



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Conceitos atuais sobre suporte hemodinâmico e terapia em choque séptico



Leonardo Lima Rocha, Camila Menezes Souza Pessoa, Thiago Domingos Corrêa, Adriano José Pereira, Murillo Santucci Cesar de Assunção e Eliézer Silva*

Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, SP, Brasil

Recebido em 23 de setembro de 2014; aceito em 11 de novembro de 2014

Disponível na Internet em 19 de agosto de 2015

PALAVRAS-CHAVE

Choque séptico;
Hemodinâmica;
Reposição volêmica;
Fluidoterapia;
Agentes vasoconstritores

KEYWORDS

Septic shock;
Hemodynamics;
Resuscitation;
Fluid therapy;
Vasoconstrictor agents

Resumo A sepse grave e o choque séptico são um grande desafio para a assistência médica. Grande parte da melhoria na taxa de mortalidade associada ao choque séptico está relacionada ao reconhecimento precoce em combinação com a reposição volêmica oportuna e a administração adequada de antibióticos. Os principais objetivos da reanimação do choque séptico incluem reposição intravascular, manutenção adequada da pressão de perfusão e fornecimento de oxigênio para os tecidos. Para atingir esses objetivos, a avaliação da responsividade do volume e das intervenções complementares (vasopressores, inotrópicos e transfusão de sangue) pode ser necessária. Este artigo é uma revisão da literatura para identificar as evidências disponíveis do suporte hemodinâmico inicial aos pacientes com choque séptico admitidos em sala de emergência ou unidade de terapia intensiva e as principais intervenções disponíveis para atingir essas metas, com foco em terapia com reposição de líquidos e vasopressores, transfusão de sangue e administração de inotrópicos.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

Current concepts on hemodynamic support and therapy in septic shock

Abstract Severe sepsis and septic shock represent a major healthcare challenge. Much of the improvement in mortality associated with septic shock is related to early recognition combined with timely fluid resuscitation and adequate antibiotics administration. The main goals of septic shock resuscitation include intravascular replenishment, maintenance of adequate perfusion pressure and oxygen delivery to tissues. To achieve those goals, fluid responsiveness evaluation and complementary interventions – i.e. vasopressors, inotropes and blood transfusion – may be

* Autor para correspondência.

E-mail: silva.eliezer@einstein.br (E. Silva).

necessary. This article is a literature review of the available evidence on the initial hemodynamic support of the septic shock patients presenting to the emergency room or to the intensive care unit and the main interventions available to reach those targets, focusing on fluid and vasopressor therapy, blood transfusion and inotrope administration.

© 2014 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. All rights reserved.

Introdução

A sepse, uma resposta inflamatória sistêmica associada a uma infecção, é uma doença comum, com uma incidência estimada em 300 casos por 100.000 pessoas e com um aumento da incidência de 13% por ano.^{1,2} Aproximadamente metade dos pacientes sépticos desenvolverá o espectro mais grave dessa doença; isto é, sepse grave e choque séptico.³

O choque séptico tem uma taxa média de mortalidade intra-hospitalar em torno de 20% e uma taxa de mortalidade em 90 dias entre 20% e 50%.⁴⁻¹⁰ No Brasil, a taxa de mortalidade em 28 dias atinge cerca de 50% com uma densidade de incidência de 30 casos por mil pacientes/dia.¹¹

O choque séptico também está associado a uma alta carga de morbidade e custos. O custo médio por paciente é de US\$ 22.100, o que representa uma despesa anual de aproximadamente US\$ 17 bilhões somente nos Estados Unidos.¹ Além disso, a qualidade de vida e a função cognitiva dos sobreviventes de sepse podem ficar permanentemente comprometidas.¹²⁻¹⁴ As principais intervenções para melhorar os resultados nessa população de pacientes gravemente doentes incluem o reconhecimento precoce e o início também precoce de terapia adequada, principalmente com antibióticos de amplo espectro e fluidoterapia.¹⁵

As tentativas iniciais para aprimorar a hemodinâmica em pacientes graves foram consideradas ineficazes e aumentaram o risco de morte.^{16,17} Durante a última década, o princípio de terapia alvodiirigida precoce que abrange uma série de intervenções precoces protocolizadas, isto é, antibióticos, fluidos, vasopressores, inotrópicos, transfusão de sangue etc., mostrou uma redução significativa da taxa de mortalidade.¹⁸ Essa estratégia tem sido recomendada por sociedades de especialidades médicas em suas diretrizes para o tratamento de sepse grave e choque séptico e foi implantada nos serviços de emergência e nas unidades de terapia intensiva em uma escala global.¹⁵

De acordo com essas diretrizes, os pacientes sépticos que apresentam sinais de hipotensão persistente (i. é, pressão arterial média < 65 mmHg apesar de reposição volêmica adequada inicial) ou hipoperfusão tecidual (i. é, concentração arterial de lactato igual ou superior a 4 mmol/L) têm um alto risco de morte e, portanto, devem ser prontamente reanimados.¹⁵

Contudo, há um aumento de evidências provenientes de novos estudos clínicos randômicos que contestam a eficácia da terapia alvodiirigida precoce para pacientes sépticos.^{8,9} Portanto, propusemos fazer uma revisão narrativa da literatura que apoia o tratamento de choque séptico em estágios iniciais, com especial atenção para a avaliação hemodinâmica e as intervenções baseadas em evidências que levam em consideração os dados recentemente publicados.

Objetivo

Fazer uma revisão narrativa da evidência disponível em suporte hemodinâmico para pacientes com choque séptico e fornecer uma visão geral das principais intervenções disponíveis para a reanimação: por exemplo, fluidoterapia, vasopressores, inotrópicos e transfusão de sangue.

Métodos

Fizemos uma busca sistemática nos banco de dados Medline/PubMed, Embase/Ovid, Lilacs/Bireme e Cochrane Library até outubro 2014, com os termos Medical Subject Headings (MeSH) "sepsis", "severe sepsis" AND/OR "septic shock" combinado com "central venous pressure", "lactate", "lactate clearance", "mean arterial pressure", "blood pressure", "vasopressors", "norepinephrine", "epinephrine", "vasopressin", "central venous oxygen saturation", "blood transfusion", "transfusion", "dobutamine", "fluid responsiveness".

Limitamos a nossa busca por artigos escritos em inglês, com humanos e de estudos clínicos. Revisamos também as diretrizes atuais do Surviving Sepsis Campaign: Guidelines for the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock e seus artigos-chave relacionados.¹⁵ Outros estudos foram adicionados a critério dos autores. Foram recuperados 179 artigos a partir dessa pesquisa e adicionalmente filtrados pela qualidade e originalidade antes de ser incluídos nesta revisão.

Objetivos hemodinâmicos

O desequilíbrio entre o consumo e a oferta de oxigênio é o principal determinante do desenvolvimento e da progressão da disfunção orgânica em pacientes com choque séptico. Portanto, o objetivo das intervenções hemodinâmicas comumente aplicadas a esses pacientes é o de aumentar a oferta de oxigênio para corresponder à demanda de oxigênio (fig. 1).

As metas hemodinâmicas atualmente recomendadas para serem atingidas durante as seis horas iniciais de reanimação incluem pressão venosa central (PVC) entre 8 e 12 mmHg em pacientes com respiração espontânea ou entre 12 e 15 mmHg em pacientes sob ventilação mecânica ou naqueles com complacência ventricular reduzida; pressão arterial média (MAP) \geq 65 mmHg; saturação venosa central de oxigênio (SvO₂) ou venosa mista (SvO₂) \geq 70% e 65%, respectivamente; depuração de lactato \geq 10% e débito urinário \geq 0,5 mL/kg/h (fig. 2).¹⁵

Recentemente, dois grandes estudos clínicos randômicos compararam a eficácia da terapia alvodiirigida precoce em

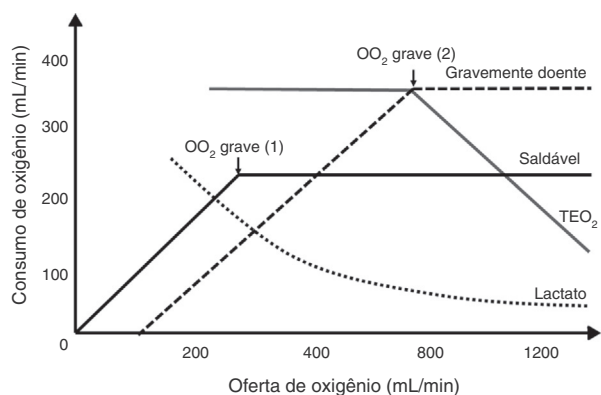


Figura 1 Relação entre oferta de oxigênio, consumo de oxigênio, taxa de extração de oxigênio e lactato em pacientes saudáveis (1) e gravemente doentes (2) com choque. OO₂, oferta de oxigênio; CO₂, consumo de oxigênio; TEO₂, taxa de extração de oxigênio.

choque séptico.^{8,9} O primeiro estudo, o ProCESS, avaliou três estratégias diferentes de reanimação para pacientes com choque séptico.⁸ Esse estudo não mostrou diferença na taxa de mortalidade em 60 dias quando os cuidados habituais (i.é, protocolo pré-especificado), a terapia alvodirigida com base em protocolo (i.é, inserção de cateter venoso central guiada por SvcO₂ e PVC) e a terapia padrão com base em protocolo (i.é, sem inserção de cateter venoso central ou orientação por SvcO₂ e PVC) foram comparados.⁸ No segundo estudo, o Arise, os pacientes com choque séptico foram randomizados para receber terapia alvodirigida precoce ou tratamento usual (a critério da equipe clínica e sem mensuração da SvcO₂ durante as primeiras seis horas de reanimação).⁹ Não houve diferença no desfecho primário, que era a taxa de mortalidade em 90 dias após a randomização. Além disso, o grupo terapia alvodirigida precoce recebeu de forma significativa mais reposição de líquidos, vasopressores, inotrópicos e transfusão de sangue.⁹ Um terceiro estudo em andamento (ProMISe), que avaliou a eficácia da terapia alvodirigida precoce em choque séptico, completou a inscrição dos pacientes (Controlled-trials.com: ISRCTN36307479).

Considerando esses resultados, pode-se supor que o reconhecimento e o tratamento precoces de pacientes com choque séptico devem ser a principal preocupação e prioridade dos médicos à beira do leito, em vez de seguir rigorosamente um protocolo alvodirigido. Nas próximas seções, discutiremos as principais intervenções hemodinâmicas individualmente.

Pressão venosa central e responsividade do volume

A pressão venosa central é a pressão registrada a partir do átrio direito ou na veia cava superior por meio da inserção de um cateter venoso central.¹⁹ A PVC é determinada por uma interação complexa entre a função cardíaca e retorno venoso e representa um indicador estático de pré-carga cardíaca.¹⁹ A pressão venosa central não é um indicador preciso da responsividade do volume em pacientes gravemente doentes.²⁰ No entanto, tem sido amplamente usada com essa finalidade (tabela 1).²⁰

A avaliação da variação da pressão arterial devido a interações coração-pulmão constitui um preditivo dinâmico

e preciso da responsividade do volume que pode ser usado para discriminar entre pacientes que aumentarão e não aumentarão o débito cardíaco após um desafio volêmico (tabela 1).²¹ Porém, a colocação de linha arterial; ausência de esforço respiratório do paciente, geralmente obtida por sedação profunda e bloqueadores neuromusculares; ventilação mecânica volumecontrolada com volume corrente entre 8 e 12 mL/kg; pressão expiratória final positiva inferior a 10 cm H₂O e ritmo cardíaco regular são necessários para avaliar a variação da pressão de pulso.²¹ Outros métodos disponíveis para abordar a responsividade do volume em pacientes críticos incluem a análise à cabeceira de ultrassom da veia cava inferior²² e o teste de elevação passiva da perna (tabela 1).²³

O índice de distensibilidade da veia cava inferior é calculado a partir do modo M do ecocardiograma torácico na janela subcostal como a seguir: o diâmetro máximo da veia cava inferior menos o diâmetro mínimo da veia cava inferior dividido pelo diâmetro máximo da veia cava inferior.²² Um índice de distensibilidade da veia cava inferior acima de 18% está altamente correlacionado com um aumento de 15% do índice cardíaco após um desafio volêmico.²² Para ser executada com precisão, a análise da veia cava inferior também requer que o paciente esteja sob sedação profunda e ventilação mecânica, com leve ou nenhum esforço respiratório e um ritmo cardíaco regular.²²

O teste de elevação passiva da perna é uma manobra sequencial na qual o paciente está inicialmente em uma posição semideitada e depois as duas pernas são elevadas a 45 graus em relação ao solo, com o paciente na posição supina durante um minuto.²³ Esse teste simula um desafio volêmico, de uma forma que o sangue dos membros inferiores é mobilizado para o coração. Um aumento superior a 10% do fluxo sanguíneo mensurado é altamente preditivo de responsividade do volume.²³ Essa manobra pode ser feita em pacientes com respiração espontânea e na presença de arritmia cardíaca.²³

Pressão arterial

Uma pressão arterial média ≥ 65 mmHg foi recomendada durante a reanimação inicial de choque séptico (fig. 2).¹⁵ Porém, há poucos estudos disponíveis para corroborar essa recomendação.^{6,24-28} Essa falta de dados disponíveis é refletida na grande variedade de metas para a PAM adotadas em estudos que envolvem pacientes sépticos.²⁹ A justificativa que apoia a inclusão da pressão arterial no algoritmo de reanimação de choque séptico tem como base o princípio da autorregulação do fluxo sanguíneo (fig. 3). Desse modo, se o débito cardíaco for mantido constante, o fluxo de sangue para os tecidos não altera até que a pressão arterial caia abaixo de um valor crítico. Quando esse valor crítico é aproximado, qualquer redução adicional da pressão arterial prejudicará o fluxo de sangue tecidual. Como diferentes órgãos têm limiares críticos distintos, a pressão arterial ideal a ser atingida permanece indeterminada.

Estudos prospectivos pequenos avaliaram os efeitos de diferentes níveis de PAM em pacientes com choque séptico. O aumento da PAM de 65 para 85 mmHg não melhorou o consumo de oxigênio sistêmico, o fluxo sanguíneo na microcirculação da pele, a perfusão esplâncica ou função

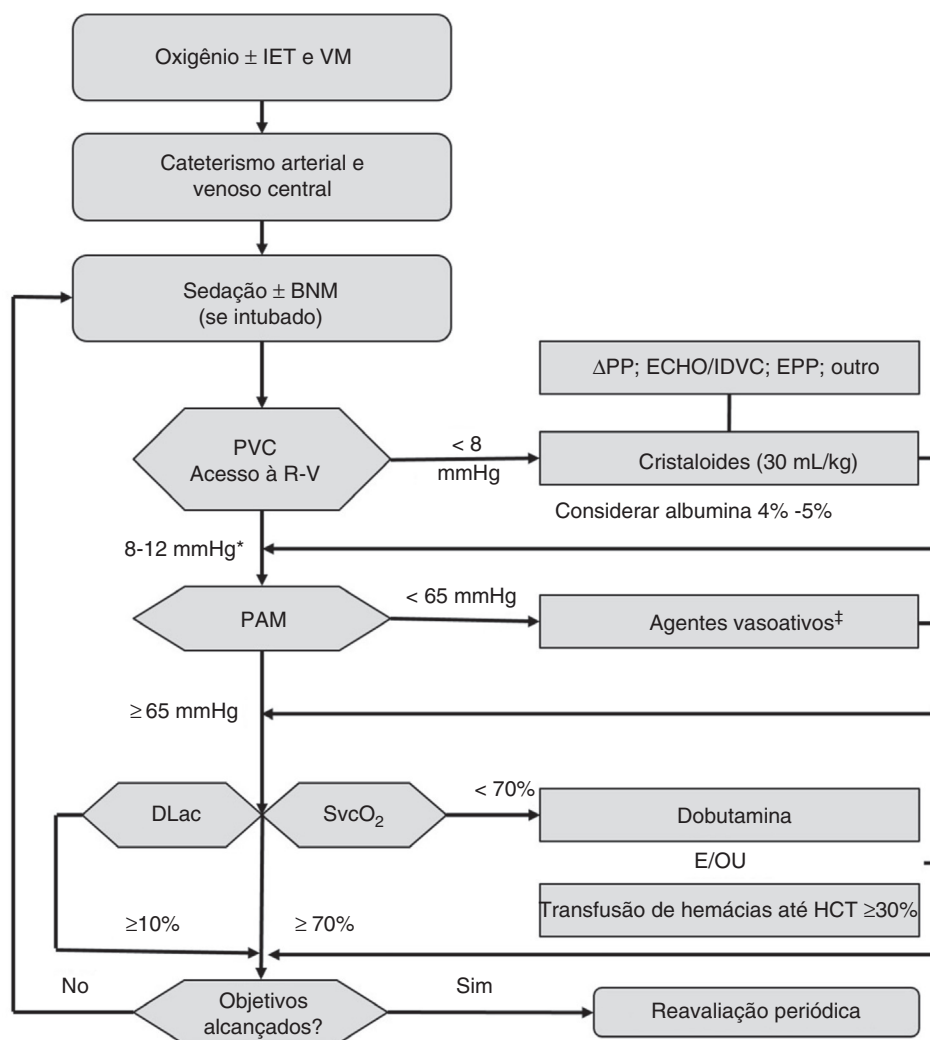


Figura 2 Algoritmo sugerido de terapia alvodorrigida para reanimação em choque séptico. É importante notar que somente as metas hemodinâmicas são descritas nesse algoritmo. Os outros componentes de medidas precoces na sepse (p. ex., antibioticoterapia, controle da origem etc.) são ativados concomitantemente. IET: intubação endotraqueal; VM: ventilação mecânica; BNM: bloqueadores neuromusculares; PVC: pressão venosa central; R-v: responsividade do volume; PAM: pressão arterial média; DLac: depuração de lactato no sangue; SvcO₂: saturação venosa central de oxigênio; ΔPP, variação da pressão de pulso; ECHO: ecocardiografia hemodinâmica; IDVC: índice de distensibilidade da veia cava inferior; EPP, elevação passiva da perna; CH: concentrado de hemácias; HCT: hematócrito; *: para pacientes sob ventilação mecânica; ‡: noradrenalina é o vasopressor de primeira escolha (ver texto).

renal e foi associado a um índice mais alto de trabalho sistólico ventricular esquerdo e aumento da exposição a catecolaminas.^{24,25} Além disso, embora o aumento da PAM de 60 para 90 mmHg²⁶ ou de 65 para 85 mmHg^{27,28} com

noradrenalina tenha melhorado a oferta de oxigênio sistêmico e a pressão parcial de oxigênio no tecido cutâneo, resultados contraditórios sobre a microcirculação sublingual foram relatados.²⁶⁻²⁸

Tabela 1 Principais métodos disponíveis para abordar a responsividade do volume em pacientes gravemente doentes

Métodos	Valores de corte	Ventilação mecânica?	Arritmia?	Limitações
PVC ^{4,5}	< 8-12 mmHg	Não/sim	Sim	Limitado em pacientes gravemente doentes
ΔPP ⁶	>13%	Sim	Não	Disfunção do VD
Distensibilidade da VCI ⁷	>18%	Sim	Não	Treinamento em US
EPP ⁸	IC > 10%	Não	Sim	ND

PVC, pressão venosa central; ΔPP, variação da pressão arterial; VCI, veia cava inferior; EPP, elevação passiva da perna; IC, índice cardíaco; VD, ventrículo direito; ND, não disponível; US, ultrassonografia.

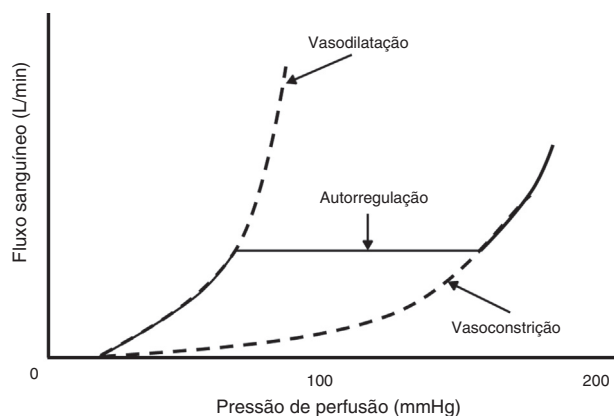


Figura 3 Autorregulação do fluxo sanguíneo para os tecidos, impulsionada pela curva de pressão de perfusão. Em situações de hipotensão grave (pressão arterial média < 50 mmHg), o fluxo sanguíneo para os tecidos é diminuído e leva à hipóxia. Por outro lado, durante a hipertensão grave (pressão arterial média > 150 mmHg), há um aumento do fluxo sanguíneo para os tecidos que pode resultar em vazamento de componentes sanguíneos no espaço intersticial. Em ambas as situações, quando o limiar de autorregulação é atingido, a autorregulação do mecanismo do fluxo sanguíneo é perdida. A pressão arterial média representa a pressão de perfusão.

O impacto dos dois alvos da PAM (65-70 mmHg e 80-85 mmHg) na mortalidade em 28 dias foi recentemente avaliado em 776 pacientes com choque séptico.⁶ Embora a mortalidade em 28 não tenha sido diferente entre os grupos, a incidência de fibrilação atrial foi maior nos pacientes randomizados para o grupo pressão alta em comparação com pacientes do grupo PAM baixa.⁶ Considerando as evidências disponíveis, podemos concluir que objetivar níveis mais altos da PAM durante a reanimação inicial de choque séptico aumenta a exposição a líquidos, vasopressores e inotrópicos, o que foi associado ao aumento da incidência de efeitos colaterais, morbidade e mortalidade.³⁰ Contudo, objetivar níveis mais baixos da PAM pode aumentar a incidência de hipoperfusão tecidual e contribuir para a progressão da disfunção orgânica.^{31,32}

Saturação de oxigênio em sangue venoso misto e venoso central

Em condições de oferta reduzida de oxigênio, o consumo de oxigênio pode ser satisfeito se a extração de oxigênio tecidual aumentar proporcionalmente. Se a redução da oferta de oxigênio persistir, metabolismo anaeróbico, acidose láctica e disfunção orgânica podem ocorrer (fig. 1).³³ A saturação venosa mista de oxigênio é medida no sangue coletado através de um cateter de artéria pulmonar e seu valor fornece informações sobre o consumo de oxigênio sistêmico.

Os valores da saturação venosa mista de oxigênio não são iguais aos da saturação venosa central de oxigênio, que representa a saturação de oxigênio medido no sangue coletado da veia cava superior na entrada para o átrio direito.³⁴ Embora as diferenças entre os valores da $SvcO_2$ e SvO_2 possam variar entre diferentes condições clínicas, as tendências globais de ambas as medidas são semelhantes.³⁵

Presumindo uma saturação de oxigênio arterial de 100%, a taxa de extração de oxigênio (TEO_2) pode ser resumida em

“ $1 - SvO_2$ ”, de uma forma mais simples que usar os cálculos do consumo e da oferta de oxigênio para orientar a terapia à beira do leito.³³ Contudo, é importante enfatizar que a taxa de extração de oxigênio precisa ser analisada como uma função do débito cardíaco e em associação com outros parâmetros de perfusão.³³ Uma baixa saturação venosa mista de oxigênio pode ser adequada em pacientes com insuficiência cardíaca crônica compensada ou em pacientes em recuperação de choque (redistribuição do fluxo) e pode ser alta e adequada em alguns pacientes com cirrose hepática crônica. Portanto, as recomendações para atingir uma $SvO_2 \geq 65\%$ ou uma $SvcO_2 \geq 70\%$ representa uma simplificação, válida somente durante as primeiras seis horas de choque séptico (fig. 2) 0,15.

Depuração de lactato

O lactato é um composto intermediário do metabolismo da glicose, produzido no citoplasma a partir do pirúvico. Em condições aeróbicas, o pirúvico é produzido por meio de glicólise e é metabolizado pela via de oxidação aeróbica mitocondrial por meio do ciclo de Krebs e ignora a produção de lactato. Em condições anaeróbicas, a fosforilação oxidativa mitocondrial diminuída resulta em um aumento do pool de pirúvico. Esse excesso de pirúvico é convertida em lactato. A produção de lactato ocorre em vários órgãos, como músculo, pele, cérebro, intestinos e hemácias, e a sua depuração é feita no fígado, nos rins e no coração. Assim, uma depuração prejudicada ou produção excessiva de lactato pode resultar em níveis altos de lactato no sangue. O nível normal de lactato arterial é inferior a 2 mmol/L.³⁶

Na maioria dos estados de choque, especialmente aqueles que apresentam baixo débito cardíaco, a hiperlactatemia reflete a disóxia celular de órgãos-alvo devido à hipoperfusão tecidual. Na verdade, mesmo após a normalização dos parâmetros hemodinâmicos tradicionais, como PVC, PAM, débito cardíaco e SvO_2 , os pacientes gravemente doentes ainda podem ter hipóxia tecidual em curso (i. é, hipoperfusão oculta).³⁷ Portanto, o lactato tem sido usado como um marcador substituto de hipoperfusão tecidual e como um biomarcador para morbidade e mortalidade em pacientes com choque séptico. Os níveis séricos de lactato, tanto intermediário (2-3,9 mmol/L) quanto alto (≥ 4 mmol/L), foram associados ao risco aumentado de morte.³⁷

A depuração de lactato é definida como a porcentagem depurada de lactato durante um período, geralmente de 2-6 horas, desde a apresentação no setor de emergência ou unidade de terapia intensiva (UTI).³⁸ Para cada aumento de 10% na depuração de lactato, há uma redução de 11% na probabilidade de morte.³⁸ Uma depuração de lactato inferior a 10% de seu valor basal é um preditivo independente de aumento da mortalidade intra-hospitalar.³⁸ Em um estudo multicêntrico, de rótulo aberto, randômico e controlado, Jansen et al. inscreveram pacientes internados em UTI com lactato ≥ 3 mEq/L.³⁹ Em um grupo, a reanimação foi guiada pela depuração de lactato (redução de 20% ou mais em duas horas para as oito horas iniciais em UTI). O grupo controle teve apenas o lactato inicial medido e nenhuma terapia guiada por lactato. Os pacientes do grupo guiado por lactato apresentaram taxa menor ajustada de mortalidade intra-hospitalar (taxa de risco 0,61, 95% CI 0,43-0,87;

$p=0,006$) e mortalidade em UTI (taxa de risco 0,66, 95% CI 0,45-0,98; $p=0,037$).³⁹

A depuração de lactato foi comparada com a saturação venosa central de oxigênio como indicador da oferta adequada de oxigênio tecidual durante a reanimação inicial de pacientes com sepse grave e choque séptico em um estudo de não inferioridade.⁴⁰ Nesse estudo, o objetivo de uma depuração de lactato de no mínimo 10% produziu uma taxa de sobrevivência em curto prazo semelhante ao protocolo com o uso de SvcO₂.⁴⁰ Esses dados apoiam a depuração de lactato como uma opção para o monitoramento da SvcO₂, com a vantagem de não exigir uma colocação de linha central e sem os seus riscos e custos associados (fig. 2).

Terapia

Líquidos

A correção de hipovolemia e hipoperfusão tecidual por meio da administração de líquidos tem como objetivo aumentar a oferta de oxigênio aos tecidos ao aumentar o débito cardíaco. Atualmente, o líquido de escolha para a reanimação inicial de pacientes com choque séptico é a solução cristalóide, em um desafio volêmico inicial de 30 mL/kg.¹⁵ Com base em dados de estudos publicados recentemente, o hidroxietilamido (HES) não deve ser usado para a reanimação volêmica.

Vários estudos e metanálises mostraram os efeitos deletérios do HES em comparação com cristalóides para reanimação em choque séptico.⁴¹⁻⁴⁵ O hidroxietilamido aumenta o risco de hemorragia, a insuficiência renal aguda e a necessidade de terapia de reposição da função renal.^{44,45}

O estudo Visep avaliou a segurança e a eficácia da terapia insulínica intensiva *versus* terapia convencional e 10% HES 200/0,5 *versus* Ringer lactato em pacientes com sepse grave ou choque séptico.⁴¹ Esse estudo foi interrompido prematuramente devido ao alto risco de hipoglicemia no grupo terapia insulínica intensiva. A comparação entre HES 200/0,5 e Ringer lactato continuou com todos os pacientes que receberam terapia insulínica convencional. O estudo foi interrompido após a primeira análise interina devido ao aumento da taxa de insuficiência renal e uma tendência para taxa de mortalidade mais alta em 90 dias no grupo HES.⁴¹

O estudo 6S inscreveu pacientes com sepse grave para reanimação volêmica com 6% HES 130/0,42 ou Ringer acetato.⁴² Nesse estudo, HES 130/0,42 aumentou significativamente o risco de morte (51% vs. 43%; $p=0,03$) ou a dependência de diálise em 90 dias (22% vs. 16%; $p=0,04$). O estudo Chest designou aleatoriamente sete mil pacientes gravemente doentes para receber 6% HES 130/0,4 em 0,9% de solução salina ou apenas solução salina a 0,9% para reanimação volêmica.⁴³ Não houve diferença significativa na mortalidade em 90 dias entre os dois grupos. No entanto, mais pacientes que receberam HES 130/0,4 precisaram de terapia de reposição da função renal.⁴³ O estudo Cristal comparou colóides (gelatinas, dextrans, HES ou albumina a 4% ou 20%) vs. cristalóides (solução salina isotônica/hipertônica ou Ringer lactato) em reanimação de choque hipovolêmico (com sepse, trauma e sem trauma ou sepse). Não houve diferença entre os grupos na mortalidade em 28 dias (risco relativo 0,96, 95% IC 0,88-1,04; $p=0,26$).⁴⁶

A administração de albumina deve ser considerada em pacientes que precisam de quantidades substanciais de cristalóides.¹⁵ Até o momento, o Safe foi o maior estudo que comparou albumina hipo-oncótica (solução a 4%) com solução salina normal em uma população geral de pacientes gravemente.⁴⁷ Esse estudo não mostrou diferença na mortalidade em 28 dias entre os grupos. Uma análise de subgrupo que incluiu apenas pacientes com sepse grave demonstrou que a administração de albumina foi independentemente associada à redução da mortalidade (razão de chance 0,71, 95% IC: 0,52-0,97; $p=0,03$).⁴⁸ No entanto, essa constatação não foi confirmada no estudo mais recente, no qual 1.818 pacientes com sepse grave e choque séptico foram randomizados para receber 20% de albumina e solução cristalóide ou apenas solução cristalóide durante a permanência em UTI.⁷

Vasopressores

A vasodilatação sistêmica e a hipotensão arterial são referências anatômicas de sepse grave e choque séptico. Quando a fluidoterapia adequada não é suficiente para restaurar a pressão arterial, a administração do vasopressor deve ser iniciada (fig. 2).¹⁵ Uma metanálise que incluiu seis estudos randômicos com 1.408 pacientes comparou noradrenalina vs. dopamina como vasopressor de primeira linha em choque séptico.⁴⁹ A administração de dopamina foi associada a um risco maior de morte (risco relativo 1,12, IC de 95% 1,01-1,20; $p=0,035$) e risco maior de arritmias cardíacas (risco relativo 2,34, IC de 95% 1,46-3,77; $p=0,001$). Com base nesses achados, noradrenalina foi recomendada como o vasopressor de escolha em pacientes com choque séptico (fig. 2).¹⁵ Os vasopressores opcionais incluem doses baixas de vasopressina, adrenalina (adicionada ou potencialmente substituída por noradrenalina) e dopamina em pacientes altamente selecionados (baixo risco para arritmia).¹⁵

A vasopressina, também conhecida como hormônio antidiurético, é sintetizada no núcleo supraóptico e paraventricular do hipotálamo e liberada para a circulação sistêmica a partir da glândula pituitária posterior em resposta a uma diminuição do volume intravascular e ao aumento da osmolalidade plasmática. O efeito vasoconstritor da vasopressina no músculo liso vascular é mediado pelos receptores V1. É um dos hormônios relacionados ao estresse mais importantes e uma deficiência relativa de vasopressina pode se desenvolver durante a progressão do choque séptico.⁵⁰

Baixas doses de vasopressina podem ser adicionadas à noradrenalina para manter a pressão sanguínea arterial no choque séptico refratário e para diminuir a exposição à noradrenalina.¹⁵ O estudo Vasst comparou a administração de doses baixas de vasopressina (0,01-0,03 U/min) *versus* noradrenalina em pacientes com choque séptico.⁵¹ Os autores não relataram diferenças significativas entre os dois respectivos grupos em relação à mortalidade em 28 dias (35,4% vs. 39,3%; $p=0,26$), mortalidade em 90 dias (43,9% vs. 49,6%; $p=0,11$) ou taxa de eventos adversos graves.⁵¹ A principal preocupação sobre a administração de vasopressina está relacionada à diminuição do fluxo sanguíneo para o coração, o intestino e os membros, especialmente quando doses mais altas são administradas.⁵⁰

A adrenalina é uma potente catecolamina α - e β -adrenérgica que aumenta a PAM ao aumentar tanto o

débito cardíaco quanto a resistência vascular sistêmica. A administração de adrenalina também pode aumentar transitoriamente a concentração de lactato, provavelmente devido ao aumento da glicólise aeróbica por meio da estimulação de Na^+K^+ ATPase dentro dos músculos esqueléticos, em vez de por meio da disóxia tecidual.⁵² Adrenalina sozinha foi comparada com noradrenalina associada à administração de dobutamina em um estudo prospectivo multicêntrico, que incluiu 330 pacientes com choque séptico.⁵² As taxas de mortalidade em 28 e 90 dias, o tempo para a estabilização hemodinâmica, o número de dias livres de vasopressores e a taxa de efeitos adversos graves não diferiram entre os grupos de estudo. No entanto, foi observado um aumento transitório da concentração de lactato entre os dias 1 e 4 no grupo adrenalina.⁵²

Inotrópicos e transfusão de sangue

A dobutamina, uma catecolamina β_1 -agonista, é recomendada na presença de disfunção miocárdica, sugerida por pressões elevadas de enchimento cardíaco e baixo débito cardíaco ou na presença de sinais de hipoperfusão, apesar de adequada reposição do volume intravascular e obtenção de uma PAM acima de 65 mmHg (fig. 2).¹⁵

Finalmente, as orientações das Surviving Sepsis Campaign Guidelines recomendam a transfusão de sangue com o intuito de alcançar um hematócrito de pelo menos 30% (fig. 2).¹⁵ No entanto, não há forte evidência de que alvos mais elevados de hemoglobina ($> 9\text{ g/dL}$) são benéficos na ausência de doença cardíaca coronariana ou acidente vascular cerebral e há várias preocupações sobre uma afinidade maior da hemoglobina armazenada por oxigênio.^{53,54} O estudo Triss, recentemente publicado, randômico e controlado, comparou dois limiares diferentes de transfusão de hemoglobina ($\leq 7\text{ g/dL}$ e $\leq 9\text{ g/dL}$) em quase mil pacientes com choque séptico.¹⁰ Os autores não relataram diferença significativa entre os grupos em relação à mortalidade em 90 dias (risco relativo 0,94, IC de 95% 0,78-1,09, $p=0,44$), embora o grupo de limiar mais baixo tenha recebido metade da transfusão hemoglobina, em comparação com o limiar mais alto. Além disso, não houve diferença na incidência de eventos isquêmicos cardíacos e não cardíacos.¹⁰

Conclusão

O tratamento imediato e agressivo de pacientes com choque séptico melhora a morbidade e mortalidade. O reconhecimento precoce, além da administração apropriada de fluidoterapia e antibióticos aos pacientes, é a base do tratamento. Junto com esse tratamento, uma avaliação clínica detalhada à cabeceira e uma avaliação precisa da responsividade do volume parece ser o melhor remédio disponível com base em evidências para reanimação de choque séptico. À luz das novas descobertas apresentadas em estudos publicados recentemente, uma revisão da terapia alvoadirigida, tal como foi concebida, é necessária.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

A Helena Spalic pela revisão deste manuscrito.

Referências

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*. 2001;29:1303–10.
2. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, et al. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41:1167–74.
3. Jawad I, Luksic I, Rafnsson SB. Assessing available information on the burden of sepsis: global estimates of incidence, prevalence and mortality. *J Global Health*. 2012;2:010404.
4. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014;5:4–11.
5. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, et al. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. *J Am Med Assoc*. 2014;311:1308–16.
6. Asfar P, Meziani F, Hamel JF, et al. High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1583–93.
7. Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1412–21.
8. Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;370:1683–93.
9. Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1496–506.
10. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371:1381–91.
11. Silva E, Pedro MA, Sogayar AC, et al. Brazilian sepsis epidemiological study (Bases study). *Crit Care*. 2004;8:R251–60.
12. Zhang K, Mao X, Fang Q, et al. Impaired long-term quality of life in survivors of severe sepsis: Chinese multicenter study over 6 years. *Anaesthesist*. 2013;62:995–1002.
13. Cuthbertson BH, Elders A, Hall S, et al. Mortality and quality of life in the five years after severe sepsis. *Crit Care*. 2013;17:R70.
14. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, et al. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *J Am Med Assoc*. 2010;304:1787–94.
15. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41:580–637.
16. Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, et al. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. *N Engl J Med*. 1994;330:1717–22.
17. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. *N Engl J Med*. 1995;333:1025–32.
18. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368–77.
19. Magder S. Central venous pressure monitoring. *Curr Opin Crit Care*. 2006;12:219–27.
20. Marik PE, Baram M, Vahid B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. *Chest*. 2008;134:172–8.
21. Michard F. Changes in arterial pressure during mechanical ventilation. *Anesthesiology*. 2005;103:419–28.

22. Barbier C, Loubieres Y, Schmit C, et al. Respiratory changes in inferior vena cava diameter are helpful in predicting fluid responsiveness in ventilated septic patients. *Intensive Care Med.* 2004;30:1740–6.
23. Monnet X, Rienzo M, Osman D, et al. Passive leg raising predicts fluid responsiveness in the critically ill. *Crit Care Med.* 2006;34:1402–7.
24. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM, et al. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med.* 2000;28:2729–32.
25. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, et al. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med.* 2005;33:780–6.
26. Jhanji S, Stirling S, Patel N, et al. The effect of increasing doses of norepinephrine on tissue oxygenation and microvascular flow in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2009;37:1961–6.
27. Dubin A, Pozo MO, Casabella CA, et al. Increasing arterial blood pressure with norepinephrine does not improve microcirculatory blood flow: a prospective study. *Crit Care.* 2009;13:R92.
28. Thooft A, Favory R, Salgado DR, et al. Effects of changes in arterial pressure on organ perfusion during septic shock. *Crit Care.* 2011;15:R222.
29. Sevransky JE, Nour S, Susla GM, et al. Hemodynamic goals in randomized clinical trials in patients with sepsis: a systematic review of the literature. *Crit Care.* 2007;11:R67.
30. Dunser MW, Ruokonen E, Pettila V, et al. Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial. *Crit Care.* 2009;13:R181.
31. Correa TD, Vuda M, Takala J, et al. Increasing mean arterial blood pressure in sepsis: effects on fluid balance, vasopressor load, and renal function. *Crit Care.* 2013;17:R21.
32. Badin J, Boulain T, Ehrmann S, et al. Relation between mean arterial pressure and renal function in the early phase of shock: a prospective, explorative cohort study. *Crit Care.* 2011;15:R135.
33. Vincent JL. Determination of oxygen delivery and consumption versus cardiac index and oxygen extraction ratio. *Crit Care Clin.* 1996;12:995–1006.
34. Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, et al. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest.* 2004;126:1891–6.
35. Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, et al. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. *Intensive Care Med.* 2004;30:1572–8.
36. Valenza F, Aletti G, Fossali T, et al. Lactate as a marker of energy failure in critically ill patients: hypothesis. *Crit Care.* 2005;9:588–93.
37. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med.* 2009;37:1670–7.
38. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1637–42.
39. Jansen TC, van BJ, Schoonderbeek FJ, et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med.* 2010;182:752–61.
40. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, et al. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *J Am Med Assoc.* 2010;303:739–46.
41. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125–39.
42. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124–34.
43. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367:1901–11.
44. Haase N, Perner A, Hennings LI, et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Br Med J.* 2013;346:f839.
45. Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc.* 2013;309:678–88.
46. Annane D, Siami S, Jaber S, et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs. crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the Cristal randomized trial. *J Am Med Assoc.* 2013;310:1809–17.
47. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004;350:2247–56.
48. Finfer S, McEvoy S, Bellomo R, et al. Impact of albumin compared to saline on organ function and mortality of patients with severe sepsis. *Intensive Care Med.* 2011;37:86–96.
49. De Backer D, Aldecoa C, Njimi H, et al. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. *Crit Care Med.* 2012;40:725–30.
50. Russell JA. Bench-to-bedside review: vasopressin in the management of septic shock. *Crit Care.* 2011;15:226.
51. Russell JA, Walley KR, Singer J, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008;358:877–87.
52. Annane D, Vignon P, Renault A, et al. Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007;370:676–84.
53. Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med.* 1999;340:409–17.
54. Wang D, Sun J, Solomon SB, et al. Transfusion of older stored blood and risk of death: a meta-analysis. *Transfusion.* 2012;52:1184–95.