



# **Resposta orgânica ao trauma e à sepse**

## **Novas definições de Sepse e Choque Séptico**

**Disciplina de Pós-graduação RCA 5814**

**Maria Auxiliadora-Martins**

Divisão de Medicina Intensiva, Departamento de Cirurgia e Anatomia

Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, Universidade de São Paulo-USP

# Objetivos Gerais

- ✓ Novas definições de sepse e choque séptico - Consenso de 2016
- ✓ Resposta orgânica ao trauma e à sepse
- ✓ Aspectos fisiopatológicos da sepse
- ✓ Modelos experimentais em sepse: CLP, LPS, inoculação de bactéria.
- ✓ Estudos clínicos em sepse\* – Ensaio clínico randomizado

# Objetivos Específicos

- ❑ Fornecer conceitos básicos sobre a fisiopatologia da sepse e choque séptico, com ênfase na **importância de modelos experimentais e ensaios clínicos** como maneira de se buscar uma melhor compreensão desta doença.
- ❑ Entender as práticas de laboratório com demonstração e treinamento de modelos experimentais de sepse.

# Qualidade do estudo/Pergunta a ser respondida

## Hierarquização da robustez do nível de evidência científica



Opinião de especialistas

Relato de caso

Série de casos

Estudo caso-controle

Estudo de coorte

Estudo de intervenção comunitária

Ensaio clínico randomizado

Metanálise de ensaios clínicos

## The pulmonary artery catheter: *In medio virtus*

Jean-Louis Vincent, MD, PhD, FCCP; Michael R. Pinsky, MD, Dr hc, FCCP; Charles L. Sprung, MD; Mitchell Levy, MD, FCCP; John J. Marini, MD; Didier Payen, MD; Andrew Rhodes, MB, BS; Jukka Takala, MD, PhD

***“Na medicina às vezes é difícil saber se estamos embarcando em uma nova era ou apenas testemunhando o balanço de um pêndulo.”***

### Discrepâncias

- Vários métodos aplicados na avaliação de eficácia
- Diferentes populações estudadas
- Momentos diferentes de evolução
- Falta de protocolos rígidos guiados

# Centennial Review

## **The Last 100 Years of Sepsis**

Jean-Louis Vincent and Edward Abraham

Am J Respir Crit Care Med Vol 173. pp 256–263, 2006



### **Antonie Philips van Leeuwenhoek**

- ✓ Antonie Philips van Leeuwenhoek, 1680 – Pai da Microbiologia.
- ✓ Koch, Pasteur, Semmelweis, and Lister – Primeiros estudos relacionando bactéria e infecção.
- ✓ Schottmueller, 1914 – primeira descrição da relação direta da presença de microrganismos e sinais e sintomas.

# Primeira definição de Sepsé

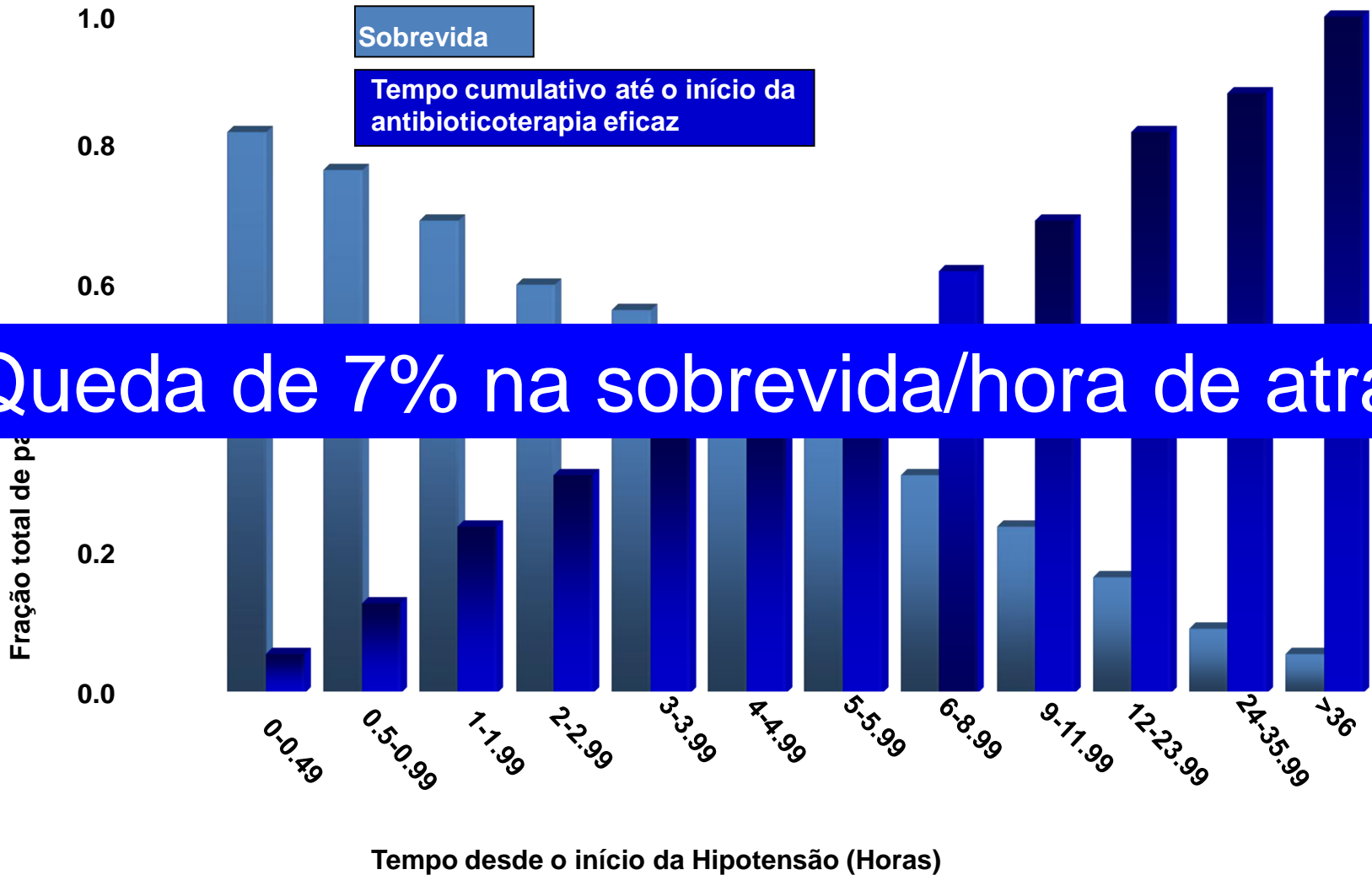
✓ Schottmueller em 1914 estabeleceu pela primeira vez a relação direta entre a presença de microrganismos na corrente sangüínea e o aparecimento de sinais e sintomas sistêmicos.

# Importância em estudar sepse

- ✓ Sepse e choque séptico são as principais causas de óbito em unidade de terapia intensiva no mundo.
- ✓ Acomete 670 mil pessoas por ano no Brasil.
- ✓ Aumento de 19,4% em 2010 para 25,2% em 2016 no total de internações por sepse nas UTIs brasileiras.
- ✓ Mortalidade caiu de 39% em 2010 para 30% em 2016.\*
- ✓ n° óbitos supera neoplasia de mama, intestino, IAM e AIDS.
- ✓ Cultura negativa em 30-50% dos casos.



# Duração da hipotensão antes da ATB efetiva na sobrevida do choque séptico




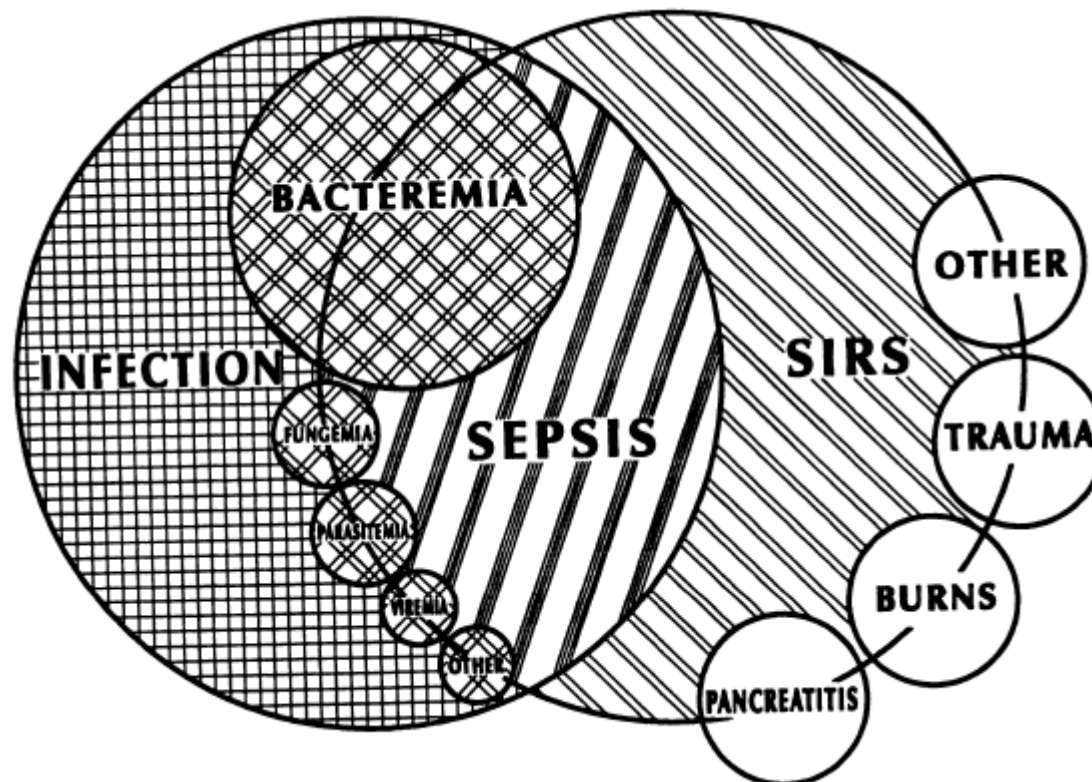
# Aspectos fisiopatológicos

- ❑ O desenvolvimento da sepse depende das interações entre o microrganismo e o hospedeiro\*.
- ❑ No entanto, muitos aspectos relacionados ao desenvolvimento da sepse permanecem obscuros, provavelmente devido à falta de entendimento adequado da interação entre **imunidade, inflamação e coagulação**.

ACCP/SCCM Consensus Conference

## Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis

Roger C. Bone, M.D., F.C.C.P.  (Chairman), Robert A. Balk, M.D., F.C.C.P., Frank B. Cerra, M.D., R. Phillip Dellinger, M.D., F.C.C.P., Alan M. Fein, M.D., F.C.C.P., William A. Knaus, M.D., Roland M.H. Schein, M.D., William J. Sibbald, M.D., F.C.C.P.



ACCP/SCCM Consensus Conference

## Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the Use of Innovative Therapies in Sepsis

Roger C. Bone, M.D., F.C.C.P. 🧑 (Chairman), Robert A. Balk, M.D., F.C.C.P., Frank B. Cerra, M.D., R. Phillip Dellinger, M.D., F.C.C.P., Alan M. Fein, M.D., F.C.C.P., William A. Knaus, M.D., Roland M.H. Schein, M.D., William J. Sibbald, M.D., F.C.C.P.

**\*Baseado na opinião de especialistas**

- ✓\*SIRS: Resposta do hospedeiro à inflamação ou infecção.
  
- ✓Sepse: Infecção + SIRS (5-16% mortalidade)
  
- ✓Sepse Grave: Sepse + hipoperfusão (40% mortalidade)
  
- ✓Choque Séptico: Sepse + choque refratário à ressuscitação volêmica (60% mortalidade)

## 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference

(Crit Care Med 2003; 31:1250–1256)

Mitchell M. Levy, MD, FCCP; Mitchell P. Fink, MD, FCCP; John C. Marshall, MD; Edward Abraham, MD; Derek Angus, MD, MPH, FCCP; Deborah Cook, MD, FCCP; Jonathan Cohen, MD; Steven M. Opal, MD; Jean-Louis Vincent, MD, FCCP, PhD; Graham Ramsay, MD; For the International Sepsis Definitions Conference

Table 1. Diagnostic criteria for sepsis

Infection,<sup>a</sup> documented or suspected, and some of the following:<sup>b</sup>

General variables

- Fever (core temperature  $>38.3^{\circ}\text{C}$ )
- Hypothermia (core temperature  $<36^{\circ}\text{C}$ )
- Heart rate  $>90\text{ min}^{-1}$  or  $>2\text{ SD}$  above the normal value for age
- Tachypnea
- Altered mental status

- Significant edema or positive fluid balance ( $>20\text{ mL/kg}$  over 24 hrs)
- Hyperglycemia (plasma glucose  $>120\text{ mg/dL}$  or  $7.7\text{ mmol/L}$ ) in the absence of diabetes

Inflammatory variables

- Leukocytosis (WBC count  $>12,000\ \mu\text{L}^{-1}$ )
- Leukopenia (WBC count  $<4000\ \mu\text{L}^{-1}$ )
- Normal WBC count with  $>10\%$  immature forms

- Plasma C-reactive protein  $>2\text{ SD}$  above the normal value
- Plasma procalcitonin  $>2\text{ SD}$  above the normal value

Hemodynamic variables

- Arterial hypotension<sup>b</sup> (SBP  $<90\text{ mm Hg}$ , MAP  $<70$ , or an SBP decrease  $>40\text{ mm Hg}$  in adults or  $<2\text{ SD}$  below normal for age)
- $\text{SvO}_2 >70\%<sup>b</sup>$
- Cardiac index  $>3.5\text{ L}\cdot\text{min}^{-1}\cdot\text{M}^{-2.3}$

Organ dysfunction variables

- Arterial hypoxemia ( $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 <300$ )
- Acute oliguria (urine output  $<0.5\text{ mL}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{hr}^{-1}$  or  $45\text{ mmol/L}$  for at least 2 hrs)
- Creatinine increase  $>0.5\text{ mg/dL}$
- Coagulation abnormalities (INR  $>1.5$  or aPTT  $>60\text{ secs}$ )
- Ileus (absent bowel sounds)
- Thrombocytopenia (platelet count  $<100,000\ \mu\text{L}^{-1}$ )
- Hyperbilirubinemia (plasma total bilirubin  $>4\text{ mg/dL}$  or  $70\text{ mmol/L}$ )

Tissue perfusion variables

- Hyperlactatemia ( $>1\text{ mmol/L}$ )
- Decreased capillary refill or mottling

# Interação microrganismo/hospedeiro: a resposta imune inata

- ❑ **PAMP** = padrões moleculares associados a patógenos, moléculas não variáveis expressas por grupos de patógenos que são tipicamente cruciais para a virulência e/ou sobrevivência do patógeno.
- ❑ **LPS** = lipopolissacarídeo da parede bacteriana.
- ❑ ***Toll like receptor*** = receptores de reconhecimento padrão.
- ❑ Existem 13 TLRs descritos em mamíferos: receptores expressos na superfície celular (TLR1, TLR2, TLR4, TLR5, TLR6, TLR10 e TLR11) ou receptores localizados em vesículas celulares (TLR3, TLR7, TLR8 e TLR9, TLR12 e TLR13).
- ❑ A ativação de TLRs frequentemente resulta na sinalização de duas vias distintas, a via dependente de **MAL e MYD88** que culmina na ativação do **NF-κB** e outras que culmina na produção de **citocinas pró-inflamatórias**.

# Interação microrganismo/hospedeiro: a resposta imune inata

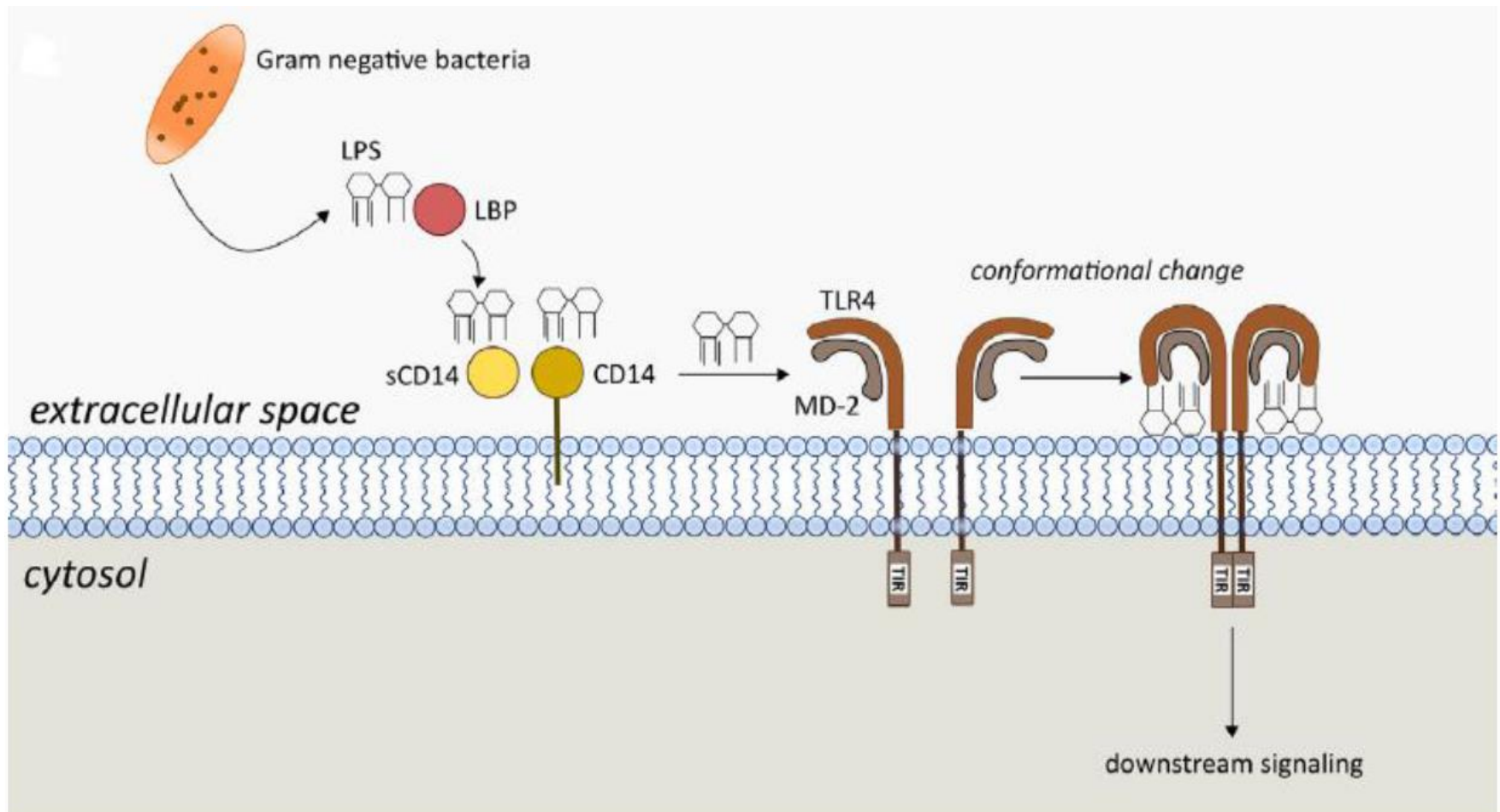
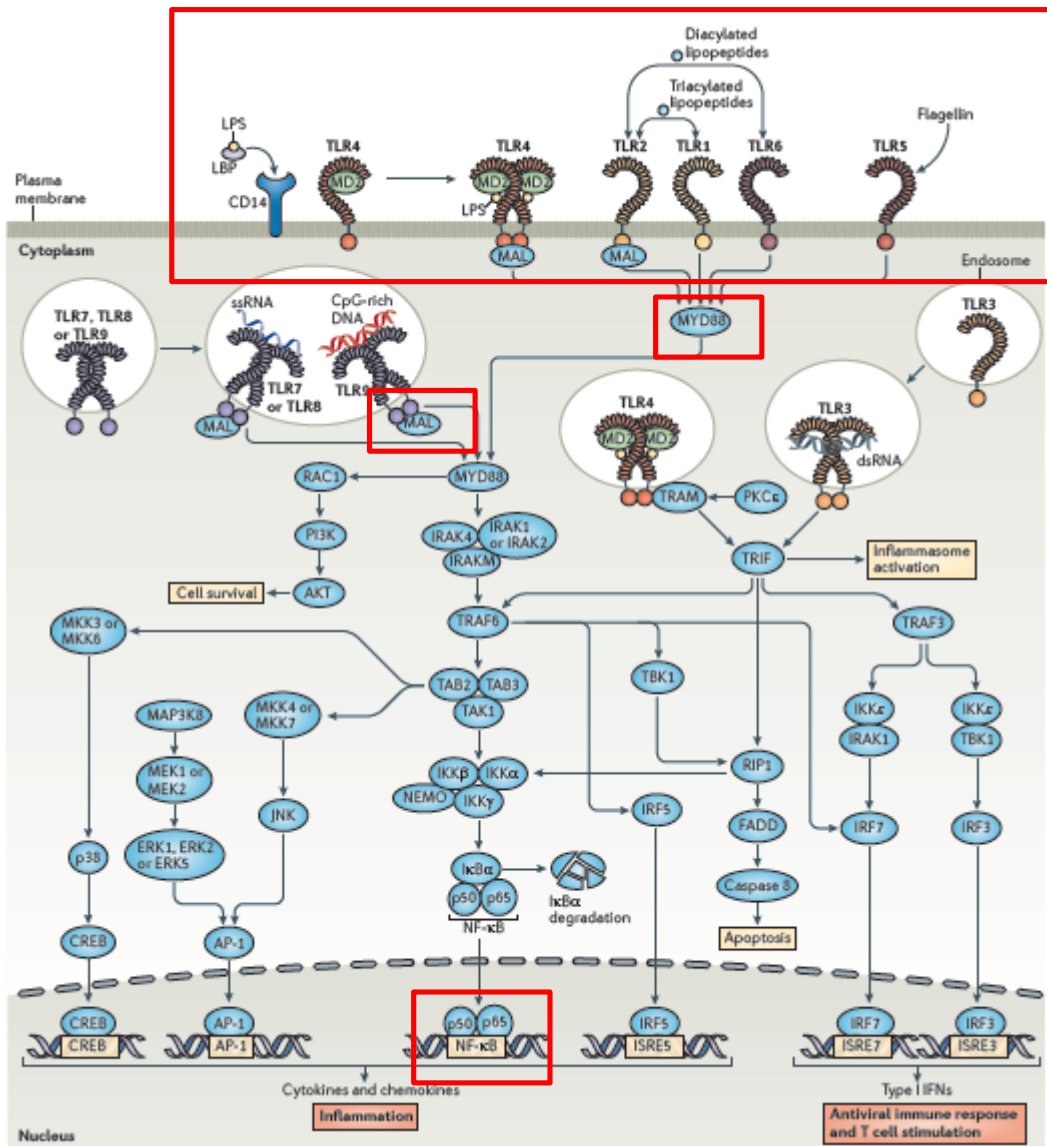


FIGURA 2: Entrega de LPS às moléculas de CD14 e TLR4. O LPS se liga ao LBP e posteriormente ao CD14, que por sua vez interage com MD2. Estas ligações induzem alterações conformacionais em TLR4, que possibilitam a formação de homodímeros de TLR4, permitindo que os domínios TIR iniciem a cascata de sinalização.

Fonte: STEIMLE et al. 2016

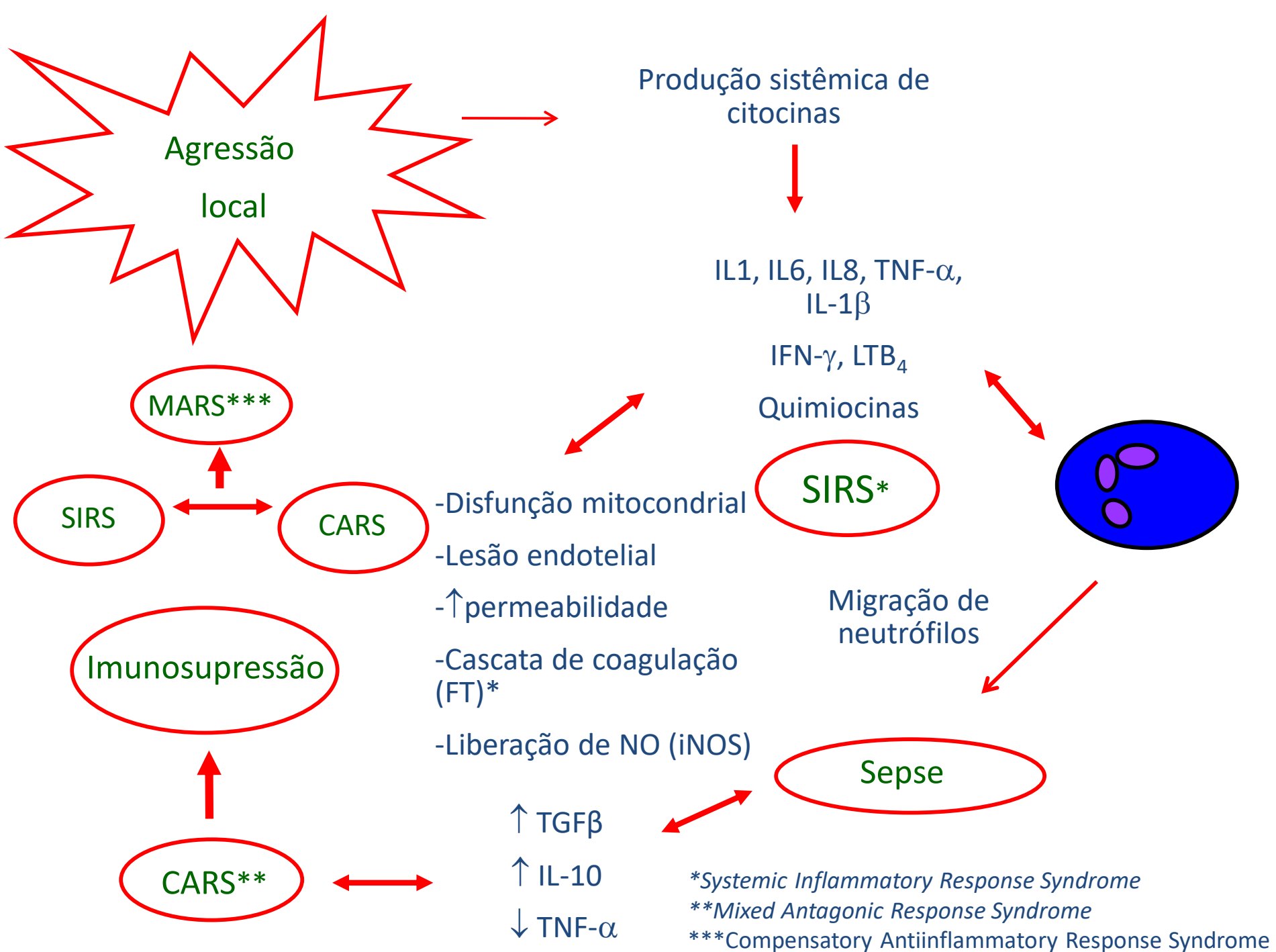




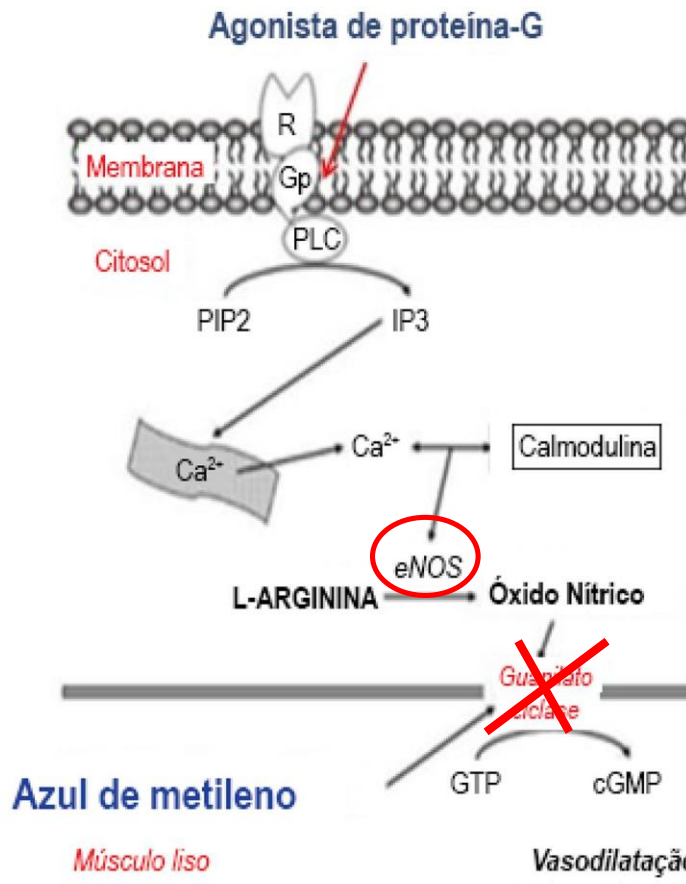
**FIGURA 1: Vias de sinalização dos TLRs.** Os TLRs estão presentes em diversas células, tanto na superfície como em endossomos. A maioria dos TLRs, como TLR2 e TLR4, pode ativar uma sinalização que envolve MYD88 (exceto TLR3, que atua exclusivamente via TRIF) que recruta IRAK-4, que fosforila IRAK-1, e este ativa TRAF6. Essas proteínas interagem com TAK1 e com TAB1 e TAB2, proteínas de ligação TAK1. A TAK1, após fosforilação, ativa o complexo IKK, levando a ativação de NF- $\kappa$ B, fator de transcrição **responsável por induzir genes relacionados a inflamação.**

Fonte: GAY et al., (2014)





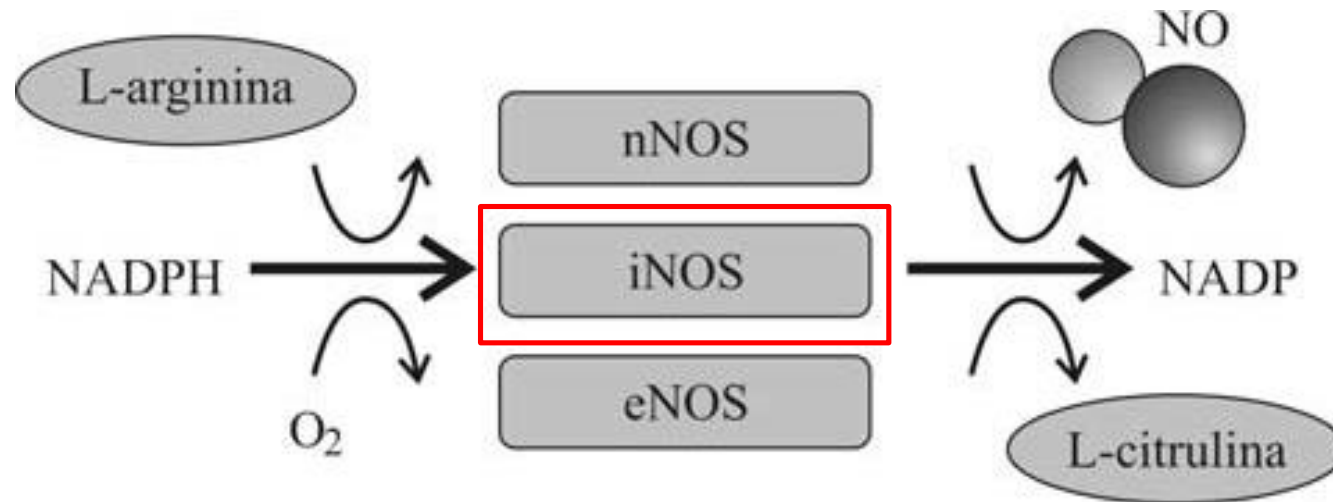
# Azul de metileno no choque séptico



A via do GMPc, quando muito ativada, bloqueia a via do AMPc (autorregulação).

**Figura 1** – A óxido nítrico sintase endotelial converte L-arginina em óxido nítrico que ativa a enzima guanilato ciclase responsável pela transformação de GTP em cGMP, que causa vasodilatação dependente do endotélio comumente associada ao choque circulatório mediado por receptores de membrana (Adaptado de Evora & Simon; *Ann Allergy Asthma Immunol.* 2007; 99: 306-313.)<sup>7</sup>

# Azul de metileno no choque séptico



eNOS = óxido nítrico sintase constitutiva; iNOS = óxido nítrico sintase induzível; NADP = nicotinamida adenosina dinucleotídeo fosfato forma reduzida; NADPH = nicotinamida adenosina dinucleotídeo fosfato forma oxidada; nNOS = óxido nítrico sintase neuronal.

**Figura 2** - Representação da produção do óxido nítrico pelas enzimas óxido nítrico sintases (nNOS, iNOS e eNOS) a partir do substrato principal L-arginina.

# Simpatomiméticos - Noradrenalina

## Inotrópicos não digitálicos

➤ O AMPc' modula o influxo de Ca voltagem dependente.

$\beta$  receptor  $\longrightarrow$  Adenilato ciclase  $\longrightarrow$  AMPc'

➤ O AMPc'  $\xrightarrow{\text{Proteína G}}$   $\uparrow$  Ca  $\longrightarrow$   $\uparrow$  Contração

➤ A fosfodiesterase degrada o AMPc'

Agonista de receptores  $\beta$  da superfície celular

Inibidores da fosfodiesterase

# Sepse e Choque Séptico

## REVIEW

### Challenges in the management of septic shock: a narrative review

- ❑ Sepsis é uma disfunção orgânica fatal, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção.
- ❑ Choque séptico é um subconjunto da sepsis, no qual anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas profundas estão associadas a um risco maior de mortalidade do que na sepsis isolada.

## Advanced Hemodynamic Management in Patients with Septic Shock

- ❑ Fase Precoce – hipodinâmica, hipofluxo. **Fase Ebb.**
- ❑ Fase tardia - hiperdinâmica, hipercatabolismo. **Fase Flow.**

**Tabela I - Características principais das fases “EBB e FLOW” da resposta endocrinometabólica ao trauma e à sepse.**

FASE “EBB”	FASE “FLOW”
- 2-3 dias de duração	- Estado hiperdinâmico
- Hipovolemia, Hipotensão	- Retenção fluídica
- Diminuição do fluxo sanguíneo	- Aumento da permeabilidade vascular
- Aumento da RVS*	- Diminuição da RVS
- Aumento das catecolaminas, glico e mineralocorticóides,	- Hipermetabolismo
- Diminuição da insulina	- Aumento das catecolaminas e glicocorticóides
- Aumento do Glucagon	- Aumento da insulina
- Hiperglicemia	- Hiperglicemia

\* RVS = Resistência Vascular Sistêmica

# Resposta orgânica ao trauma e à sepse

Fase inicial

↓ Débito cardíaco

↓ Pressão arterial

↓ Perfusão tecidual

↓ Temperatura corporal

↓ Metabolismo

**Manutenção da vida e homeostase**

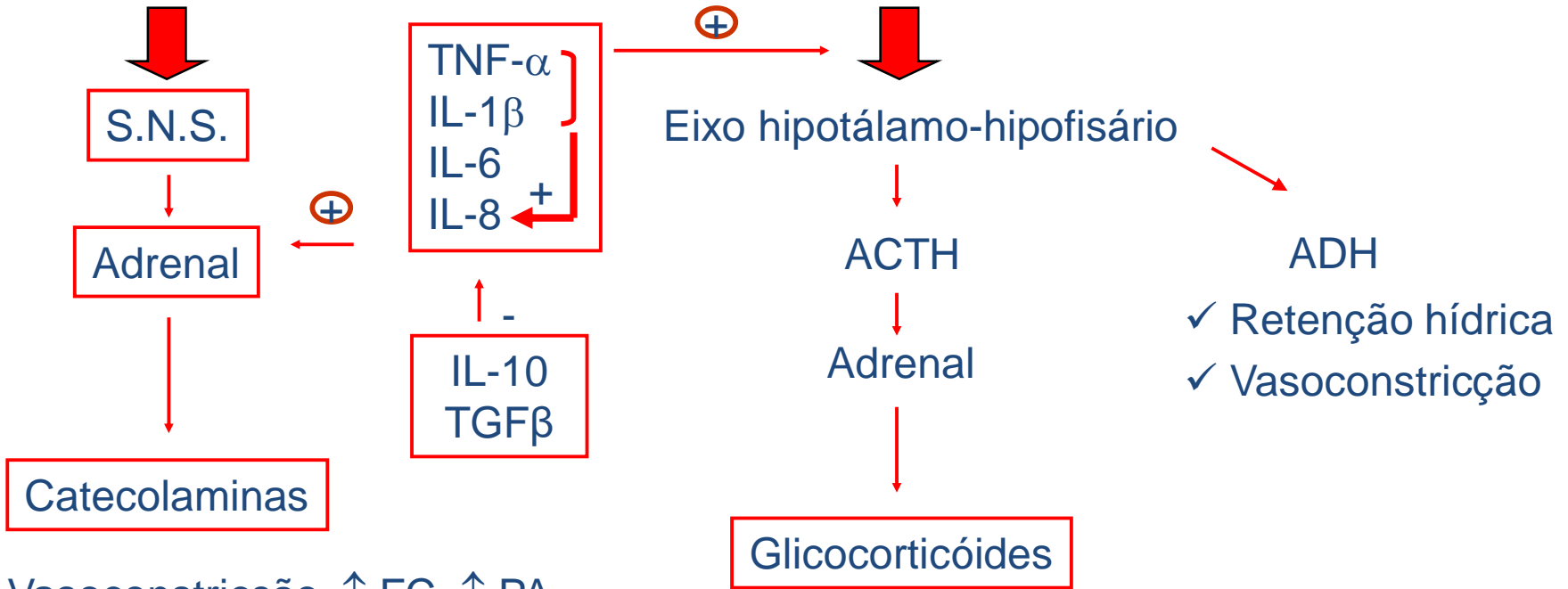
# Resposta orgânica ao trauma e à sepse

**SIRS: extremos**



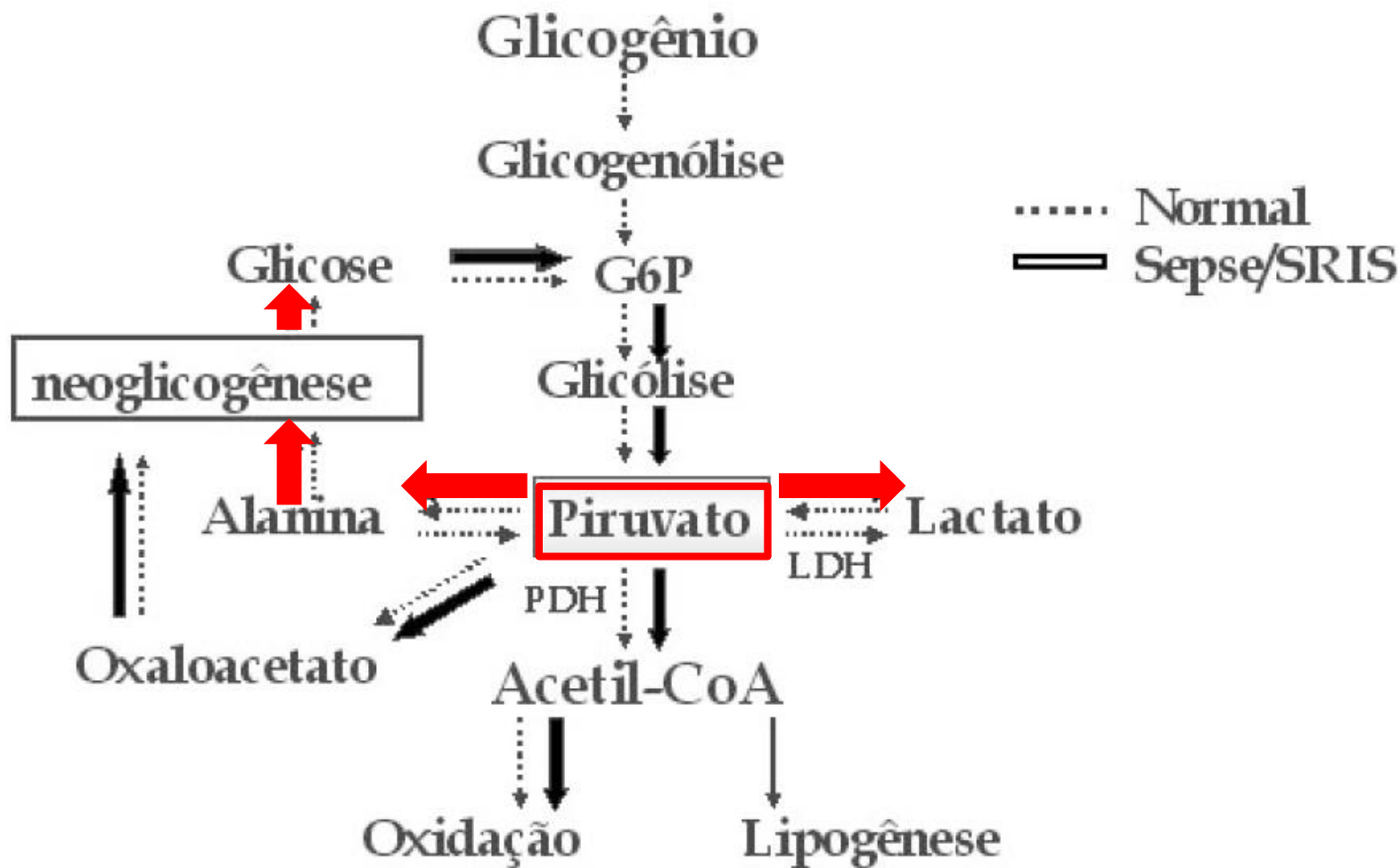


# Resposta orgânica ao trauma e à sepse



- ✓ Vasoconstrição, ↑ FC, ↑ PA
- ✓ ↑ demanda de O<sub>2</sub>
- ✓ Desequilíbrio oferta/demanda de O<sub>2</sub>
- ✓ Metabolismo anaeróbico
- ✓ ↑ Lactato
- ✓ ↑ VCO<sub>2</sub>

- ✓ Retenção de sódio
- ✓ Gliconeogênese
- ✓ Lipólise
- ✓ Liberação da alanina muscular
- ✓ Amplifica a ação do TNF-α, IL-1β e IL-8



**Figura 2:** Comparação da glicogenólise no indivíduo normal e no trauma ou sepse. Em condições de estresse, ocorre um fluxo exagerado de piruvato, acarretando num aumento da formação de lactato e de glicose, a partir do aumento da neoglicogênese.

# Resposta orgânica ao trauma e à sepse

Quando adequada e limitada = BOM

- Disponibiliza glicose aos tecidos nobres
- Mantém fluxo sanguíneo aos tecidos nobres
- Disponibiliza aminoácidos e glicose para a cicatrização
- Retém líquido sem alterar a osmolaridade
- Inflamação local para estimular a defesa

# Resposta orgânica ao trauma e à sepse

Quando ao extremo = RUIM

- Hipercatabolismo protéico
- Intolerância periférica à glicose
- Isquemia renal e intestinal
- SRIS exacerbada e DMOS
- Imunossupressão a apoptose
- Ciclo vicioso - Morte

ORIGINAL ARTICLE

## Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis

Kirsi-Maija Kaukonen, M.D., Ph.D., Michael Bailey, Ph.D., David Pilcher, F.C.I.C.M.,  
D. Jamie Cooper, M.D., Ph.D., and Rinaldo Bellomo, M.D., Ph.D.

- ✓ **Avaliar a sensibilidade dos critérios de SIRS na definição de sepse.**
- ✓ **Estudo retrospectivo, multicêntrico, derivado da análise do banco de dados.**
- ✓ Os conceitos de sepse, sepse grave e choque séptico seguiram o modelo 1992.
- ✓ A definição de disfunção orgânica foi baseada na presença de score SOFA > 3.
- ✓ Foram comparados os desfechos nos grupos com infecção e presença de SIRS (grupo SIRS positiva) e com infecção sem SIRS (grupo SIRS negativa).

ORIGINAL ARTICLE

## Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis

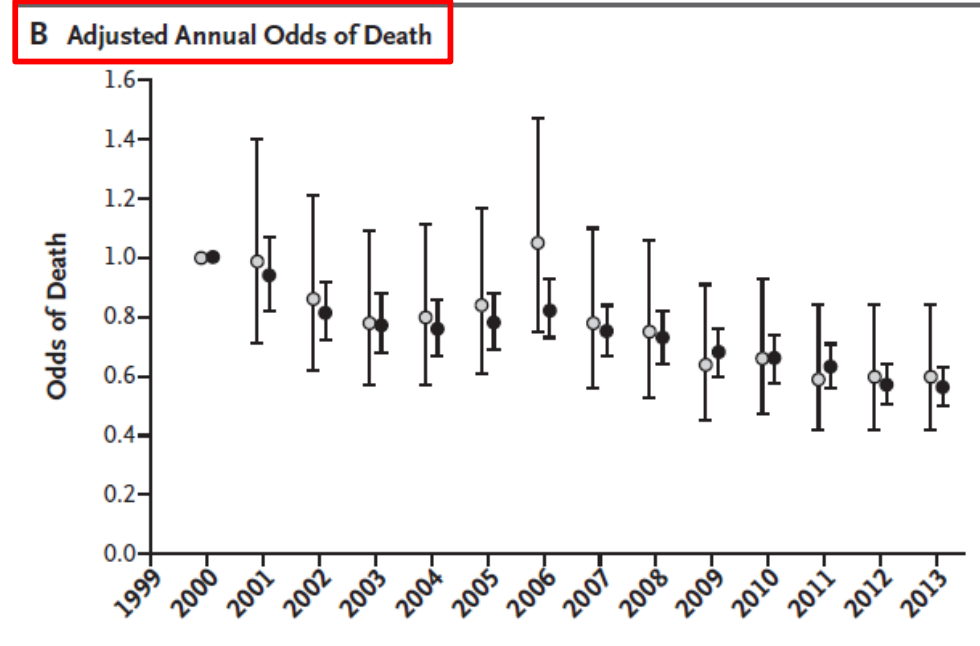
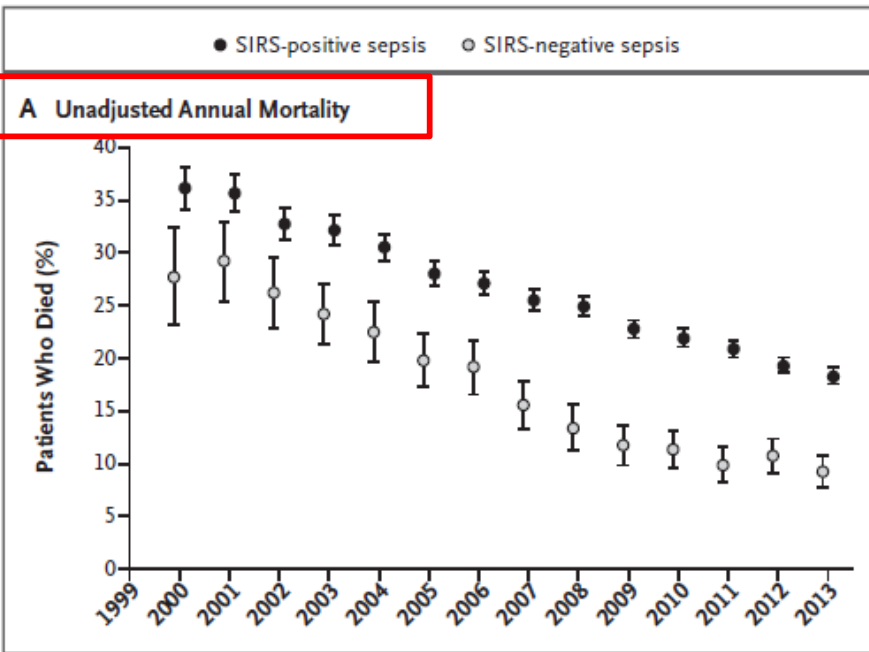
Kirsi-Maija Kaukonen, M.D., Ph.D., Michael Bailey, Ph.D., David Pilcher, F.C.I.C.M.,  
D. Jamie Cooper, M.D., Ph.D., and Rinaldo Bellomo, M.D., Ph.D.

- ✓ 1.171.797 pacientes internados nas 172 UTI, 109.663 tinham registro de infecção e disfunção orgânica.
- ✓ 87,9% tinham sepse com SIRS positiva e 12,1% sepse com SIRS negativa
- ✓ **1 em cada 8 pacientes com infecção e disfunção orgânica não cursou com SIRS.**

ORIGINAL ARTICLE

# Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis

Kirsi-Maija Kaukonen, M.D., Ph.D., Michael Bailey, Ph.D., David Pilcher, F.C.I.C.M.,  
D. Jamie Cooper, M.D., Ph.D., and Rinaldo Bellomo, M.D., Ph.D.



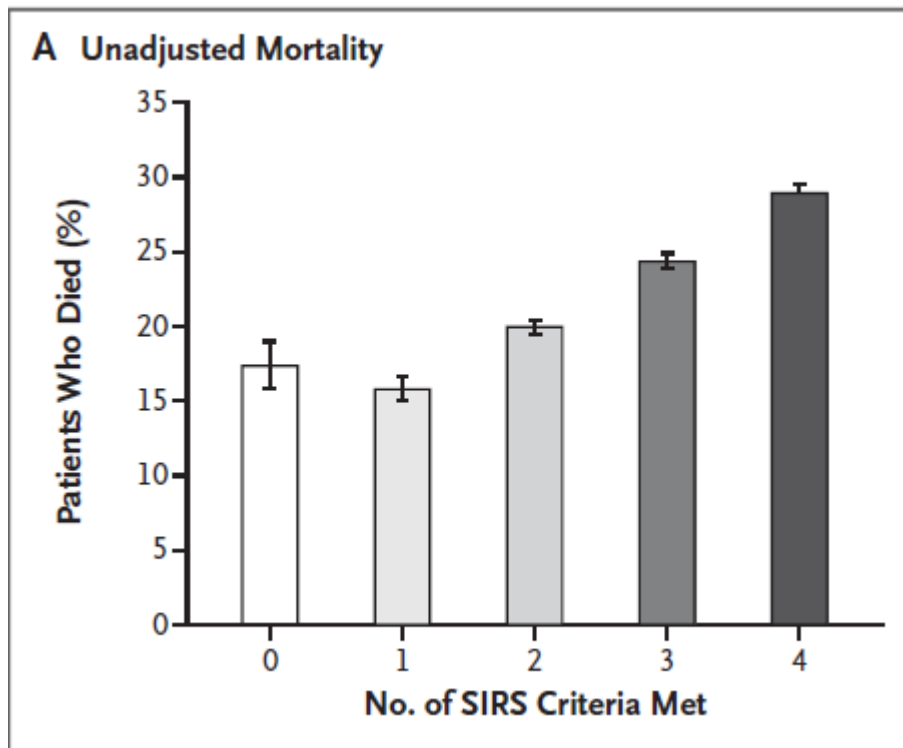
**SIRS-positivo, redução de 36,1% em 2000 para 18,3% em 2013 (P <0,001).**  
**SRIS-negativo, redução de 27,7% para 8,5% (P <0,001).**

## ORIGINAL ARTICLE

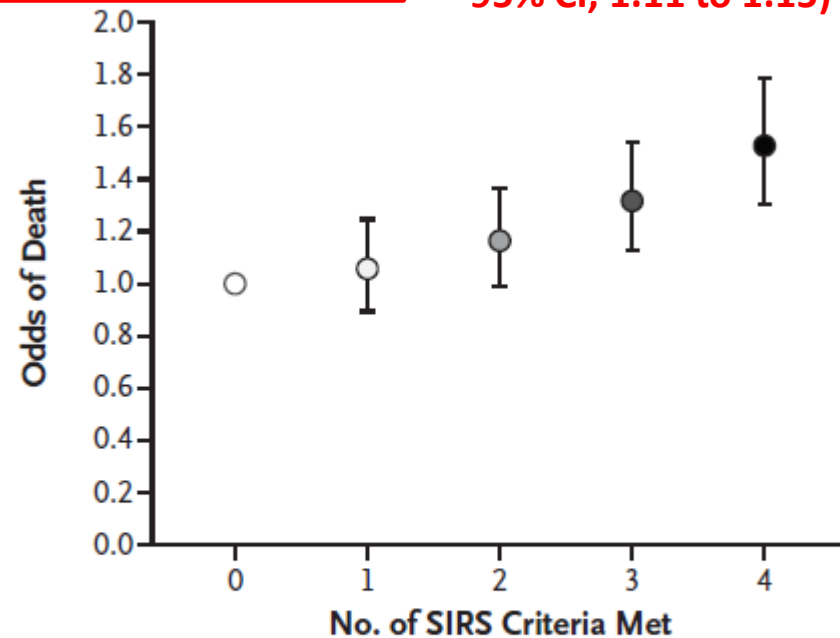
# Systemic Inflammatory Response Syndrome Criteria in Defining Severe Sepsis

Kirsi-Maija Kaukonen, M.D., Ph.D., Michael Bailey, Ph.D., David Pilcher, F.C.I.C.M.,  
D. Jamie Cooper, M.D., Ph.D., and Rinaldo Bellomo, M.D., Ph.D.

(OR for each additional  
criterion, 1.13;  
95% CI, 1.11 to 1.15)



**B Adjusted Odds of Death**



**Figure 2.** Mortality among Patients with Severe Sepsis, According to Number of SIRS Criteria Met.

The bars represent 95% confidence intervals.



## ORIGINAL ARTICLE

Systemic Inflammatory Response Syndrome  
Criteria in Defining Severe SepsisKirsi-Maija Kaukonen, M.D., Ph.D., Michael Bailey, Ph.D., David Pilcher, F.C.I.C.M.,  
D. Jamie Cooper, M.D., Ph.D., and Rinaldo Bellomo, M.D., Ph.D.**Table 3. Annual Change in Hospital Outcomes from 2000 through 2013 and Between-Group Differences.**

Hospital Outcome	Patients with SIRS-Positive Severe Sepsis		Patients with SIRS-Negative Severe Sepsis		P Value for Between-Group Comparison
	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P Value for Change over Study Period	Adjusted Odds Ratio (95% CI)	P Value for Change over Study Period	
Death	0.96 (0.96–0.97)	<0.001	0.96 (0.94–0.98)	<0.001	0.12
Discharge					
Home	1.02 (1.01–1.02)	<0.001	1.01 (0.99–1.02)	0.29	0.17
To other hospital	1.00 (1.00–1.01)	0.50	1.00 (0.98–1.02)	0.86	0.88
To rehabilitation or long-term care facility	1.06 (1.05–1.07)	<0.001	1.07 (1.05–1.09)	<0.001	0.20
To other hospital	1.00 (1.00–1.01)	0.50	1.00 (0.98–1.02)	0.86	0.88

# Novas definições

\* Baseada revisão sistemática da literatura e na metodologia Delphi (Metanálises)

Infeção + SIRS

~~Sepse~~

Infeção não complicada

Sepse + disfunção orgânica\*

~~Sepse grave~~

Sepse

\*Sepse: disfunção orgânica ( $SOFA \geq 2$ ) com risco de vida devido à uma resposta desregulada à infecção. (SIRS positivo ou negativo)

Choque séptico

Sepse + uso de vasopressor E  
lactato > 2 mmol/L

# Escore SOFA

SOFA

**Respiratório**

PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub>

**Hematológico**

Plaquetas

**Hepático**

bilirrubinas  
(mg/ dL)

**Cardiovascular:** uso  
de vasopressor

**Neurológico:** escala de  
coma de Glasgow

**Renal:** creatinina (mg/dL)  
ou volume urinário

# Sepse = SOFA $\geq 2$

## Escore SOFA

Escore SOFA	0	1	2	3	4
<b>Respiratório</b> PaO <sub>2</sub> / FiO <sub>2</sub>	$\geq 400$	$< 400$	$< 300$	$< 200$	$< 100$
<b>Hematológico</b> Plaquetas	$\geq 150$	$< 150$	$< 100$	$< 50$	$< 20$
<b>Hepático</b> bilirrubinas (mg/ dL)	$< 1,2$	1,2 – 1,9	2,0 – 5,9	6,0 – 11,9	$> 12,0$
<b>Cardiovascular</b>	PAM $\geq 70$ mmHg	PAM $< 70$ mmHg	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dopamina <math>\leq 5 \mu\text{g/kg/min}</math></li> <li>• Dobutamina (qualquer dose)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dopamina <math>&gt; 5 \mu\text{g/kg/min}</math></li> <li>• Noradrenalina <math>\leq 0,1 \mu\text{g/kg/min}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Dopamina <math>&gt; 15 \mu\text{g/kg/min}</math></li> <li>• Noradrenalina <math>&gt; 0,1 \mu\text{g/kg/min}</math></li> </ul>
<b>Neurológico</b> escala de coma de Glasgow	15	13 – 14	10 – 12	6 – 9	$< 6$
<b>Renal</b> creatinina (mg/dL) ou volume urinário	$< 1,2$	1,2 – 1,9	2,0 – 3,4	<ul style="list-style-type: none"> <li>• 3,5 – 4,9</li> <li>• <math>&lt; 500 \text{ mL/d}</math></li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• <math>&gt; 5,0</math></li> <li>• <math>&lt; 200 \text{ mL/d}</math></li> </ul>

- Trouxe os critérios para situações de maior gravidade
- Retirou o lactato

# Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Christopher W. Seymour, MD, MSc; Vincent X. Liu, MD, MSc; Theodore J. Iwashyna, MD, PhD; Frank M. Brunkhorst, MD; Thomas D. Rea, MD, MPH; André Scherag, PhD; Gordon Rubenfeld, MD, MSc; Jeremy M. Kahn, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MD, MSc; Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Gabriel J. Escobar, MD; Derek C. Angus, MD, MPH

**Table 1. Variables for Candidate Sepsis Criteria Among Encounters With Suspected Infection**

Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) Criteria (Range, 0-4 Criteria)	Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (SOFA) (Range, 0-24 Points)	Logistic Organ Dysfunction System (LODS) (Range, 0-22 Points) <sup>a</sup>	Quick Sequential [Sepsis-related] Organ Failure Assessment (qSOFA) (Range, 0-3 Points)
Respiratory rate, breaths per minute	Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> ratio	Pao <sub>2</sub> /Fio <sub>2</sub> ratio	Respiratory rate, breaths per minute
White blood cell count, 10 <sup>9</sup> /L	Glasgow Coma Scale score	Glasgow Coma Scale score	Glasgow Coma Scale score
Bands, %	Mean arterial pressure, mm Hg	Systolic blood pressure, mm Hg	Systolic blood pressure, mm Hg
Heart rate, beats per minute	Administration of vasopressors with type/dose/rate of infusion	Heart rate, beats per minute	
Temperature, °C	Serum creatinine, mg/dL, or urine output, mL/d	Serum creatinine, mg/dL	
Arterial carbon dioxide tension, mm Hg	Bilirubin, mg/dL	Bilirubin, mg/dL	
	Platelet count, 10 <sup>9</sup> /L	Platelet count, 10 <sup>9</sup> /L	
		White blood cell count, 10 <sup>9</sup> /L	
		Urine output, L/d	
		Serum urea, mmol/L	
		Prothrombin time, % of standard	



# Quick SOFA



# Quick SOFA



- ✓ Identifica pacientes com risco maior de morbimortalidade ou de permanecer na UTI por pelo menos 3 dias e não para diagnóstico de sepse. PARA TRIAGEM DE SEPSE FORA DA UTI.
- ✓ Não precisa de exames laboratoriais

- Glasgow  $\leq 14$
- FR  $> 22$  ipm
- PAS  $< 100$  mmHg



ALTERED  
MENTAL STATUS



FAST RESPIRATORY  
RATE



LOW BLOOD  
PRESSURE

\* 2 ou mais desses = Quick SOFA positivo

# Assessment of Clinical Criteria for Sepsis For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Christopher W. Seymour, MD, MSc; Vincent X. Liu, MD, MSc; Theodore J. Iwashyna, MD, PhD; Frank M. Brunkhorst, MD; Thomas D. Rea, MD, MPH; André Scherag, PhD; Gordon Rubenfeld, MD, MSc; Jeremy M. Kahn, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MD, MSc; Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Gabriel J. Escobar, MD; Derek C. Angus, MD, MPH

**Table 2. Summary of Data Sets**

Characteristics	UPMC <sup>a</sup>	KPNC	VA	ALERTS	KCEMS
Years of cohort	2010-2012	2009-2013	2008-2010	2011-2012	2009-2010
No. of hospitals	12	20	130	1	14
Total No. of encounters	1 309 025	1 847 165	1 640 543	38 098	50 727
Data source and study design	Retrospective study of EHRs	Retrospective study of EHRs	Retrospective study of EHRs	Prospective cohort study	Retrospective study of administrative records
Setting	Integrated health system in southwestern Pennsylvania	Integrated health system in northern California	All hospitals in the US VA system	Single university hospital, Jena, Germany	Out-of-hospital records from integrated emergency medical services system in King County, Washington
Definition of suspected infection	Combination of body fluid culture and nonprophylactic antibiotic administration in the EHR <sup>b</sup>	Combination of body fluid culture and nonprophylactic antibiotic administration in the EHR <sup>b</sup>	Combination of body fluid culture and nonprophylactic antibiotic administration in the EHR <sup>b</sup>	CDC criteria for hospital-acquired infections <sup>c</sup>	ICD-9-CM codes for infection, with present-on-admission indicators <sup>d</sup>
No. with suspected infection (% of total)	148 907 (11)	321 380 (17)	377 325 (23)	1186 (3)	6508 (13)
Location at onset of infection, No. (%) infected					
Intensive care unit	15 768 (11)	7031 (2)	73 264 (19)	300 (25)	0
Outside of intensive care unit	133 139 (89)	314 349 (98)	304 061 (81)	886 (75)	6508 (100)
In-hospital mortality, No. (%) infected <sup>e</sup>	6347 (4)	16 092 (5)	22 593 (6)	210 (18)	700 (11)



# Assessment of Clinical Criteria for Sepsis

JAMA. 2016;315(8):762-774.

## For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

Christopher W. Seymour, MD, MSc; Vincent X. Liu, MD, MSc; Theodore J. Iwashyna, MD, PhD; Frank M. Brunkhorst, MD; Thomas D. Rea, MD, MPH; André Scherag, PhD; Gordon Rubenfeld, MD, MSc; Jeremy M. Kahn, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MD, MSc; Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Gabriel J. Escobar, MD; Derek C. Angus, MD, MPH

Figure 3. Area Under the Receiver Operating Characteristic Curve and 95% Confidence Intervals for In-Hospital Mortality of Candidate Criteria (SIRS, SOFA, LODS, and qSOFA) Among Suspected Infection Encounters in the UPMC Validation Cohort (N = 74 454)

### A ICU encounters (n = 7932)

	SIRS	SOFA	LODS	qSOFA
SIRS	0.64 (0.62-0.66)	0.43 (0.41-0.46)	0.41 (0.38-0.43)	0.46 (0.43-0.48)
SOFA	<.001	0.74 (0.73-0.76)	0.87 (0.87-0.88)	0.65 (0.63-0.66)
LODS	<.001	0.20	0.75 (0.73-0.76)	0.76 (0.75-0.77)
qSOFA	.01	<.001	<.001	0.66 (0.64-0.68)

### B Non-ICU encounters (n = 66 522)

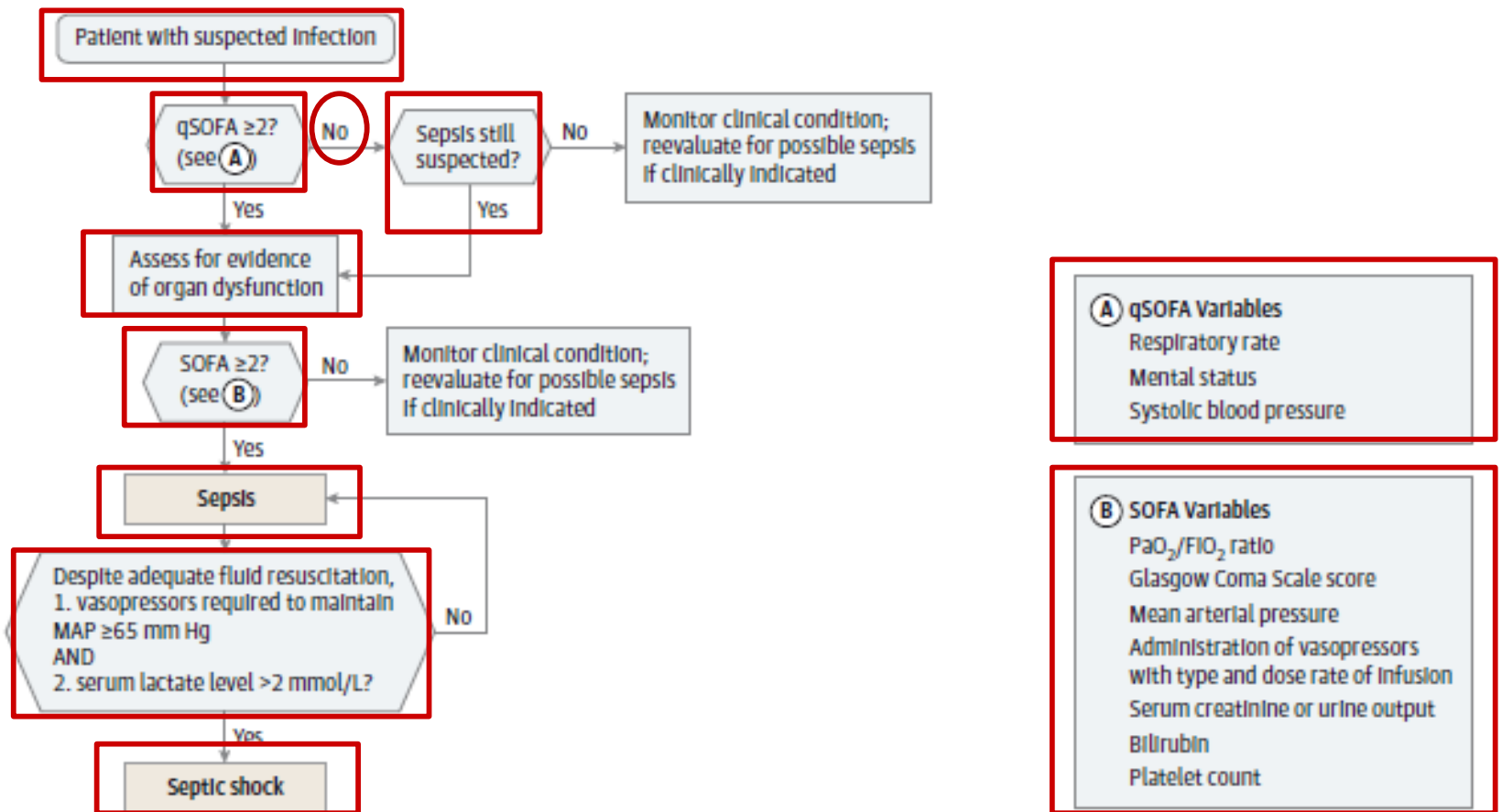
	SIRS	SOFA	LODS	qSOFA
SIRS	0.76 (0.75-0.77)	0.52 (0.51-0.53)	0.43 (0.42-0.44)	0.61 (0.61-0.62)
SOFA	<.001	0.79 (0.78-0.80)	0.80 (0.80-0.81)	0.59 (0.58-0.60)
LODS	<.001	<.001	0.81 (0.80-0.82)	0.68 (0.68-0.69)
qSOFA	<.001	<.001	.72	0.81 (0.80-0.82)

# The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)

JAMA. 2016;315(8):801-810.

Mervyn Singer, MD, FRCP; Clifford S. Deutschman, MD, MS; Christopher Warren Seymour, MD, MSc; Manu Shankar-Hari, MSc, MD, FFCM; Djillali Annane, MD, PhD; Michael Bauer, MD; Rinaldo Bellomo, MD; Gordon R. Bernard, MD; Jean-Daniel Chiche, MD, PhD; Craig M. Coopersmith, MD; Richard S. Hotchkiss, MD; Mitchell M. Levy, MD; John C. Marshall, MD; Greg S. Martin, MD, MSc; Steven M. Opal, MD; Gordon D. Rubenfeld, MD, MS; Tom van der Poll, MD, PhD; Jean-Louis Vincent, MD, PhD; Derek C. Angus, MD, MPH

Figure. Operationalization of Clinical Criteria Identifying Patients With Sepsis and Septic Shock



# O lactato não melhorou o desempenho do qSOFA

## Supplementary material

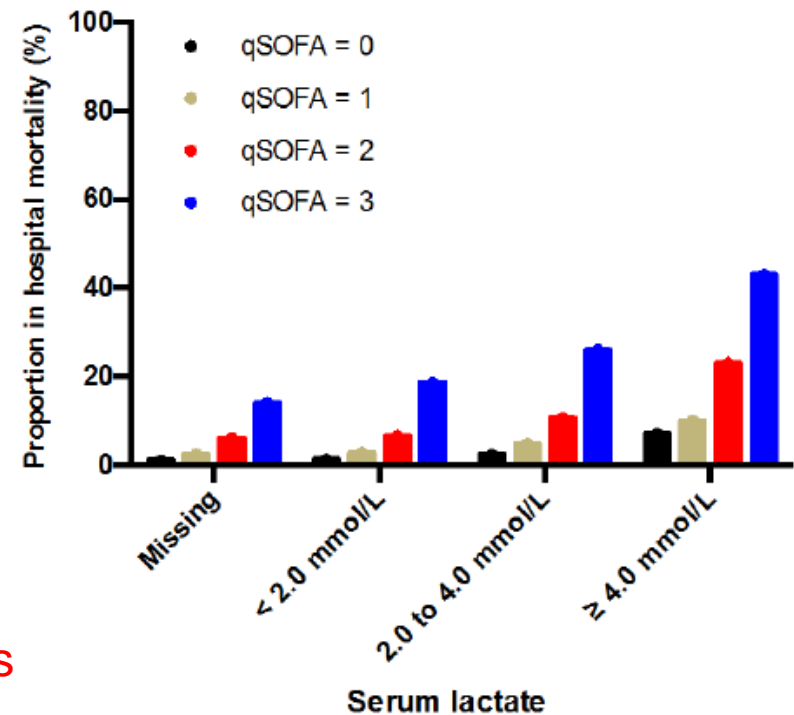
Sensitivity analysis or subgroup		No. patients	AUC (95% CI) for qSOFA above baseline
UPMC	Validation cohort, primary model	74,454	0.83 (0.82, 0.83)
	Multiple imputation <sup>^</sup>	74,454	0.83 (0.82, 0.84)
	Altered mentation defined as GCS<15	74,454	0.83 (0.81, 0.84)
	Restricted: presumed infection	56,511	0.80 (0.79, 0.80)
	Restricted: confirmed bacteremia	3,449	0.76 (0.74, 0.78)
	Excluded: DNR/DNI/CMO at time of infection	72,819	0.83 (0.81, 0.85)
	Excluded: antibiotics administered ≥24 hrs after culture	67,014	0.84 (0.83, 0.86)
	Added: serum lactate ≥2.0 mmol/L	74,454	0.84 (0.83, 0.85)
	Time window: 24 hrs after time of infection	74,454	0.83 (0.83, 0.84)
KPNC	Full cohort, primary model	321,380	0.78 (0.78, 0.78)
	Restricted: hospitals with >50% GCS documentation	88,062	0.79 (0.78, 0.79)
	Restricted: presumed infection	312,836	0.79 (0.78, 0.79)
	Altered mentation defined using LAPS2	321,380	0.79 (0.78, 0.79)
	Excluded: DNR/DNI/CMO at time of infection	309,905	0.79 (0.78, 0.79)
	Added: serum lactate ≥2.0 mmol/L	321,380	0.80 (0.79, 0.80)
	Added: serum lactate ≥3.0 mmol/L	321,380	0.80 (0.79, 0.81)
	Added: serum lactate ≥4.0 mmol/L	321,380	0.80 (0.79, 0.81)
	Time window: 3 hrs before to 3 hrs after	321,380	0.78 (0.77, 0.78)
	Time window: 12 hrs before to 12 hrs after	321,380	0.79 (0.78, 0.79)
VA *	Full cohort, primary model	377,325	0.78 (0.78, 0.79)
	Restricted: presumed infection	247,950	0.79 (0.79, 0.79)
	Outcome: 30 day mortality	377,325	0.78 (0.78, 0.78)
	Added: serum lactate ≥2.0 mmol/L	377,325	0.80 (0.80, 0.80)

# Lactato

A

qSOFA value	Serum lactate			
	Missing	< 2.0 mmol/L	2.0 to 4.0 mmol/L	≥4.0 mmol/L
0	57,368 (18)	38,863 (12)	9,949 (3)	958 (<1)
1	54,654 (17)	52,385 (16)	20,853 (7)	4,266 (1)
2	22,630 (7)	23,825 (7)	15,919 (5)	6,205 (2)
3	3,691 (1)	3,110 (1)	3,171 (1)	3,533 (1)

B



Lactato coletado em apenas 57% dos pacientes em uma *coorte* e em menos de 10% nas demais.

# Choque séptico

## Maior gravidade: hipotenso com drogas vasoativas e lactato >2

Table 3. Distribution of Septic Shock Cohorts and Crude Mortality From Surviving Sepsis Campaign Database (n = 18 840 patients)

Cohorts <sup>a</sup>	Lactate Category, mmol/L <sup>b</sup>	No. (% of total) [n = 18 840]	Acute Hospital Mortality, No. (%) [95% CI]	$\chi^2$ Test for Trend	Mortality, Adjusted OR (95% CI) <sup>c</sup>	P Value <sup>c</sup>
Group 1 (hypotensive after fluids and vasopressor therapy and serum lactate levels >2 mmol/L)	>2 to $\leq$ 3	2453 (13.0)	818 (33.3) [31.5-35.3]	<.001	1 [Reference]	
	>3 to $\leq$ 4	1716 (9.1)	621 (36.2) [33.9-38.5]			
	>4	4351 (23.1)	2163 (49.7) [48.2-51.2]			
	All	8520 (45.2)	3602 (42.3) [41.2-43.3]			
Group 2 (hypotensive after fluids and vasopressor therapy and serum lactate levels $\leq$ 2 mmol/L)	$\leq$ 2	3985 (21.2)	1198 (30.1) [28.6-31.5]	NA <sup>d</sup>	0.57 (0.52-0.62)	<.001
Group 3 (hypotensive after fluids and no vasopressors and serum lactate levels >2 mmol/L)	>2 to $\leq$ 3	69 (0.4)	15 (21.7) [12.7-33.3]	.04	0.65 (0.47-0.90)	.009
	>3 to $\leq$ 4	57 (0.3)	14 (24.6) [14.1-37.8]			
	>4	97 (0.5)	35 (36.1) [26.6-46.5]			
	All	223 (1.2)	64 (28.7) [22.9-35.1]			
Group 4 (serum lactate levels >2 mmol/L and no hypotension after fluids and no vasopressors)	>2 to $\leq$ 3	860 (4.6)	179 (20.8) [18.1-23.7]	<.001	0.71 (0.62-0.82)	<.001
	>3 to $\leq$ 4	550 (2.9)	105 (19.1) [15.9-22.6]			
	>4	1856 (9.9)	555 (29.9) [27.8-32.0]			
	All	3266 (17.3)	839 (25.7) [24.2-27.2]			
Group 5 (serum lactate levels between 2-4 mmol/L and no hypotension before fluids and no vasopressors)	>2 to $\leq$ 3	1624 (8.6)	489 (30.1) [27.9-32.4]	NA <sup>d</sup>	0.77 (0.66-0.90)	.001
	>3 to $\leq$ 4	1072 (5.7)	313 (29.2) [26.5-32.0]			
	>4	790 <sup>e</sup>				
	All	2696 (14.3)	802 (29.7) [28.0-31.5]			
Group 6 (hypotensive after fluids and no vasopressors and serum lactate $\leq$ 2 mmol/L)	$\leq$ 2	150 (0.8)	28 (18.7) [12.8-25.8]	NA <sup>d</sup>	0.32 (0.20-0.51)	<.001

Abbreviations: NA, not available; OR, odds ratio.

CI, confidence interval; OR, odds ratio; OR, adjusted OR presented during generalized estimating equation.

# Lactato > 2 mmol/L inicia a discriminação de risco de óbito

**Table 4. Characteristics of Serum Lactate Level Cutoff Values for Complete Case Analysis and Imputation Analysis Using Surviving Sepsis Campaign Database**

Characteristic	Serum Lactate Level, mmol/L					
	>2		>3		>4	
	Died/Total	% (95% CI)	Died/Total	% (95% CI)	Died/Total	% (95% CI)
<b>Complete Case Analysis (n = 18 795)</b>						
Hospital mortality, %	5757/18 795	30.6 (29.9-31.4)	6101/18 795	32.5 (31.8-33.2)	6456/18 975	34.3 (33.7-35.0)
Sensitivity, %	5372/6509	82.5 (81.6-83.4)	3779/6509	58.1 (56.8-59.3)	2811/6509	43.2 (42.0-44.4)
Specificity, %	2748/12 286	22.4 (21.6-23.1)	6418/12 286	52.2 (51.4-53.1)	8564/12 286	69.7 (68.9-70.5)
PPV, %	5372/14 910	36.0 (35.3-36.8)	3779/9647	39.2 (38.2-40.2)	2811/6533	43.0 (41.8-44.2)
NPV, %	2748/3885	70.7 (69.3-72.2)	6418/9148	70.1 (69.2-71.1)	8564/12 286	69.8 (69.0-70.7)
<b>Imputed Missing Serum Lactate Level (n = 22 182)</b>						
Hospital mortality, %	6965/22 182	31.4 (30.8-32.0)	7363/22 182	33.2 (32.6-33.8)	7772/22 182	35.0 (34.4-35.7)
Sensitivity, %	6457/7748	83.3 (82.5-84.2)	4461/7748	57.6 (56.5-58.7)	2931/7748	37.8 (36.7-38.9)
Specificity, %	3341/14 434	23.1 (22.5-23.8)	7833/14 434	54.3 (53.5-55.1)	10 801/14 434	74.8 (74.1-75.5)
PPV, %	6457/17 550	36.8 (36.1-37.5)	4461/11 062	40.3 (39.4-41.2)	2931/6564	44.6 (43.4-45.8)
NPV, %	3341/4634	72.1 (70.8-73.4)	7833/11 120	70.4 (69.6-71.3)	10 801/15 618	69.2 (68.4-69.9)

# Choque séptico

- ✓ Sepsis com disfunção cardiovascular e celular associado com risco aumentado de óbito.
  
- ✓ Uso de vasopressor para PAM  $\geq 65$  mmHg E lactato  $> 2$  mmol/L após ressuscitação volêmica adequada.



# Lactato

- ❑ O lactato não é proveniente apenas de metabolismo anaeróbico
- ❑ Lactato alto, sem choque = **infecção não complicada**
- ❑ Lactato alto + creatinina 1,9 = **infecção não complicada**
- ❑ Lactato alto + PAM < 70 mmHg sem vasopressor = **infecção não complicada**
- ❑ Lactato alto + Glasgow 13 = **infecção não complicada**
- ❑ Lactato alto + plaquetas 100-150 mil = **infecção não complicada**
- ❑ Segundo os autores:
  - ✓ A acurácia das definições não aumentou com a adição do lactato
  - ✓ Porém, a maioria dos pacientes não tinham lactato coletado



# Posicionamento do Brasil e do mundo sobre as novas definições

## ☐ Vantagens

- ✓ Metodologia Delphi (Metanálises) – não baseada na posição de especialistas
- ✓ Focou no paciente mais grave
- ✓ Validação em base de dados grandes

# Sistema *Delphi*

- Avalia validade interna, validade externa e análise estatística

*Tabela 2.4:* Itens que compõem o sistema Delphi (Silva Filho, 2005).

Itens	Respostas
1. A alocação dos doentes foi aleatória?	Sim/Não/Não é conhecido
2. Se os indivíduos foram aleatorizados para os grupos de tratamento, foi mantido o sigilo de alocação dos doentes?	Sim/Não/Não é conhecido
3. Os grupos eram compatíveis em relação às características mais importantes do prognóstico?	Sim/Não/Não é conhecido
4. Os critérios de inclusão e exclusão foram especificados?	Sim/Não/Não é conhecido
5. Foi utilizado um avaliador independente para avaliar os resultados?	
6. O responsável pelo doente foi “cegado”?	Sim/Não/Não é conhecido
7. O doente foi “cegado”?	Sim/Não/Não é conhecido
8. As medidas de variabilidade e a estimativa pontual foram apresentados para a variável principal?	Sim/Não/Não é conhecido
9. O estudo incluiu a análise por intenção de tratar?	Sim/Não/Não é conhecido

eTable 4. Responses to Key Delphi Survey Questions

Phase 1 (N=17 responses)	Response N (%)		
	A	N	D
1. Currently, systolic blood pressure OR mean arterial pressure OR a reduction in systolic pressure >40mmHg from baseline are used in defining hypotension. In your opinion, should these three different blood pressure variables be retained within the new hypotension for septic shock?	7 (41.2%)	1 (5.9%)	9 (52.9%)
2. Currently two different MAP values are used in defining septic shock (Sepsis Definition = <60, SOFA and SSC <70). Should there be one single definition of MAP?	14 (82.4%)	1 (5.9%)	2 (11.8%)
3. If the patient is known to be chronically hypertensive, should a different cut-off target be used?	6 (35.3%)	2 (11.8%)	9 (52.9%)
4. In the current definitions, persisting hypotension is not explicitly defined. In your opinion, is there a need to define persisting hypotension?	12 (70.6%)	1 (5.9%)	4 (23.5%)
5. In your opinion, is there a need to define 'adequacy of resuscitation'?	13 (76.5%)	1 (5.9%)	3 (17.6%)
6. In your opinion, should the need for vasopressor therapy be used as a variable to define septic shock?	15 (88.2%)	1 (5.9%)	1 (5.9%)
7. Should lactate be used as a biochemical definition of septic shock, even in the absence of hypotension?	11 (64.7%)	4 (23.5%)	2 (11.8%)
8. In your opinion, is there a need for a severity grading of septic shock?	8 (47.1%)	4 (23.5%)	5 (29.4%)
Phase 2 (N=17 responses)			
1. "The TF members could not agree on endpoint[s] that define adequate resuscitation in patients with septic shock. As resuscitation is an iterative process this should be separated from the concept of persistent hypotension." Would you agree with this statement regarding adequacy of resuscitation?	9 (52.9%)	0	8 (47.1%)
2. No consensus was achieved regarding an endpoint to mark adequacy of fluid resuscitation. Would you agree with the following definition for 'persistent hypotension' that offers a compromise solution? "Persistent hypotension is defined as hypotension persisting despite fluid resuscitation of at least 20 ml/kg that requires vasopressor therapy for at least 60 minutes to keep MAP >60 mmHg."	11 (64.7%)	0	7 (41.2%)
3. Approximately half the TF voted for including lactate in the definition, wanted a cut-off value to be determined by mining 'big data' to determine sensitivity/specificity of acute hospital mortality? Are you happy with this proposal?	13 (76.9%)	0	4 (23.1%)

Phase 3 (N=18 responses)	
1. The TF members were given four choices for the septic shock updated criteria and were asked to provide their first and second choice independently. The reported proportions represent cumulative first or second choices. a. Lactate alone b. Hypotension alone c. Vasopressor dependent hypotension OR lactate d. Vasopressor dependent hypotension AND lactate	2 (11.1%) 5 (27.8%) 10 (55.6%) 13 (72.2%)

Response<sup>A,N,D</sup> A= Agree or strongly agree; N= Neither agree nor disagree; D= Disagree or strongly disagree

# Posicionamento do Brasil e do mundo sobre as novas definições

## ☐ Limitações

- ✓ Diagnóstico tardio na nossa realidade de saúde pública  
( ↓ sensibilidade do diagnóstico)
- ✓ Base num escore qSOFA
- ✓ Base de dados de países desenvolvidos\*
- ✓ Retirada do lactato como critério de disfunção orgânica

## NA PRÁTICA - CTI campus – FMRP-USP

- ✓ Manter os critérios de SIRS para triagem de pacientes com suspeita de infecção grave. O qSOFA retardaria a detecção desses pacientes.
- ✓ *\*Atentar para pacientes com comorbidades que poderiam não ter SIRS.*
- ✓ *Não utilizar somente o qSOFA.*
- ✓ Valorizar o lactato para caracterizar disfunção orgânica na sepse.\*

# NA PRÁTICA - CTI campus – FMRP-USP

## ❑ RESUMINDO

- ✓ Infecção não complicada = infecção sem SIRS
- ✓ Sepses = disfunção orgânica (rebaixamento, queda de saturação, oligúria, acidose láctica, etc) com risco de vida devido à uma resposta desregulada à infecção.
- ✓ Choque séptico = sepses com hipotensão não responsiva a volume com ou sem lactato elevado. Os pacientes com vasopressor sem sinais de hipoperfusão são talvez menos graves do que os com sinais de disfunção, mas continuam sendo graves.

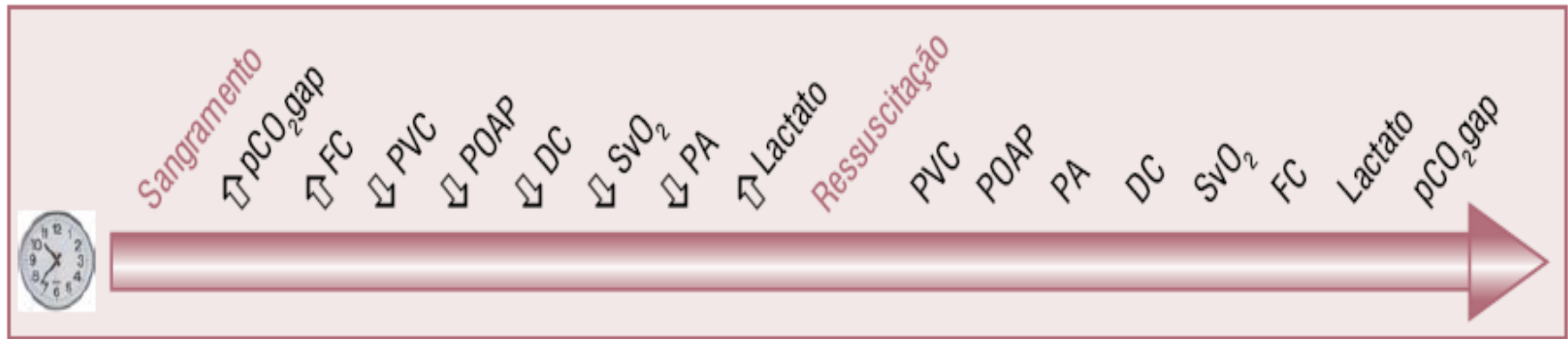


# Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016

1. Ressuscitação inicial
2. Diagnóstico
3. Antibioticoterapia precoce/Controle de foco
4. Fluidoterapia e Vasopressores
5. Corticóides
6. Transfusão
7. Ventilação mecânica
8. Sedação e analgesia
9. Controle glicêmico
10. Terapia Renal substitutiva
11. Profilaxia TVP e úlcera de stress
12. Terapia nutricional

# Sequência temporal de alterações

- Fluxo = O<sub>2</sub> e nutrientes aos tecidos, retira catabólitos.
- Hipercarbia venosa = aumento CO<sub>2</sub> tecidual, produção anaeróbica e diminuição da eliminação alveolar.



**FIGURA 4** – Sequência de alterações observadas após um sangramento e seqüência de normalização após a ressuscitação volêmica. pCO<sub>2</sub> gap: gap de gás carbônico; FC: frequência cardíaca; PVC: pressão venosa central; POAP: pressão de oclusão de artéria pulmonar; DC: débito cardíaco; PA: pressão arterial sistêmica; Lactato: concentração de lactato sérico.

Knobel, E. *Conduitas no Paciente Grave* - 3ª edição 2006

**Gradiente veno-arterial de CO<sub>2</sub> = 2 a 6 mmHg**

**> 6 mmHg = Hipoperfusão, baixo DC\***



# Suporte hemodinâmico - Objetivos

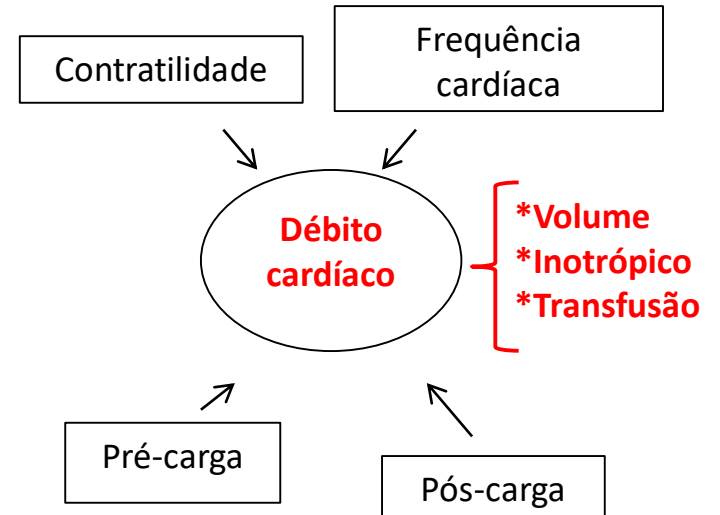
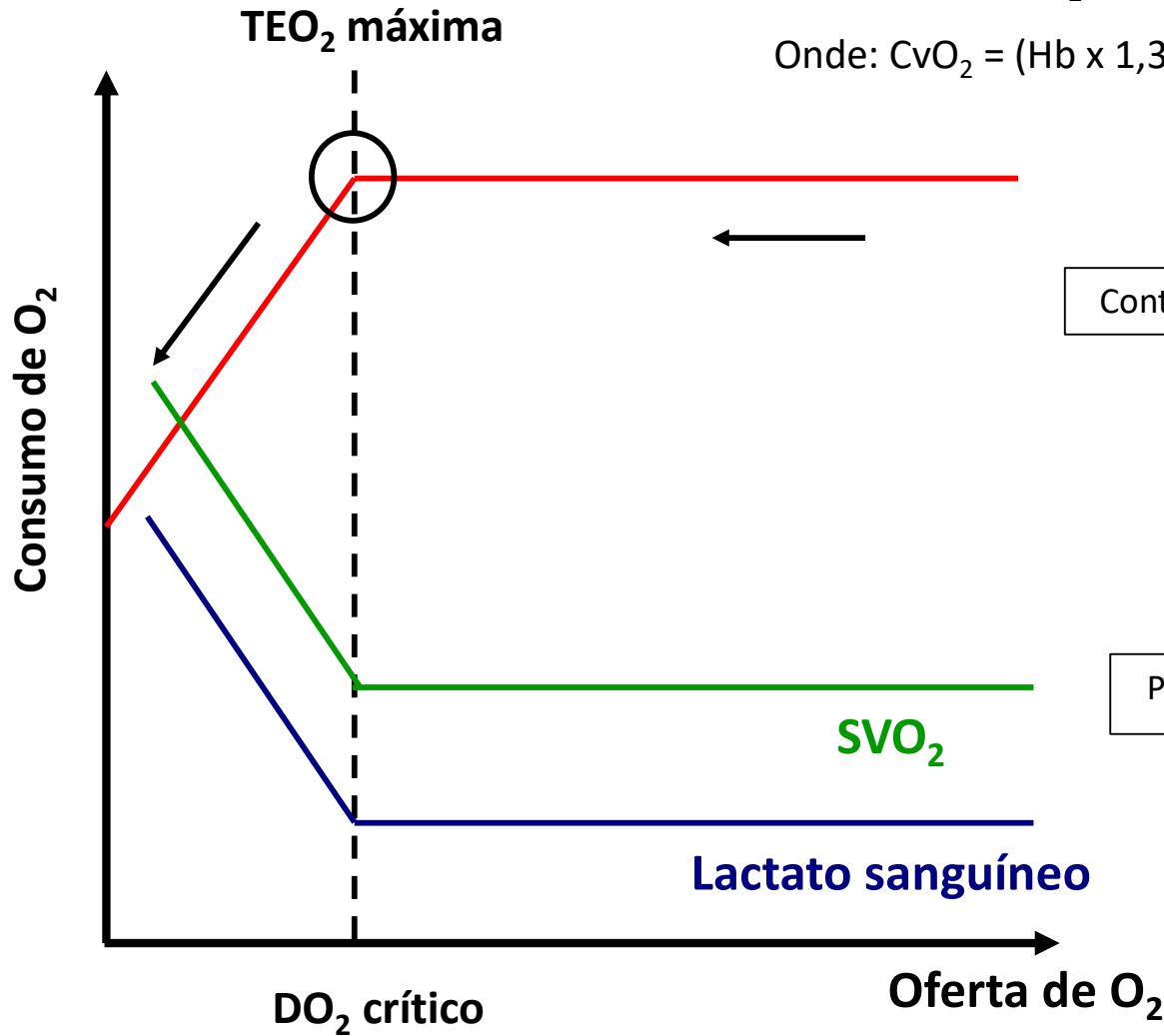
- ✓ Reduzir a dependência da pré-carga\*
- ✓ Restabelecer a contratilidade miocárdica
- ✓ Melhorar a pressão de perfusão tecidual
- ✓ Adequar a oferta de oxigênio ao consumo
- ✓ Eliminar os fatores desencadeantes
- ✓ Importância da equipe multiprofissional

✓ **Oferta** =  $DO_2 = DC \times CaO_2 \times 10$

Onde:  $CaO_2 = (Hb \times 1,39 \times SaO_2) + (PaO_2 \times 0,0031)$

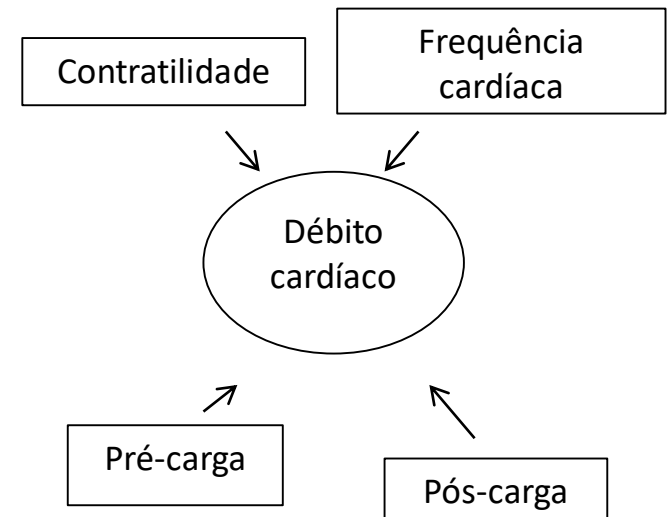
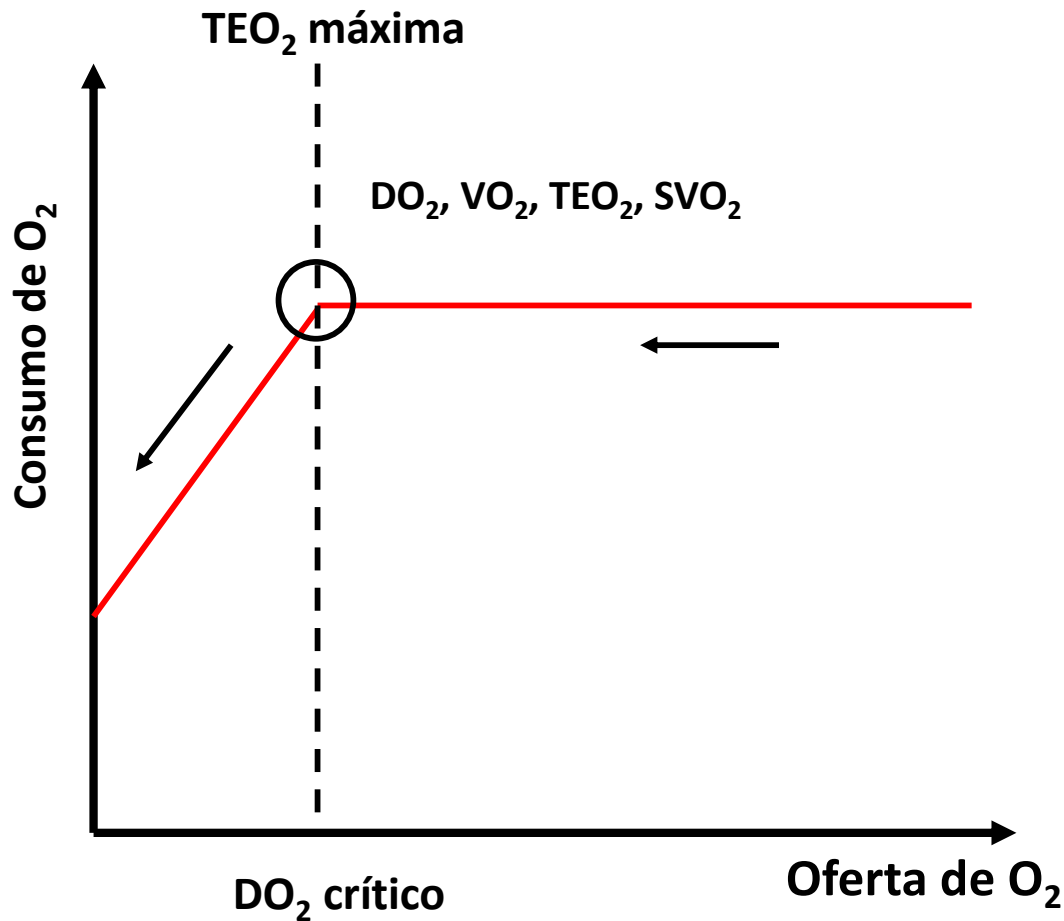
✓ **Consumo** =  $VO_2 = DC \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10$

Onde:  $CvO_2 = (Hb \times 1,39 \times SvO_2) + (PvO_2 \times 0,0031)$



# Interpretação dos dados

Onde nosso paciente está na curva  $DO_2 \times VO_2$ ?



# Meta Hemodinâmica $\Rightarrow$ $\uparrow$ Perfusão Tecidual

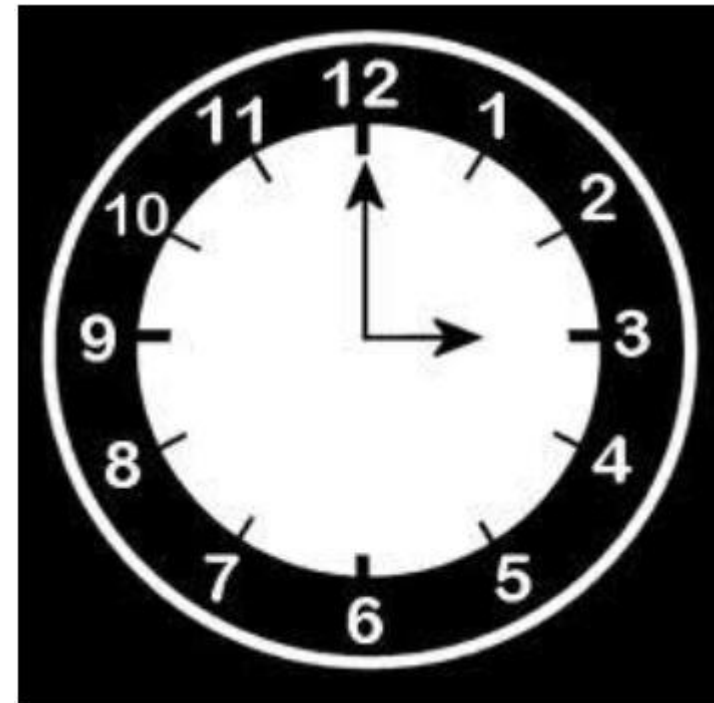
## Equilibrar oferta ( $DO_2$ ) e consumo ( $VO_2$ )

- ✓ Clínica: nível de consciência, diurese, FC
- ✓ PAS  $>$  90 mmHg
- ✓ PAM  $>$  65 mmHg
- ✓ Débito urinário  $>$  0,5 ml/kg/h
- ✓ Lactato  $<$  2 mmol.L<sup>-1</sup>
- ✓  $SVO_2 \geq 70\%$

**PRECOCIDADE NA ESTABILIZAÇÃO**

# Pacote de 3 horas

- ✓ Volume
- ✓ Lactato
- ✓ Culturas
- ✓ Antibióticos na primeira hora



# Cristalóide

## 30 ml/Kg inicialmente

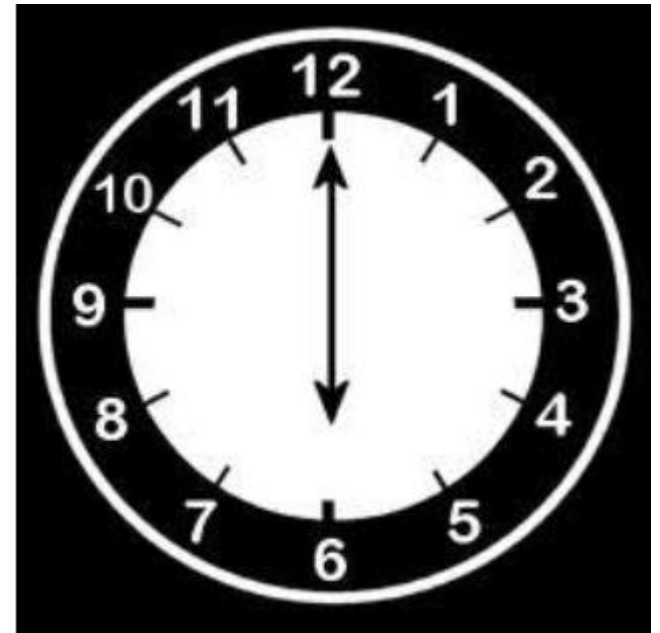
### Fluidos

- ✓ Recomenda-se o uso de cristalóides para ressuscitação volêmica da sepse
- ✓ Soluções balanceadas ou salina podem ser usadas
- ✓ Não se recomenda o uso de hidroxietilamido para ressuscitação volêmica
- ✓ Albumina pode ser utilizada em pacientes que necessitem de volumes elevados de cristaloides

**Recomendação forte SSC, 2016**

# Pacote de 6 horas

- ✓ Vasopressores para PAM  $>$  65mmHg
- ✓ Repetir lactato
- ✓ SvcO<sub>2</sub>



# Vasopressores

- ✓ Hipotensão ameaçadora à vida, mesmo quando hipovolemia não estiver completamente corrigida, empregue vasopressores para atingir PAM  $\geq$  65mmHg.
- ✓ Assim que houver correção da hipotensão, inicie a retirada do vasopressor.

**Recomendação forte SSC,2016**



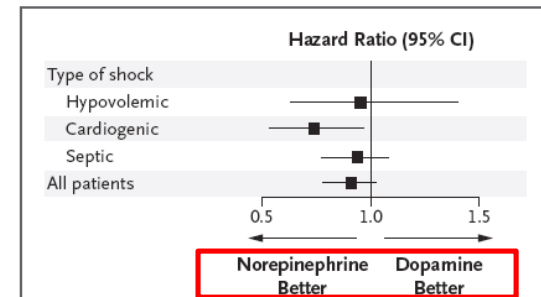
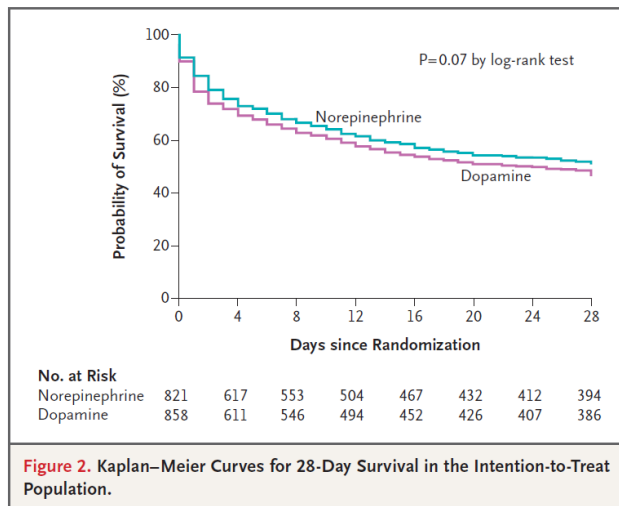
# Vasopressores:

## Preferência da noradrenalina sobre a dopamina (1B).



### Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock

Daniel De Backer, M.D., Ph.D., Patrick Biston, M.D., Jacques Devriendt, M.D., Christian Madl, M.D.,  
Didier Chochrad, M.D., Cesar Aldecoa, M.D., Alexandre Brasseur, M.D., Pierre Defrance, M.D.,  
Philippe Gottignies, M.D., and Jean-Louis Vincent, M.D., Ph.D., for the SOAP II Investigators\*



**Figure 3.** Forest Plot for Predefined Subgroup Analysis According to Type of Shock.

A total of 1044 patients were in septic shock (542 in the dopamine group and 502 in the norepinephrine group), 280 were in cardiogenic shock (135 in the dopamine group and 145 in the norepinephrine group), and 263 were in hypovolemic shock (138 in the dopamine group and 125 in the norepinephrine group). The P value for interaction was 0.87.

*The* NEW ENGLAND  
JOURNAL *of* MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 28, 2008

VOL. 358 NO. 9

Vasopressin versus Norepinephrine Infusion  
in Patients with Septic Shock

James A. Russell, M.D., Keith R. Walley, M.D., Joel Singer, Ph.D., Anthony C. Gordon, M.B., B.S., M.D.,  
Paul C. Hébert, M.D., D. James Cooper, B.M., B.S., M.D., Cheryl L. Holmes, M.D., Sangeeta Mehta, M.D.,  
John T. Granton, M.D., Michelle M. Storms, B.Sc.N., Deborah J. Cook, M.D., Jeffrey J. Presneill, M.B., B.S., Ph.D.,  
and Dieter Ayers, M.Sc., for the VASST Investigators\*

- ✓ Doses baixas de vasopressina não reduziram a mortalidade quando comparadas a norepinefrina em pacientes com choque séptico já tratados com doses convencionais de aminas vasopressoras.
- ✓ No subgrupo de pacientes com choque menos grave a mortalidade de 28 dias foi menor no grupo vasopressina comparado ao grupo norepinefrina.

# Pacote de 1 hora

1. **Administração de antimicrobianos** - já utilizávamos na 1º hora.
2. **Coleta de hemoculturas** - na prática não houve mudanças, pois a mesma deve ser feita antes da administração de antimicrobianos.
3. **Coleta de lactato** - embora a aderência fosse formalmente dada para exames colhidos em até 3 horas, a recomendação já era para coleta na primeira hora.
4. **Administração de fluidos nas situações pertinentes** - no início da hipotensão ou o momento da coleta do exame que identificar a hiperlactatemia como tempo zero para início da reposição volêmica.

# Pacote de 1 hora

**5. Uso de vasopressor** - entendemos não ser factível a definição da necessidade de início em uma hora, pois a indicação irá depender da resposta de cada paciente a reposição volêmica inicial.

**6. Coleta de segundo lactato** - passa a ter como tempo limite 4 horas, como sugerido pelo novo pacote.

**7. Reavaliação do status volêmico e de perfusão dos pacientes em choque** - passa a ter como tempo limite 6 horas para ser completado.

# Choque Refratário

- ❑ O que podemos fazer quando o choque séptico se torna refratário às medidas terapêuticas clássicas, incluindo administração de fluidos, inotrópicos, vasoconstritores e antibióticos?
- ❑ Atualmente, nenhum teste laboratorial ou biomarcador ajuda a prever quais pacientes com infecção ou inflamação desenvolverão disfunção orgânica. Existe uma necessidade extrema de um biomarcador de sepse específico.

# Corticóide

- ✓ O estudo ADRENAL não mostrou redução da sobrevida em 90 dias.
- ✓ O estudo APROCCHSS mostrou uma redução de 6% na sobrevida de 90 dias.
- ✓ Em ambos os estudos, o tempo para a resolução do choque, o tempo para saída da mecânica ventilação e tempo para alta da UTI foram significativamente menores no grupo hidrocortisona do que o grupo placebo.

# Corticóide

## **Corticosteroids in Sepsis: An Updated Systematic Review and Meta-Analysis** (Crit Care Med 2018; 46:1411–1420)

Bram Rochweg, MD, MSc<sup>1,2</sup>; Simon J. Oczkowski, MD, MSc, MHSc<sup>1</sup>; Reed A. C. Siemieniuk, MD<sup>2</sup>; Thomas Agoritsas, MD, PhD<sup>2,3,4</sup>; Emilie Belley-Cote, MD<sup>1,2</sup>; Frédérick D'Aragon, MD, MSc<sup>5</sup>; Erick Duan, MD, MSc<sup>1,2</sup>; Shane English, MD, MSc<sup>6,7</sup>; Kira Gossack-Keenan, BSc<sup>1</sup>; Mashari Alghuroba, MSc<sup>1</sup>; Wojciech Szczeklik, MD, PhD<sup>1,8</sup>; Kusum Menon, MD, MSc<sup>9</sup>; Waleed Alhazzani, MD, MSc<sup>1,2</sup>; Jonathan Sevransky, MD<sup>10</sup>; Per Olav Vandvik, MD, PhD<sup>11</sup>; Djillali Annane, MD, PhD<sup>12</sup>; Gordon Guyatt, MD, MSc<sup>1,2</sup>




- ✓ 42 estudos, 10.194 pacientes
- ✓ Possível pequena redução na mortalidade
- ✓ Aumento no risco de fraqueza neuromuscular.

# Corticóide

## SEVEN-DAY PROFILE PUBLICATION



### Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis

Sofie Louise Rygård<sup>1</sup> , Ethan Butler<sup>2</sup>, Anders Granholm<sup>1</sup>, Morten Hylander Møller<sup>1,3</sup>, Jeremy Cohen<sup>4,5</sup>, Simon Finfer<sup>6,9</sup> , Anders Perner<sup>1,3</sup>, John Myburgh<sup>2,6,7</sup>, Balasubramanian Venkatesh<sup>5,8</sup> and Anthony Delaney<sup>9,10\*</sup> 

*Intensive Care Med* (2018) 44:1003–1016  
<https://doi.org/10.1007/s00134-018-5197-6>

- ✓ 22 ensaios clínicos, 7.297 pacientes
- ✓ Não alterou a mortalidade a curto e longo prazo
- ✓ Eventos adversos maiores no grupo corticóide
- ✓ Duração do choque, da ventilação mecânica e da permanência na UTI foram reduzidas no grupo corticóide.



# Corticóide

Gibbison et al. *Critical Care* (2017) 21:78  
DOI 10.1186/s13054-017-1659-4


Critical Care

RESEARCH

Open Access

## Corticosteroids in septic shock: a systematic review and network meta-analysis



Ben Gibbison<sup>1\*</sup> , José A. López-López<sup>2</sup>, Julian P. T. Higgins<sup>3</sup>, Tom Miller<sup>1</sup>, Gianni D. Angelini<sup>4</sup>,  
Stafford L. Lightman<sup>5</sup> and Djillali Annane<sup>6,7</sup>

- ✓ 23 estudos
- ✓ A hidrocortisona administrada em bolus ou em infusão foi mais provável que o placebo e a metilprednisolona em resultar em reversão de choque.

# Vitamina C e Tiamina

## Journal of Research in Pharmacy Practice

Journal of Research in Pharmacy Practice / Apr-Jun 2016 / Vol 5 / Issue 2

### Original Article

## Effect of high-dose Ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock

Mohadeseh Hosseini Zabet<sup>1</sup>, Mostafa Mohammadi<sup>2</sup>, Masoud Ramezani<sup>2</sup>, Hossein Khalili<sup>1</sup>

- ✓ 28 pacientes
- ✓ Ácido ascórbico (25mg/kg 6/6h por 72h) na necessidade de DVA.
- ✓ Mortalidade em 28 dias foi significativamente menor no ácido ascórbico do que no grupo placebo (14,28% vs. 64,28%, respectivamente;  $p = 0,009$ ).
- ✓ A dose mais eficaz de ácido ascórbico e o melhor momento para a sua administração deve ser determinado em estudos futuros.

# Vitamina C e Tiamina



## HHS Public Access

Author manuscript

*Crit Care Med.* Author manuscript; available in PMC 2017 February 01.

Published in final edited form as:

*Crit Care Med.* 2016 February ; 44(2): 360–367. doi:10.1097/CCM.0000000000001572.

### **Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial of Thiamine as a Metabolic Resuscitator in Septic Shock: A Pilot Study**

- ✓ **88 pacientes**
- ✓ Tiamina 200mg 12/12 h por 7 dias.
- ✓ Não reduziu os níveis de lactato em pacientes com choque séptico.

# Sepse : Não eRRR's

## ❑ Reconheça precocemente

- No PA, PS,ENF, UTI

## ❑ Ressuscite precocemente

- Pacote - 3 e 6h cristalóide EV 30ml/Kg (repetir S/N) , ATB < 1h
- Hipotensão / Hiperlactatemia(>2x ref) e Vasopressor(NOR)

## ❑ Redirecione precocemente: UTI



## Sepsis and septic shock



## Tiamine in septic shock

PubMed  [Create RSS](#) [Create alert](#) [Advanced](#)

Format: Summary ▾ Sort by: Most Recent ▾ Per page: 20 ▾


### Search results

Items: 1 to 20 of 62

## Vitamin C in septic shock

PubMed  [Create RSS](#) [Create alert](#) [Advanced](#)

Format: Summary ▾ Sort by: Best Match ▾ Per page: 20 ▾

 Your default sort order has been changed to **Best Match**

### Search results

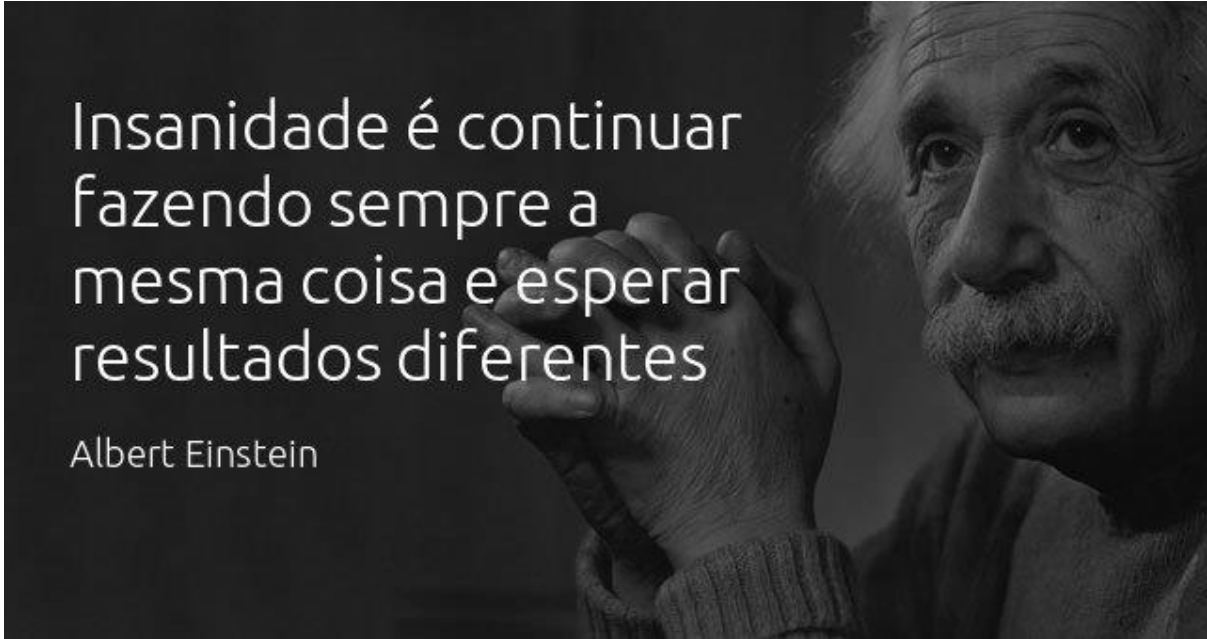
Items: 1 to 20 of 85

## Biomarkers in septic shock



# Perspectivas

- ✓ Nomenclatura adequada
- ✓ Conhecimento da equipe multiprofissional
- ✓ Solução ideal para repor volume
- ✓ Mediadores inflamatórios - inibição?
- ✓ Biomarcadores = sCD14, micropartículas...
- ✓ Terapêutica = azul de metileno, vitamina C, tiamina, corticóide, nicotinamida ribosida, drogas denitrozilantes.
- ✓ Polimorfismo genético



Insanidade é continuar  
fazendo sempre a  
mesma coisa e esperar  
resultados diferentes

Albert Einstein

Muito obrigada!

[mam\\_martins@hotmail.com](mailto:mam_martins@hotmail.com)

[mamartins@hcrp.usp.br](mailto:mamartins@hcrp.usp.br)