

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA

2016/2017

Maria Helena Fernandes Lourenço

Sépsis: a evolução temporal de conceitos e
recomendações

Sepsis: temporal evolution of concepts and
recommendations

março, 2017

FMUP

U. PORTO

FMUP FACULDADE DE MEDICINA
UNIVERSIDADE DO PORTO

Maria Helena Fernandes Lourenço
Sépsis: a evolução temporal de conceitos e
recomendações

Sepsis: temporal evolution of concepts and
recommendations

Mestrado Integrado em Medicina

Área: Doenças Infecciosas

Tipologia: Monografia

**Trabalho efetuado sob a Orientação de:
Doutor António Carlos Megre Eugénio Sarmento**

**Trabalho organizado de acordo com as normas da revista:
Infecção e Sépsis**

março, 2017

FMUP

Eu, Raia Helena Fernandes Lourenço, abaixo assinado, nº mecanográfico 201102489, estudante do 6º ano do Ciclo de Estudos Integrado em Medicina, na Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, declaro ter atuado com absoluta integridade na elaboração deste projeto de opção.

Neste sentido, confirmo que **NÃO** incorri em plágio (ato pelo qual um indivíduo, mesmo por omissão, assume a autoria de um determinado trabalho intelectual, ou partes dele). Mais declaro que todas as frases que retirei de trabalhos anteriores pertencentes a outros autores, foram referenciadas, ou redigidas com novas palavras, tendo colocado, neste caso, a citação da fonte bibliográfica.

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Raia Helena Fernandes Lourenço

Projecto de Opção do 6º ano – DECLARAÇÃO DE REPRODUÇÃO

NOME

Maria Helena Fernandes Lourenço

NÚMERO DE ESTUDANTE

201102489

E-MAIL

mimed11046@med.up.pt

DESIGNAÇÃO DA ÁREA DO PROJECTO

Doenças Infecciosas

TÍTULO DISSERTAÇÃO/MONOGRAFIA (riscar o que não interessa)

Sépsis: a evolução temporal de conceitos e recomendações

ORIENTADOR

António Carlos Megre Eugénio Sarmento

COORIENTADOR (se aplicável)

ASSINALE APENAS UMA DAS OPÇÕES:

É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO INTEGRAL DESTES TRABALHOS APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input type="checkbox"/>
É AUTORIZADA A REPRODUÇÃO PARCIAL DESTES TRABALHOS (RESUMO E ABSTRACT) APENAS PARA EFEITOS DE INVESTIGAÇÃO, MEDIANTE DECLARAÇÃO ESCRITA DO INTERESSADO, QUE A TAL SE COMPROMETE.	<input checked="" type="checkbox"/>
DE ACORDO COM A LEGISLAÇÃO EM VIGOR, (INDICAR, CASO TAL SEJA NECESSÁRIO, Nº MÁXIMO DE PÁGINAS, ILUSTRAÇÕES, GRÁFICOS, ETC.) NÃO É PERMITIDA A REPRODUÇÃO DE QUALQUER PARTE DESTES TRABALHOS.	<input type="checkbox"/>

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, 22/03/2017

Assinatura conforme cartão de identificação:

Maria Helena Fernandes Lourenço

Aos meus pais e à minha irmã

SÉPSIS: A EVOLUÇÃO TEMPORAL DE CONCEITOS E RECOMENDAÇÕES

SEPSIS: TEMPORAL EVOLUTION OF CONCEPTS AND RECOMMENDATIONS

Maria Lourenço¹

¹ Estudante de Mestrado Integrado em Medicina, Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Correspondência:

Maria Lourenço

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto, Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

E-mail: mimed11046@med.up.pt

Serviço de Doenças Infecciosas

Diretor de Serviço: Doutor António Sarmento

Centro Hospitalar São João, EPE, Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200-319 Porto

RESUMO

Introdução: Ao longo das últimas décadas, diversas conferências foram organizadas de modo a definir sépsis e conceitos subjacentes, bem como a uniformizar as medidas acerca da sua abordagem terapêutica. O objetivo deste projeto consiste na análise da evolução temporal dos conceitos e recomendações relacionados com sépsis.

Métodos: Os artigos subjacentes às Reuniões de Consenso (1991, 2001 e 2016) e os referentes às recomendações terapêuticas (2008 e 2012) foram pesquisados na *PubMed*; além disso, foram incluídas outras publicações referenciadas pelos primeiros.

Resultados: Em 1991, nasceu a “síndrome de resposta inflamatória sistémica”, sendo que, perante um insulto infeccioso, tal processo denominar-se-ia de sépsis. Se até 2015 as definições pouco mudaram, perdurando assim por mais de vinte anos, em 2016, sépsis passa a ser definida como uma resposta desregulada e potencialmente fatal do organismo perante uma infeção. Esta gravidade inerente ao conceito tornou o termo “sépsis grave” redundante; pelo contrário, o “choque séptico”, sendo uma etapa mais grave e tardia da sépsis, manteve-se. No âmbito terapêutico, verificaram-se ligeiras modificações, salientando-se, contudo, duas medidas drasticamente alteradas em 2012. Por um lado, a proteína C ativada recombinante foi retirada das recomendações devido à ausência de benefício; por outro, o conceito de controlo glicémico intensivo previamente defendido foi abandonado.

Discussão: A evolução do conhecimento acompanha-se de mudanças de conceitos e medidas. Este processo de uniformização é longo, gradual e, ainda, não finito, mas essencial para uma melhor compreensão entre os clínicos, visando a diminuição das elevadas taxas de morbilidade e mortalidade associadas a sépsis.

Palavras-chave: “Sépsis”; “síndrome de resposta inflamatória sistémica”; “choque séptico”; “conceitos”; “consenso”; “recomendações”

ABSTRACT

Introduction: Over many years, several conferences were held to define sepsis and related concepts, as well as to gather information regarding the therapeutic approach. This project aims to analyse the evolution of concepts and recommendations related to sepsis over time.

Methods: The papers about the Consensus Meetings (1991, 2001, 2016) and those referring to the therapeutic recommendations (2008, 2012) were researched on Pubmed; other papers acknowledged by the first articles were subsequently reviewed.

Results: In 1991, the systemic inflammatory response syndrome was established; when there was an infectious insult, that process would be called sepsis. Until 2015, few amendments were made to the existing definitions, which remained unchanged for almost twenty years. However, in 2016, sepsis was defined as an unregulated and potentially fatal response of the organism facing an infection. The intrinsic severity of the definition made the term “severe sepsis” redundant. On the contrary, the term “septic shock”, as a later and more severe phase of sepsis, was not changed. In the therapeutic field, most recommendations remained similar, except for two radically changed measures in 2012. Firstly, recombinant activated protein C was removed from the recommendations due to the lack of benefit; secondly, the previously endorsed concept of intensive glycemetic control was abandoned.

Discussion: The evolution of knowledge is accompanied by changes in definitions and practices. This uniformization process is long, gradual and still ongoing, but it is essential for a better understanding among clinicians, so as to diminish the high morbidity and mortality rates associated with sepsis.

Keywords: “Sepsis”; “systemic inflammatory response syndrome”; “septic shock”; “concepts”; “consensus”; “recommendations”

INTRODUÇÃO

Atualmente, a sépsis é considerada uma disfunção orgânica, potencialmente fatal, causada por uma resposta desregulada do organismo a uma infeção [1]. Porém, o percurso até esta definição foi longo e modulado de acordo com a evolução do conhecimento científico e clínico. Dados da Direcção-Geral de Saúde revelam que esta condição é responsável por 22% dos internamentos em Unidades de Cuidados Intensivos (UCI) em Portugal e está associada a taxas de mortalidade hospitalar global na ordem dos 40% [2].

Em 1991, a *American College of Chest Physicians* e a *Society of Critical Care Medicine* organizaram uma conferência onde foram estabelecidas definições para “sépsis” e para outros conceitos relacionados, como “síndrome de resposta inflamatória sistémica” ou “choque séptico”) [3]. Estas definições resultaram de uma tentativa de uniformizar o conhecimento existente até à data, permitindo aos profissionais de saúde de diferentes áreas compreender os conceitos de forma similar. Dez anos mais tarde, as mesmas associações reuniram-se visando a renovação destes conceitos, originando a Conferência de Consenso de 2001 [4]. Embora tenha detetado limitações às definições utilizadas desde 1991, o grupo não ofereceu soluções para as corrigir e os conceitos prévios perduraram por 25 anos. A *European Society of Intensive Care Medicine* e a *Society of Critical Care Medicine* constituíram, então, um novo encontro em 2016 com especialistas de diversos domínios. Aqui, tiveram em conta os conhecimentos atuais de biopatologia, aliando a bases de dados eletrónicas hospitalares e a *cohorts* de doentes, possibilitando que novos conceitos surgissem e outros, desatualizados, desaparecessem do repertório de definições [1].

Similarmente a outras patologias, quanto mais precoce for o diagnóstico de sépsis, mais cedo se poderão implementar medidas interventivas e, assim, alterar favoravelmente o prognóstico dos doentes. A necessidade de estabelecer medidas terapêuticas universais,

aspirando ao seu usufruto global, levou a que, em 2004, um grupo de especialistas se tenha reunido com o intuito de registar as recomendações acerca da abordagem do doente séptico, tanto no âmbito de UCI como fora destas. Tais recomendações integraram a *Surviving Sepsis Campaign (SSC)* [5]. Facilmente se percebe que, a par dos conceitos e definições, tal processo é mutável consoante a experiência e o conhecimento adquiridos ao longo dos anos, pelo que se tornou necessário realizar mais três reuniões (em 2008, 2012 e 2016) visando a atualização das recomendações prévias [6,7,8]. Além disso, salienta-se que a disponibilidade de recursos, consoante o local de atuação clínica, pode limitar a aplicabilidade de algumas destas terapêuticas; mais ainda, nenhuma recomendação escrita deve substituir a opinião e experiência do clínico.

Este projeto destina-se à análise da evolução temporal dos conceitos e recomendações referentes a sépsis, sendo que, relativamente às recomendações, foram destacados o uso da proteína C ativada recombinante e o controlo glicémico, dada a controvérsia e alterações drásticas que geraram. Nota-se que, devido às especificidades inerentes ao grupo pediátrico, as recomendações e conceitos a si referentes não foram analisados neste estudo.

MÉTODOS

O objetivo principal deste projeto não passa pela realização de uma revisão sistemática, mas antes pela análise temporal da evolução dos conceitos relativos a sépsis, bem como das recomendações acerca da sua avaliação e tratamento, uma vez que sofreram mudanças significativas ao longo dos anos.

A metodologia inicial baseou-se na procura, através da base de dados *PubMed*, dos artigos com os resultados das três Conferências de Consenso ocorridas até à data (1991, 2001 e 2016) e dos dois últimos artigos da *SSC* acerca das recomendações para avaliação e tratamento de doentes com sépsis (referentes a 2008 e 2012 – de realçar que estas eram as últimas conclusões existentes à data de elaboração deste estudo, pelo que as recomendações publicadas em março de 2017, decorrentes da *SSC* de 2016, não foram utilizadas). Estes artigos tornaram-se o pilar desta análise, que por sua vez também inclui publicações por eles referenciadas e que eram importantes considerando o objetivo do trabalho. Adicionalmente, usando a base de dados *PubMed*, foram procurados artigos até outubro de 2016, partindo dos termos-chave “sépsis”, “choque séptico”, “*SIRS*” “conceitos” e “recomendações”. Esta última pesquisa foi limitada aos últimos dez anos e as publicações analisadas eram de língua inglesa, tendo escolhido quais as relevantes através dos seus títulos e resumos.

RESULTADOS

Sépsis e Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica

Até 1991, sépsis era definida como a resposta sistêmica do organismo perante uma infecção. No entanto, era facilmente compreensível que essa mesma resposta poderia ter múltiplas causas para além das do foro infeccioso, como pancreatite, isquemia, trauma ou choque de etiologia não infecciosa [3]. Nesse sentido, na conferência desse mesmo ano, surgiu o conceito de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (*Systemic Inflammatory Response Syndrome - SIRS*), que se refere a uma resposta multissistêmica do organismo perante estímulos de natureza infecciosa/ não infecciosa [3]. Assim, foram definidos critérios de inclusão: temperatura corporal superior a 38°C ou inferior a 36°C; frequência cardíaca superior a 90 batimentos por minuto; taquipneia (manifestada por uma frequência respiratória superior a 20 ciclos por minuto) ou hiperventilação (com uma pressão parcial de CO₂ no sangue arterial inferior a 32mmHg); alteração na contagem de leucócitos (sendo esta superior a 12,000/cu mm ou inferior a 4,000/cu mm) ou a presença de mais de 10% de neutrófilos imaturos [3]. Quando uma causa infecciosa estivesse na origem da *SIRS*, então o processo seria designado de sépsis.

Porém, rapidamente se percebeu que o conceito de *SIRS* era demasiado abrangente e que os critérios de inclusão eram pouco específicos e demasiado sensíveis, pois mesmo um processo infeccioso menor, como uma infecção do trato respiratório ligeira, poderia apresentar manifestações que a fizessem incluir no conceito de *SIRS*, não sendo, no entanto, tão grave para ser sépsis.

Consequentemente, em 2001, os especialistas concordaram em adicionar critérios imunológicos e fisiológicos ao conceito de *SIRS*, visando melhorar a sua especificidade. Tais aspetos incluiriam o aumento de determinados marcadores inflamatórios, como a interleucina 6, fosfolipase A2 ou proteína C reativa. Todavia, a incapacidade de determinar valores objetivos

e ubíquos relativamente a tais marcadores, independentemente da prática clínica, impediu a sua inclusão na definição de *SIRS* [4].

O conceito de sépsis também foi identificado como apresentando limitações, tendo sido sugerida a criação de novos critérios passíveis de serem aplicados a todas as faixas etárias, de forma simples e instantânea, permitindo o reconhecimento precoce de doentes [4]. O grupo estabeleceu uma lista de sinais não específicos para sépsis e sem outras causas confirmadas, mas que permitisse o diagnóstico rápido de um doente com “aparência séptica”. Tais critérios envolviam a suspeita ou confirmação de uma infeção, parâmetros gerais (como temperatura corporal, frequência cardíaca e respiratória, estado mental, estado de volemia e glicemia), parâmetros inflamatórios (contagem de leucócitos, proteína C reativa e procalcitonina), parâmetros hemodinâmicos (tensão arterial, saturação de oxigénio, índice cardíaco, parâmetros de disfunção orgânica, pressão parcial de oxigénio no sangue arterial e fração de oxigénio no ar inspirado, débito urinário, creatinina sérica, alterações na coagulação, auscultação abdominal, contagem de plaquetas, bilirrubina total) e parâmetros de perfusão tecidular (lactatos e tempo de preenchimento capilar) [4]. Concluiu-se também que a aparência do doente devia ser fundamental para o clínico, que o pode identificar como fisicamente séptico ou não. Nesta vertente, os autores recusaram estabelecer um número mínimo de critérios que os doentes deveriam cumprir para serem apelidados de doentes sépticos, deixando isso como opção do médico [4].

Conscientes da necessidade de estadiar doentes com sépsis, de modo a aplicar as estratégias terapêuticas mais eficazes nas várias fases do processo patológico, os autores criaram ainda o sistema *PIRO* (*Predisposition, Infection, Response, Organ Dysfunction*) [4].

A predisposição do doente (*P*) inclui a sua carga genética que o torna mais ou menos suscetível a determinado evento, bem como o seu estado de saúde prévio, idade, género e fatores culturais e religiosos que possam implicar a recusa de determinadas medidas interventivas. A

infecção (*I*) denota a necessidade de estabelecer a sua localização e extensão, analisando quais os micro-organismos mais prováveis de causarem lesão. A resposta do organismo perante o estímulo agressor (*R*) é variável e, portanto, difícil de caracterizar objetivamente; apresenta-se sob a forma de *SIRS* e envolve a ativação da cascata infamatória com recrutamento de neutrófilos, aumento dos níveis de proteína C reativa, procalcitonina ou interleucina 6. Por último, a disfunção orgânica (*O*) representa um contínuo de eventos, dependentes entre si e que, em última instância, pode culminar na falência orgânica e na morte [4]. Utilizando estes parâmetros para caracterizar o doente, podíamos definir o seu risco basal, escolher as medidas terapêuticas adequadas, bem como prever e prevenir a disfunção orgânica passível de ocorrer.

Não obstante, o grupo de especialistas que se reuniu em 2016 concordou que os quatro critérios de *SIRS* apresentavam baixa validade discriminativa e convergente, uma vez que vários doentes sem sépsis poderiam identificar-se nestes critérios e muitos doentes sépticos poderiam não se incluir em dois ou mais deles [1,9,10]. Segundo Singer *et al.* (Conferência de Consenso de 2016), a sépsis consiste numa disfunção orgânica potencialmente fatal, causada por uma resposta desregulada do organismo perante um estímulo infeccioso [1]. Esta resposta desregulada contrasta com a resposta apropriada que o conceito de *SIRS* pode abranger, o que diferencia estes dois termos.

Os autores referiram também que os critérios de *SIRS* são necessários para caracterizar esta síndrome, mas não devem ser isoladamente ponderados [1]. Assim como Levy *et al.*, foi observado que a opinião do clínico deve ser levada em conta e que a avaliação “à cabeceira do doente” é essencial para o reconhecimento da doença e para o seu tratamento precoce [1,4].

Sépsis grave e choque séptico

Considerando que este processo inflamatório representa uma série de acontecimentos que se inicia com uma infecção e pode terminar com a morte do doente, em 1991, foram

estabelecidas diferentes fases com características específicas e distintas. Por um lado, quando associada a sépsis existia uma disfunção orgânica, hipoperfusão (caracterizada por acidose láctica, oligúria e alterações do estado mental) ou hipotensão (pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou uma redução a partir do valor base superior ou igual a 40 mmHg, sem outras causas predisponentes), então podia-se afirmar que a situação consistia numa sépsis grave [3]. Por outro lado, o conceito de choque séptico, sendo um tipo específico de sépsis grave, pressupunha uma hipotensão refratária à fluidoterapia, mas que podia ser revertida com fármacos inotrópicos ou vasopressores [3].

Na conferência de 2001, salvo a adição de mais um aspeto para caracterizar choque séptico (pressão arterial média inferior a 60 mmHg), os conceitos de sépsis grave e choque séptico foram considerados como atualizados, mantendo-se inalterados [4].

Na última Reunião de Consenso, sépsis passou a ser definida como uma resposta desregulada do organismo e potencialmente fatal [1]. Ao salientar a gravidade inerente a esta síndrome, o termo “sépsis grave” deixou de fazer sentido, pois sépsis seria sempre severa se não reconhecida e abordada precocemente. Já o termo “choque séptico” manteve-se, caracterizando um subtipo de sépsis que engloba alterações a nível circulatório, celular e metabólico, tão graves que aumentam substancialmente a taxa de mortalidade (aumento de 40%) [1]. Uma hipotensão persistente e apenas reversível com vasopressores, com o intuito de manter a pressão arterial média acima de 65 mmHg e associada a valores de lactato sérico superiores a 2mmol/L, sem hipovolemia, designam objetivamente o choque séptico [1]. O valor de 65 mmHg para pressão arterial sistólica foi escolhido por ser mais observado em diferentes bases de dados, e a inclusão de hiperlactacidemia justifica-se por ser um marcador de gravidade, estando associado a um aumento da mortalidade [1,11].

Disfunção/falência orgânica

Até 1991, aquando de lesão de múltiplos órgãos num contexto infeccioso/não infeccioso, a sua denominação passava por “falência orgânica sequencial”, “falência multiorgânica” ou “falência de múltiplos sistemas de órgãos” [3]. O problema com tal designação é que apontava para uma entidade dicotómica: ou estava presente ou ausente. Todavia, os especialistas aperceberam-se ao longo do tempo que este processo era um contínuo de acontecimentos e não fenómenos que ocorressem isolada e independentemente uns dos outros. Assim sendo, na primeira Conferência de Consenso, houve a necessidade de criar um novo conceito: síndrome de disfunção multiorgânica [3]. O termo “disfunção” denota essa resposta mal adaptativa e evolutiva do organismo perante um estímulo agressor, em que os diferentes órgãos respondem de forma interdependente, sendo que a resposta de um pode conduzir à exacerbação da resposta de outro.

Esta síndrome de disfunção podia ser primária ou secundária [3]. Numa primeira fase, o estímulo agressor era o responsável direto pela lesão no organismo (disfunção primária). Posteriormente, o próprio organismo modulava uma resposta inflamatória contra o agressor, sendo essa resposta exacerbada responsável por alterações adicionais no organismo – nesta situação, estávamos perante uma disfunção secundária, disfunção essa que entrava no espectro da *SIRS*, mas que se referia a uma etapa mais tardia e grave. No entanto, os especialistas desta conferência tinham noção de que eram requeridos critérios mais específicos e uma descrição mais pormenorizada da síndrome de disfunção multiorgânica [3].

Foi então sugerido por Levy *et al.* (Reunião de Consenso de 2001), que a disfunção orgânica fosse definida segundo Marshall *et al.* ou segundo o *score* de Avaliação de Falência Orgânica Sequencial (*Sequential Organ Failure Assessment score – SOFA score*) [4].

Em 1995, Marshall *et al.* consideraram que a disfunção orgânica múltipla podia ser caracterizada usando a definição de 1991 como base, já que este conceito representava uma

alteração fisiológica na homeostasia do organismo, que se devia a causas infecciosas ou não infecciosas, sendo que o estado pré-mórbido do doente influenciava profundamente este processo [12]. Reconhecendo a importância de uma quantificação mais ou menos objetiva da disfunção orgânica, tanto para avaliar o prognóstico do doente como para permitir uma escolha das intervenções terapêuticas mais adequadas, e sabendo da existência de sistemas de quantificação de disfunção similares, os autores propuseram um novo *score*. Este avaliava, individualmente, os sistemas respiratório, renal, hepático, cardiovascular, hematológico e neurológico, variando o grau de disfunção de cada um dos segmentos entre 0 (nenhum) e 4 (grave) [12] [quadro 1].

Por sua vez, o *SOFA score* foi criado em 1996, pela necessidade de se estabelecer um sistema descritivo da morbidade dos doentes com sépsis que fosse simples e acessível a diferentes especialistas [13]. Vincent *et al.*, os autores deste novo *score*, entendiam a disfunção orgânica como um conceito de processo contínuo e não como uma entidade apenas com duas vertentes, tornando-se essencial que essa característica fosse incluída no sistema de avaliação. Os autores tinham consciência da existência de outros sistemas de avaliação de doentes com sépsis; porém, estes debruçavam-se essencialmente na predição do risco de mortalidade dos doentes e não na morbidade (embora estes conceitos estivessem relacionados), além de serem complexos e não analisarem a disfunção de cada sistema ou órgão individualmente [13]. Tendo isto em conta, o *SOFA score* abordava os sistemas respiratório e cardiovascular, o sistema nervoso central e as funções hepática, renal e de coagulação, sendo atribuído um valor entre 0 e 4 a cada uma das variáveis, consoante a ausência (0) ou presença significativa (4) de disfunção. Salientou-se que este *score* deveria ser utilizado diariamente, de modo a avaliar a evolução do doente [13] [quadro 2].

Em 2002, Ferreira *et al.* pretenderam estudar as vantagens da utilização regular do *SOFA score* na previsão de mortalidade de doentes de uma UCI europeia [14]. A sua análise concluiu

que a avaliação frequente do doente através do *SOFA score* reflete-se no seu prognóstico e que, independentemente dos valores iniciais, se se assistir a um aumento do *SOFA score* nas primeiras 48 horas, então a probabilidade de mortalidade será de, pelo menos, 50% [14].

Utilizando o *SOFA score* como base de avaliação da disfunção orgânica na sépsis, Singer *et al.* reconheceram-lhe algumas limitações, como os limites estabelecidos para qualquer variável terem sido determinados por consenso, faltando validade clínica; mais ainda, fora das UCI, a aplicabilidade do *SOFA score* não estaria completamente estabelecida [1]. Neste sentido, e visando uma abordagem rápida e eficaz dos doentes com sépsis, os especialistas iniciaram uma investigação acerca dos critérios clínicos mais específicos para caracterizar e determinar sépsis. Assim, avaliaram, por regressão multivariável, os vários critérios propostos por Levy *et al.* e analisaram diferentes bases de dados de doentes hospitalizados por provável causa infecciosa, comparando *scores* de inflamação (como o *SIRS*) com os de disfunção orgânica (como o *SOFA score* ou o Sistema de Disfunção Orgânica Logística) [1]. Estando o *SOFA score* amplamente difundido pela comunidade médica e considerando a facilidade do seu uso, os autores recomendaram que a disfunção orgânica fosse identificada quando existisse um aumento de 2 ou mais pontos no resultado do *SOFA score* basal, sendo que este é 0, exceto quando o doente já apresenta comorbidades, com conseqüente disfunção orgânica, reconhecidas pelo clínico [1]. Num outro estudo conduzido por Seymour *et al.*, concluiu-se que tal aumento no *SOFA score* equivale a um risco 2 a 25 vezes superior de mortalidade [15]. Estes autores definiram também o *quick SOFA (qSOFA)*, usando três variáveis que avaliavam sistemas também analisados pelo *SOFA score* (alteração do estado mental, pressão arterial sistólica inferior ou igual a 100 mmHg e frequência respiratória superior ou igual a 22 ciclos por minuto), uma vez que concluíram, através de uma regressão logística multivariável, que estas apresentavam uma validade preditiva semelhante ao *SOFA score* original fora das UCI [15]. Já no âmbito das UCI aconselharam o uso do *SOFA score* original, pois este apresentava

um valor preditivo superior [15]. Esta nova entidade, o *qSOFA*, seria essencial para a identificação precoce de doentes em risco de desenvolver sépsis, uma vez que dispensava estudos laboratoriais e dependia apenas da avaliação por um clínico, permitindo assim a implementação rápida de medidas eficazes que pudessem reverter a situação [1].

Análise geral das recomendações acerca da abordagem de doentes com sépsis e choque séptico: o que mudou

Analisando o quadro 3, podemos verificar que, entre 2008 e 2012, a maioria das recomendações relativas à abordagem de doentes com sépsis e choque séptico manteve-se apenas com ligeiras alterações, estando algumas novas recomendações implícitas no racional das propostas em 2008. Salienta-se que as principais modificações acerca das conclusões da SSC de 2016 publicadas em março de 2017 estão destacadas no quadro 4.

Controlo glicémico

Perante um estímulo agressor, o organismo responde através de uma série de mecanismos neuroendócrinos que, em última instância, culminam no aumento da gliconeogénese, da glicogenólise e da resistência à insulina [16]. Esta hiperglicemia de *stress* constitui, assim, uma resposta adaptativa e desejada do organismo, no sentido de preservar as funções de diferentes órgãos, como o sistema nervoso central [17]. Em 2003, Krinsley *et al.* mostraram que doentes graves (médicos ou cirúrgicos), com hiperglicemia à admissão ou durante o internamento, apresentavam maior taxa de mortalidade (42.5% em doentes com glicose superior a 300 mg/dL, $P < 0.001$), relativamente a doentes semelhantes normoglicémicos (valor médio de glicose entre 80 e 99 mg/dL - 9.6%) [18].

O controlo glicémico intensivo (com objetivo glicémico entre 80 e 110 mg/dL) foi estudado por Greet Van den Berghe e comparado com o regular (em que a meta glicémica se

enquadra entre 180 a 200 mg/dL), numa UCI com doentes cirúrgicos (em 2001) e noutra com doentes médicos (em 2006) [19,20]. Nos doentes cirúrgicos, verificou-se uma redução significativa da morbidade e da mortalidade, após terapêutica intensiva com insulina; contudo, doentes médicos apresentaram apenas uma diminuição substancial da morbidade, sendo que a mortalidade só decresceu em doentes internados durante três ou mais dias [19,20].

Na sequência destes estudos, em 2008, Dellinger *et al.* (SSC de 2008) defenderam um controlo glicémico intensivo, com uma meta de 150 mg/dL de glicose no sangue [6]. Todavia, um ano mais tarde, foi publicado o *NICE SUGAR*, o maior ensaio randomizado realizado acerca do controlo glicémico no doente crítico [21]. Neste estudo, 3054 doentes foram submetidos a um controlo intensivo e 3050 a um controlo convencional, sendo que o *outcome* definido foi a mortalidade por qualquer causa aos 90 dias, após a randomização dos doentes. Assim sendo, contrariamente à generalidade das publicações, observou-se um aumento da mortalidade associado a um controlo intensivo da glicose (27,5% dos doentes), nomeadamente quando o objetivo era 81-108 mg/dL, comparativamente a um valor alvo de 180 mg/dL (24,9% dos doentes), com $P=0.02$ [21]. Além disso, houve um maior número de episódios severos de hipoglicemia nos doentes com controlo intensivo. Desde então, a tendência tem sido uma maior liberdade no controlo glicémico, pelo que em 2012, a SSC decidiu incorporar uma meta de glicose até 180 mg/dL, evitando hiperglicemias, hipoglicemias ou variações amplas de glicemia [7].

Proteína C ativada recombinante (*rhAPC – recombinant activated protein C*)

A proteína C é sintetizada a nível hepático e circula no plasma na sua forma inativa, ativando-se ao contactar com o complexo trombina-trombomodulina no endotélio. Através da inativação dos cofatores Va e VIIIa (juntamente com a proteína S), bloqueia a síntese da trombina, além de ser responsável pela inibição da atividade do inibidor 1 do ativador do

plasminogénio (*PAI-1*). Deste modo, a proteína C apresenta tanto propriedades antitrombóticas como fibrinolíticas [22,23]. Em doentes sépticos, há uma diminuição dos níveis de proteína C, o que se associa a um aumento da morbidade e da mortalidade. [24,25]. Neste sentido, foi considerado que a administração de *rhAPC* poderia evitar o estado de hipercoagulabilidade da sépsis e, assim, prevenir algumas das suas complicações.

Em 2001, foi levado a cabo o primeiro grande ensaio clínico randomizado e duplamente cego, abrangendo vários países e diferentes unidades de saúde, conhecido como *PROWESS* (*Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis*) [26]. Este envolveu 1690 doentes com sépsis (denominada, na altura, de “sépsis grave”), sendo que 850 receberam *rhAPC* e 840 placebo. Todavia, este estudo terminou precocemente devido à alta taxa de mortalidade observada: a mortalidade aos 28 dias por qualquer causa nos doentes que receberam *rhAPC* foi de 24,7% e nos restantes 30,8%, afirmando-se estatisticamente significativo ($p=0.005$) [26]. Verificou-se também uma redução do risco relativo de 19.4% e do risco absoluto de 6.1% [26]. Perante tais resultados, a *rhAPC* foi instituída como arma terapêutica em doentes com sépsis (sendo incluída nas recomendações da SSC em 2004), com a aprovação da *Food and Drug Administration* (*FDA*) e da *European Medicines Evaluation Agency* (*EMEA*) [5]. Tal foi feito com reservas, dado que a *FDA* concluiu que os critérios de inclusão do estudo foram modificados aquando da observação da elevada taxa de mortalidade, favorecendo o uso de *rhAPC* [27]. Outros aspetos foram abordados por Richard Wenzel e Michael Edmond em 2012: o risco hemorrágico e potencialmente fatal associado à *rhAPC* e questões éticas, como a criação pelo patrocinador do estudo (o grupo Eli-Lilly) de um grupo de trabalho, tendo como objetivo a promoção do fármaco como arma terapêutica da sépsis com os resultados de apenas um estudo [28]. Perante as vulnerabilidades do *PROWESS*, tanto a *FDA* como a *EMEA* exigiram a execução de mais estudos, nomeadamente no âmbito pediátrico e em doentes sépticos com alto risco de mortalidade [27,29].

Em 2008, e perante a demonstração de ausência de benefício claro da *rhAPC* nos estudos realizados, a *SSC* resolveu alterar a sua recomendação anterior e sugeriu o uso de *rhAPC* apenas em doentes com elevado risco de morte, com *APACHE II (Acute Physiology And Chronic Health Evaluation)* ≥ 25 ou disfunção de múltiplos órgãos, recomendando o não uso do fármaco em doentes menos graves [6,30,31]. O *PROWESS SHOCK*, um ensaio de fase III, foi publicado em 2011 na tentativa de esclarecer definitivamente as dúvidas do uso de *rhAPC*. Este estudo envolveu 1697 doentes com choque séptico e não revelou benefício na administração de *rhAPC* (mortalidade aos 28 dias de 26,4% *versus* 24,2% com *placebo*, $P=0.31$) [32]. Embora tenha sido ponderado como um estudo bem conduzido, não atingiu o poder estatístico de 80% que pretendia [28].

Três anos depois, uma revisão *Cochrane* analisou seis ensaios clínicos randomizados, inferindo que estes apresentavam viéses e que todos haviam sido patrocinados pelo grupo farmacêutico Eli Lilly, o único que comercializava a *rhAPC*; mais, a *rhAPC* apresentava risco hemorrágico significativo [33]. Desde então, a *rhAPC* saiu oficialmente das recomendações da *SSC* e foi retirada do mercado [7].

DISCUSSÃO

O objetivo das três Reuniões de Consenso consistiu sempre em agrupar conhecimentos, de modo a que a linguagem relativa a sépsis fosse claramente compreendida pelos diversos clínicos. Contudo, tais definições ficaram dependentes do conhecimento que se foi adquirindo, pelo que se tornou num processo longo, gradual e não finito.

Em 1991, nasceu o conceito de Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica – *SIRS*. Esta síndrome podia desenvolver-se face a uma agressão infecciosa ou não infecciosa (como trauma, pancreatite); caso o estímulo fosse infeccioso, haveria uma sépsis [3]. No entanto, tendo em conta os diferentes critérios de inclusão, compreende-se que estes eram pouco específicos e demasiado sensíveis, levando a uma sobre estimativa de sépsis perante a realidade. Os participantes da segunda conferência, uma década depois, reconheceram estas limitações, pelo que desenvolveram uma lista de sinais não específicos de sépsis, que permitiria colmatar algumas falhas do conceito de *SIRS* e, portanto, identificar mais correta e precocemente doentes com sépsis [4]. Porém, esta lista era extensa e de baixa aplicabilidade, pois exigia resultados de exames complementares que poderiam não ser acessíveis a qualquer especialista. Assim, não houve nenhuma proposta alternativa, pelo que, durante mais de 20 anos, estes conceitos mantiveram-se inalterados.

As mudanças mais significativas ocorreram após a reunião de 2016. Em primeiro lugar, os especialistas concordaram que a gravidade extrema da sépsis deveria estar inerente à sua definição, uma vez que era possível ser um processo fatal desde o início e, nessa perspetiva, decidiram eliminar o conceito “sépsis severa” do vocabulário médico [1]. Em segundo lugar, relativamente ao conceito de *SIRS*, apelaram ao seu uso não isolado, sendo que os clínicos devem considerar todos os outros parâmetros clínicos e laboratoriais e, acima de tudo, a sua

própria opinião, pois, consoante a sua experiência, a identificação de doentes com possível sépsis pode até ser bastante precoce [1].

O conceito de choque séptico interpreta-se como a forma mais grave de sépsis e com necessidades terapêuticas mais específicas. Ao longo dos anos, a sua definição pouco se alterou; a modificação provavelmente mais relevante foi a inclusão da hiperlactacidemia em 2016, que prediz um estado disfuncional associado a um aumento significativo da mortalidade [1]. Esta nova definição pretendeu enfatizar as alterações fisiopatológicas subjacentes a sépsis e evitar que o choque séptico fosse abordado apenas como uma disfunção cardiovascular, realçando a sua gravidade e, conseqüentemente, redirecionando atenções para este assunto tão importante. Porém, torna-se perceptível que a exigência da presença simultânea de hipotensão persistente e hiperlactacidemia pode associar-se a um atraso no diagnóstico, o que poderá ter conseqüências fatídicas.

A disfunção orgânica sempre foi considerada uma fase tardia do processo séptico, associada a uma elevada morbidade e mortalidade. Ao analisar os três artigos das Conferências de Consenso, pode-se traçar uma linha de pensamento comum: não existe falência orgânica, conceito que prevalecia até 1991, pois o processo inerente a esta desregulação é contínuo, gradual, e não uma entidade dicotômica. Em 2016, os especialistas destacaram o uso do *SOFA score* como método de eleição para avaliar a disfunção dos vários órgãos na definição de sépsis, por ser um método fácil e bastante usado mundialmente [1]. Além disso, foi relatado o *quick SOFA* como uma forma mais simples de identificar precocemente doentes em risco, não necessitando de resultados de exames e podendo ser usado fora das UCI, o que facilita a sua aplicabilidade [1,15]. Realça-se que, embora o *SOFA score* e o *qSOFA* apresentem nomes semelhantes e avaliem sistemas orgânicos em comum, as variáveis usadas diferem, o que pode gerar confusão. Foi defendido também que a opinião do clínico deve ser superior a um resultado do *qSOFA*, pois mesmo que um doente com elevada suspeita de sépsis não se inclua nos três

critérios, deve ser submetido a estratégias terapêuticas o mais prontamente possível. Mais ainda, os autores reconheceram que são precisos mais estudos em contextos vários para validar este método, de modo a o tornar mais consistente [1].

Se existe algum aspeto transversal à passagem dos anos e à evolução do conhecimento sobre a fisiopatologia da sépsis é que, quanto mais precoce for o diagnóstico destes doentes, mais facilmente se poderão implementar medidas interventivas terapêuticas e, possivelmente, melhorar o prognóstico destes doentes. Do ponto de vista terapêutico, embora existam medidas que se assumem como dogmas na prática clínica (como o uso de antibioterapia ou o controlo do foco de infeção) e que ao longo dos anos poucas alterações sofreram, certas recomendações carecem de discussão detalhada. Tal aconteceu com o controlo glicémico e o uso de proteína C ativada recombinante.

A hiperglicemia, ainda que seja uma resposta adaptativa inicial do organismo perante uma situação de *stress*, pode ser sinal e/ou causa de maior gravidade de sépsis. Apesar do controlo da glicemia ser consensual entre os especialistas, o seu valor alvo não o é e isso implicou grandes alterações entre 2008 e 2012, passando-se de um controlo intensivo para um controlo mais liberal e com probabilidade de voltar a mudar num futuro próximo, pois ainda que os estudos tenham determinado um valor máximo de 180 mg/dL, não há certezas acerca da maleficência de valores superiores, como 190-200 mg/dL.

A proteína C ativada recombinante gerou controvérsia a nível internacional e fez com que, em 2012, deixasse oficialmente de ser uma das recomendações terapêuticas da SSC. Diversos estudos pronunciaram-se sobre o possível benefício deste fármaco; no entanto, entre viéses, interesses económicos e política de ensaios clínicos dúbia, os resultados sempre foram pouco claros. O *PROWESS SHOCK* veio pôr fim a esta incerteza, ao verificar que não haveria benefício algum da *rhAPC*; mais ainda, uma revisão Cochrane revelou que o risco hemorrágico era significativo, o que não apelava ao uso do fármaco [32,33].

Em suma, sendo a sépsis uma patologia frequente e potencialmente fatal, torna-se essencial haver uma compreensão total da sua fisiopatologia, dos processos que envolve e da sua possível evolução e abordagem, o que poderá ser aprofundado em estudos futuros. Quanto maior for o conhecimento acerca desta condição, mais fácil será delinear conclusões acerca de definições específicas e claras, pelo que maior compreensão haverá entre os clínicos. Isso potencia a sua consciencialização para as diversas consequências da sépsis e permite um foco maior sobre terapêuticas mais eficazes e dirigidas, na tentativa de diminuir as elevadas taxas de mortalidade associadas a esta condição.

REFERÊNCIAS

- [1] Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016; 315: 801-810.
- [2] Direcção-Geral de Saúde (2016). Projecto "Via Verde da Sépsis" ganha Prémio Boas Práticas em Saúde 2010. Acedido em 26 de fevereiro de 2017, em: <http://www.dgs.pt>.
- [3] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992; 101: 1644-1655.
- [4] Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003; 29: 530-538.
- [5] Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee (2004): Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Crit Care Med. 2004; 32: 858–873
- [6] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med. 2008; 34: 17-60.
- [7] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. Intensive Care Med. 2013; 39: 165-228.
- [8] Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017; 43: 486-552.

- [9] Churpek MM, Zdravetz FJ, Winslow C, et al. Incidence and prognostic value of the systemic inflammatory response syndrome and organ dysfunctions in ward patients. *Am J Respir Crit Care Med.* 2015; 192: 958-964.
- [10] Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, et al. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med.* 2015; 372: 1629-1638.
- [11] Casserly B, Phillips GS, Schorr C, et al. Lactate measurements in sepsis-induced tissue hypoperfusion: results from the Surviving Sepsis Campaign database. *Crit Care Med.* 2015; 43:567-573.
- [12] Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, et al. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. *Crit Care Med.* 1995; 23: 1638–1652.
- [13] Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. *Intensive Care Med.* 1996; 22: 707-710.
- [14] Ferreira FL, Bota DP, Bross A, et al. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA.* 2002; 286: 1754–1758.
- [15] Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis. *JAMA.* 2016; 315: 762-774.
- [16] Dungan K, Braithwaite SS, Preiser JC. Stress hyperglycemia. *Lancet.* 2009; 373: 1798-1807.
- [17] Shepherd PR, Kahn BB. Glucose transporters and insulin action-implications for insulin resistance and diabetes mellitus. *N Engl J Med.* 1999; 341: 248-257.
- [18] Krinsley JS. Association between hyperglycemia and increased hospital mortality in a heterogeneous population of critically ill patients. *Mayo Clin Proc.* 2003; 78: 1471-1478.

- [19] 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.
- [20] 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.
- [21] Nice-Sugar Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360: 1283-1297.
- [22] Bernard GR, Ely EW, Wright TJ, et al. Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis. *Critical care medicine.* 2001; 29: 2051-2059.
- [23] Konkle BA. Bleeding and thrombosis. In: Kasper DL, Fauci AS, Hauser SL, Longo DL, Jameson JL, Loscalzo J, editors. *Harrison's Principles of Internal Medicine.* McGraw-Hill; 2015; 400-403.
- [24] Mesters RM, Helterbrand J, Utterback BG, et al. Prognostic value of protein C concentrations in neutropenic patients at high risk of severe septic complications. *Crit Care Med.* 2000; 28: 2209-2216.
- [25] Yan SB, Helterbrand JD, Hartman DL, et al. Low levels of protein C are associated with poor outcome in severe sepsis. *Chest.* 2001; 120: 915-922.
- [26] Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sépsis. *N Engl J Med.* 2001; 344: 699-709.
- [27] Finfer S, Ranieri VM, Thompson BT, et al. Design, conduct, analysis and reporting of a multi-national placebo-controlled trial of activated protein C for persistent septic shock. *Intensive Care Med.* 2008; 34: 1935–1947.
- [28] Wenzel RP, Edmond MB. Septic shock—evaluating another failed treatment. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2122-2124.

- [29] Byrnes MC, Beilman GJ. Adjunctive measures for treating surgical infections and sepsis. *Surg Clin North Am.* 2009; 89: 349–363.
- [30] Abraham E, Laterre PF, Garg F, et al. Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death. *N Engl J Med.* 2005; 353: 1332–1341.
- [31] Nadel S, Goldstein B, Williams MD et al. Drotrecogin alfa (activated) in children with severe sepsis: a multicentre phase III randomised controlled trial. *Lancet.* 2007; 369: 836–843.
- [32] Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, et al. Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012; 366: 2055-2064.
- [33] Martí-Carvajal AJ, Solà I, Gluud C, et al. Human recombinant protein C for severe sepsis and septic shock in adult and pediatric patients. *The Cochrane Library.* 2012.

QUADROS

Quadro 1. *Score* de disfunção orgânica múltipla. Quadro adaptado de Marshall *et al.*

Abreviaturas: PaO₂, pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; FiO₂, fração de oxigênio no ar inspirado; FC, frequência cardíaca; PVC, pressão venosa central; PAM, pressão arterial média.

Sistema orgânico e respetivo indicador de disfunção	Grau de disfunção				
	Ausente (0)	Mínimo (1)	Ligeiro (2)	Moderado (3)	Grave (4)
Sistema respiratório PaO ₂ /FiO ₂	> 300	226-300	151-225	76-150	≤ 75
Sistema renal Creatinina sérica (μmol/L)	≤ 100	101-200	201-350	351-500	> 500
Sistema hepático Bilirrubina sérica (μmol/L)	≤ 20	21-60	61-120	121-240	> 240
Sistema cardiovascular (FC x PVC) /PAM	< 10.0	10.1–15.0	15.1–20.0	20.1–30.0	> 30.0
Sistema hematológico Contagem plaquetária (×10 ³ /μL)	> 120	81–120	51–80	21–50	≤ 20
Sistema neurológico Escala de Coma de Glasgow	15	13–14	10–12	7–9	≤ 6

Quadro 2. *SOFA score*. Quadro adaptado de Vincent *et al.* e de Singer *et al.* Abreviaturas: PaO₂, pressão parcial de oxigénio no sangue arterial; FiO₂, fração de oxigénio no ar inspirado; PAM, pressão arterial média; NA, noradrenalina. ^a Doses de catecolaminas dadas em µg/kg/minuto, durante pelo menos uma hora.

Sistema orgânico e respectivo indicador de avaliação	Score				
	0	1	2	3	4
Sistema respiratório PaO ₂ /FiO ₂	≥400	<400	<300	<200 com suporte respiratório	<100 com suporte respiratório
Coagulação Contagem plaquetária (×10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
Sistema hepático Bilirrubina sérica (μmol/L)	<20	20-32	33-101	102-204	>204
Sistema cardiovascular	PAM ≥70mmHg	PAM <70mmHg	Dopamina <5 ou dobutamina (qualquer dose) ^a	Dopamina 5.1-15 ou adrenalina/ NA ≤0.1 ^a	Dopamina >15 ou adrenalina/ NA >0.1 ^a
Sistema neurológico Escala de Coma de Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Sistema renal Creatinina sérica (μmol/L)	<110	110-170	171-299	300-440	>440
Sistema renal Débito urinário (mL/dia)	—————	—————	—————	<500	<200

Quadro 3. Recomendações terapêuticas publicadas pela *Surviving Sepsis Campaign* em 2012, com o respetivo nível de recomendação e as alterações que sofreram face às recomendações terapêuticas publicadas pela *Surviving Sepsis Campaign* em 2008. Adaptado de Dellinger, *et al.* O nível de recomendação baseia-se no sistema *GRADE* (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*), que inclui uma avaliação sequencial da qualidade da evidência, associado a uma avaliação dos riscos, benefícios e custos. As letras são utilizadas para classificar a qualidade da evidência, que varia entre elevada (A), moderada (B), baixa (C) ou muito baixa (D). Já os números classificam a recomendação em forte (1), quando os benefícios da medida são claramente superiores às desvantagens, ou fraca (2), se os efeitos benéficos da recomendação são provavelmente superiores aos malefícios, mas os autores não podem afirmar com certeza, ou porque a qualidade da evidência é baixa, ou porque as vantagens e desvantagens são quase equilibradas. As afirmações classificadas como “fortes” (1) referem-se a recomendações, enquanto as “fracas” (2) constituem sugestões. Algumas recomendações são classificadas com “UG” (*ungraded*), que corresponde a declarações isoladas que não eram passíveis de ser avaliadas pelo sistema *GRADE*, segundo os autores da *Surviving Sepsis Campaign* em 2012. Uma única recomendação pode conter várias recomendações distintas que, por sua vez, podem apresentar diferentes níveis de recomendação, pelo que estão assinaladas com letras minúsculas (a, b, c, d, e, f, g, h, i, j, k, l) e associadas ao respetivo nível de recomendação. Abreviaturas: PVC, pressão venosa central; PAM, pressão arterial média; UCI, Unidade de Cuidados Intensivos; NA, noradrenalina; SDRA, síndrome de dificuldade respiratória aguda; *ACTH*, *adrenocorticotropin hormone*; *PEEP*, *positive end expiratory pressure*; PaO₂, pressão parcial de oxigénio no sangue arterial; FiO₂, fração de oxigénio no ar inspirado; TVP, trombose venosa profunda; HBPM, heparina de baixo peso molecular; HNF, heparina não fracionada.

Tema	Recomendação	Nível	Alteração face a 2008
Ressuscitação inicial	<p>Ressuscitação quantitativa e protocolizada de doentes com hipoperfusão tecidual induzida por sépsis.</p> <p>Objetivos nas primeiras 6 horas:</p> <ul style="list-style-type: none"> a) PVC 8-12 mmHg b) PAM \geq 65 mmHg c) Débito urinário \geq 0.5 mL.kg⁻¹.hr⁻¹ d) Saturação de oxigénio no sangue venoso central (veia cava superior) \geq 70% ou sangue misto (artéria pulmonar) \geq 65% 	1C	Sem alteração
	Sugere-se a normalização dos níveis de lactatos quando elevados.	2C	Nova (embora implícita em 2008)
Rastreio de sépsis e melhoria do desempenho	Rastreio de sépsis em pacientes com doença grave potencialmente infetados, para permitir a implementação precoce da terapia.	1C	Nova
	Tentativas de melhoria de desempenho hospitalar em sépsis.	UG	Nova
Diagnóstico	<p>Culturas clinicamente apropriadas antes do tratamento com antimicrobianos, se não condicionar atraso significativo (>45 minutos) para o início da terapêutica.</p> <p>Pelo menos dois conjuntos de hemoculturas (em frascos para aeróbios e anaeróbios) antes do tratamento com antimicrobianos, com pelo menos uma feita por via percutânea e outra através do acesso vascular, exceto quando o acesso tenha sido realizado recentemente (<48 horas).</p>	1C	Sem alteração
	Doseamento de 1,3 β -D-glucano ^a , doseamento de galactomanano e anticorpos anti-galactomanano ^b ,	2B ^a 2C ^b	Nova

(continua)

	se disponíveis, e quando um dos diagnósticos diferenciais da infecção for candidíase invasiva.		
	Realização imediata de estudos imagiológicos para confirmar uma fonte potencial de infecção.	UG	Alteração do nível de recomendação (1C)
Terapêutica antimicrobiana	Administração de antimicrobianos intravenosos eficazes na primeira hora após reconhecimento de choque séptico ^c e sépsis sem choque séptico ^d , como meta terapêutica.	1B ^c 1C ^d	Alteração do nível de recomendação (1D ^d)
	Tratamento empírico inicial inclui um ou mais fármacos que tenham atividade contra todos os prováveis patógenos (bacterianos e/ou fúngicos ou virais) e que penetrem em concentrações adequadas nos tecidos considerados como sendo a fonte da sépsis.	1B	Sem alteração
	O regime antimicrobiano deve ser reavaliado para possível descontinuação terapêutica.	1B	Alteração do nível de recomendação (1C)
	O uso de níveis baixos de procalcitonina ou biomarcadores semelhantes para auxiliar o clínico na descontinuação de antibióticos empíricos em doentes que pareciam sépticos, mas não tiveram evidência subsequente de infecção.	2C	Nova
	Terapêutica empírica de combinação para doentes neutropénicos com sépsis e para doentes com agentes bacterianos de difícil tratamento e resistentes a diversos medicamentos, como <i>Acinetobacter</i> e <i>Pseudomonas spp.</i> Para doentes selecionados com infeções graves associadas a insuficiência respiratória e choque séptico, o tratamento de combinação com um beta-lactâmico de amplo espectro e um aminoglicosídeo ou fluoroquinolona é sugerida para infecção por	2B	Nova (embora implícita em 2008)

(continua)

	<i>Pseudomonas aeruginosa</i> . Uma combinação de um beta-lactâmico e um macrólido é sugerida para doentes com choque séptico por <i>Streptococcus pneumoniae</i> .		
	A terapêutica empírica não deve ser administrada além de 3–5 dias. A mudança para o tratamento mais adequado deve ser realizada assim que o perfil de suscetibilidade for conhecido.	2B	Nova (embora implícita em 2008)
	Geralmente, o tratamento tem duração de 7–10 dias; terapêuticas mais longas podem ser adequadas em doentes com resposta clínica lenta, focos não-drenáveis de infeção, infeção com <i>Staphylococcus aureus</i> ; algumas infeções fúngicas e víricas ou imunodepressão, incluindo neutropenia.	2C	Alteração do nível de recomendação (1D)
	Tratamento antivírico iniciado precocemente em doentes com sépsis ou choque séptico de origem vírica.	2C	Nova
	Agentes antimicrobianos não devem ser usados em doentes com estados inflamatórios graves cuja causa não seja infecciosa.	UG	Alteração do nível de recomendação (1D)
Controlo do foco	Diagnóstico ou exclusão tão rápido quanto possível de um foco anatómico da infeção que exija controlo emergente com realização de intervenção nas primeiras 12 horas após o diagnóstico, se possível.	1C	Em 2008, a intervenção deveria ser realizada nas primeiras 6 horas
	Quando o foco potencial de infeção for necrose peripancreática, a intervenção definitiva deve ser adiada até ocorrer a demarcação adequada de tecidos viáveis e não viáveis.	2B	Sem alteração
	Quando o controlo do foco for necessário, deve ser utilizada a intervenção eficaz associada a menor agressão fisiológica.	UG	Alteração do nível de recomendação (1D)

(continua)

	Se os acessos intravasculares forem uma possível fonte de sépsis ou choque séptico, estes devem ser removidos imediatamente após o estabelecimento de outro acesso vascular.	UG	Alteração do nível de recomendação (1C)
Prevenção da infecção	Descontaminação oral/digestiva seletiva deve ser avaliada e introduzida como método de reduzir a incidência de pneumonia associada à ventilação mecânica.	2B	Nova
	Gluconato de clorexidina oral deve ser usado como forma de descontaminação orofaríngea para reduzir o risco de pneumonia associada à ventilação mecânica em doentes da UCI com sépsis.	2B	Nova
Fluidoterapia	Cristalóides são os fluidos de escolha inicial na ressuscitação de doentes com sépsis e choque séptico.	1B	Em 2008, além dos cristaloides, também os colóides eram considerados escolha inicial.
	O uso de hidroxietilamido está contra-indicado para a ressuscitação de fluidos.	1B	Nova (embora implícita em 2008)
	Albumina deve ser utilizada quando os doentes necessitam de quantidades substanciais de cristalóides.	2C	Nova
	O teste inicial de administração de fluidos em doentes com hipoperfusão tecidual induzida por sépsis com suspeita de hipovolémia deve atingir um mínimo de 30mL/kg de cristalóides (parte disso deve ser equivalente a albumina). Uma administração mais rápida e com maiores quantidades de fluido pode ser necessária em alguns doentes.	1C	Alteração do nível de recomendação (1D). Em 2008, aconselhavam-se 1000mL de cristaloides e 300-500mL de colóides, de 30 em 30 minutos.

(continua)

	Deve ser aplicado um teste de administração de fluidos no qual a administração seja mantida enquanto houver melhoria hemodinâmica, segundo variáveis dinâmicas (como a alteração da pressão de pulso, variação do volume sistólico) ou estáticas (pressão arterial, frequência cardíaca).	<i>UG</i>	Nova
Vasopressores	Objetivo inicial consiste em obter uma PAM igual a 65mm Hg.	1C	Sem alteração
	NA é a primeira opção de vasopressor.	1B	Alteração do nível de recomendação (1C), sendo a NA e dopamina opções iniciais.
	Adrenalina (adicionada à NA e potencialmente substituída por esta) deve ser utilizada quando for necessário um agente adicional para manter a pressão arterial adequada.	2B	Sem alteração
	Vasopressina a 0,03 unidades/minuto pode ser adicionada à NA com o objetivo de diminuir a sua dose ou elevar a PAM.	<i>UG</i>	Em 2008, era apenas sugestão.
	Uma baixa dose de vasopressina não é recomendada como único vasopressor inicial para o tratamento de hipotensão induzida por sépsis, e doses de vasopressina mais altas do que as recomendadas devem ser reservadas apenas para quando não se atinge uma PAM adequada com outros agentes vasopressores.	<i>UG</i>	Nova
	A dopamina deve ser usada como alternativa à NA apenas em doentes altamente selecionados (como doentes com baixo risco de taquiarritmias e bradicardia relativa ou absoluta).	2C	Nova
	A fenilefrina não é recomendada no tratamento de choque séptico, exceto quando (a) a NA está	1C	Nova

(continua)

	associada a arritmias graves, (b) débito cardíaco elevado e pressão arterial persistentemente baixa ou (c) como terapia de resgate quando medicamentos inotrópicos/ vasopressores combinados e a vasopressina não forem capazes de atingir a meta de PAM.		
	Baixas doses de dopamina não devem ser usadas para proteção renal.	1A	Sem alteração
	Todos os doentes que necessitem de vasopressores devem ser submetidos a inserção de um cateter arterial o mais cedo possível, caso haja recursos disponíveis.	<i>UG</i>	Alteração do nível de recomendação (1D)
Terapêutica inotrópica	Um teste de infusão de dobutamina até 20µg/kg/min deve ser administrado ou adicionado ao vasopressor (se se estiver a administrar) na presença de disfunção miocárdica (pressões elevadas de enchimento cardíaco e baixo débito cardíaco) ou aquando de sinais contínuos de hipoperfusão, apesar de volume intravascular e PAM adequados.	1C	Sem alteração
	Não aumentar o índice cardíaco para níveis supranormais pré-determinados.	1B	Sem alteração
Corticosteróides	Não usar hidrocortisona intravenosa em doentes adultos com choque séptico se a ressuscitação com fluidos e o tratamento com vasopressores forem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica. Caso não seja possível, sugere-se hidrocortisona intravenosa isolada numa dose de 200mg/dia.	2C	Sem alteração
	Não usar o teste de estimulação de <i>ACTH</i> para identificar adultos com choque séptico que devem receber hidrocortisona.	2B	Sem alteração
	Em doentes tratados, reduzir gradualmente a hidrocortisona quando os vasopressores não forem mais necessários.	2D	Sem alteração

(continua)

	Corticosteróides não devem ser administrados aquando de sépsis sem choque séptico.	1D	Sem alteração
	Hidrocortisona deve ser administrada em fluxo contínuo.	2D	Nova
Administração de sangue e derivados	Após a resolução da hipoperfusão tecidual e na ausência de situações como isquemia miocárdica, hipoxemia grave ou hemorragia aguda, recomenda-se a transfusão de glóbulos vermelhos quando a concentração de hemoglobina for inferior a 7,0 g/dL, tendo como objetivo uma concentração entre 7,0-9,0 g/dL em adultos.	1B	Sem alteração
	Não usar eritropoietina como tratamento específico de anemia associada a sépsis.	1B	Sem alteração
	Plasma fresco congelado não deve ser usado para corrigir anomalias de coagulação laboratoriais na ausência de hemorragia ou procedimentos invasivos planeados.	2D	Sem alteração
	Não usar antitrombina para o tratamento de sépsis e choque séptico.	1B	Em 2008, era apenas sugestão.
	Administrar plaquetas profilaticamente quando as contagens forem $\leq 10 \times 10^3/\mu\text{L}$ na ausência de hemorragia aparente. Sugere-se a transfusão profilática de plaquetas quando as contagens forem $< 20 \times 10^3/\mu\text{L}$, se houver risco significativo de hemorragia. Contagens de plaquetas mais altas ($\geq 50 \times 10^3/\mu\text{L}$) são aconselhadas para hemorragia ativa, cirurgia ou procedimentos invasivos.	2D	Em 2008, administravam-se profilaticamente plaquetas quando a contagem era $< 5 \times 10^3/\mu\text{L}$ ou entre 5 e $30 \times 10^3/\mu\text{L}$ em doentes com risco significativo de hemorragia.
	Imuno-globulinas	Não usar imunoglobulinas intravenosas em doentes adultos com sépsis e choque séptico.	2B

(continua)

Selénio	Não usar selénio intravenoso para o tratamento de sépsis.	2C	Nova
<i>rhAPC</i> (Proteína C ativada recombinante)	Não recomendada.	—	Em 2008, sugeria-se apenas em doentes adultos com disfunção orgânica induzida por sépsis e com elevado risco de mortalidade (APACHE II \geq 25 e disfunção de múltiplos órgãos) (2B ou C se pós-operatório)
Ventilação mecânica da síndrome de dificuldade respiratória aguda induzida por sépsis	Visar um volume corrente do peso corporal previsto de 6 mL/kg em doentes com SDRA induzida por sépsis.	1A	Alteração do nível de recomendação (1B)
	As pressões de <i>plateau</i> devem ser medidas em doentes com SDRA e o valor limite superior inicial para pressões de <i>plateau</i> num pulmão insuflado passivamente deve ser \leq 30 cm H ₂ O.	1B	Alteração do nível de recomendação (1C)
	A <i>PEEP</i> deve ser aplicada para evitar o colapso alveolar na expiração final (atelectotrauma).	1B	Alteração do nível de recomendação (1C)
	Estratégias baseadas em níveis altos de <i>PEEP</i> , em vez de baixos, devem ser utilizadas em doentes com SDRA moderada a grave induzida por sépsis.	2C	Nova
	Manobras de recrutamento devem ser usadas em doentes sépticos com hipoxemia refratária grave.	2C	Nova
	A posição em decúbito ventral deve ser utilizada em doentes com SDRA induzida por sépsis com uma	2B	Em 2008, era apenas sugestão,

(continua)

	relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 100$ mmHg em instituições experientes em tais práticas.		não definindo um valor de $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ específico e houve alteração do nível de recomendação (2C)
	Doentes com sépsis, mecanicamente ventilados, devem ser mantidos com elevação da cabeceira da cama entre 30 e 45° para diminuir o risco de aspiração e prevenir o desenvolvimento de pneumonia associada à ventilação mecânica.	1B	Em 2008, 30-45° de elevação de cabeceira associavam-se a um nível 2C e 45° a 1B
	A máscara de ventilação não invasiva deve ser usada na minoria de doentes com SDRA nos quais os benefícios tenham sido considerados cuidadosamente e superem os riscos.	2B	Sem alteração
	Um protocolo de desmame deve ser estabelecido e doentes mecanicamente ventilados com sépsis devem ser submetidos a testes de respiração espontânea regulares para avaliar a capacidade de descontinuar a ventilação mecânica quando satisfizerem os seguintes critérios: a) despertáveis; b) hemodinamicamente estáveis (sem agentes vasopressores); c) sem outras condições potencialmente sérias; d) baixos requisitos de ventilação e pressão expiratória final e e) necessidade diminuída de FIO_2 que possa ser obtida com segurança através de uma máscara facial ou cânula nasal. Se o teste de respiração espontânea for bem-sucedido, a extubação deve ser considerada.	1A	Sem alteração

(continua)

	Não utilizar rotineiramente o cateter da artéria pulmonar em doentes com SDRA induzida por sépsis.	1A	Sem alteração
	Adotar uma estratégia conservadora de fluidos, em vez de liberal, em doentes com SDRA induzida por sépsis estabelecida, que não tenham evidência de hipoperfusão tecidual.	1C	Sem alteração
	Na ausência de indicações específicas como broncoespasmo, não usar agonistas β_2 para o tratamento de SDRA induzida por sépsis.	1B	Nova
Sedação, analgesia e bloqueio neuromuscular	A sedação contínua ou intermitente deve ser minimizada em doentes mecanicamente ventilados, visando objetivos de titulação específicos.	1B	Sem alteração
	Agentes bloqueadores neuromusculares devem ser evitados em doentes sem SDRA, devido ao risco de bloqueio neuromuscular prolongado após a descontinuação. Caso precisem ser mantidos, devem ser usados em bólus intermitente, conforme necessário, ou infusão contínua com monitorização em sequência de quatro estímulos da profundidade do bloqueio.	1C	Alteração do nível de recomendação (1B)
	Administração de agentes bloqueadores neuromusculares no máximo por 48 horas para doentes com SDRA precoce induzida por sépsis e $PaO_2/FIO_2 < 150$ mm Hg.	2C	Nova
Controle da glicose	Recomenda-se adotar uma abordagem protocolizada do controle da glicose no sangue em doentes da UCI com sépsis, iniciando insulina quando duas medições consecutivas de glicemia no sangue forem >180 mg/dL. O objetivo é atingir um valor mais alto de glicose no sangue ≤ 180 mg/dL, em vez de ≤ 110 mg/dL.	1A	Em 2008, o nível de glicose alvo era <150 mg/dL, sendo o nível de recomendação 2C.

(continua)

	Os valores de glicose no sangue devem ser monitorizados a cada 1–2 horas até à estabilização dos valores de glicose e das taxas de infusão de insulina e, após isso, a cada 4 horas.	1C	Sem alteração
	Os níveis de glicose obtidos através da glicemia capilar devem ser interpretados atentamente, pois tais medições podem não estimar com precisão os valores de glicose no sangue arterial ou plasma.	UG	Alteração do nível de recomendação (1B)
Terapêuticas de substituição renal	As terapêuticas de substituição renal contínuas e a hemodiálise intermitente são equivalentes em doentes com sépsis e insuficiência renal aguda.	2B	Sem alteração
	Recomenda-se usar terapias contínuas para facilitar o controlo de fluidos em doentes sépticos hemodinamicamente instáveis.	2D	Sem alteração
Terapêutica com bicarbonato	Não usar bicarbonato de sódio para melhorar o estado hemodinâmico ou diminuir a necessidade de vasopressores em doentes com acidemia láctica induzida por hipoperfusão com $\text{pH} \geq 7,15$.	2B	Alteração do nível de recomendação (1B)
Profilaxia da trombose venosa profunda	Doentes devem receber profilaxia farmacológica diária contra TVP ^e . Tal deve ser realizado com HBPM subcutânea diária ^f . Se a depuração da creatinina for $< 30\text{mL}/\text{min}$, usar dalteparina ^g ou outra forma de HBPM que tenha baixo grau de eliminação renal ^h ou HNF ⁱ .	1B ^{e,f} 1A ^{g,i} 2C ^h	Em 2008, referia-se a necessidade de profilaxia (1A); se doente de elevado risco, preferir HBPM (2C).
	Doentes com sépsis devem ser tratados com uma combinação de tratamento farmacológico e mecanismos de compressão pneumática intermitente sempre que possível.	2C	Sem alteração
	Doentes sépticos que tenham contraindicação ao uso de heparina (devido a trombocitopenia, coagulopatia grave, hemorragia ativa, hemorragia intracerebral recente) não devem receber profilaxia	1B ^j	Alteração do nível de recomendação (1A ^{j,k})

(continua)

	farmacológica ^j , mas sim tratamento profilático mecânico, como meias de compressão graduada ou mecanismos de compressão intermitente ^k , a menos que seja contraindicado. Quando o risco diminuir, iniciar a profilaxia farmacológica ^l .	2C ^{k,l}	
Profilaxia da úlcera de <i>stress</i>	Realizar profilaxia para úlcera de <i>stress</i> usando um bloqueador H ₂ ou um inibidor da bomba de prótons, em doentes com sépsis/choque séptico com fatores de risco para hemorragia.	1B	Em 2008, a profilaxia não era restrita a doentes com fatores de risco e o uso de bloqueadores H ₂ associava-se a um nível de recomendação 1A.
	Preferir inibidores da bomba de prótons em vez de bloqueadores H ₂ .	2D	Nova
	Doentes sem fatores de risco não devem receber profilaxia.	2B	Nova
Nutrição	Administrar alimentação oral ou entérica (se necessário), conforme tolerado, em vez de jejum completo ou fornecimento exclusivo de glicose intravenosa nas primeiras 48 horas após um diagnóstico de sépsis/choque séptico.	2C	Nova
	Evitar alimentação caloricamente completa durante a primeira semana; em vez disso, sugere-se uma alimentação com baixas doses (por exemplo, até 500 kcal por dia), avançando somente conforme tolerado.	2B	Nova
	Usar glicose intravenosa e nutrição entérica em vez de apenas nutrição parentérica total e em vez de nutrição parentérica em conjunto com alimentação entérica nos primeiros 7 dias após um diagnóstico de sépsis/choque séptico.	2B	Nova

(continua)

	Recomenda-se nutrição sem suplementos de imunomodulação específica.	2C	Nova
Definição de metas terapêuticas	Discutir os objetivos terapêuticos e o prognóstico com os doentes e as famílias.	1B	Alteração do nível de recomendação (1D)
	Incorporar os objetivos terapêuticos no tratamento e no planeamento de cuidados de fim de vida, utilizando princípios de cuidados paliativos quando tal for apropriado.	1B	Nova
	Abordar as metas terapêuticas o mais cedo possível, mas não ultrapassando as 72 horas após a admissão na UCI.	2C	Nova

Quadro 4. Aspetos principais presentes nas recomendações da *Surviving Sepsis Campaign* de 2016 (publicadas em março de 2017) que diferem relativamente às recomendações da *Surviving Sepsis Campaign* em 2012. À data de elaboração deste projeto, apenas as recomendações da *Surviving Sepsis Campaign* de 2004, 2008 e 2012 estavam disponíveis. Contudo, em março de 2017, foram publicados os resultados do encontro que culminou na *Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016*, pelo que este quadro se destina a salientar as principais diferenças que surgiram desta reunião. O nível de recomendação assinalado em algumas afirmações baseia-se no sistema *GRADE* (*Grading of Recommendations Assessment, Development, and Evaluation*), que inclui uma avaliação sequencial da qualidade da evidência, associado a uma avaliação dos riscos, benefícios e custos. As letras são utilizadas para classificar a qualidade da evidência, que varia entre elevada (A), moderada (B), baixa (C) ou muito baixa (D). Já os números classificam a recomendação em forte (1), quando os benefícios da medida são claramente superiores às desvantagens, ou fraca (2), se os efeitos benéficos da recomendação são provavelmente superiores aos malefícios, mas os autores não podem afirmar com certeza, ou porque a qualidade da evidência é baixa, ou porque as vantagens e desvantagens são quase equilibradas. As afirmações classificadas como “fortes” (1) referem-se a recomendações, enquanto as “fracas” (2) constituem sugestões. O termo *BPS* refere-se a *best practice statement*, que se define como uma recomendação forte sem nível de recomendação avaliado pelo sistema *GRADE*. Abreviaturas: SDRA, Síndrome de dificuldade respiratória aguda; *PEEP*, *positive end expiratory pressure*; PaO_2 , pressão parcial de oxigénio no sangue arterial; FiO_2 , fração de oxigénio no ar inspirado.

Ressuscitação inicial/Administração de fluidos

1. Os objetivos nas primeiras 6 horas referidos em 2012 foram abandonados em 2016, já que não se associaram a uma redução significativa da mortalidade; contudo, foram considerados seguros e podem ser ainda usados.
2. Foi dado especial enfoque à necessidade da abordagem emergente de doentes com sépsis/choque séptico (*BPS* – nova recomendação).
3. Recomenda-se a avaliação frequente do estado hemodinâmico do doente para guiar a fluidoterapia e para auxiliar na determinação do tipo de choque (*BPS* – nova recomendação).
4. Sugere-se o uso preferencial de variáveis dinâmicas para prever a resposta do doente à fluidoterapia (2C – nova recomendação), enquanto em 2012 não assumiam superioridade destas sobre as variáveis estáticas.
5. Foi sugerida equivalência entre o uso de soluções cristalóides equilibradas e soluções salinas; os autores também sugerem superioridade dos cristalóides face às gelatinas (2C–nova recomendação).

Diagnóstico

1. Em 2012, defendia-se o doseamento de 1,3 β -D-glucano, doseamento de galactomanano e anticorpos anti- galactomanano se um dos diagnósticos diferenciais da infeção fosse candidíase invasiva. Essa recomendação foi retirada em 2016, justificando-se pelo baixo valor preditivo negativo associado a esses testes, o que impede o seu uso isolado.
2. A utilização de estudos de imagem para confirmar o foco de infeção deixou de ser uma recomendação.

Controlo da infeção/Prevenção da infeção

1. Tanto a preferência pela intervenção menos invasiva como a abordagem da necrose peripancreática foram retiradas das recomendações, embora discutidas pelos autores.
2. Salienta-se a ausência de medidas de prevenção da infeção presentes nas recomendações prévias, como a descontaminação oral/digestiva seletiva e o gluconato de clorexidina oral.

(continua)

Terapêutica

1. Contrastando com a recomendação prévia, em 2016 os autores não aconselharam um tempo máximo de terapêutica empírica.
2. Recomenda-se a utilização de princípios farmacocinéticos e farmacodinâmicos para a otimização de antimicrobianos foi incluído nas recomendações (*BPS*– nova recomendação).
3. Foi sugerido o uso de terapêutica combinada empírica contra o agente mais provável no tratamento inicial de doentes com choque séptico (2C– nova recomendação); esta terapêutica de combinação deve ser descontinuada nos primeiros dias quando se verificar resposta clínica favorável ou evidência de resolução da infecção (*BPS* - nova recomendação).
4. A terapêutica de combinação não deve ser administrada rotineiramente como tratamento prolongado na maioria das infecções graves, incluindo bacteriemia e sépsis sem choque. (2C– nova recomendação).
5. A terapêutica de combinação para doentes neutropénicos deixou de ser defendida (1B).
6. Os autores não se pronunciaram isoladamente quanto ao tratamento antivírico quando a causa de sépsis for, mais provavelmente, vírica, contrariamente a 2012.
7. Foram sugeridas terapêuticas mais curtas em determinados doentes com resolução rápida do quadro clínico (2C– nova recomendação).
8. Além da análise dos níveis de procalcitonina para auxiliar na descontinuação de antibioterapia empírica em doentes não sépticos (defendido em 2012 e em 2016), nesta última reunião, os especialistas sugeriram a mesma análise para diminuir o tempo de administração de fármacos (2C– nova recomendação).

(continua)

Vasopressores

1. Os especialistas concordaram em não adotar estratégias para aumentar o índice cardíaco para níveis supranormais e não administrar vasopressina como escolha inicial aquando hipotensão induzida por sépsis; porém, em 2016, e contrariamente a 2012, tais afirmações não constituíram recomendações finais.
2. Em 2016, os autores concluíram que o uso de fenilefrina devia ser limitado devido à falta de evidência de impacto positivo na sépsis, mas tal não foi incorporado em nenhuma recomendação, contrastando com a recomendação de 2012, em que se declaram situações excepcionais que justificam o seu uso.
3. A recomendação acerca da utilização de dobutamina em doentes com hipoperfusão refratária a fluidos e agentes vasopressores passou de nível de recomendação 1C para 2C.

Corticosteróides

1. O não uso do teste de estimulação da hormona adrenocorticotrópica, a retirada gradual de hidrocortisona quando vasopressores não forem necessários, a preferência pelo uso contínuo de hidrocortisona (*versus* em bólus) e a não administração de corticosteróides na ausência de choque séptico constituíam recomendações em 2012, mas foram retiradas em 2016, embora continuem a ser consideradas.

Ventilação mecânica

1. Em 2016, afirmou-se o uso preferencial de volumes correntes inferiores em doentes sem SDRA (2C – recomendação nova).
2. Recomenda-se uma PaO_2/FIO_2 inferior a 150 para recomendar a pronação, em vez de 100, como referido em 2012 (1B – subida relativamente ao nível de recomendação prévio que era 2B).
3. Os autores contraindicam a ventilação oscilatória de elevada frequência em doentes com SDRA (1B - recomendação nova).
4. Sem recomendações sobre ventilação mecânica não invasiva, contrariamente a 2012.

(continua)

Sedação e analgesia
1. A recomendação de 2012 referente à não utilização de bloqueadores neuromusculares em doentes sem SDRA foi abandonada, não tendo os autores se pronunciado sobre mesma.
Controlo glicémico
1. Sugeriu-se a avaliação preferencial a partir do sangue arterial (<i>versus</i> capilar) aquando a presença de cateteres arteriais (2C – recomendação nova).
Terapêuticas de substituição renal
1. O uso destas terapêuticas não está indicado se o motivo for um valor aumentado de creatinina ou oligúria, na ausência de outras indicações definitivas para diálise (2C - recomendação nova).
Profilaxia do tromboembolismo venoso
1. Os autores não registaram nenhuma declaração relativa ao uso de dalteparina aquando de insuficiência renal, como havia sido recomendado em 2012, uma vez que concluíram que não havia evidência suficiente para justificar o seu uso.
Profilaxia da úlcera de stress
1. Foi sugerida equivalência entre inibidores da bomba de protões e antagonistas de recetores H2, o que contrasta com a recomendação prévia (2C).
Nutrição
1. A nutrição parentérica precoce isolada ou em combinação não está recomendada em doentes críticos que podem alimentar-se entericamente (1B – recomendação nova).
2. A recomendação quanto ao uso de glicose intravenosa em vez de nutrição parentérica isolada/combinação quando não é possível a via entérica passou de 2B em 2012, para 1B.
2. Registaram-se afirmações contra o uso de suplementos, como ácidos gordos ómega-3 (1C), arginina (2C), glutamina (1B) ou selénio (1B – em 2012, esta era de 2C).
2. Os autores sugeriram não proceder à avaliação frequente de volumes gástricos residuais (2C), exceto quando há intolerância alimentar ou risco de aspiração (2D); neste caso, também aconselham o uso de sondas pós-pilóricas (2C).
3. Sugeriu-se, também, o uso de agentes procinéticos aquando intolerância alimentar (2C).

AGRADECIMENTOS

Ao Doutor António Sarmiento, pela motivação, apoio, orientação e disponibilidade demonstrados ao longo da elaboração deste projeto.

Aos meus pais, por tudo o que me ensinaram e por estarem sempre presentes, acreditando incondicionalmente em mim.

Aos meus avós, por me ensinarem a nunca desistir.

À minha irmã, pela confiança, pelo carinho e por tudo o que eu aprendi com ela e continuo a aprender (e também pela verificação linguística deste trabalho).

Ao Miguel, por partilhar esta experiência comigo e por me acompanhar e apoiar em todos os momentos, fazendo-o sempre com um sorriso.

Ao Corin, pela correção que fez dos meus textos em inglês.

A todos os meus amigos por me acompanharem nesta jornada, em especial à Laura, por resolver tudo com grande otimismo e com muitas gargalhadas.

ANEXOS

NORMAS DE PUBLICAÇÃO DA REVISTA INFEÇÃO E SÉPSIS

(Consultadas em março de 2017, em www.gis.pt)



Home Revistas Infeção e Sepsis Outras Revistas Palestras Sair Ir Para

A Infeção e Sepsis dedica-se à publicação de artigos (originais, de revisão, casos clínicos, editoriais ou cartas ao editor) na área da infeção e sepsis.

As opiniões expressas são da exclusiva responsabilidade dos autores.

Os artigos publicados ficarão propriedade da Revista, não podendo ser reproduzidos, no todo ou em parte, sem autorização do editor.

A aceitação dos originais enviados para publicação é condicionada à avaliação pelo Conselho Científico da Revista.

Nesta avaliação os artigos poderão ser:

- aceites sem alterações;
- aceites após as modificações propostas e aceites pelos autores;
- recusados.

Apresentação dos trabalhos:

Os textos devem ser enviados preferencialmente em suporte magnético ou digital, com indicação do programa informático no qual foram elaborados.

As imagens a incluir devem ser em formato TIFF - 300dpi.

Em alternativa podem submeter-se trabalhos impressos, dactilografados em "times new roman", tamanho 12, a dois espaços e com margens de 25mm. Neste caso devem ser enviadas três cópias.

Brevemente estará disponível um sistema de envio "on-line" de trabalhos através do "site" do GIS.

A inclusão de imagens ou gráficos de outras publicações está subordinada à prévia autorização dos editores respectivos.

Os artigos podem ser redigidos em Português ou Inglês mas deverão sempre incluir um resumo em ambas as línguas.

As palavras-chave deverão ser igualmente referidas em Português e Inglês.

Deverão ser referenciados pelos autores como artigos originais, de revisão, casos clínicos ou cartas ao editor.

Tipo de trabalhos:

- Artigos de revisão:**
Serão normalmente submetidos após consulta prévia com o conselho editorial.
Deverão conter no máximo 5000 palavras e 120 referências.
- Trabalhos originais:**
Deverão ter no máximo 4000 palavras e 50 referências
- Casos clínicos:**
Será publicado um "caso clínico" em todos os números da revista. Este deve descrever um caso de interesse, não apenas pela raridade, mas por qualquer particularidade na abordagem diagnóstica ou terapêutica.
A discussão deve limitar-se ao caso, não sendo encorajadas as revisões temáticas associadas.
Deverão ter no máximo 2000 palavras e 20 referências.
- Editoriais:**
Serão habitualmente propostos pelo conselho editorial como comentários a um ou mais artigos nesse número da revista. No entanto editoriais não solicitados podem igualmente ser submetidos para revisão.
Deverão ter no máximo 750 palavras e 20 referências.
- Cartas ao Editor:**
Devem constituir um comentário crítico a um artigo da Revista ou uma pequena nota sobre um tema ou caso clínico.
Não devem exceder as 500 palavras, nem conter mais de um quadro ou figura e um máximo de 8 referências bibliográficas.
As respostas do(s) autor(es) devem obedecer às mesmas características.

Estrutura - Deverá ser adoptado o esquema convencional em que se inicia cada parte do trabalho numa nova página pela seguinte ordem:

- 1) Primeira página:
 - título do trabalho em português e inglês
- 2) Segunda página:
 - o nome dos autores com os respectivos títulos académicos e profissionais; endereço e contactos do primeiro autor
 - os serviços onde foi realizado, nome dos seus directores e os respectivos endereços.
- 3) Na(s) página(s) seguinte(s):
 - resumo em português que não deverá ultrapassar 250 palavras para os trabalhos originais e 150 para os casos clínicos;
 - resumo em inglês com características idênticas ao do inicial em português;
 - palavras-chave, em português e inglês (3 a 10), que servirão de base à indexação do artigo, de acordo com a terminologia do Index Medicus "Medical Subject Heading".
- d) O texto que, no caso dos artigos originais, deverá incluir: Introdução, Material e Métodos, Resultados, Discussão e Conclusões
- e) Agradecimentos
- f) Bibliografia
- g) Quadros e Figuras.
 - Bibliografia
 - As referências devem aparecer no texto entre parêntesis rectos e numeradas de acordo com a ordem em que surgem.
 - As referências de revistas devem conter o nome dos três primeiros autores (apelido e iniciais) seguido de "et al", do título do artigo, do nome da publicação e da sua identificação (ano, volume e páginas).
 - Quadros e figuras
 - Os quadros e figuras devem ser apresentados em páginas separadas, em fáceis condições de reprodução.
 - Devem ser acompanhados da respectiva legenda em página à parte, mencionando claramente o número de ordem.
 - Modificações e revisões
 - No caso de a aceitação do artigo ser condicionada a modificações, estas devem ser realizadas pelos autores no prazo máximo de vinte dias. As provas tipográficas serão realizadas pela Redacção, caso os autores não indiquem o contrário. Neste caso elas deverão ser feitas no prazo determinado pela Redacção em função das necessidades editoriais da Revista.
 - Separatas
 - Os autores recebem três separatas aquando da publicação do artigo. Podem ser fornecidas separatas adicionais, a expensas dos autores, quando requisitadas antes da impressão.
 - Pedido de publicação
 - Os trabalhos deverão ser enviados à Redacção, em nome do editor, para a Unidade de Cuidados Intensivos Polivalentes Urgência (UCIPU) do Hospital de São João - Porto. Alameda Prof. Hernâni Monteiro - Porto.
 - Devem ser acompanhados de uma carta pedida de publicação, indicação da cedência do copyright e indicando que não foram publicados ou enviados para publicação em outra revista nacional ou estrangeira, subscrito por todos os autores. Não serão aceites trabalhos já publicados ou enviados simultaneamente a outras revistas.

Nota final - Para um mais completo esclarecimento sobre este assunto aconselha-se a leitura dos requisitos do International Committee of Medical Journal Editors, resumidos nos números 4 e 5 do Boletim da S.P.P.R. publicados na integra no N Eng J Med 1991; 324:424-428.