:547–556
629. Foland JA, Fortenberry JD, Warshaw BL, et al: Fluid overload before continuous hemofiltration and survival in critically ill children: A retrospective analysis. *Crit Care Med* 2004; 32:1771–1776
630. Santiago MJ, López-Herce J, Urbano J, et al: Clinical course and mortality risk factors in critically ill children requiring continuous renal replacement therapy. *Intensive Care Med* 2010; 36:843–849
631. Brophy PD: Renal supportive therapy for pediatric acute kidney injury in the setting of multiorgan dysfunction syndrome/sepsis. *Semin Nephrol* 2008; 28:457–469
632. Krafte-Jacobs B, Sivit CJ, Mejia R, et al: Catheter-related thrombosis in critically ill children: Comparison of catheters with and without heparin bonding. *J Pediatr* 1995; 126:50–54
633. Pierce CM, Wade A, Mok Q: Heparin-bonded central venous lines reduce thrombotic and infective complications in critically ill children. *Intensive Care Med* 2000; 26:967–972
634. Chaïbou M, Tucci M, Dugas MA, et al: Clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit: A prospective study. *Pediatrics* 1998; 102(4 Pt 1):933–938
635. Gauvin F, Dugas MA, Chaïbou M, et al: The impact of clinically significant upper gastrointestinal bleeding acquired in a pediatric intensive care unit. *Pediatr Crit Care Med* 2001; 2:294–298
636. Sheridan RL, Yu YM, Prelack K, et al: Maximal parenteral glucose oxidation in hypermetabolic young children: A stable isotope study. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 1998; 22:212–216

APÊNDICE A

2012 Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee

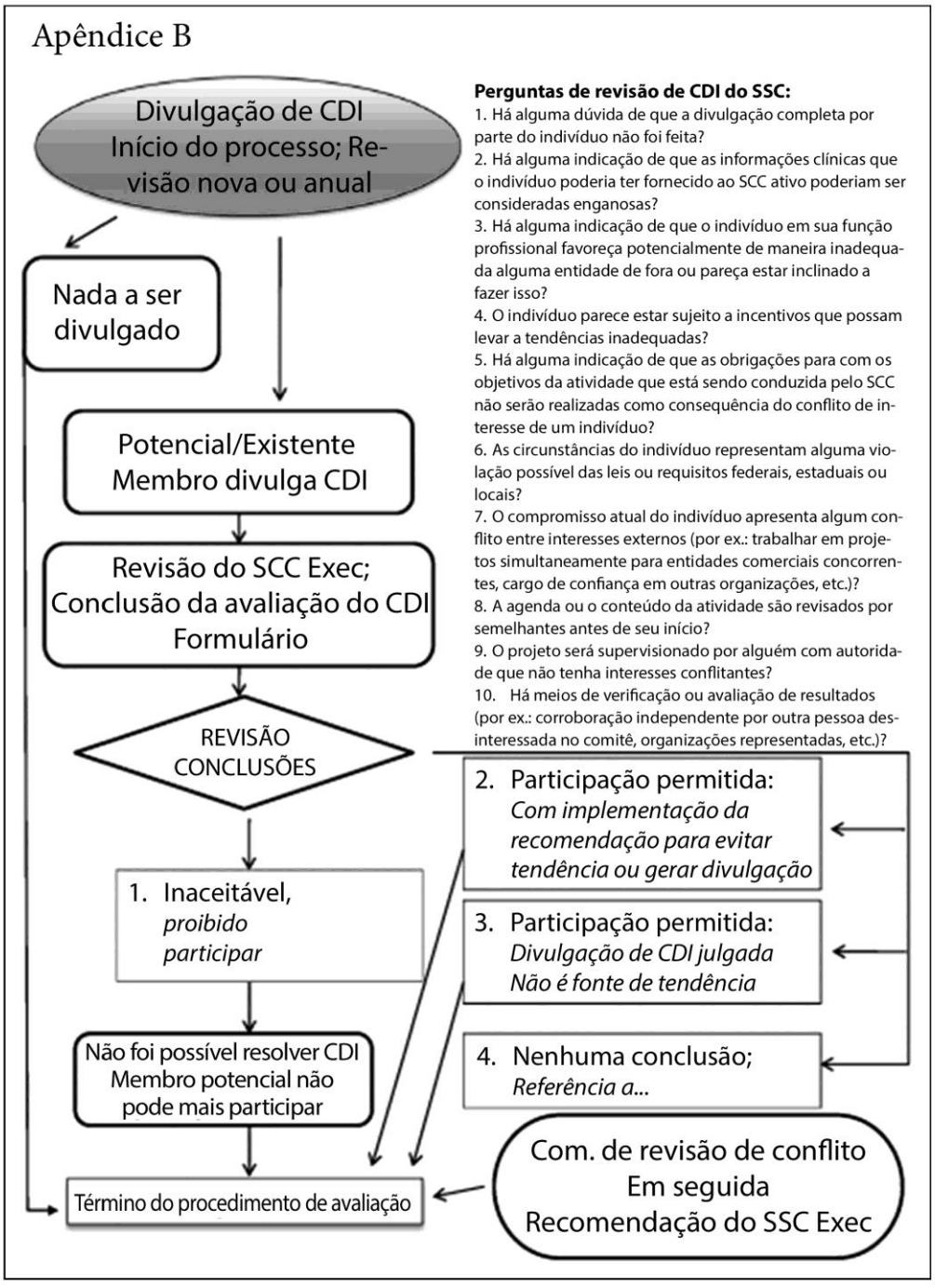
R. Phillip Dellinger, (Co-Chair); Rui Moreno (Co-Chair); Leanne Aitken,[1] Hussain Al Rahma,[2] Derek C. Angus, Dijillali Annane, Richard J. Beale, Gordon R. Bernard, Paolo Biban,[3] Julian F. Bion, Thierry Calandra, Joseph A. Carcillo, Terry P. Clemmer, Clifford S. Deutschman, J.V. Divatia,[4] Ivor S. Douglas, Bin Du,[5] Seitaro Fujishima, Satoshi Gando,[6] Herwig Gerlach, Caryl Goodyear-Bruch,[7] Gordon Guyatt, Jan A. Hazelzet, Hiroyuki Hirasawa,[8] Steven M. Hollenberg, Judith Jacobi, Roman Jaeschke, Ian Jenkins,[9] Edgar Jimenez,[10] Alan E. Jones,[11] Robert M. Kacmarek, Winfried Kern,[12] Ruth M. Kleinpell,[1] Shin Ok Koh,[13] Joji Kotani, Mitchell Levy,[14] Flavia Machado,[15] John Marini, John C. Marshall, Henry Masur, Sangeeta Mehta, John Muscedere,[16] Lena M. Napolitano,[17] Mark E. Nunnally, Steven M. Opal,[18] Tiffany M. Osborn,[19] Margaret M. Parker, Joseph E. Parrrillo, Haibo Qiu,[20] Adrienne G. Randolph, Konrad Reinhart,[21] Jordi Rello, Ederlon Resende,[22] Andrew Rhodes,[23] Emanuel P. Rivers, Gordon D. Rubenfeld,[24] Christa A. Schorr, Jonathan E. Sevransky, Khalid Shukri,[25] Eliezer Silva, Mark D. Soth, Charles L. Sprung, Ann E. Thompson,[26] Sean R. Townsend, Jeffery S. Vender,[27] Jean-Louis Vincent, Steve A. Webb,[28] Tobias Welte,[29] Janice L. Zimmerman.

[1]World Federation of Critical Care Nurses; [2]Emirates Intensive Care Society; [3]European Society of Pediatric and Neonatal Intensive Care; [4]Indian Society of Critical Care Medicine; [5]Chinese Society of Critical Care Medicine; [6]Japanese Association for Acute Medicine; [7]American Association of Critical-Care Nurses, [8]Japanese Society of Intensive Care Medicine; [9]Society of Hospital Medicine; [10]World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine; [11]Society of Academic Emergency Medicine; [12]European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; [13]Asia Pacific Association of Critical Care Medicine; [14]Society of Critical Care Medicine; [15]Latin American Sepsis Institute; [16]Canadian Critical Care Society; [17]Surgical Infection Society; [18]Infectious Diseases Society of America; [19]American College of Emergency Physicians; [20]Chinese Society of Critical Care-China Medical Association; [21]German Sepsis Society; [22]Brazilian Society of Critical Care (AMIB); [23]European Society of Intensive Care Medicine; [24]American Thoracic Society; [25]International Pan Arab Critical Care Medicine Society; [26]Pediatric Acute Lung Injury and Sepsis Investigators; [27]American College of Chest Physicians; [28]Australian and New Zealand Intensive Care Society; [29]European Respiratory Society; World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies.

Subgrupo pediátrico

Jan A. Hazelzet, Adrienne G. Randolph, Margaret M. Parker, Ann E. Thompson, Paolo Biban, Alan Duncan, Cristina Mangia, Niranjan Kissoon e Joseph A. Carcillo (chefe).

APÊNDICE B
Processo de conflito de interesses



APÊNDICE C
Controle de ventilação da ARDSNet

Auxílio no modo de controle–volume de ventilação													
Redução do volume corrente para 6 mL/kg peso corporal magro													
Mantutenção da pressão de platô < 30 cm H_2O													
–Redução do volume corrente até 4 mL/kg do peso corporal previsto para limitar a pressão de platô													
Manutenção da Sao_2/Spo_2 entre 88% e 95%													
Configurações PEEP antecipadas a diferentes requisitos Fio_2													
Fio_2	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,0
PEEP	5	5	8	8	10	10	10	12	14	14	14	16	18	20-24
Cálculo do peso corporal previsto														
Homem– 50 + 2,3 [altura (polegadas) – 60] ou 50 + 0,91 [altura (cm) – 152,4]														
Mulher–45,5 + 2,3 [altura (polegadas) – 60] or 45,5 + 0,91 [altura (cm) – 152,4]														

Sao_2 = saturação de oxigênio arterial, PEEP = pressão expiratória final positivao_2 = saturação do oxigênio na oximetria de pulso. Adaptado de Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome.
N Engl J Med 2000; 342:1301–1308.

APÊNDICE D
Resumo dos procedimentos de ventilação nos grupos de PEEP mais alta do teste ALVEOLI

Procedimento	Valor
Modo de ventilação	Auxílio/controle de volume
Meta de volume corrente	6 mL/kg do peso corporal previsto
Meta de pressão de platô	≤ 30 cm H_2O
Taxa de ventilação e meta de pH	6–35, ajustada para atingir pH arterial ≥ 7,30 se possível
Tempo de expiração inspiração	1:1–1:3
Meta de oxigenação	
Pao_2	55–80 mm Hg
Spo_2	88%–95%
Desmame	Desmame tentado por meio de pressão de suporte quando o nível de oxigenação arterial for aceitável com PEEP < 8 cm H_2O e Fio_2 < 0,40

Combinações permissíveis de PEEP e Fio_2[a]

Grupo de PEEP mais alta (após a alteração do protocolo para usar níveis mais altos de PEEP)										
Fio_2	0,3	0,3	0,4	0,4	0,5	0,5	0,5-0,8	0,8	0,9	1
PEEP	12	14	14	16	16	18	20	22	22	22-24

Observação: Os procedimentos de ventilação completos e os critérios de elegibilidade podem ser encontrados em www.ardsnet.org.
Spo_2 = saturação da oxihemoglobina conforme medido pela oximetria de pulso, Fio_2 = fração do oxigênio inspirado, PEEP = pressão expiratória final positiva.
[a]Em ambos os grupos de estudo (PEEP mais baixa e mais alta), aumentos adicionais da PEEP para 34cm H_2O foram permitidos mas não exigidos depois que a Fio_2 foi elevada para 1,0, de acordo com o protocolo.
Adaptado de Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N, et al: Higher vs. lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome.
N Engl J Med. 2004; 351(4):327–336.

ANEXO F - PROTOCOLO DE TRATAMENTO EMPÍRICO DE INFECÇÕES DO SERVIÇO DE CONTROLE DE INFECÇÃO HOSPITALAR DO CONJUNTO HOSPITALAR DE SOROCABA

Composto das 6 páginas seguintes

Protocolo de Tratamento Empírico de Infecções do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Conjunto Hospitalar de Sorocaba

INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS COMUNITÁRIAS				**INFECÇÕES RESPIRATÓRIAS HOSPITALARES**			
Antimicrobiano	**Dose**	**Via de adm**	**Intervalo**	**Antimicrobiano**	**Dose**	**Via de adm**	**Intervalo**
Ceftriaxona e Claritromicina ou Moxifloxacina	2 g 500 mg 400 mg	IV IV IV	12/12 h 12/12 h 24/24 h	Cefepime ou Piperacilina/Tazobactan	2 g 4,5 g	IV IV	12/12 h 6/6 h
Se DPOC				Se uso prévio de cefalosporinas ou quinolonas			
Levofloxacina ou Cefepima e Claritromicina	750 mg 2g 500 mg	IV IV IV	24/24 h 12/12 h 12/12 h	Ertapenem ou Meropenem ou Imipenem	1 g 2 g 1 g	IV IV IV	24/24 h 8/8 h 8/8 h
Se pneumonia aspirativa				Se uso de VM há mais de 5 dias			
Ampicilina/Sulbactam e Amicacina ou Ceftriaxona e Clindamicina	3 g 15 mg/kg 2 g 600 mg	IV IV IV IV	6/6 h 24/24 h 12/12 h 6/6 h	Vancomicina e Meropenem	1 g 2 g	IV IV	12/12 h 8/8 h
Outros antimicrobianos, antifúngicos e antivirais, a critério do SCIH							

Fonte: ILAS. Campanha Sobrevivendo a Sepse. Relatório Nacional de Fev/2014. Dados Crit Care Med, v.38, n.2, p.367-374, Jan 2010.

Protocolo de Tratamento Empírico de Infecções do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Conjunto Hospitalar de Sorocaba

NFECÇÕES DE TRATO URINÁRIO COMUNITÁRIAS				**INFECÇÕES DE TRATO URINÁRIO HOSPITALARES**			
Sem uso prévio de antimicrobianos				Sem uso prévio de antimicrobianos			
Antimicrobiano	**Dose**	**Via de adm**	**Intervalo**	**Antimicrobiano**	**Dose**	**Via de adm**	**Intervalo**
Ciprofloxacina ou Gentamicina	400 mg 15mg/kg/d	IV IV	12/12 h 24/24 h	Cefepima	2 g	IV	12/12 h
Paciente senil				Com uso prévio de antimicrobianos			
Ceftriaxona	1 g	IV	12/12 h	Piperacilina/Tazobactan ou Ertapenem ou Meropenem	4,5g 1 g 2 g	IV IV IV	6/6 h 24/24 h 8/8 h
Com uso prévio de antimicrobianos				Se choque séptico			
Cefepima	2 g	IV	8/8 h	A critério do SCIH			

Fonte: ILAS. Campanha Sobrevivendo a Sepse. Relatório Nacional de Fev/2014. Dados Crit Care Med, v.38, n.2, p.367-374, Jan 2010.

Protocolo de Tratamento Empírico de Infecções do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Conjunto Hospitalar de Sorocaba

INFECÇÃO ABDOMINAL, DE ORIGEM COMUNITÁRIA				**INFECÇÃO ABDOMINAL, DE ORIGEM HOSPITALAR**			
Antimicrobiano	**Dose**	**Via de adm**	**Intervalo**	**Antimicrobiano**	**Dose**	**Via de adm**	**Intervalo**
Ceftriaxona e Metronidazol ou Ampicilina/Sulbactam e Amicacina	2 g 500 mg 3 g 15mg/kg/d	IV IV IV IV	12/12 h 8/8 h 6/6 h 24/24 h	Piperacilina/Tazobactam e Amicacina ou Meropenem e Fluconazol	4,5 g 15mg/kg/d 2 g 200 mg	IV IV IV IV	6/6 h 24/24 h 8/8 h 24/24 h
				Outras: a critério do SCIH			

Fonte: ILAS. Campanha Sobrevivendo a Sepse. Relatório Nacional de Fev/2014. Dados Crit. Care Med., v.38, n.2, p.367-374, Jan. 2010.

Protocolo de Tratamento Empírico de Infecções do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Conjunto Hospitalar de Sorocaba

INFECÇÃO DE PARTES MOLES, DE ORIGEM COMUNITÁRIA				**INFECÇÃO DE PARTES MOLES, DE ORIGEM HOSPITALAR**			
Antimicrobiano	**Dose**	**Via de adm**	**Intervalo**	**Antimicrobiano**	**Dose**	**Via de adm**	**Intervalo**
Cefuroxima e	750 mg	IV	8/8 h	Cefepima e	2 g	IV	12/12 h
Amicacina ou	15 mg/kg/d	IV	24/24 h	Vancomicina	1 g	IV	12/12 h
Oxacilina	2 g	IV	4/4 h				
Se diabetes, insuficiência renal ou vasculopatia				Outras: a critério do SCIH			
Ciprofloxacina	400 mg	IV	12/12 h				
Se vasculopatia com necrose							
Clindamicina	600 mg	IV	6/6 h				

Fonte: ILAS. Campanha Sobrevivendo a Sepse. Relatório Nacional de Fev/2014. Dados Crit Care Med, v.38, n.2, p.367-374, Jan 2010.

Protocolo de Tratamento Empírico de Infecções do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Conjunto Hospitalar de Sorocaba

INFECÇÃO DE CORRENTE SANGUÍNEA ASSOCIADA A CATETER, DE ORIGEM HOSPITALAR			
Antimicrobiano	**Dose**	**Via de adm**	**Intervalo**
Piperacilina/Tazobactan e Vancomicina ou	4,5 g 1 g	IV IV	6/6 h 12/12 h
Se choque séptico			
Meropenem e Vancomicina	2 g 1 g	IV IV	8/8 h 12/12h
Se risco de candidemia, a critério do SCIH			

Fonte: ILAS. Campanha Sobrevivendo a Sepse. Relatório Nacional de Fev/2014. Dados Crit Care Med, v.38, n.2, p.367-374, Jan 2010.

Protocolo de Tratamento Empírico de Infecções do Serviço de Controle de Infecção Hospitalar do Conjunto Hospitalar de Sorocaba

INFECÇÃO SEM FOCO DEFINIDO, DE ORIGEM COMUNITÁRIA				INFECÇÃO SEM FOCO DEFINIDO, DE ORIGEM HOSPITALAR			
Antimicrobiano	**Dose**	**Via de adm**	**Intervalo**	**Antimicrobiano**	**Dose**	**Via de adm**	**Intervalo**
Cefepima e Metronidazol	2 g 500 mg	IV IV	12/12 h 8/8 h	Meropenem e Vancomicina	2 g 1g	IV IV	8/8 h 12/12 h
				Outras: a critério do SCIH			

Fonte: ILAS. Campanha Sobrevivendo a Sepse. Relatório Nacional de Fev/2014. Dados Crit Care Med, v.38, n.2, p.367-374, Jan 2