

BMJ Best Practice

Sepse em adultos

A informação clínica correta e disponível exatamente onde é necessária



Tabela de Conteúdos

Resumo	3
Fundamentos	4
Definição	4
Epidemiologia	4
Etiologia	5
Fisiopatologia	6
Classificação	7
Diagnóstico	8
Caso clínico	8
Abordagem passo a passo do diagnóstico	8
Fatores de risco	18
Anamnese e exame físico	20
Exames diagnóstico	21
Diagnóstico diferencial	25
Critérios de diagnóstico	27
Tratamento	32
Abordagem passo a passo do tratamento	32
Visão geral do tratamento	40
Opções de tratamento	43
Acompanhamento	60
Recomendações	60
Complicações	61
Prognóstico	63
Diretrizes	64
Diretrizes de diagnóstico	64
Diretrizes de tratamento	64
Recursos online	66
Referências	67
Imagens	82
Aviso legal	87

Resumo

- ◇ Os achados são geralmente inespecíficos e secundários à infecção primária. Eles incluem mal-estar, leucocitose, taquipneia e pulso >90 bpm.
- ◇ A sepse pode progredir rapidamente para insuficiência de múltiplos órgãos e choque, e muitas vezes é fatal. A sobrevida depende de um alto índice de suspeita de sepse, reconhecimento precoce e intervenção imediata.
- ◇ Os pacientes com evidência de sepse, incluindo sinais de disfunção orgânica, exigem avaliação hospitalar imediata.
- ◇ A antibioticoterapia empírica de amplo espectro (baseada nos patógenos mais prováveis) deve ser administrada o mais rápido possível e sempre dentro da primeira hora após o reconhecimento.
- ◇ Hemocultura, bem como culturas de todas as feridas ou outros fluidos corporais possivelmente infectados, devem ser realizadas conforme indicado pelos sintomas e pelo perfil de risco do paciente, preferencialmente antes do início do tratamento antimicrobiano.
- ◇ Toda fonte causadora de infecção deve ser controlada com a máxima urgência, preferivelmente nas 6 primeiras horas após o reconhecimento.
- ◇ Deve-se identificar evidências de hipoperfusão ou choque e tratar imediatamente com provas volêmicas intravenosas, se presentes. O paciente em choque que não responder às provas volêmicas deverá ser encaminhado com urgência para cuidados intensivos, considerando-se o uso de vasopressores e/ou inotrópicos.

Definição

A sepse é definida como disfunção de órgãos com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção.[1] A definição de sepse foi atualizada em 2016 após a publicação das definições do Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3).[1] Ela recomenda que a disfunção de órgãos seja definida por meio dos critérios de determinação da falência orgânica relacionada à sepse (SOFA) sequencial ou dos critérios "rápidos" (q)SOFA.

As definições de consenso de 2016 marcaram um afastamento da definição da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) anterior, que classificava a sepse como dois ou mais dos seguintes itens no contexto de infecção: temperatura $>38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) ou $<36.0^{\circ}\text{C}$ (96.8°F); taquicardia >90 bpm; taquipneia >20 respirações/minuto ou $\text{PaCO}_2 <4.3$ kPa (32 mmHg); hiperglicemia (glicose sanguínea >7.7 mmol/L [>140 mg/dL]) na ausência de diabetes mellitus; estado mental agudamente alterado; leucocitose (contagem leucocitária $>12 \times 10^9/\text{L}$ [12,000/microlitro]); leucopenia (contagem leucocitária $<4 \times 10^9/\text{L}$ [4000/microlitro]); ou uma contagem leucocitária normal com $>10\%$ de formas imaturas.[2]

Nas primeiras definições do consenso internacional de 1991, a sepse grave era definida como sepse associada a disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão; o choque séptico era definido como sepse acompanhada de hipotensão apesar da reposição adequada de fluidos.[2]

Entretanto, as definições do Third International Consensus Group (Sepsis-3) de 2016 estabelecem que o termo "sepse grave" deve ser considerado redundante com base nas revisões quanto à definição de sepse.[1] Choque séptico também foi redefinido como um subconjunto da sepse, no qual há coexistência de: hipotensão persistente que requer vasopressores para manter a pressão arterial média ≥ 65 mmHg; e lactato sérico >2 mmol/L (>18 mg/dL).[1]

Choque séptico indica profunda deterioração circulatória, celular e metabólica e está associado a um risco maior de mortalidade que com sepse isolada.[1]

Epidemiologia

Calcula-se que a sepse afeta 31.5 milhões de pessoas em todo o mundo a cada ano, com uma estimativa de 5.3 milhões de mortes anualmente.[4] Estima-se que a incidência populacional de sepse seja de 176 a 380 casos por 100,000 habitantes por ano.[5] [6] [7] [8] Estima-se que a incidência anual de sepse na União Europeia (EU) seja de 90.4 casos por 100,000 indivíduos.[9] Entretanto, as taxas de incidência dependem da definição de sepse, com taxas no Canadá mencionadas como 15.7 casos por 100,000 indivíduos por ano que demandam internação na unidade de terapia intensiva.[10]

A incidência de sepse parece estar aumentando. Na Inglaterra, dados do Hospital Episode Statistics, publicados pelo Health and Social Care Information Centre (HSCIC) em 2015, mostram que ocorreram quase 123,000 casos de sepse com 36,800 óbitos associados registrados em 2013/14,[11] acima dos cerca de 25,100 em 2010.[12] No entanto, após uma análise mais aprofundada dos dados do HSCIC, o número estimado de casos de sepse na Inglaterra foi revisado para até 260,000.[13]

A maioria dos estudos epidemiológicos revela que a sepse é mais comum em homens que em mulheres. Pacientes com idade acima de 65 anos são particularmente suscetíveis, com um estudo revelando que quase dois terços dos casos ocorre nessa faixa etária.[14]

Etiologia

Os agentes causadores variam significativamente dependendo da região, do tamanho do hospital, da estação do ano e do tipo de unidade (unidade neonatal, de transplante, oncologia ou hemodiálise).^{[15] [16] [17] [18] [19] [20] [21] [22] [23] [24]}

Vale ressaltar que os organismos patogênicos são identificados apenas em cerca de metade dos casos de sepsis.^[25] Quando são identificados os organismos, bactérias (Gram-positivas e Gram-negativas) são identificadas como o agente causador em aproximadamente 90% dos casos, com aumento de frequência de infecções fúngicas e bacterianas Gram-positivas.^[26] Desde meados da década de 1980, a frequência de septicemia por gram-positivos (principalmente causada pelo *Staphylococcus aureus* e por estreptococos, enterococos e estafilococos coagulase-negativos) ultrapassou a septicemia por gram-negativos (principalmente causada por Enterobacteriaceae, em especial *Escherichia coli*, *Klebsiella pneumoniae* e *Pseudomonas aeruginosa*). No entanto, *E coli* continua sendo o mais prevalente patógeno causador de sepsis.^{[27] [10] [15] [28] [29]} Alguns especialistas acreditam que a resposta do hospedeiro a algumas infecções virais mimetiza rigorosamente a sepsis que deve ser considerada como tal.

Na maioria dos casos de sepsis que surgem na comunidade, os organismos causadores serão bactérias sensíveis, muitas vezes endógenas. No Reino Unido, um relatório do estudo da National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death sobre sepsis publicado em novembro de 2015 destacou que quase 75% dos casos de sepsis surgiram como resultado de uma infecção adquirida na comunidade.^[25] Entretanto, é preciso admitir que os padrões de resistência dos organismos mudam continuamente e podem variar muito de acordo com a região. Por exemplo, em um amplo estudo multicêntrico europeu, >50% dos *S aureus* isolados na unidade de terapia intensiva (UTI) eram resistentes à meticilina (MRSA).^[30] Ao longo das últimas duas décadas, surgiram os enterococos resistentes à vancomicina (ERVs), que representam >10% dos enterococos.^[31] Também é preocupante o número significativo de isolados de *E coli* atualmente resistentes à amoxicilina/ácido clavulânico (cerca de 40%).^[32] O MRSA está se tornando cada vez mais prevalente na comunidade; o MRSA adquirido na comunidade apresenta-se como pneumonia grave, muitas vezes com cavitação, em pacientes com infecções de vias aéreas superiores recentes. No Reino Unido, a sepsis é a causa direta mais comum de morte materna, à frente de tromboembolismo venoso.^[33] Após a gestação (no período pós-parto de 6 semanas), o estreptococo do grupo A é o agente causador mais comum.^[34]

Estudos concordam amplamente quanto à frequência relativa de fontes de infecção.^{[35] [30]} No estudo SOAP, o trato respiratório conta com 60%, a corrente sanguínea 20%, o abdome 26%, a pele 14% e o sistema urinário 12%.^[30] O estudo observacional Surviving Sepsis Campaign de mais de 15,000 pacientes revelou um número ligeiramente menor com causas respiratórias (44.4%) e uma frequência maior de urosepsis (20.8%).^[35] No entanto, em 20% a 30% de pacientes, não se encontrou uma fonte definida de infecção.^[14]

O principal patógeno fúngico causador da sepsis foi identificado como *Candida*.^[15] Em um estudo de prevalência europeu, os fungos foram isolados em 17% dos pacientes na UTI com infecção nosocomial.^[36] Os fungos são mais prevalentes, pois se isolam em pacientes com peritonite secundária ou terciária, sendo a *Candida* identificada em até 20% dos pacientes com perfuração do trato gastrointestinal.^[37] Os fatores de risco incluem contaminação fecal do peritônio, perfuração gastrointestinal recorrente, terapia imunossupressora para neoplasia ou após transplantes e a presença de doenças inflamatórias. Esses pacientes apresentam alto risco de mortalidade.^[38]

Fisiopatologia

A sepse é uma síndrome que abrange um conjunto de respostas fisiológicas a um agente infeccioso mediadas pelo sistema imunológico. Sinais clínicos como febre, taquicardia e hipotensão são comuns, mas a evolução clínica depende do tipo e do perfil de resistência do organismo infeccioso, do local e do tamanho do irritante infeccioso, e das propriedades, adquiridas ou determinadas geneticamente, do sistema imunológico do hospedeiro.

Ativação do sistema imunológico:

- A entrada e sobrevivência dos patógenos são facilitadas pela contaminação do tecido (cirurgia ou infecção), inserção de corpo estranho (cateteres) e estado imunológico (imunossupressão).[39]
- O sistema imunológico inato é ativado pelos produtos da parede celular bacteriana, como lipopolissacarídeo, que se ligam aos receptores do hospedeiro, inclusive receptores do tipo Toll (TLRs).[40] [41] Eles são amplamente encontrados em leucócitos e macrófagos, e alguns tipos são encontrados em células endoteliais.[42] Pelo menos 10 TLRs foram descritos em seres humanos. Eles apresentam especificidade para diferentes produtos virais, fúngicos ou bacterianos. Polimorfismos genéticos são associados a uma predisposição ao choque com organismos Gram-negativos.[43]
- A ativação do sistema imunológico inato provoca uma série complexa de respostas celulares e humorais, cada uma com etapas de amplificação:[44]
 - Citocinas pró-inflamatórias como fator de necrose tumoral alfa e as interleucinas 1 e 6 são liberadas, que por sua vez ativam as células imunológicas.
 - Espécies reativas de oxigênio, óxido nítrico (NO), proteases e moléculas formadoras de poros são liberadas, causando a destruição das bactérias. O NO é responsável pela vasodilatação e pelo aumento da permeabilidade capilar, e tem sido associado à disfunção mitocondrial induzida por sepse.[45]
 - O sistema complemento é ativado e intermedeia a ativação de leucócitos, atraindo-os para o local da infecção, onde podem atacar diretamente o organismo (fagócitos, linfócitos T citotóxicos), identificá-lo para que seja atacado por outros (células apresentadoras de antígenos, linfócitos B), “lembrar-se” dele no caso de uma futura infecção (células de memória, linfócitos B) e causar o aumento da produção e a quimiotaxia de mais células T auxiliares.[46]

O endotélio e o sistema de coagulação:

- O endotélio vascular exerce um papel importante na defesa do hospedeiro contra um organismo invasor, mas também no desenvolvimento de sepse. O endotélio ativado não apenas permite a adesão e migração de células imunológicas estimuladas, mas torna-se poroso a moléculas grandes como proteínas, causando o edema no tecido.
- As alterações dos sistemas de coagulação incluem um aumento dos fatores pró-coagulantes, como inibidor do ativador do plasminogênio tipo I e o fator tecidual, e níveis reduzidos de anticoagulantes naturais circulantes, incluindo antitrombina III e proteína C ativada, que também apresenta funções moduladoras e anti-inflamatórias.[47] [48]

Inflamação e disfunção orgânica:

- Com a vasodilatação (causando a redução da resistência vascular sistêmica) e o aumento da permeabilidade capilar (causando extravasamento de plasma), a sepse provoca reduções relativas e absolutas do volume circulatório.
- Vários fatores se combinam para produzir disfunções em múltiplos órgãos. Hipovolemias relativa e absoluta são causadas pela redução da contratilidade ventricular esquerda, produzindo hipotensão. Inicialmente, pelo aumento da frequência cardíaca, o débito cardíaco aumenta para compensar e manter a pressão de perfusão, mas, conforme esse mecanismo compensatório se esgota, pode ocorrer hipoperfusão e choque.
- O fornecimento prejudicado de oxigênio para os tecidos é exacerbado por edema pericapilar. Isso significa que o oxigênio precisa percorrer uma distância maior para alcançar as células-alvo. Há uma redução do diâmetro capilar devido ao edema mural e o estado pró-coagulante causa a formação de microtrombos capilares.
- Outros fatores contribuintes incluem fluxo sanguíneo desordenado nos leitos capilares, resultante da combinação do desvio de sangue por canais colaterais e do aumento da viscosidade sanguínea secundária à perda da flexibilidade dos eritrócitos.[49] Como resultado, os órgãos podem se tornar hipóxicos, mesmo que o fluxo sanguíneo macroscópico possa aumentar. Essas anormalidades podem causar acidose láctica, disfunção celular e insuficiência de múltiplos órgãos.[50]
- Os níveis de energia celular caem conforme a atividade metabólica começa a exceder a produção. Entretanto, a morte celular parece ser incomum na sepse, sugerindo que as células se fecham como parte da resposta sistêmica. Isso poderia explicar o motivo por que relativamente poucas alterações histológicas são encontradas na autópsia e a rápida resolução dos sintomas graves, como anúria e hipotensão, quando a inflamação sistêmica se remite.[51]

Classificação

Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3) (2016)[1]

- A sepse é uma disfunção de órgãos com risco de vida causada por uma resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção.
- O choque séptico é uma subcategoria de sepse na qual anormalidades metabólicas, celulares e circulatórias particularmente profundas estão associadas a um maior risco de mortalidade comparativamente ao resultante da sepse quando considerada isoladamente. O choque séptico pode ser definido clinicamente como um paciente diagnosticado com sepse, com hipotensão persistente que requer vasopressores para manter uma pressão arterial média ≥ 65 mmHg e um nível de lactato >2 mmol/L (>18 mg/dL), apesar da ressuscitação fluídica adequada.
- Em virtude das revisões sobre a definição de sepse, o termo "sepse grave" (como descrito anteriormente nas definições do consenso internacional de 1991/2001) não deve ser mais usado.

Sepsis: recognition, diagnosis and early management (National Institute for Health and Care Excellence [NICE], 2017)[3]

Em 2017, o NICE do Reino Unido publicou diretrizes sobre sepse recomendando que pacientes com suspeita de sepse devem ser estratificados de acordo com o risco de doença grave ou morte decorrente de sepse (ou seja, baixo risco, risco moderado a alto e alto risco).

Caso clínico

Caso clínico #1

Uma mulher de 78 anos chega ao hospital para uma hemicolectomia direita eletiva. Ela tem uma história médica pregressa de hipertensão, angina a esforço físico e diabetes mellitus. Ela se locomove de forma independente, faz suas próprias compras e tem uma história de tabagismo de 30 maços-ano. A operação decorreu sem complicações. No 5º dia após a cirurgia, ela começou a ficar confusa. No exame físico, ela apresentou escore 14/15 na Escala de Coma de Glasgow. Sua temperatura é de 38.5 °C (101.3 °F), frequência respiratória de 28 respirações/minuto e saturação de oxigênio de 92% em 2 L de oxigênio por minuto. Ela está taquicárdica com 118 bpm e sua pressão arterial (PA) é de 110/65 mmHg. Na ausculta torácica, apresentou crepitações grossas na zona inferior direita. Sua ferida cirúrgica parece estar cicatrizando bem e o abdome está flácido e indolor.

Outras apresentações

A sepse pode complicar as infecções primárias benignas em qualquer faixa etária e demanda uma forte suspeita de sinais clínicos de resposta inflamatória sistêmica (taquicardia, febre, taquipneia ou comprometimento respiratório).

O estado mental alterado também pode ser uma característica presente, especialmente em pacientes mais idosos. Uma leve desorientação ou confusão é comum com apresentações mais graves, incluindo ansiedade, agitação e perda da consciência significantes.

Outras características que podem estar presentes incluem redução no débito urinário, pele de aspecto moteado ou acinzentado, cianose da pele, dos lábios ou da língua, ou presença de erupções cutâneas que não desaparecem à digitopressão.[3]

Abordagem passo a passo do diagnóstico

A sepse é um espectro de doença na qual existe uma resposta sistêmica e desregulada do hospedeiro a uma infecção.[1] A apresentação pode variar desde sintomas inespecíficos ou não localizados (por exemplo, indisposição com temperatura normal) a sinais graves com evidências de disfunção de múltiplos órgãos e choque séptico. O risco de progressão para doença fulminante é determinado por vários fatores, incluindo:

- Magnitude e natureza do foco infeccioso;
- Tempo e qualidade das intervenções; e
- Predisposição genética e adquirida do paciente.

A importância do reconhecimento precoce da suspeita de sepse

O reconhecimento precoce da sepse é essencial porque o tratamento precoce (quando há suspeita de sepse, mas ela ainda não foi confirmada) está associado a benefícios significativos de curto e longo prazo no desfecho.[55] [56] [57] [58] [59] [3] Contudo, a detecção pode ser desafiadora porque a apresentação clínica da sepse pode ser sutil e inespecífica. Portanto, um limiar baixo para suspeitar de sepse é importante.

A chave para o reconhecimento precoce é a identificação sistemática de qualquer paciente que atenda aos dois critérios a seguir:

- Apresenta sinais ou sintomas sugestivos de infecção. As fontes mais comuns em pacientes que desenvolvem sepsis são infecções respiratórias, do trato urinário e gastrointestinais inferiores. Infecções cutâneas e de tecidos moles também contribuem.
- Apresenta risco de deterioração decorrente de disfunção orgânica. Diversas abordagens foram sugeridas para identificar pacientes em risco de deterioração. Elas incluem o uso de: um escore de alerta precoce; um escore à beira do leito de determinação da falência orgânica relacionada à sepsis sequencial rápido (qSOFA); ou critérios de estratificação de risco. Todas essas abordagens dependem da avaliação sistemática e do registro de observações vitais. É importante consultar as orientações locais para obter informações sobre a abordagem recomendada pela sua instituição.

Apresentação inicial da infecção

A sepsis pode se manifestar inicialmente com sintomas inespecíficos não localizados, como indisposição com temperatura normal. A presença de sepsis deve ser considerada se um paciente manifestar sinais ou sintomas que indicam possível infecção, independentemente da temperatura.^[3] Isso acontece em parte porque, embora a febre esteja frequentemente associada à sepsis, hipotermia é um sinal manifesto comum e conduz a um prognóstico pior.^[60] Pacientes idosos são especialmente propensos a uma resposta febril atenuada e podem apresentar normotermia.^[61] ^[62]

As fontes mais comuns em pacientes que desenvolvem sepsis são infecções respiratórias, do trato urinário e gastrointestinais inferiores.^[63] Os sintomas da infecção subjacente podem ou não estar evidentes na apresentação inicial.

Deve-se procurar, na história do paciente, qualquer fator de risco para sepsis, incluindo:

- Idade superior a 65 anos;
- Imunidade debilitada;
- Diabetes;
- Cirurgia recente ou outros procedimentos invasivos;
- Integridade cutânea prejudicada;
- Gestação atual ou recente;
- Sonda vesical ou acessos venosos;
- Uso de drogas por via intravenosa.

Um maior índice de suspeita de sepsis é necessário quando um paciente em um desses grupos de risco apresenta sinais de infecção e doença aguda.

Diagnóstico de sepsis e identificação de pacientes em risco de deterioração decorrente de disfunção orgânica

A identificação precoce da sepsis depende da avaliação sistemática de pacientes com infecção presumida para identificar aqueles com risco de deterioração decorrente de disfunção orgânica.

Diversas abordagens foram propostas para a avaliação rápida e pragmática do risco de deterioração na prática clínica diária, sem a necessidade de aguardar investigações laboratoriais. Pesquisas adicionais são necessárias para determinar a abordagem ideal, que inclui:

- Escores de alerta precoce (por exemplo, o National Early Warning Score [NEWS2] desenvolvido no Reino Unido);
- O escore qSOFA;
- O uso de um sistema de estratificação de risco como recomendado por vários grupos de diretrizes no Reino Unido e nos EUA.

Qualquer paciente com suspeita de infecção que seja avaliado como em risco de deterioração por meio de qualquer uma dessas abordagens deve ser diagnosticado com suspeita de sepse e priorizado para receber tratamento imediato.

Todas as três abordagens se baseiam na avaliação e no registro sistemáticos das observações vitais do paciente. Evidências sugerem que os escores de alerta precoce têm melhor sensibilidade e especificidade que o escore qSOFA para prever deterioração e mortalidade nos pacientes que se apresentam no pronto-socorro com suspeita de infecção.[64]

As observações vitais sempre devem ser interpretadas em relação à linha basal conhecida ou provável do paciente para esse parâmetro; por exemplo, uma queda na PA sistólica de ≥ 40 mmHg da linha basal do paciente é uma causa de alarme, independentemente da própria leitura da PA sistólica.[3]

Escores de alerta precoce

Os escores de alerta precoce são amplamente utilizados na atenção secundária em todo o mundo para realizar a triagem dos pacientes e facilitar a detecção de deterioração clínica ou melhora ao longo do tempo.[65] Quando houver suspeita de infecção, esses escores de alerta precoce podem ser usados para identificar os pacientes com maior risco de sepse e deterioração resultante.[64] [66] [67] [68] Assim como em qualquer escore, como os escores de alerta precoce não são 100% sensíveis ou 100% específicos, o julgamento clínico deve desempenhar um papel fundamental.

Os escores de alerta precoce são baseados em vários parâmetros fisiológicos, nos quais, quanto maior for o desvio do normal, maior será o escore. Cada parâmetro é avaliado individualmente e depois o escore final é agregado. Os exemplos incluem o NEWS2 desenvolvido pelo Royal College of Physicians do Reino Unido[69] e o Modified Early Warning Score (MEWS) Um estudo envolvendo 30,677 adultos hospitalizados por meio do pronto-socorro com suspeita de infecção constatou que o escore NEWS teve melhor desempenho que o escore MEWS ou qSOFA na predição do risco de óbito ou necessidade de transferência na unidade de terapia intensiva (UTI).[64]

	Score						
Parameters	3	2	1	0	1	2	3
Respiratory Rate (breaths per minute)	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
Scale 1 - Oxygen saturations (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Scale 2 - Oxygen saturations (%) (use if target range is 88-92%)	≤ 83	84-85	86-87	≥ 88 on air 88-92 on Oxygen	93-94 on Oxygen	95-96 on Oxygen	≥ 97 on Oxygen
Supplemental Oxygen		Yes		No			
Temperature (°C)	≤ 35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥ 39.1	
Systolic Blood Pressure (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Heart Rate (beats per minute)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Level of Consciousness (AVPU)	Confusion V, P or U			A			

O National Early Warning Score 2 (NEWS2) é um escore de alerta precoce produzido pelo Royal College of Physicians do Reino Unido. Baseia-se na avaliação de seis parâmetros individuais, aos quais é atribuído um escore entre 0 e 3: frequência respiratória, saturação de oxigênio, temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e nível de consciência. Existem diferentes escalas para os níveis de saturação de oxigênio com base no alvo fisiológico do paciente (com a escala 2 sendo usada para pacientes com risco de insuficiência respiratória hipercápnica). O escore é então agregado para fornecer uma pontuação total final; quanto maior for o escore, maior será o risco de deterioração clínica

Criado pelo BMJ; adaptado do Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. 2017 [publicação da Internet].

O escore agregado do NEWS2 aciona o nível de resposta necessário, incluindo a experiência do tomador de decisão clínica, a urgência da revisão e o local de atendimento mais apropriado. Os fatores desencadeantes recomendados do NEWS2 para escalonamento de cuidados em um paciente com infecção conhecida ou suspeita são os seguintes:[69] [70]

- Um escore agregado de ≥5 provavelmente representa sepse. Deve levar ao início imediato do protocolo apropriado para tratamento de sepse e uma revisão urgente por um médico sênior, que deve avaliar se a escalação para a equipe de cuidados intensivos é necessária.
- Em pacientes com um escore NEWS2 <5, o julgamento clínico deve ser exercido, com alta suspeita de sepse, se algum dos seguintes fatores estiver presente:
 - Um único parâmetro do NEWS2 de 3;
 - Pele com erupções cutâneas que não desaparecem à digitopressão/moqueada/acinzentada/cianótica;

- Somente resposta apenas à voz ou dor, ou sem resposta;
- Sem passagem de urina nas últimas 18 horas ou débito urinário <0.5 mL/kg/hora; ou
- Lactato ≥ 2 mmol/L (≥ 18 mg/dL).

Um escore agregado de ≥ 7 apresenta um risco significativo de mortalidade, razão pela qual deve estimular uma avaliação de emergência por parte de um especialista em cuidados intensivos e transferência a uma unidade semi-intensiva para o monitoramento contínuo dos sinais vitais.[69]

Uma análise dos dados de auditoria de 20 pronto-socorros do Reino Unido revelou que um único escore do NEWS calculado a partir das observações iniciais do paciente era um forte preditor de resultados adversos na sepse; os pacientes com uma pontuação de 5-6 no NEWS apresentaram o dobro da mortalidade em comparação àqueles com uma pontuação de 0-4 (mortalidade em 30 dias de 11.3% vs. 5.5%).[68]

É importante estar ciente de que o NEWS2 e o MEWS não foram validados para uso em gestantes. Embora existam variantes de escore de alerta precoce que podem ser usadas na gravidez (por exemplo, o Modified Early Obstetric Warning Score [MEOWS]), elas também não foram validadas para uso em pacientes com sepse.

O escore qSOFA

O escore qSOFA é uma alternativa aos escores de alerta precoce para detectar sinais de disfunção orgânica precoce em um paciente com uma infecção presumida (ou seja, sepse).

O escore qSOFA é uma avaliação clínica simples recomendada pelo Third International Consensus Group (Sepsis-3) para o uso à beira do leito para detectar o risco de deterioração devida à sepse.[1] No qSOFA, um paciente é considerado em alto risco de desfecho adverso se pelo menos dois dos três critérios a seguir estiverem presentes:[1]

- Estado mental alterado (Escala de coma de Glasgow <15)
- Pressão arterial (PA) sistólica ≤ 100 mmHg
- Frequência respiratória ≥ 22 respirações/minuto.

Contudo, desde a introdução do qSOFA, um grande estudo norte-americano descobriu que ele apresentava baixa sensibilidade para pacientes com suspeita de infecção (especialmente quando comparado a outros escores de alerta precoce à beira do leito e à sensibilidade dos critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica [SRIS]), tendo sido um indicador tardio de deterioração.[64]

Sistemas de estratificação de risco

Algumas diretrizes concentram-se no uso da estratificação sistemática de risco para ajudar a identificar pacientes com infecção que apresentam risco de deterioração devida à sepse. Entre elas estão uma diretriz de 2016 do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) do Reino Unido[3] e a ferramenta Detect, Act, Reassess, Titrate (DART) recomendada pelo painel de especialistas em sepse do American College of Emergency Physicians.[71]

A abordagem recomendada pela diretriz do NICE envolve categorizar um paciente como de risco baixo, moderado a alto ou alto de doença grave ou morte por sepse, com base nos seguintes critérios:

- História (comportamento alterado; estado mental alterado; habilidade funcional; imunidade comprometida; ou trauma, cirurgia ou procedimento invasivo recentes)
- Respiratório (frequência respiratória; nova necessidade de oxigênio para manter a saturação)
- PA sistólica
- Circulação e hidratação (frequência cardíaca elevada; débito urinário)
- Temperatura (hipotermia)
- Pele (sinais de infecção; pele de aspecto moteado ou acinzentado; cianose da pele, dos lábios ou da língua; erupções cutâneas que não desaparecem à digitopressão).

Os limites para as categorias de risco alto, moderado a alto e baixo variam de acordo com a faixa etária. Os critérios para adultos e crianças ≥ 12 anos estão listados na seção Critérios Diagnósticos deste tópico.

As recomendações do NICE também aconselham vias diferentes para avaliação clínica hospitalar e investigações laboratoriais com base na categoria de risco em que cada paciente se enquadra (por exemplo, exame de sangue venoso para gasometria, incluindo dosagem de glicose e lactato; hemocultura; hemograma completo; proteína C-reativa, ureia e eletrólitos séricos; creatinina; e coagulação).[3]

As diretrizes do NICE são apoiadas por vias desenvolvidas pela Sepsis Trust do Reino Unido: [\[UK Sepsis Trust: clinical resources\]](#)

- Adultos não gestantes e crianças ≥ 12 anos de idade na atenção secundária
- Gestantes adultas na atenção secundária
- Adultos não gestantes e crianças ≥ 12 anos de idade na atenção primária
- Gestantes adultas na atenção primária

Escores de risco de sepse que exigem investigações laboratoriais

Os critérios do SOFA para o diagnóstico de sepse e os critérios da SIRS que eles substituíram requerem análises laboratoriais de exames de sangue. Isso pode, portanto, provocar atrasos no reconhecimento de pacientes com risco de deterioração e disfunção orgânica devidas à sepse.

SOFA

Em 2016, a definição de sepse foi atualizada pelo Third International Consensus Group (Sepsis-3) com base nos critérios completos do SOFA.[1] O escore SOFA é usado principalmente em pesquisas e, quando usado na prática clínica, normalmente é limitado em um ambiente de UTI. O escore SOFA é calculado com base na avaliação dos seguintes sistemas (com um escore de ≥ 2 em um paciente com suspeita de infecção sugestiva de sepse):[1]

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation Platelets (x10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin μmol/L (mg/dL)	<20 (1.2)	20-32 (1.2 - 1.9)	33-101 (2.0 - 5.9)	102-204 (6.0 - 11.9)	>204 (12.0)
Cardiovascular (catecholamine doses in μg/kg/min for at least 1 hour)	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose)	Dopamine 5.1-15 or adrenaline ≤0.1 or noradrenaline ≤0.1	Dopamine >15 or adrenaline >0.1 or noradrenaline >0.1
Central nervous system Glasgow Coma Scale score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine μmol/L (mg/dL)	<110 (1.2)	110-170 (1.2 - 1.9)	171-299 (2.0 - 3.4)	300-440 (3.5 - 4.9)	>440 (5.0)
Urine output (mL/day)				<500	<200

Crítérios de determinação da falência orgânica relacionada à sepse (SOFA) sequencial

Criado pelo BMJ, adaptado de Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Em nome do grupo de trabalho sobre problemas relacionados à sepse da European Society of Intensive Care Medicine. Intensive Care Med 1996;22:707-10.

Como o escore SOFA foi validado principalmente em pacientes em um ambiente de UTI e requer vários resultados de exames laboratoriais, o Third International Consensus Group sugere o uso do qSOFA como avaliação à beira do leito para ajudar na identificação precoce de pessoas em risco de deterioração decorrente da sepse.

As definições de 2016 do Sepsis-3 também redefiniram o choque séptico como um subconjunto da sepse no qual profundas anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas estão associadas a um risco maior de mortalidade que com sepse isolada (a mortalidade no choque séptico é >40%).^[1] O choque séptico é diagnosticado quando um paciente com sepse preenche os seguintes critérios, apesar da ressuscitação volêmica adequada:^[1]

- Hipotensão persistente que exige vasopressores para manter a pressão arterial média ≥65 mmHg; e
- Lactato sérico >2 mmol/L (>18 mg/dL).

Nas revisões de 2016 do Sepsis-3, o termo "sepse grave" tornou-se obsoleto, já que a definição de sepse agora também inclui disfunção de órgãos.^[1]

Crítérios da SRIS

O uso dos critérios da SRIS (juntamente com suspeita de infecção) para diagnosticar a sepse permanece na prática clínica generalizada, apesar de sua substituição pelas definições de 2016 do Sepsis-3. Os critérios da SRIS foram substituídos porque, embora tenham alta sensibilidade, sua especificidade é muito baixa.[64] A orientação internacional não recomenda mais o uso dos critérios da SRIS na prática clínica ao se diagnosticar a sepse em adultos.

A SRIS é definida pela presença de dois ou mais dos seguintes sinais clínicos e achados de investigação laboratorial:

- Temperatura $>38.3^{\circ}\text{C}$ ($>101^{\circ}\text{F}$) ou $<36.0^{\circ}\text{C}$ ($<96.8^{\circ}\text{F}$)
- Taquicardia >90 bpm
- Taquipneia >20 respirações/minuto ou $\text{PaCO}_2 <4.3$ kPa (<32 mmHg)
- Leucocitose (contagem leucocitária $>12 \times 10^9/\text{L}$ [$>12,000/\text{microlitro}$])
- Leucopenia (contagem leucocitária $<4 \times 10^9/\text{L}$ [$<4000/\text{microlitro}$])
- Contagem leucocitária normal com $>10\%$ de formas imaturas
- Hiperglicemia (glicose sanguínea >7.7 mmol/L [>140 mg/dL]) na ausência de diabetes mellitus
- Estado mental alterado agudamente.

Hiperglicemia e estado mental alterado agudamente não fizeram parte dos critérios originais para SRIS, mas foram incluídos na ferramenta de rastreamento do Surviving Sepsis Campaign .[2] [\[Surviving Sepsis Campaign: evaluation for severe sepsis screening tool\]](#)

Avaliação inicial

A avaliação inicial inclui identificar a provável fonte da infecção, identificando fatores de risco para sepse, determinando a necessidade de controle urgente da fonte (por exemplo, incisão e drenagem de um abscesso) e identificando anormalidades de comportamento, de circulação ou respiração.

Como é o caso de todos os pacientes agudamente doentes, a avaliação inicial deve seguir o formato ABCDE (Airway [vias aéreas], Breathing [respiração], Circulation [circulação], Disability [incapacidade], Exposure [exposição]), incluindo a avaliação das vias aéreas, de suficiência respiratória e circulatória e do nível de consciência (Escala de Coma de Glasgow ou AVPU [A = alerta, V = responde a voz, P = responde a dor, U = sem resposta clínica a estímulos]). Deve-se ficar atento para procurar por outros sinais de disfunção orgânica (icterícia, púrpura fulminante, cianose) e sinais de insuficiência circulatória incluindo oligúria, pele com manchas vermelhas e roxas variadas e tempo de preenchimento capilar prolongado. Deve-se monitorar a saturação de oxigênio, a frequência respiratória, a frequência cardíaca, a PA, a temperatura e o equilíbrio hídrico requerido de hora em hora (inclusive débito urinário). É importante buscar evidências clínicas para a fonte da infecção. Isso ajudará o diagnóstico e fornecerá informações vitais quanto aos fatores de risco de sepse do paciente. Os fatores de risco fortemente associados à sepse incluem: malignidade subjacente, imunidade comprometida (por exemplo, devido a doenças ou medicamentos), cirurgia ou outros procedimentos invasivos recentes, integridade cutânea prejudicada (por exemplo, feridas, infecção cutânea), sonda vesical, uso indevido de substâncias por via intravenosa, idade >65 anos ou fragilidade, gravidez ou gravidez recente, hemodiálise, história de alcoolismo, imunocomprometimento e diabetes mellitus.

[\[Fig-3\]](#)

[\[Fig-4\]](#)

A sepse geralmente é diagnosticada quando ocorrem alterações no nível de consciência, hipotensão e insuficiência de órgãos, manifestando-se como oligúria, hipoxemia, icterícia ou erupção cutânea

petequial. Entretanto, o diagnóstico e a intervenção tardios são associados ao aumento da morbidade, e deve-se manter um alto índice de suspeita em todos os pacientes com sinais anormais e possibilidade de infecção.

Investigações

As investigações iniciais têm 4 finalidades:

- Identificar os organismos causadores
- Avaliar disfunções de órgãos
- Identificar a fonte da infecção
- Para ajudar no prognóstico e na seleção de um nível de cuidado apropriado.

Deve-se dar prioridade às investigações que ajudarão a responder importantes questões clínicas, como a fonte de infecção e a gravidade da doença. As culturas de sangue e outros fluidos levarão de 48 a 72 horas para produzir sensibilidades de organismos causadores (se identificados), mas são muito menos sensíveis quando proteladas até depois da administração antimicrobiana.

Investigações para identificar os organismos causadores:

- Deve-se obter hemoculturas imediatamente e, de preferência, antes de iniciar antibioticoterapia, desde que sua coleta não atrase a administração de antibióticos. O ideal é coletar pelo menos um conjunto de amostras para cultura por via percutânea e outro conjunto por qualquer dispositivo de acesso vascular que permaneça in situ por mais de 24 horas.[72] [73] Outras culturas (por exemplo, escarro, líquido cefalorraquidiano [LCR], líquido pleural, líquido sinovial, fezes e urina) devem ser coletadas se clinicamente indicado.
- Se nenhum sinal de localização estiver presente, serão necessários o exame e a cultura de todos os possíveis locais de infecção, incluindo feridas, cateteres, implantes protéticos, locais epidurais e líquido pleural e peritoneal, conforme indicado pela história e quadro clínico.
- Se houver suspeita de meningite (por exemplo, cefaleia, fotofobia, rigidez da nuca, vômitos), deverá ser realizada uma punção lombar (PL) para microscopia e cultura de líquido cefalorraquidiano (LCR). É necessária uma tomografia computadorizada (TC) antes de realizar uma PL para descartar pressão intracraniana aumentada em caso de qualquer suspeita clínica a esse respeito.

[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: vídeo de demonstração]

- Se houver suspeita de um acúmulo, como abscesso ou empiema, recomenda-se que se faça a drenagem e cultura de forma precoce na evolução da doença (nas primeiras 6 horas após a identificação).[80]
- Em pacientes intubados com suspeita de pneumonia, devem ser coletados espécimes de aspirados traqueais, lavagem broncoalveolar ou escovado brônquico protegido.

Avaliação de disfunção orgânica:

- Avaliação basal de testes da função hepática (particularmente, bilirrubina), um hemograma completo (com diferencial), coagulação (razão normalizada internacional, tempo de tromboplastina parcial), creatinina sérica e ureia sanguínea.
- Eletrólitos séricos e glicose muitas vezes se mostram alterados e devem ser medidos em relação à linha basal e regularmente até o paciente melhorar.

- O lactato sérico elevado ressaltar a hipoperfusão do tecido e é avaliado com mais segurança usando uma amostra de gasometria arterial.[81] No entanto, na prática, usa-se geralmente uma amostra de gasometria venosa, por ser geralmente mais fácil e mais rápida de se obter em comparação à gasometria arterial. Na maioria dos pacientes não são colhidas amostras de gasometria arterial a menos que haja um comprometimento respiratório.
- Marcadores de inflamação, inclusive proteína C-reativa e procalcitonina, são úteis para determinar o progresso clínico e a resposta à terapia. A medição seriada da procalcitonina pode ser útil como um guia quanto à necessidade de continuar ou interromper antibióticos empíricos.[82] [83]

Investigações para identificar a fonte da infecção:

- A fonte da infecção pode ficar imediatamente evidente; por exemplo, com sinais e sintomas clássicos de pneumonia (escarro purulento, dispneia, taquipneia, cianose) ou peritonismo (dor abdominal, rigidez, distensão, sensibilidade, ausência de ruídos hidroaéreos). Entretanto, em muitos pacientes, é necessário investigar ativamente a fonte.
- Estudos de diagnóstico podem identificar uma fonte da infecção que exija remoção de um corpo estranho ou drenagem para maximizar a probabilidade de uma resposta satisfatória à terapia. Radiografia torácica e exames de ultrassonografia podem ser realizados à beira do leito. Exames como TC exigem a transferência de pacientes provavelmente instáveis e deve-se avaliar o benefício em relação ao risco.
- Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado para ajudar a descartar outros diagnósticos diferenciais, incluindo infarto agudo do miocárdio (IAM), pericardite e miocardite. A sepse também predispõe à disfunção miocárdica (principalmente no choque séptico)[84] e arritmias (por exemplo, fibrilação atrial).[3]
- Em pacientes com risco de, ou sintomas compatíveis com, endocardite bacteriana, uma ecocardiografia transtorácica ou transesofágica pode ser útil. Esse exame também pode ser útil para diferenciar entre choque séptico, cardíaco e hipovolêmico, bem como para fornecer diagnósticos alternativos, como anormalidades valvares, embolia pulmonar, isquemia miocárdica (com disfunção segmental ou global), hipovolemia e hipertensão pulmonar. Se prontamente disponível, também pode ser apropriado realizar uma ecocardiografia em pacientes com sepse de origem desconhecida.

Algumas investigações possuem valor prognóstico e podem ajudar a determinar a necessidade de cuidados intensivos:

- A medição de lactato é uma avaliação útil de perfusão quando se estabelece um diagnóstico de sepse. O aumento dos níveis de lactato está associado ao aumento dos níveis do metabolismo anaeróbico. Níveis de lactato persistentemente elevados podem ser equivalentes ao grau de hipoperfusão ou insuficiência de órgãos. O lactato alto apresenta um valor prognóstico adverso se elevado para >2 mmol/L (>18 mg/dL) e desfechos ainda piores são associados a níveis >4 mmol/L (>36 mg/dL).[3] O clearance de lactato (a taxa à qual o lactato é eliminado em um período de 6 horas) demonstrou ser tão útil quanto exames mais invasivos, como o de saturação venosa central de oxigênio, para determinar a resposta de um paciente ao tratamento.[85] [86]
- Estudos com pacientes de trauma avaliaram os níveis de lactato em relação aos índices da Avaliação de Fisiologia Aguda e Doença Crônica (APACHE – Acute Physiology and Chronic Health Evaluation) e às taxas de depuração de lactato e constataram que os níveis de lactato são inferiores ao informar o prognóstico. Entretanto, um índice APACHE leva 24 horas para ser calculado.[87]

- Uma medida alternativa são os níveis de procalcitonina sérica. No entanto, evidências que suportem o valor prognóstico de procalcitonina não são claras,[88] [89] [90] e o seu uso na identificação da sepse foi excluído de muitas diretrizes. As alterações nos níveis de procalcitonina podem ocorrer depois daquelas dos níveis de lactato, embora as alterações nos dois marcadores combinados sejam altamente preditivas de desfecho entre 24 e 48 horas.[91] Portanto, sua maior utilidade pode ser permitir a interrupção precoce da terapêutica antimicrobiana.[92] [93]
- Alguns especialistas recomendam o uso do índice de choque (frequência cardíaca dividida pela PA sistólica) como preditor da necessidade de cuidados intensivos; um dos grupos considera preditivo um índice >0.9 . [94]
- Mais recentemente, a ecocardiografia de impedância não invasiva, quando se identifica um índice cardíaco <2 , tem revelado a previsão de um desfecho desfavorável.[95]

Pacientes que sofrem de choque séptico e não respondem à ressuscitação fluídica inicial precisarão de monitoramento invasivo e tratamento em unidade de alta dependência de cuidados.

Novos exames

O Kit PhenoTest™ BC pode identificar 14 espécies de bactérias e 2 espécies de levedura que comumente causam infecções na corrente sanguínea, além de fornecer orientação sobre sensibilidade a antibióticos. O teste compara o DNA do organismo com um banco de dados e usa imagens com lapso de tempo para analisar a resposta do organismo a antibióticos. Ele pode identificar uma hemocultura positiva em 1.5 hora e orientar o tratamento com antibiótico em 6.5 horas. Entretanto, o teste foi associado a resultados falso-positivos.[96]

Vários outros métodos de detecção rápida para detecção precoce do patógeno e teste de suscetibilidade antimicrobiana estão em testes clínicos no momento. Tais ensaios podem ter valor significativo nos cuidados personalizados de pacientes com sepse presumida em um futuro próximo.

Fatores de risco

Fortes

neoplasia subjacente

- As taxas de incidência de sepse chegam a 995 casos por 100,000 ao ano em pacientes com malignidade. Imunossupressão (incluindo a gravidade e a duração da neutropenia quando presente), infecções recorrentes, cateterismos invasivos e tratamento de organismos resistentes contribuem para o aumento do risco (razão de chances [RC] de 9.77, intervalo de confiança [IC] de 95% de 9.67 a 9.88).[29]

idade >65 anos

- Associada a um aumento do risco de sepse (risco relativo [RR] = 7.0, IC de 95% = 5.6 a 8.7).[10]
- O risco de sepse é particularmente alto em pessoas >75 anos de idade ou que estão frágeis.[3]

imunocomprometimento

- Associado a um aumento do risco de sepse.
- O imunocomprometimento pode surgir por conta de tratamento (por exemplo, quimioterapia, corticosteroides ou outros imunossupressores), doença subjacente (por exemplo, diabetes, célula falciforme) ou cirurgia (por exemplo, esplenectomia).[3] [52]

hemodiálise

- Associada a um aumento do risco de sepse (RR = 208.7, IC de 95% = 142.9 a 296.3).[10]

alcoolismo

- Associado ao aumento do risco de sepse (RR = 5.6, IC de 95% = 3.8 a 8.0).[10]

diabetes mellitus

- Resistência a infecções reduzida, complicações do diabetes e aumento de complicações cirúrgicas exercem um papel importante (RR = 5.9, IC de 95% = 4.4 a 7.8).[10]

cirurgia recente ou outros procedimentos invasivos

- O risco de sepse é alto em pessoas submetidas a cirurgia ou outros procedimentos invasivos nas últimas 6 semanas.[3]
- O risco de sepse é particularmente alto após cirurgia esofágica, pancreática ou gástrica eletiva.[53]

integridade cutânea prejudicada

- O risco de sepse é alto em pessoas com algum prejuízo à integridade cutânea (por exemplo, cortes, queimaduras, vesículas ou infecção cutânea).[3]

acessos venosos ou cateteres

- O risco de sepse é alto em pessoas com acessos venosos ou cateteres.[3]

uso indevido de substâncias por via intravenosa

- O risco de sepse é alto em pessoas que fazem uso indevido de substâncias por via intravenosa.[3]

gestação

- A gravidez ou gravidez recente é um fator de risco para o desenvolvimento de sepse.[3] No Reino Unido, relatou-se uma incidência estimada de sepse na gravidez de 47 casos por 100,000 gestações ao ano,[54] ao passo que a incidência anual estimada entre pessoas com idade entre 18 e 19 na população geral é de cerca de 29.6 casos por 100,000.[14]
- O risco de sepse entre mulheres pode ser maior se elas apresentarem imunidade comprometida, diabetes gestacional, diabetes (ou outra comorbidade clínica), se precisaram passar por procedimentos invasivos durante a gravidez (por exemplo, parto cesáreo, parto com fórceps, remoção de produtos de concepção retidos), tiveram ruptura prolongada das membranas durante a gravidez, se têm ou tiveram contato próximo com pessoas com infecção por estreptococos do grupo A (por exemplo, escarlatina) ou se tiveram sangramento vaginal contínuo ou um corrimento vaginal anormal com odor.[3]

Fracos**residência em área urbana**

- Pode predispor ao aumento da exposição às infecções e patógenos resistentes a medicamentos (RR = 2.4, IC de 95% = 1.2 a 5.6).[10]

doença pulmonar

- Fracamente associada à sepse (RR = 3.8, IC de 95% = 2.6 a 5.4).[10]

sexo masculino

- Pode ter um risco maior (RC = 1.28, IC de 95% = 1.24 a 1.32).^[5]

ascendência não branca

- Pode ter um aumento do risco (RC = 1.90, IC de 95% = 1.80 a 2.00).^[5]

estação do inverno

- Infecções sazonais (por exemplo, infecções respiratórias no inverno) estão fracamente associadas à sepse.
- A sepse tem probabilidade 1.4 vez maior de ocorrer no inverno que no outono.^[21]

Anamnese e exame físico

Principais fatores de diagnóstico

presença de fatores de risco (comum)

- Os principais fatores de risco incluem: malignidade subjacente, idade acima de 65 anos, imunocomprometimento, hemodiálise, alcoolismo e diabetes mellitus.

temperatura alta (>38 °C) ou baixa (<36 °C) (comum)

- A temperatura não deve ser usada como o único preditor de sepse e não deve ser usada para confirmar nem descartar a sepse.
- A febre pode não estar aparente nos seguintes grupos de pessoas com sepse: idosos ou pessoas muito frágeis, pessoas submetidas a tratamento para câncer, pessoas imunocomprometidas e pessoas gravemente doentes com sepse.
- O aumento da temperatura pode ser resultante de uma resposta fisiológica (por exemplo, após cirurgia ou trauma).

taquicardia (comum)

- Frequência cardíaca >90 bpm (>100 bpm em gestantes).

taquipneia (comum)

- Frequência respiratória >20 respirações/minuto.

estado mental alterado agudamente (comum)

- Devido ao comprometimento da perfusão cerebral e citocinas inflamatórias.

enchimento capilar lentificado, pele com manchas vermelhas e roxas variadas ou com aspecto acinzentado (comum)

- Sinais de insuficiência circulatória
^[Fig-4]

sinais associados à causa específica de infecção (comum)

- A fonte da infecção pode ficar imediatamente evidente; por exemplo, com sinais e sintomas clássicos de pneumonia (escarro purulento, dispneia, taquipneia, cianose) ou peritonismo (dor abdominal, rigidez, distensão, sensibilidade, ausência de ruídos hidroaéreos). Entretanto, em muitos pacientes, é necessário investigar ativamente a fonte.

baixa saturação de oxigênio (comum)

- Sinal de insuficiência circulatória.

hipotensão arterial (comum)

- Pressão arterial (PA) sistólica <90 mmHg, pressão arterial média <65 mmHg ou redução da PA sistólica >40 mmHg em relação à linha basal.
- Pode estar presente quando a sepse causa disfunção orgânica.
- O uso de agentes vasopressores para corrigir a hipotensão não descarta o choque.

débito urinário diminuído (comum)

- Débito urinário <0.5 mL/kg/hora por pelo menos 2 horas ou micção ausente nas últimas 18 horas.
- Pode estar presente quando a sepse causa disfunção orgânica.

cianose (comum)

- Sinal de insuficiência circulatória.

Outros fatores de diagnóstico**púrpura fulminante (comum)**

- Sinal de disfunção orgânica.

[Fig-3]

icterícia (incomum)

- Sinal de disfunção orgânica.

íleo paralítico (incomum)

- Pode estar presente quando a sepse causa disfunção orgânica.

Exames diagnósticos**Primeiros exames a serem solicitados**

Exame	Resultado
Hemograma completo com diferencial <ul style="list-style-type: none"> • A contagem leucocitária é sensível, mas não é específica para o diagnóstico de sepse. • Lesão não infecciosa (por exemplo, lesão de esmagamento), câncer e agentes imunossupressores também podem causar o aumento ou a redução na contagem leucocitária. • Trombocitopenia de origem não hemorrágica pode ocorrer em pacientes com sepse gravemente doentes. 	contagem leucocitária >12×10⁹/L (12,000/microlitro) (leucocitose); contagem leucocitária <4×10⁹/L (4000/microlitro) (leucopenia) ou contagem leucocitária normal com >10% de formas imaturas; plaquetopenia
ureia sanguínea e eletrólitos séricos <ul style="list-style-type: none"> • A ureia sanguínea é realizada com creatinina sérica para avaliar disfunção renal. • Eletrólitos séricos devem ser medidos na avaliação inicial e regularmente até o paciente melhorar. 	eletrólitos séricos alterados com frequência; ureia sanguínea pode estar elevada

Exame	Resultado
creatinina sérica <ul style="list-style-type: none"> A creatinina elevada pode ocorrer na sepse associada a disfunção renal. 	pode estar elevada
teste da função hepática <ul style="list-style-type: none"> Teste inicial. A sepse pode se originar em infecções hepáticas e peri-hepáticas. A comorbidade da doença hepática subjacente pode afetar o metabolismo do medicamento e o desfecho da sepse. O choque séptico pode comprometer o fluxo sanguíneo hepático e o metabolismo, inclusive o lactato. 	bilirrubina elevada, alanina aminotransferase, aspartato aminotransferase, fosfatase alcalina e gamaglutamil transpeptidase
estudos de coagulação (razão normalizada internacional [INR], tempo de tromboplastina parcial ativada [TTPa]) <ul style="list-style-type: none"> Teste inicial, especialmente antes da inserção do cateter central. 	podem estar prolongados
glicose sérica <ul style="list-style-type: none"> Pode estar elevada, com ou sem história conhecida de diabetes, devido à resposta ao estresse e ao metabolismo alterado da glicose. A hiperglicemia está associada ao aumento da morbidade e da mortalidade. A hipoglicemia iatrogênica ou espontânea também apresenta riscos significativos.^{[97] [98]} A Surviving Sepsis Campaign recomenda a manutenção da normoglicemia (acima do limite inferior ao normal, mas <10 mmol/L [180 mg/dL]), preferivelmente com o uso de um protocolo de infusão de insulina.^[93] Raramente, a glicose pode estar baixa, sugerindo insuficiência hepática aguda. 	pode estar elevada ou, mais raramente, baixa
níveis de lactato <ul style="list-style-type: none"> O lactato sérico elevado resalta a hipoperfusão tecidual e é avaliado com mais segurança usando uma amostra de gasometria arterial.^[81] O aumento dos níveis de lactato está associado ao aumento dos níveis do metabolismo anaeróbico. O aumento persistente de níveis de lactato pode ser equivalente ao grau de má perfusão ou insuficiência de órgãos. O lactato alto apresenta um valor prognóstico adverso se elevado para >2 mmol/L (>18 mg/dL) e desfechos ainda piores são associados a níveis >4 mmol/L (>36 mg/dL). O clearance de lactato (a taxa à qual o lactato é eliminado em um período de 6 horas) demonstrou ser tão útil quanto exames mais invasivos, como o de saturação venosa central de oxigênio, para determinar a resposta de um paciente ao tratamento.^{[85] [86]} 	podem estar elevados; níveis >2 mmol/L (>18 mg/dL) associados a prognóstico adverso; prognósticos piores estão associados a níveis >4 mmol/L (>36 mg/dL)
proteína C-reativa <ul style="list-style-type: none"> Teste inicial. Um marcador de inflamação. 	elevado
hemocultura <ul style="list-style-type: none"> Deve-se obter hemoculturas imediatamente e, de preferência, antes de iniciar antibioticoterapia, desde que sua coleta não atrase a administração de antibióticos. O ideal é coletar pelo menos um conjunto de amostras para cultura por via percutânea e outro conjunto por qualquer dispositivo de acesso vascular que permaneça in situ por mais de 24 horas.^{[72] [73]} 	podem ser positivas para o organismo

Exame	Resultado
<p>outras culturas (por exemplo, de escarro, fezes, urina, feridas, cateteres, implantes protéticos, locais epidurais, líquido pleural ou peritoneal)</p> <ul style="list-style-type: none"> • Outras culturas (por exemplo, de escarro, fezes e urina) devem ser coletadas se clinicamente indicado. • Se houver suspeita de meningite, deverá ser realizada uma punção lombar (PL) para microscopia e cultura de líquido cefalorraquidiano. É necessária uma tomografia computadorizada (TC) antes de realizar uma PL para descartar pressão intracraniana aumentada em caso de qualquer suspeita clínica a esse respeito. <p>[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: vídeo de demonstração]</p> <ul style="list-style-type: none"> • Se houver suspeita de um acúmulo, como abscesso ou empiema, recomenda-se que se faça a drenagem e cultura de forma precoce na evolução da doença (nas primeiras 6 horas após a identificação).[80] • Em pacientes intubados com suspeita de pneumonia, devem ser coletados espécimes de aspirados traqueais, lavagem broncoalveolar ou escovado brônquico protegido. • Se nenhum sinal de localização estiver presente, serão necessários o exame e a cultura de todos os possíveis locais de infecção, incluindo feridas, cateteres, implantes protéticos, locais epidurais e líquido pleural e peritoneal, conforme indicado pela história e quadro clínico. 	<p>podem ser positivas para o organismo</p>
<p>gasometria arterial ou venosa</p> <ul style="list-style-type: none"> • A avaliação de gasometria arterial facilita a otimização da oxigenação e indica o estado metabólico (equilíbrio ácido-básico). • Em pacientes ventilados mecanicamente, ela ajuda a determinar a pressão expiratória final positiva (PEEP) ideal e minimiza os níveis adversos de pressão inspiratória e a fração de oxigênio inspirado (FiO₂) desnecessariamente alta. • A diferenciação de acidose metabólica e respiratória permite que a demanda metabólica seja identificada e tratada. • Os níveis de lactato são avaliados com mais segurança usando uma amostra de gasometria arterial. No entanto, na prática, usa-se geralmente uma amostra de gasometria venosa, por ser geralmente mais fácil e mais rápida de se obter em comparação à gasometria arterial. Na maioria dos pacientes não são colhidas amostras de gasometria arterial a menos que haja um componente respiratório. • A repetição da gasometria arterial é indicada conforme o estado clínico do paciente. 	<p>pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂) <4.3 kPa (32 mmHg) é um dos critérios de diagnóstico para a síndrome da resposta inflamatória sistêmica; podem estar presentes hipoxemia, hipercapnia</p>
<p>radiografia torácica</p> <ul style="list-style-type: none"> • Necessário para descobrir a causa da sepsis. • Uma radiografia torácica é sempre indicada após a inserção de cateter para medição da pressão venosa central e a colocação do tubo endotraqueal para descartar malposicionamento e complicações. 	<p>pode mostrar evidência de infecção, como condensação ou derrame pleural, anormalidades cardíacas ou um pneumotórax</p>

Exame	Resultado
eletrocardiograma (ECG) <ul style="list-style-type: none"> Um eletrocardiograma (ECG) deve ser realizado para ajudar a descartar outros diagnósticos diferenciais, inclusive infarto do miocárdio, pericardite e miocardite. A sepse também predispõe à disfunção miocárdica (principalmente no choque séptico)[84] e arritmias (por exemplo, fibrilação atrial).[3] 	<p>pode revelar evidência de isquemia, fibrilação atrial ou outra arritmia; pode estar normal</p>

Exames a serem considerados

Exame	Resultado
punção lombar <ul style="list-style-type: none"> Realizado se houver suspeita de meningite, desde que não haja suspeita de aumento da pressão intracraniana. É necessário um exame de TC antes de realizar uma punção lombar para descartar a pressão intracraniana aumentada se houver qualquer suspeita clínica a respeito. Meningite bacteriana: contagem leucocitária $>1 \times 10^9/L$ (1000/microlitro); a proteína está elevada; a glicose está normal ou reduzida; o diferencial celular é predominantemente de neutrófilos. A meningite viral pode estar associada a contagens leucocitárias reduzidas e linfócitos predominantes. <p>[VIDEO: Punção lombar diagnóstica em adultos: vídeo de demonstração]</p>	<p>contagem leucocitária elevada, presença de organismo à microscopia e cultura positiva</p>
ecocardiografia (transtorácica ou transesofágica) <ul style="list-style-type: none"> Uma ecocardiografia transtorácica ou transesofágica pode ser útil em pacientes com risco de, ou sintomas compatíveis com, endocardite bacteriana. Se prontamente disponível, também pode ser apropriado em pacientes com sepse de origem desconhecida. Também é útil diferenciar o choque séptico do cardíaco e hipovolêmico. Pode determinar diagnósticos alternativos, como anormalidades valvares, embolia pulmonar, isquemia miocárdica, disfunção segmental ou global, hipovolemia e hipertensão pulmonar. 	<p>o enchimento ventricular esquerdo inadequado sugere hipovolemia; vegetações, se endocardite for a causa da sepse</p>
ultrassonografia <ul style="list-style-type: none"> Inclusive, entre outros, exame de ultrassonografia abdominal. Pode indicar fonte de infecção (por exemplo, ducto colédoco dilatado indicando obstrução biliar). 	<p>pode demonstrar abscesso, coleção de fluidos, pneumoperitônio por víscera perfurada, obstrução dos tratos gastrointestinal/renal/biliar</p>
TC de tórax ou abdome <ul style="list-style-type: none"> Se clinicamente indicado para estabelecer a fonte de infecção. Exige a transferência de pacientes potencialmente instáveis e deve-se avaliar o benefício em relação ao risco. 	<p>pode demonstrar abscessos e derrames</p>

Exame	Resultado
procalcitonina sérica <ul style="list-style-type: none"> Quando disponível, a medição da procalcitonina sérica deve ser considerada em todos os pacientes com sepse para orientar a antibioticoterapia. Entre os pacientes com infecções respiratórias agudas (incluindo aquelas que resultaram em sepse), a terapia guiada por procalcitonina foi associada a uma redução de 2 dias no ciclo dos antibióticos, uma redução de 27% nos efeitos colaterais relacionados aos antibióticos e uma redução de 10% na taxa de mortalidade em 30 dias.[99] No entanto, evidências que suportem o valor prognóstico de procalcitonina isoladamente não são claras,[88] [89] [90] e o seu uso na identificação da sepse foi excluído de muitas diretrizes. Além disso, as alterações nos níveis de procalcitonina podem ocorrer depois daquelas dos níveis de lactato, embora as alterações nos dois marcadores combinados sejam altamente preditivas de desfecho entre 24 e 48 horas.[91] 	elevado

Novos exames

Exame	Resultado
Kit PhenoTest™ BC <ul style="list-style-type: none"> Pode identificar 14 espécies de bactérias e 2 espécies de levedura que comumente causam infecções na corrente sanguínea, além de fornecer orientação sobre sensibilidade a antibióticos. Compara o DNA do organismo com um banco de dados e usa imagens com lapso de tempo para analisar a resposta do organismo a antibióticos. Pode identificar uma hemocultura positiva em 1.5 hora e orientar o tratamento com antibiótico em 6.5 horas. Foi associado a resultados falso-positivos.[96] 	pode ser positivo para o organismo e orienta a terapêutica antimicrobiana

Diagnóstico diferencial

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Causas não infecciosas da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS)	<ul style="list-style-type: none"> A SRIS pode surgir por um achado inespecífico de um hospedeiro de outros estados patológicos, inclusive recuperação pós-operatória, trauma, queimaduras, rejeição de transplante, hipertireoidismo, crise de Addison, reações à transfusão de hemoderivados, doença do soro, imunizações e infarto ou hemorragias do sistema nervoso central. 	<ul style="list-style-type: none"> Testes específicos são recomendados por suspeita clínica de causa subjacente. Intervenções clínicas associadas (por exemplo, cateterismo, procedimentos cirúrgicos, ventilação) posteriormente podem causar infecções sobrepostas tornando a sepse uma ameaça e possibilidade constantes.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Infarto do miocárdio	<ul style="list-style-type: none"> Os sintomas que sugerem infarto do miocárdio são dor e pressão torácicas irradiando-se para o braço esquerdo ou a mandíbula. Pode haver dor na região epigástrica. Os pacientes podem apresentar choque cardiogênico com dispneia e hipotensão. Febre baixa e proteína C-reativa aumentada também podem estar presentes. 	<ul style="list-style-type: none"> Alterações isquêmicas no eletrocardiograma (ECG). Creatina quinase-MB (CK-MB) e troponina elevadas.
Pericardite	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes podem apresentar dor torácica pleurítica aguda com pontadas (que geralmente melhora ao sentar e inclinar-se para frente e piora ao deitar) e ocasionalmente febre baixa. 	<ul style="list-style-type: none"> O ECG pode apresentar uma elevação côncava do segmento ST globalmente e depressão do segmento PR. O ecocardiograma pode demonstrar um derrame pericárdico; ausência de anormalidades da contratilidade da parede ventricular esquerda.
Miocardite	<ul style="list-style-type: none"> Os pacientes geralmente apresentam um pródromo viral (que pode incluir uma febre baixa), dispneia ou doença autoimune subjacente, como o lúpus eritematoso sistêmico. Medicamentos como antibióticos, diuréticos tiazídicos, antiepilépticos, digoxina, lítio, amitriptilina e dobutamina podem indicar etiologia medicamentosa. 	<ul style="list-style-type: none"> O ECG pode exibir alterações inespecíficas no segmento ST e anormalidades na onda T. Os marcadores inflamatórios podem estar elevados. Dois ecocardiogramas bidimensionais demonstram anormalidades e dilatação do movimento ventricular esquerda regionais e globais.
Pancreatite aguda	<ul style="list-style-type: none"> Pode apresentar dor abdominal irradiando para as costas, febre baixa e hipovolemia. Pode haver antecedentes de pedras na vesícula, uso de bebidas alcoólicas ou infecções virais (por exemplo, caxumba). 	<ul style="list-style-type: none"> Elevação da amilase sérica, lipase, glicose; cálcio baixo.

Doença	Sinais/sintomas de diferenciação	Exames de diferenciação
Embolia pulmonar maciça	<ul style="list-style-type: none"> Geralmente apresenta dispneia aguda e hipotensão. Os sintomas também podem incluir febre, diminuição da consciência, síncope ou pré-síncope e dor torácica pleurítica. Fatores de risco para doença tromboembólica podem ser evidentes. 	<ul style="list-style-type: none"> O angiotomografia pulmonar mostra uma falha de enchimento nas artérias pulmonares.
Leucemia	<ul style="list-style-type: none"> Pode apresentar febre, leucocitose, anemia, taquicardia, disfunção de múltiplos órgãos e dispneia, e assim atender aos critérios de diagnóstico para (suspeita de) seps. O imunocomprometimento pode ainda facilitar o desenvolvimento de infecções ou o aumento da suspeita clínica de infecção não diagnosticada. 	<ul style="list-style-type: none"> As biópsias de esfregaço sanguíneo, medula óssea, tumor ou linfonodos podem identificar células neoplásicas. A identificação de um agente infeccioso específico é decisiva para diferenciar a seps de SRIS.
Hipertermia maligna	<ul style="list-style-type: none"> É uma condição rara caracterizada por hipertermia grave ($>41.1^{\circ}\text{C}$ [106°F]) e rigidez muscular seguida da administração de agentes anestésicos (por exemplo, succinilcolina para intubação). Também pode ocorrer acidose láctica, hipercalemia, rabdomiólise, hipóxia e arritmias.^[100] A hipertermia maligna é um distúrbio hereditário (autossômico dominante) e é necessário que haja um alto índice de suspeita se houver uma história familiar positiva.^[100] 	<ul style="list-style-type: none"> O teste de contratura a cafeína-halotano (TCCH) é mais comumente usado no rastreamento de suscetibilidade, já que a identificação do gene do receptor de rianodina (RyR1) está ganhando importância clínica.^[101] O TCCH requer biópsia muscular e testes em laboratórios regionais específicos após a resolução do episódio. Nenhum teste é clinicamente útil para direcionar a terapia na situação aguda.
Febre e coma induzido por medicamento	<ul style="list-style-type: none"> Isso inclui síndrome neuroléptica maligna, síndrome serotoninérgica, delirium tremens e acidose láctica por metformina. História de uso de medicamento causativo. 	<ul style="list-style-type: none"> Diagnóstico clínico. Testes específicos não estão prontamente disponíveis.

Critérios de diagnóstico

Existem vários sistemas de escores e definições para sepse e sepse associada a disfunção orgânica. Nenhum é perfeito e muitos procuram medir variáveis semelhantes. Os critérios da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e as definições do consenso internacional de 1991/2001 de sepse, sepse grave e choque séptico permanecem clinicamente inalterados na maioria dos ambientes clínicos. O escore de determinação da falência orgânica relacionada à sepse (SOFA) sequencial é recomendado no consenso internacional de 2016.

Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3) (2016)[1]

1. Sepse: a definição do terceiro consenso internacional de sepse publicada em 2016 redefine a sepse como disfunção orgânica com risco de vida causada por uma desregulação da resposta do hospedeiro à infecção. De acordo com as definições do consenso de 2016, um aumento no escore SOFA de 2 ou mais constitui disfunção orgânica. O escore SOFA é calculado com base na avaliação dos seguintes sistemas em um contexto de unidade de terapia intensiva (UTI):

- Respiratório (razão $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)
- Neurológico (como avaliado pela escala de coma de Glasgow)
- Cardiovascular (pressão arterial média [PAM] ou administração de vasopressores)
- Coagulação (contagem plaquetária)
- Renal (nível de creatinina e débito urinário)
- Hepático (nível de bilirrubina).

As definições do consenso de 2016 recomendam que os critérios do SOFA substituam o conjunto de critérios previamente recomendado que define a disfunção de órgãos, que foi proposto pela Consensus Definitions Conference de 2001. Além disso, os critérios "rápidos" (q)SOFA são recomendados para uso em outros ambientes que não a UTI para identificar imediatamente pacientes com suspeita de infecção com probabilidade de apresentar um desfecho desfavorável. De acordo com as definições do consenso de 2016, pacientes com 2 ou mais dos seguintes critérios qSOFA têm probabilidade de apresentar desfechos desfavoráveis típicos de sepse:

- Alteração no estado mental
- Pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg
- Frequência respiratória ≥ 22 respirações por minuto.

2. Sepse grave: com base nas revisões quanto à definição de sepse, as definições do consenso de 2016 recomendam que o termo "sepse grave" (como estabelecido das definições do consenso de 1991/2001) deve ser considerado redundante.

3. Choque séptico: a definição de choque séptico também foi redefinida como uma subcategoria de sepse na qual anormalidades metabólicas, celulares e circulatórias particularmente profundas estão associadas a um maior risco de mortalidade comparativamente ao resultante da sepse quando considerada isoladamente.[1] De acordo com as definições do consenso de 2016, o choque séptico é definido como sepse acompanhada de:

- Hipotensão persistente que exige vasopressores para manter a PAM ≥ 65 mmHg e
- Nível de lactato sérico >2 mmol/L (>18 mg/dL) apesar de ressuscitação volêmica adequada.

Revised International Consensus definitions for sepsis and septic shock: SIRS in the presence of infection (2001)[2]

Esses critérios foram substituídos pelas definições do Sepsis-3. No entanto, eles permanecem em uso difundido na prática clínica.

1. O diagnóstico definitivo requer identificação clínica da infecção em um paciente que também atenda aos critérios clínicos da SRIS. De acordo com a definição revisada resultante da conferência de consenso publicada em 2001, a SRIS é definida pela presença de 2 ou mais critérios de um conjunto de sinais clínicos e investigações laboratoriais, conforme se segue: [\[Surviving Sepsis Campaign: evaluation for severe sepsis screening tool\]](#)

- Temperatura $>38.3^{\circ}\text{C}$ (101°F) ou $<36.0^{\circ}\text{C}$ (96.8°F)
- Taquicardia >90 bpm
- Taquipneia >20 respirações/minuto ou $\text{PaCO}_2 <4.3$ kPa (32 mmHg)
- Hiperglicemia (glicose sanguínea >7.7 mmol/L [>140 mg/dL]) na ausência de diabetes mellitus
- Estado mental alterado agudamente
- Leucocitose (contagem leucocitária $>12 \times 10^9/\text{L}$ [12,000/microlitro])
- Leucopenia (contagem leucocitária $<4 \times 10^9/\text{L}$ [4000/microlitro])
- Contagem leucocitária normal com $>10\%$ de formas imaturas.

2. Sepses: quando um determinado paciente apresenta SRIS e há suspeita de que a causa seja uma infecção, a sepses está presente.

3. Sepses grave: presente quando a sepses causa a disfunção de 1 ou mais sistemas de órgãos e inclui o subconjunto do choque séptico. As variáveis da disfunção orgânica são:

- Hipoxemia arterial (razão pressão arterial de oxigênio/fração de oxigênio inspirado $[\text{PaO}_2/\text{FiO}_2] <300$) com novos infiltrados pulmonares
- Uma nova ou maior necessidade de oxigênio para manter $\text{SpO}_2 >90\%$
- Oligúria aguda (débito urinário <0.5 mL/kg/hora por pelo menos 2 horas)
- Creatinina sérica >176.8 micromoles/L (2.0 mg/dL)
- Anormalidades de coagulação (razão normalizada internacional [INR] >1.5 ou tempo de tromboplastina parcial ativada [TTPa] >60 segundos)
- Trombocitopenia (plaquetas $<100 \times 10^9/\text{L}$ [100,000/microlitro])
- Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total >68.42 micromoles/L [4 mg/dL])
- Hipotensão arterial (pressão arterial [PA] sistólica <90 mmHg, PA média <65 mmHg ou redução da PA sistólica >40 mmHg em relação à linha basal)
- Lactato sérico >2 mmol/L (>18 mg/dL).

4. O choque séptico é definido como:

- Hipotensão arterial (PA sistólica <90 mmHg, PA média <65 mmHg ou redução da PA sistólica >40 mmHg em relação à linha basal) persistente por pelo menos 1 hora, apesar da ressuscitação fluidica adequada, ou
- Lactato sérico >4 mmol/L (>36 mg/dL) após ressuscitação fluidica adequada.

O uso de agentes vasopressores para corrigir a hipotensão não descarta o choque.

Sepsis: recognition, diagnosis and early management (National Institute for Health and Care Excellence, 2017)[3]

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web atualizada pela última vez em: Oct 15, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são atualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

No Reino Unido, o National Institute for Health and Care Excellence (NICE) publicou uma orientação para reconhecimento, diagnóstico e tratamento precoces da sepsis, que inclui critérios específicos para estratificação de risco de adultos com suspeita de sepsis. Os critérios para adultos e crianças ≥ 12 anos são os seguintes:

Baixo risco de doença grave ou morte decorrente de sepsis:

- Comportamento normal
- Ausência de história de deterioração aguda das habilidades funcionais, imunidade comprometida ou trauma, cirurgia nas 6 semanas anteriores
- Frequência respiratória normal (ou seja, <21 respirações por minuto) sem necessidade de administração de oxigênio para manter a saturação
- Pressão arterial normal (ou seja, pressão arterial sistólica >100 mmHg)
- Frequência cardíaca normal (ou seja, ≤ 90 batimentos por minuto; <100 batimentos por minuto em gestantes), sem novos episódios de arritmias
- Débito urinário normal nas 18 horas anteriores
- Temperatura normal
- Ausência de erupções cutâneas que não desaparecem à digitopressão.

Risco moderado a alto de doença grave ou morte decorrente de sepsis:

- História de novo episódio de comportamento ou estado mental alterado (relatado pelo paciente, amigos ou parentes)
- História de deterioração aguda das habilidades funcionais
- Imunidade comprometida (por exemplo, em decorrência de doenças ou medicamentos)
- Trauma, cirurgia ou procedimentos invasivos nas 6 semanas anteriores
- Frequência respiratória de 21-24 respirações por minuto
- Pressão arterial sistólica 91-100 mmHg
- Frequência cardíaca de 91-130 batimentos por minuto (100-130 batimentos por minuto em gestantes) ou novo episódio de arritmia
- Micção ausente nas 12-18 horas anteriores (para pacientes cateterizados, 0.5 a 1.0 mL/kg de urina por hora)
- Temperatura timpânica <36 °C
- Possíveis sinais de infecção (por exemplo, vermelhidão, edemacção ou secreção no local de cirurgia, ou ruptura na ferida).

Alto risco de doença grave ou morte decorrente de sepsis:

- Evidência objetiva de alteração do estado mental de início recente
- Frequência respiratória ≥ 25 respirações por minuto
- Necessidade de administração de oxigênio ($>40\%$ FiO₂) de início recente para manter saturação $>92\%$ (ou $>88\%$ em caso de doença pulmonar obstrutiva crônica conhecida)
- Pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg ou pressão arterial sistólica >40 mmHg abaixo do normal
- Frequência cardíaca >130 batimentos por minuto
- Micção ausente nas 18 horas anteriores (para pacientes cateterizados, <0.5 mL/kg de urina por hora)
- Pele de aspecto moteado ou acinzentado; cianose da pele, dos lábios ou da língua; erupções cutâneas que não desaparecem à digitopressão.

Índice II da Avaliação de Fisiologia Aguda e Doença Crônica (APACHE II)[102]

O índice APACHE é comumente usado para estabelecer a gravidade da doença na unidade de terapia intensiva (UTI) e prever o risco de morte.

[VIDEO: Sistema de escore APACHE II]

Há um alto risco de morte se o índice for ≥ 25 .

Outros modelos de escore de risco de sepse

Vários outros modelos que foram desenvolvidos para uso na UTI, inclusive o APACHE III, o Escore Fisiológico Agudo Simplificado e o Modelo de Probabilidade de Morte II.[28] [103] [104]

Escore específicos para grupos de pacientes também foram desenvolvidos. Por exemplo, os escores de Predisposição, Insulto, Resposta Deletéria e Falência Orgânica e de Mortalidade por Sepse no Pronto-Socorro foram desenvolvidos para estratificar o risco de pacientes com sepse ou choque séptico que são admitidos no pronto-socorro;[105] o Sepsis in Obstetrics Score foi desenvolvido para estratificar o risco de gestantes ou mulheres no período pós-parto com sepse.[106] Esses escores podem auxiliar na identificação e no manejo da sepse em grupos de pacientes específicos.[107]

Há inúmeros estudos em andamento que investigam técnicas para "estadiamento" da gravidade da sepse usando uma variedade de marcadores hemogênicos.[88] [108] Embora algumas técnicas tenham demonstrado ser inicialmente promissoras, a base de evidências permanece fraca, e elas não têm função clara na prática clínica futura.

Abordagem passo a passo do tratamento

O reconhecimento e o tratamento precoces da sepse são essenciais para melhorar os desfechos. A Surviving Sepsis Campaign produziu diretrizes de tratamento que constituem ainda hoje o padrão mais amplamente aceito.^[93] As boas práticas atuais baseiam-se nas evidências de pacotes de cuidados na sepse.^{[93] [109] [110] [111]} Eles incluem:

- Obter hemoculturas antes da administração de antibióticos
- Administrar antibióticos de amplo espectro direcionados aos patógenos suspeitos
- Administrar 30 mL/kg de cristaloides na presença de hipotensão ou lactato ≥ 4 mmol/L (≥ 36 mg/dL)
- Obter medição seriada do lactato sanguíneo
- Usar vasopressores para manter a pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg em pacientes refratários à fluidoterapia
- Em pacientes com lactato inicial ≥ 4 mmol/L (≥ 36 mg/dL), ou persistentemente hipotensos (ou seja, PAM < 65 mmHg), avalie a volemia e a perfusão usando um exame repetido direcionado (incluindo sinais vitais e cardiopulmonares, enchimento capilar, pulso e achados cutâneos) ou 2 dos seguintes métodos:
 - Medição da pressão venosa central
 - Medição da saturação venosa central de oxigênio
 - Ultrassonografia cardiovascular à beira do leito
 - Avaliação dinâmica da responsividade hídrica com elevação passiva da perna ou prova volêmica.

No Reino Unido, as diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence (NICE) recomendam a administração de cristaloides se o paciente tiver lactato ≥ 2 mmol/L (≥ 18 mg/dL) e pelo menos um critério de alto risco.^[3] Também se recomenda cristaloides se o paciente tiver lactato > 2 mmol/L (> 18 mg/dL) e pelo menos dois critérios de risco moderado a alto ou evidência de lesão renal aguda. Cristaloides podem ser considerados em pacientes com lactato < 2 mmol/L (< 18 mg/dL) se eles apresentarem pelo menos um critério de alto risco.^[3]

Os “Seis da sepse”

Um pacote que inclui terapias básicas, os “Seis da sepse”, tem melhorado os desfechos em pacientes sépticos. Quando os 6 fatores são concluídos na primeira hora após o reconhecimento da sepse, segundo relatos, a mortalidade associada é reduzida em até 50%.^[59] O 6 fatores são:

- Administrar oxigênio para manter as saturações de oxigênio alvo acima de 94% (ou 88%-92% em pessoas em risco de insuficiência respiratória hipercápnica)
- Coletar hemoculturas e considerar outras amostras
- Administrar antibióticos por via intravenosa
- Começar a ressuscitação fluídica intravenosa
- Verificar o nível de lactato seriado
- Monitorar o débito urinário a cada hora.

Os pacientes refratários aos tratamento iniciais, especialmente os com choque séptico, podem precisar de monitoramento invasivo e consideração para suporte de órgãos (por exemplo, cateter venoso central e vasopressores), por isso pode ser necessário o manejo em uma unidade de alta dependência de cuidados ou unidade de terapia intensiva (UTI).

Um aspecto da intervenção básica, a administração de uma prova volêmica rápida, é restaurar o desequilíbrio entre o suprimento de oxigênio e a demanda tecidual. Os pacientes que não respondem ao fornecimento rápido e adequado de volumes de fluidoterapia intravenosa estão em choque séptico. A prioridade imediata nesse grupo de pacientes é a restauração da circulação e do fornecimento de oxigênio.

Anteriormente, a fluidoterapia precoce orientada por metas era o padrão ouro de cuidados,[112] [55] [58] [97] [93] [113] [114] mas diversos estudos prospectivos randomizados revelaram que não há benefício perceptível com esta terapia em relação aos cuidados habituais.[115] [116] [117] [118] [119] [120] No entanto, os princípios centrais da terapia precoce guiada por metas (por exemplo, restauração do volume circulante, correção da hipotensão e avaliação do débito cardíaco) continuam sendo importantes para o tratamento da sepse e, agora, tornaram-se prática padrão em muitos pronto-socorros.

O monitoramento dos sinais vitais e da resposta à fluidoterapia é essencial. Deve-se realizar a avaliação da oxigenação pela oximetria de pulso e medições de lactato seriadas, além do monitoramento do débito urinário. A falha na melhora do lactato com a terapia é indicativo de desfecho desfavorável. O clearance de lactato mostrou uma boa correlação com a sobrevida.[85] Em todos os pacientes que recebem vasopressores, deve-se inserir um cateter arterial o mais rápido possível para auxiliar no monitoramento mais preciso da pressão arterial.[93]

Antibioticoterapia

Deve-se administrar antibióticos intravenosos de amplo espectro antes de identificar o patógeno.[93] [121] [122] Eles devem ser iniciados dentro da primeira hora quando houver suspeita de sepse, preferencialmente após a coleta das culturas.[93] [3] A administração de antibióticos adequados na primeira hora é essencial para maximizar as chances de sobrevida.[59] [123] [124] [125] Uma revisão sistemática recomendou que antibióticos betalactâmicos antipseudomônicos sejam administrados por pelo menos 3 horas (em vez de bolus ou em 60 minutos) em pacientes com sepse na terapia intensiva, pois há evidências de que isso reduz a mortalidade em até 30%.[126] Entretanto, os tempos de infusão prolongada são off-label, já que a maioria das recomendações de administração do fabricante recomendam a infusão de antibióticos betalactâmicos ao longo de 15 a 60 minutos.

O conhecimento de patógenos prevalentes localmente e de seus padrões de resistência a antibióticos é importante para decidir a terapia empírica.[121] [127] As recomendações empíricas de antibióticos serão necessariamente individualizadas no nível institucional, de acordo com os protocolos locais de antibióticos. Quando os resultados das culturas e de sensibilidade estiverem disponíveis, os antibióticos poderão ser ajustados de acordo com os patógenos conhecidos. As culturas devem ser repetidas (por exemplo, em intervalos de 6 a 8 horas) se houver picos de febre repetidos ou persistentes ou a identificação de um novo local de infecção. Deve-se administrar os antibióticos direcionados ao local presumido de infecção. Se não houver evidências clínicas sugerindo um local específico de infecção e ainda houver suspeita de sepse, antibióticos empíricos de amplo espectro ainda devem ser administrados.

Deve-se limitar os antibióticos empíricos assim que um patógeno tiver sido identificado e que as sensibilidades forem disponibilizadas.[93] [128]

Causa respiratória

As infecções respiratórias são responsáveis por aproximadamente 30% a 50% dos casos. A monoterapia parece tão eficaz quanto a terapia combinada na pneumonia adquirida na comunidade, embora algumas

unidades preferem uma terapia combinada em pacientes com pneumonia grave que exige internação para cuidados intensivos.[129] Os esquemas de tratamento devem incluir patógenos respiratórios comuns e organismos atípicos como *Legionella pneumophila*.

Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível. A terapia combinada inclui um betalactâmico (como benzilpenicilina, cefotaxima ou amoxicilina/ácido clavulânico), com um macrolídeo (como azitromicina). Um esquema de tratamento monoterápico adequado é usar uma quinolona respiratória, como moxifloxacino ou levofloxacino, ou ainda doxiciclina como alternativa. Estes regimes monoterápicos são adequados para pacientes com alergia a penicilina.

Os fatores de risco para a presença de patógenos multirresistentes para *Pseudomonas aeruginosa* e para *Staphylococcus aureus* resistente à metilicina (MRSA) vão afetar a escolha dos agentes antimicrobianos e devem ser avaliados. Isso inclui hospitalização (por >48 horas, inclusive residência em instituição asilar) ou uso de antibióticos sistêmicos nos 90 dias anteriores. Deve-se averiguar se há história de infecção por MRSA ou colonização. Recentemente, registrou-se um número crescente de casos de pneumonia causada por MRSA adquirido na comunidade, especialmente associados à infecção pelo vírus de gripe (influenza). As taxas de mortalidade parecem um pouco mais altas que da pneumonia grave não causada por MRSA em 33%.[130]

O MRSA e *S. aureus* resistente à metilicina devem ser considerados em pacientes que apresentam especificamente pneumonia grave adquirida na comunidade, principalmente na presença de hemoptise, choque e doença prodrômica semelhante à gripe (influenza).[131] [132] [133]

Em pacientes de alto risco, pode-se obter um espectro mais amplo de cobertura usando um carbapenêmico, como imipeném/cilastatina, ou uma penicilina antipseudomona, como piperacilina/tazobactam, em combinação com um aminoglicosídeo, como a gentamicina. A tigeciclina é uma alternativa para pacientes com alergia a penicilina; entretanto, a monoterapia com este medicamento deve ser usada com cautela, pois ele pode estar associado a um aumento do risco de mortalidade. Deve-se procurar orientações com especialistas antes de usar a tigeciclina.[134] Em pacientes com risco de MRSA ou uma gravidade incomum de pneumonia com hemoptise, deve-se acrescentar vancomicina ou linezolida a um dos regimes acima. Em pacientes com fatores de risco significativos para infecção por *Pseudomonas* (bronquiectasia, uso de corticosteroide sistêmico, subnutrição), deve-se considerar a inclusão de ciprofloxacino a um dos esquemas acima.

Causa do trato urinário

As infecções do trato urinário são responsáveis por aproximadamente 10% a 20% dos casos. É vital garantir a desobstrução do trato urinário. O tratamento deve incluir coliformes gram-negativos e *Pseudomonas*. Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível. Um esquema de tratamento adequado é usar uma combinação de ampicilina ou uma cefalosporina, como cefotaxima com gentamicina. A ciprofloxacino é uma alternativa adequada em pacientes com alergia a penicilina.

Fonte abdominal

A infecção decorrente de focos abdominais é responsável por aproximadamente 20% a 25% dos casos. Deve-se tratar organismos Gram-positivos e Gram-negativos incluindo anaeróbios. Peritonite ou abscessos intraperitoniais exigem drenagem cirúrgica urgente ou drenagem percutânea (se apropriado).

Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível. Um regime adequado é o tratamento com ampicilina ou cefotaxima com metronidazol e gentamicina, ou com piperacilina/tazobactam com gentamicina. Um regime de tigeciclina e gentamicina é uma escolha adequada em pacientes com alergia a penicilina.

Pacientes com perfuração recorrente do intestino grosso apresentam um aumento do risco de fungemia invasiva. Deve-se associar um derivado imidazólico, como fluconazol, ou uma equinocandina, como micafungina, ao tratamento antibacteriano. Espécies de *Candida* não albicans são cada vez mais resistentes aos derivados azólicos.[37] [38] [135]

Fonte nos tecidos moles e articulações

Esse grupo de infecções heterogêneo inclui artrite séptica, infecções de feridas, celulite e superinfecções agudas decorrentes de ulceração crônica e é responsável por aproximadamente 5% a 10% dos casos. Deve ter um alto índice de suspeita também para fasciite necrosante, que requer intervenção cirúrgica imediata (assim como artrite séptica). A maioria das infecções são polimicrobianas e deve-se empregar a cobertura de amplo espectro contra organismos Gram-positivos e Gram-negativos incluindo anaeróbios.

Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível. Um regime adequado é o uso de flucloxacilina, ou tigeciclina, (em pacientes com alergia a penicilina) junto com metronidazol. Opcionalmente, pode-se usar clindamicina. Se o paciente tiver fatores de risco para MRSA, a vancomicina (ou linezolida) deve ser incluída.

Se houver suspeita de fasciite necrosante, uma opção razoável seria clindamicina junto com flucloxacilina ou tigeciclina.

Foco do sistema nervoso central (SNC)

As infecções do SNC são relativamente incomuns, mas uma causa potencialmente devastadora de sepse, responsável por menos de 5% dos casos. A septicemia meningocócica pode ser rapidamente fatal e, se o paciente sobreviver, pode causar uma morbidade maior que as outras formas. É essencial a antibioticoterapia imediata nos casos suspeitos.

Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível. A meningite ou septicemia meningocócica suspeita deve ser tratada imediatamente empregando uma cefalosporina da terceira geração, como ceftriaxona ou cefotaxima. Para pacientes com alergia a penicilina, vancomicina com cloranfenicol é uma alternativa adequada. Alguns sugerem a inclusão de rifampicina ao esquema para auxiliar a penetração.

Para pacientes com mais de 50 anos e história de alcoolismo ou outra doença debilitante ou com aumento do risco de infecção por *Listeria* (por exemplo, gestantes), as cefalosporinas em monoterapia não fornecem um tratamento adequado. Deve-se acrescentar ampicilina ao regime, desde que

o paciente não seja alérgico a penicilina. Para os alérgicos a penicilina, pode-se substituí-la por eritromicina ou sulfametoxazol/trimetoprima.

Pacientes com um início mais insidioso dos sintomas do SNC devem ser motivos de suspeita de encefalite viral. Os vírus causam sepse muito raramente, mas o emprego precoce de agentes antivirais, como aciclovir, pode melhorar o desfecho.

Corticosteroides para meningite bacteriana podem melhorar os desfechos neurológicos.[136]

Sepse de origem desconhecida

Deve-se empregar todos os esforços, incluindo exames de imagem, para tentar avaliar a causa da infecção. Um tratamento de amplo espectro urgente que inclua patógenos comuns deve ser administrado.

Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível. Os carbapenêmicos fornecem um amplo tratamento apropriado, tendo imipeném ou meropeném como boas opções. Piperacilina/tazobactam com gentamicina é uma alternativa. Se o paciente tiver fatores de risco para MRSA, a vancomicina deverá ser incluída.

Ressuscitação fluídica

É necessária ressuscitação fluídica precoce e vigorosa em caso de hipoperfusão induzida por sepse com pelo menos 30 mL/kg de peso corporal de cristalóide administrados nas primeiras 3 horas.[93] Pode ser necessário fluido adicional, mas isso deve ser orientado por avaliação clínica minuciosa do estado hemodinâmico do paciente.[93]

Fluido cristalóide em bolus repetidos (volume típico de 500 mL) administrado ao longo de 5 a 30 minutos pode ser eficaz para corrigir a hipotensão secundária à hipovolemia. Uma solução colóide administrada em bolus (volume típico de 250-300 mL) pode ser usada como alternativa, mas faltam evidências que corroborem o uso de colóides em vez de outros fluidos, como cristalóides ou solução de albumina.[137] [138] [139] [140] [141] [142] [143] [144] [145] Soluções contendo amido podem ser prejudiciais e devem ser evitadas.[93] [146] Evidências demonstraram que as soluções contendo hidroxietilamido (HES) estão associadas a um risco acrescido de disfunção renal e desfechos adversos.[147] [148] [149] [150] [151] [152] [153] Soluções de HES para infusão têm sido significativamente restringidas em toda a União Europeia e são contraindicadas em pacientes gravemente enfermos e com sepse ou comprometimento renal. Estas medidas foram introduzidas para proteger pacientes contra o aumento do risco de lesão renal e morte associada a HES. [154]As restrições ocorreram após uma revisão, realizada em janeiro de 2018 pelo Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) da European Medicines Agency, que recomendou a suspensão da comercialização do HES, pois, apesar das advertências iniciais, ainda estava sendo usado em populações de pacientes de risco.[155]

Cristalóides e albumina devem ser administrados de acordo com os protocolos locais. Evidências atuais sugerem que a ressuscitação usando soluções com albumina é segura, mas as evidências sobre a sua eficácia são insuficientes para recomendar seu uso em vez de cristalóides.[145] [156] [157] Cristaloídes balanceados podem ser preferíveis à solução salina normal em pacientes em estado crítico na terapia intensiva.[158] A transfusão de plasma ou eritrócitos pode ser considerada para tratar de deficiências específicas, mas não deve ser usada para aumento da volemia. Não foi demonstrado que a transfusão agressiva de eritrócitos melhore os desfechos.[159]

Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente em relação aos sinais de sobrecarga hídrica (por exemplo, edema pulmonar ou sistêmico).[160] As alterações no diâmetro da veia cava inferior (VCI) durante a respiração (visualizada usando ultrassonografia à beira do leito) têm sido uma forma precisa de avaliar a responsividade hídrica e a necessidade de mais fluidoterapia intravenosa. No paciente com ventilação espontânea, uma VCI em colapso ou colapsada sugere que há uma melhora do débito cardíaco com a ressuscitação fluídica adicional. No paciente ventilado mecanicamente, um aumento de tamanho da VCI >18% (ou visível a olho nu) com ventilação por pressão positiva, a responsividade hídrica é esperada.[161] [162] Uma revisão sistemática demonstrou que a elevação passiva das pernas é um preditor preciso da responsividade hídrica em pacientes ventilados, independentemente do modo ou da técnica do ventilador, e com variáveis de fluxo (por exemplo, débito cardíaco) apresentando maior precisão em comparação à pressão de pulso.[163]

Controle glicêmico dos criticamente enfermos

Há uma mudança de opinião e prática em relação ao controle glicêmico nos criticamente doentes. Desde 2001, tem-se defendido um controle glicêmico rigoroso em pacientes sépticos. Entretanto, evidências mais recentes sugerem um aumento nos eventos adversos (por exemplo, hipoglicemia grave) em pacientes tratados com controle glicêmico rigoroso (glicose sanguínea alvo de 6.1 mmol/L).[149] [164] Um ensaio clínico randomizado e controlado internacional demonstrou um aumento do risco absoluto de morte em 90 dias de 2.6 pontos percentuais no grupo de pacientes tratados com controle glicêmico intensivo em comparação ao grupo tratado com controle glicêmico convencional (valor-alvo glicêmico de 10 mmol/L [180 mg/dL]).[165] A American Diabetes Association recomenda uma meta de glicose geral de 7.8 a 10.0 mmol/L (140-180 mg/dL) em pacientes diabéticos criticamente enfermos, de preferência com o uso de um protocolo de infusão de insulina.[166] A Surviving Sepsis Campaign recomenda o uso de protocolos de infusão de insulina validados, visando um nível glicêmico de <10 mmol/L (180 mg/dL).[93]

Instabilidade hemodinâmica persistente

Se a hipotensão persistir, com PAM <65 mmHg, deve-se iniciar um vasopressor.[93] [167] A noradrenalina administrada com um cateter venoso central é o medicamento de primeira escolha para aumentar a PAM.[93] [168] [169] A vasopressina ou adrenalina pode ser adicionada à noradrenalina para alcançar a PAM alvo (≥ 65 mmHg) ou vasopressina pode ser adicionada para fazer o desmame de noradrenalina.[93] A dopamina é uma opção, mas deve ser administrada somente a pacientes altamente selecionados, uma vez que tem sido associada a uma mortalidade mais alta que noradrenalina.[93] [170] [171] Todas as infusões de medicamentos vasoativos para corrigir o choque devem ser administradas por meio de um cateter seguro em uma veia central com alto fluxo, como um cateter venoso central, a menos que os recursos não permitam isso e a situação seja urgente. O uso de dopamina em baixas doses para proteção renal não é recomendado.[93]

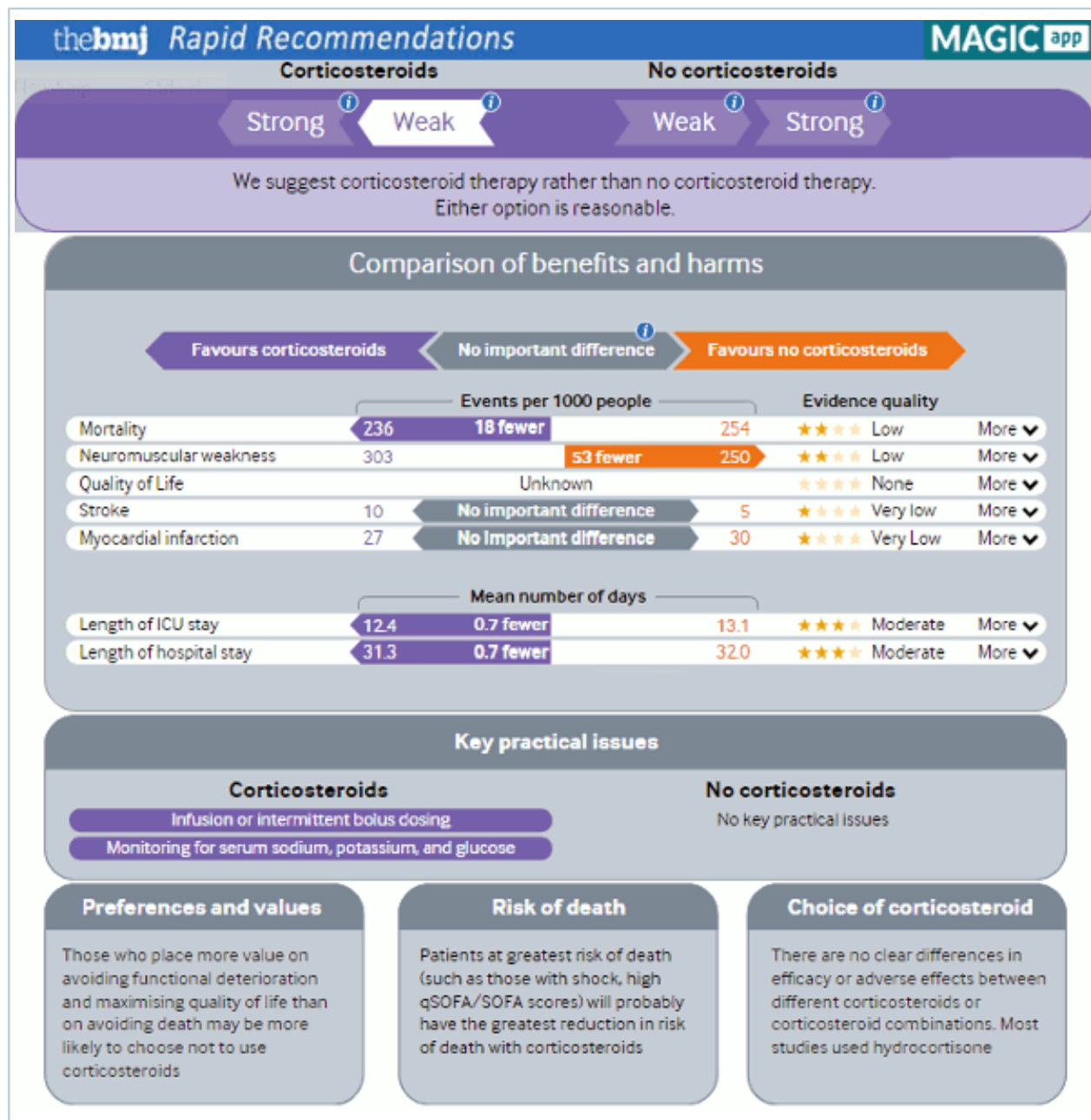
Terapias adjuvantes

Em pacientes com débito cardíaco baixo apesar de ressuscitação fluídica adequada, pode-se adicionar inotrópicos (por exemplo, dobutamina). A suspeita de débito cardíaco baixo no exame clínico (tempo de enchimento capilar prolongado, baixo débito urinário, baixa perfusão periférica) pode ser confirmada pelo monitoramento do débito cardíaco ou pela amostragem de sangue arterial pulmonar ou venoso central para medir a saturação de oxigênio. A frequência cardíaca deve ser mantida <100 bpm para minimizar a demanda de oxigênio miocárdico.[167]

As diretrizes atuais recomendam que corticosteroides em baixas doses sejam administrados apenas em pacientes cuja PA seja pouco responsiva à ressuscitação fluídica e à terapia vasopressora.[93]

[172] Entretanto, as evidências a favor da administração de corticosteroides a pacientes com sepse ou choque séptico são contraditórias.[173] [174] [175] [176] [177] [178] [179] Um painel internacional concluiu que, embora as evidências não tenham sido decisivas, os corticosteroides podem reduzir a mortalidade (em aproximadamente 2%), mas podem aumentar o risco de fraqueza neuromuscular. Esse efeito foi observado na sepse, com e sem choque; no entanto, o maior benefício dos corticosteroides foi entre aqueles com choque séptico. O painel informou que tanto as abordagens de manejo com esteroides quanto não esteroides eram apropriadas e sugeriu que os valores e preferências do paciente podem guiar a decisão. Os pacientes que priorizariam o tempo de vida em vez da qualidade de vida provavelmente optariam pelo tratamento com corticosteroides; enquanto aqueles que valorizam mais a prevenção da deterioração funcional e a maximização da qualidade de vida do que evitar a morte, podem ser mais propensos a optar por não receber corticosteroides.[180]

[BMJ Rapid Recommendations: corticosteroid therapy for sepsis - a clinical practice guideline]



Recomendações rápidas da BMJ: corticosteroides intravenosos mais cuidados habituais apenas em relação ao tratamento usual

Lamontagne F, et al. BMJ 2018;362:k3284

[MAGICapp: recommendations, evidence summaries and consultation decision aids]

O painel chegou a essas recomendações depois de analisar dois estudos de 2018 que chegaram a conclusões diferentes. Em um grande ensaio clínico randomizado e controlado publicado em janeiro de 2018, pacientes com choque séptico que receberam infusões de hidrocortisona não tiveram melhora significativa nas taxas de mortalidade em 28 ou 90 dias em comparação com aqueles que receberam placebo (mortalidade de 27.9% em 90 dias no grupo da hidrocortisona em comparação a 28.8% no grupo do placebo). Aqueles que receberam hidrocortisona tiveram uma resolução mais rápida do choque (mediana de 3 vs. 4 dias) e foram menos propensos a precisar de uma transfusão de sangue (37.0% vs. 41.7%), mas não houve diferenças significativas no tempo de permanência na UTI ou necessidade de terapia renal substitutiva.[181] Contudo, em outro ensaio clínico randomizado e controlado de pacientes

com choque séptico, no qual a hidrocortisona foi administrada em combinação com a fludrocortisona, as taxas de mortalidade por todas as causas em 90 e 180 dias foram significativamente menores.[182]

Outras terapias mais novas incluem lavar os pacientes com banhos de clorexidina, para diminuir a taxa de infecções hospitalares,[183] e antioxidantes como acetilcisteína. Esses agentes têm sido utilizados como terapia adjuvante em sepse com o objetivo de reduzir os níveis de espécies reativas de oxigênio. Entretanto, eles se revelaram ineficazes e seu uso não é atualmente recomendado.[184]

Cuidados de suporte padrão na UTI

Todos os pacientes com sepse devem ser considerados para internação na unidade de alta dependência de cuidados ou na UTI.[55] [160]

As medidas gerais de cuidados intensivos incluem a profilaxia para úlcera de estresse fisiológico com antagonistas de receptores de histamina H2 ou inibidores da bomba de prótons (em pacientes em risco de hemorragia gastrointestinal), profilaxia de trombose venosa profunda (com heparina e meias de compressão), nutrição enteral ou parenteral e controle glicêmico.[93] [113] [185]

Pode ser necessária a transfusão de concentrados de hemácias. Apesar dos estudos de terapia precoce guiada por metas com transfusão até uma concentração alvo de hemoglobina de >100 g/L (10 g/dL), é recomendável que um limite inferior de 70 g/L (7 g/dL) seja usado.[93] Os motivos para tanto incluem o uso de recursos e vários achados de estudos na população geral de cuidados intensivos que não mostraram qualquer melhora apesar de ter sido estabelecido um limiar de hemoglobina mais elevado em comparação a limiares de hemoglobina baixos,[159] além de possível dano associado à transfusão liberal.[186] Pode ser necessário um nível de hemoglobina mais alto em algumas circunstâncias (isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda, cardiopatia cianótica ou acidose láctica).[93] Na fase ressuscitativa inicial, especialmente com a aplicação de terapia precoce guiada por metas, um nível hematócrito mais alto $\geq 30\%$ pode ser apropriado.[55]

Pacientes que requerem suporte ventilatório prolongado devem receber ventilação pulmonar protetora usando as menores pressões inspiratórias máximas (<30 cmH₂O) e hipercapnia permissiva para limitar especificamente o comprometimento pulmonar.[187] A fração de oxigênio inspirado (FiO₂) deve ser ajustada aos níveis mais baixos que sejam eficazes para evitar a toxicidade do oxigênio e manter a tensão de oxigênio venosa central. Os pacientes devem ser colocados em uma posição de semidecúbito com a cabeça elevada entre 30° e 45°.[93]

[VIDEO: Intubação traqueal - Vídeo de demonstração]

Visão geral do tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo		(resumo)
sepse presumida ou confirmada		
1a	antibióticos	
	ressuscitação fluidica	

Agudo		(resumo)
	adjunto	cuidados de suporte padrão na unidade de terapia intensiva (UTI)
	adjunto	vasopressores
	adjunto	dobutamina
	adjunto	corticosteroides
■ provável fonte da infecção: pneumonia, com fatores de risco para a presença de patógenos multirresistentes ou <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA)	mais	cobertura de amplo espectro para patógenos respiratórios que inclua microorganismos atípicos
■ provável fonte da infecção: pneumonia, com fatores de risco para a presença de patógenos multirresistentes	mais	tratamento de amplo espectro para patógenos respiratórios, incluindo patógenos multirresistentes (MDRPs)
	adjunto	cobertura antibiótica para <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA)
	adjunto	quinolona antipseudomonas
■ provável foco da infecção: infecção do trato urinário	mais	tratamento de amplo espectro para coliformes Gram-negativos predominantes e <i>Pseudomonas</i>
■ provável fonte da infecção: intra-abdominal	mais	tratamento de amplo espectro para organismos Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo anaeróbios
	adjunto	derivado imidazólico ou equinocandina
■ provável fonte da infecção: infecção de tecido mole ou articulação (não fasciite necrosante), sem suspeita de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA)	mais	tratamento de amplo espectro de Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo anaeróbios
■ provável fonte da infecção: infecção de tecidos moles ou articulação (não fasciite necrosante), com suspeita de <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA)	mais	tratamento de amplo espectro que inclua <i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina (MRSA)

Agudo		(resumo)	
■	provável fonte da infecção: suspeita de fasciite necrosante	mais	tratamento de amplo espectro que inclua Streptococci do grupo A e organismos Gram-negativos
■	provável foco da infecção: sistema nervoso central (SNC)	mais	tratamento de amplo espectro que inclua Neisseria meningitidis, Streptococcus pneumoniae e outros agentes causadores Gram-positivos comuns
■	provável fonte da infecção: sistema nervoso central (SNC)	adjunto	rifampicina
		adjunto	cobertura antibiótica para Listeria
		adjunto	tratamento antiviral para vírus da herpes simples (HSV)
■	sepsis de fonte desconhecida ou em que a fonte não está clara, sem suspeita de Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA)	mais	tratamento de amplo espectro de Gram-positivos e Gram-negativos
■	sepsis de fonte desconhecida ou em que a fonte não está clara, com suspeita de Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA)	mais	tratamento de amplo espectro que inclua Staphylococcus aureus resistente à meticilina (MRSA)

Opções de tratamento

Por favor, atente-se que fórmulas, rotas e doses podem se diferenciar de acordo com nomes de medicamentos e marcas, formulários de medicamentos ou localizações. Recomendações de tratamentos são específicas para grupos de pacientes. [Ver aviso legal](#)

Agudo

seps e presumida ou confirmada

1a antibióticos

» Deve-se administrar antibióticos intravenosos de amplo espectro antes de identificar o patógeno.[93] [121] [122] Eles devem ser iniciados dentro da primeira hora quando houver suspeita de seps e, preferencialmente após a coleta das culturas.[93] [3] A administração de antibióticos adequados na primeira hora é essencial para maximizar as chances de sobrevivência.[59] [123] [125] [124] Os antibióticos betalactâmicos geralmente são infundidos ao longo de um período de 15 a 60 minutos. No entanto, uma revisão sistemática recomendou que antibióticos betalactâmicos antipseudomônicos sejam administrados por pelo menos 3 horas (em vez de bolus ou em 60 minutos) em pacientes com seps e na terapia intensiva, pois há evidências de que isso reduz a mortalidade em até 30%. [126]

» A administração de antibióticos apropriados tipicamente precede a identificação do patógeno específico.

» Quando os resultados das culturas e de sensibilidade estiverem disponíveis, deve-se limitar os antibióticos, caso seja possível.[128] [93]

» Na escolha de terapêutica empírica, deve-se considerar a fonte de infecção suspeita ou o organismo causador, os padrões de resistência locais e o estado imunológico do paciente.[50] [121]

mais ressuscitação fluídica

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

» A ressuscitação fluídica precoce e vigorosa em caso de hipoperfusão induzida por seps e é necessária e deve-se considerar a internação na unidade de alta dependência de cuidados ou na unidade de terapia intensiva.[55] [160] Pelo menos 30 mL/kg de peso corporal de cristalóide devem ser administrados nas primeiras 3 horas.[93] Pode ser necessário fluido adicional, mas isso deve ser orientado

Agudo

por avaliação clínica minuciosa do estado hemodinâmico do paciente.[93] Fluido cristalóide em bolus repetidos (volume típico de 500 mL) administrado ao longo de 5 a 30 minutos pode ser eficaz para corrigir a hipotensão secundária à hipovolemia. Uma solução colóide administrada em bolus (volume típico de 250-300 mL) pode ser usada como alternativa, mas faltam evidências que corroborem o uso de colóides em vez de outros fluidos, como cristalóides ou solução de albumina.[137] [138] [139] [140] [141] [142] [143] [144] [145] A ressuscitação com cristalóides requer mais volume que colóides.

» No Reino Unido, as diretrizes do National Institute for Health and Care Excellence recomendam a administração de cristalóides se o paciente tiver lactato ≥ 2 mmol/L (≥ 18 mg/dL) e pelo menos um critério de alto risco.[3] Também se recomenda cristalóides se o paciente tiver lactato > 2 mmol/L (> 18 mg/dL) e pelo menos dois critérios de risco moderado a alto ou evidência de lesão renal aguda. Cristalóides podem ser considerados em pacientes com lactato < 2 mmol/L (< 18 mg/dL) se eles apresentarem pelo menos um critério de alto risco.

» Soluções contendo amido podem ser prejudiciais e devem ser evitadas.[93] [146] Evidências demonstraram que as soluções contendo hidroxietilamido (HES) estão associadas a um risco acrescido de disfunção renal e desfechos adversos.[150] [151] [152] [153] Soluções de HES para infusão têm sido significativamente restringidas em toda a União Europeia e são contraindicadas em pacientes gravemente enfermos e com sepse ou comprometimento renal. Estas medidas foram introduzidas para proteger pacientes contra o aumento do risco de lesão renal e morte associada a HES. [154] As restrições ocorreram após uma revisão, realizada em janeiro de 2018 pelo Pharmacovigilance Risk Assessment Committee (PRAC) da European Medicines Agency, que recomendou a suspensão da comercialização do HES, pois, apesar das advertências iniciais, ainda estava sendo usado em populações de pacientes de risco. [155]

» A transfusão de plasma ou eritrócitos pode ser considerada para tratar de deficiências específicas, mas não deve ser usada para aumento da volemia. Não foi demonstrado que a transfusão agressiva de eritrócitos melhore os desfechos.[159]

Agudo

» Cristaloídes e albumina devem ser administrados de acordo com os protocolos locais. Evidências atuais sugerem que a ressuscitação usando soluções com albumina é segura, mas as evidências sobre a sua eficácia são insuficientes para recomendar seu uso em vez de cristaloídes.[145] [156] [157] Cristaloídes balanceados podem ser preferíveis à solução salina normal em pacientes em estado crítico na terapia intensiva.[158]

» Os pacientes devem ser monitorados rigorosamente em relação aos sinais de sobrecarga hídrica (por exemplo, edema pulmonar ou sistêmico).[160] [163]

adjunto **cuidados de suporte padrão na unidade de terapia intensiva (UTI)**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

» Todos os pacientes com seps e devem ser considerados para internação na unidade de alta dependência de cuidados ou na UTI.[55] [160]

» As medidas gerais de cuidados intensivos incluem a profilaxia para úlcera de estresse fisiológico com antagonistas de receptores de histamina H2 ou inibidores da bomba de prótons (em pacientes em risco de hemorragia gastrointestinal), profilaxia de trombose venosa profunda (com heparina e meias de compressão), nutrição enteral ou parenteral e controle glicêmico.[185] [113] [93] A American Diabetes Association recomenda uma meta de glicose geral de 7.8 a 10.0 mmol/L (140-180 mg/dL) em pacientes diabéticos criticamente enfermos, de preferência com o uso de um protocolo de infusão de insulina.[166] A Surviving Sepsis Campaign recomenda o uso de protocolos de infusão de insulina validados, visando um nível glicêmico de <10 mmol/L (180 mg/dL).[93]

» Pode ser necessária a transfusão de concentrados de hemácias. Apesar dos estudos de terapia precoce guiada por metas com transfusão até uma concentração alvo de hemoglobina de >100 g/L (>10 g/dL), é recomendável que um limite inferior de 70 g/L (7 g/dL) seja usado.[93] Os motivos para tanto incluem o uso de recursos e vários achados de estudos na população geral de cuidados intensivos que não mostraram qualquer melhora apesar de ter sido estabelecido um limiar de hemoglobina mais elevado em comparação a limiares de hemoglobina baixos,[159] além de possível dano associado à transfusão

Agudo

liberal.[186] Pode ser necessário um nível de hemoglobina mais alto em algumas circunstâncias (isquemia miocárdica, hipoxemia grave, hemorragia aguda, cardiopatia cianótica ou acidose láctica).[93] Na fase ressuscitativa inicial, especialmente com a aplicação de terapia precoce guiada por metas, um nível hematócrito mais alto $\geq 30\%$ pode ser apropriado. [55]

» Pacientes que requerem suporte ventilatório prolongado devem receber ventilação pulmonar protetora usando as menores pressões inspiratórias máximas (<30 cmH₂O) para limitar especificamente o comprometimento pulmonar.[187] A fração de oxigênio inspirado (FiO₂) deve ser ajustada aos níveis mais baixos que sejam eficazes para evitar a toxicidade do oxigênio e manter a tensão de oxigênio venosa central. Os pacientes devem ser colocados em uma posição de semidecúbito com a cabeça elevada entre 30° e 45°.[93]

adjunto vasopressores

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **noradrenalina**: 0.02 a 0.5 micrograma/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar a dose até obter o efeito desejado, máximo de 30 microgramas/minuto

OU

» **noradrenalina**: 0.02 a 0.5 micrograma/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar a dose até obter o efeito desejado, máximo de 30 microgramas/minuto

--E--

» **vasopressina**: 0.01 a 0.03 unidade/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar a dose até obter o efeito desejado

-ou-

» **adrenalina**: 0.05 a 2 microgramas/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, ajustar a dose até obter o efeito desejado

Opções secundárias

» **dopamina**: 5-20 microgramas/kg/minuto por via intravenosa, ajustar a dose até obter o efeito desejado

» Os pacientes sem resposta clínica à ressuscitação fluidica podem ser tratados

Agudo

com vasopressores. Os pacientes que exigem suporte vasoativo (que tiveram choque séptico) são identificados por uma pressão arterial (PA) sistólica <90 mmHg, pressão arterial média (PAM) <65 mmHg ou lactato ≥ 4 mmol/L (≥ 36 mg/dL), que persistem após a ressuscitação fluidica adequada.[93]

» A PAM deve ser mantida entre 65 e 90 mmHg.

» A noradrenalina administrada com um cateter venoso central é o medicamento de primeira escolha para aumentar a PAM.[93] [168] [169] A vasopressina ou adrenalina pode ser adicionada à noradrenalina para alcançar a PAM alvo (≥ 65 mmHg).[93]

» A dopamina é uma opção, mas deve ser administrada somente a pacientes altamente selecionados, uma vez que tem sido associada a uma mortalidade mais alta que noradrenalina.[93] [170] [171]

» O uso de dopamina em baixas doses para proteção renal não é recomendado.[93]

adjunto **dobutamina**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **dobutamina**: 0.5 a 1 micrograma/kg/minuto por via intravenosa inicialmente, seguido por 2-20 microgramas/kg/minuto

» A dobutamina é o inotrópico preferido para pacientes com baixo débito cardíaco e pressão de enchimento ventricular esquerdo adequada (ou administração de fluidos adequada) e pressão arterial média adequada.[93] [160]

adjunto **corticosteroides**

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **hidrocortisona**: 50 mg por via intravenosa a cada 6 horas

OU

» **hidrocortisona**: 50 mg por via intravenosa a cada 6 horas

-e-

» **fludrocortisona**: 0.05 mg por via oral uma vez ao dia

Agudo

» As diretrizes atuais recomendam que corticosteroides em baixas doses sejam administrados apenas em pacientes cuja PA seja pouco responsiva à ressuscitação fluídica e à terapia vasopressora.[93] [172] A fludrocortisona pode ou não ser adicionada à terapia de hidrocortisona. Entretanto, as evidências atuais a favor da administração de corticosteroides a pacientes com sepse ou choque séptico são contraditórias.[173] [174] [175] [176] [177] [178] [179] Um painel internacional concluiu que, embora as evidências não tenham sido decisivas, os corticosteroides podem reduzir a mortalidade (em aproximadamente 2%), mas podem aumentar o risco de fraqueza neuromuscular. Esse efeito foi observado na sepse, com e sem choque; no entanto, o maior benefício dos corticosteroides foi entre aqueles com choque séptico. O painel informou que tanto as abordagens de manejo com esteroides quanto não esteroides eram apropriadas e sugeriu que os valores e preferências do paciente podem guiar a decisão. Os pacientes que priorizariam o tempo de vida em vez da qualidade de vida provavelmente optariam pelo tratamento com corticosteroides; enquanto aqueles que valorizam mais a prevenção da deterioração funcional e a maximização da qualidade de vida do que evitar a morte, podem ser mais propensos a optar por não receber corticosteroides.[180]

»

■ **provável fonte da infecção: pneumonia, com fatores de risco para a presença de patógenos multirresistentes ou *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)**

mais

cobertura de amplo espectro para patógenos respiratórios que inclua microorganismos atípicos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

sem alergia à penicilina

» **cefotaxima:** 1-2 g por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» **amoxicilina/ácido clavulânico:** 1.2 g por via intravenosa a cada 8 horas

A dose consiste em 1 g de amoxicilina associado a 0.2 mg de ácido clavulânico.

--E--

» **azitromicina:** 500 mg por via intravenosa a cada 24 horas

-ou-

» **claritromicina:** 500 mg por via intravenosa a cada 12 horas

Agudo

Opções secundárias

alergia a penicilina

» **moxifloxacino**: 400 mg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

alergia a penicilina

» **levofloxacino**: 500 mg por via intravenosa a cada 12 horas

OU

alergia a penicilina

» **doxiciclina**: 100 mg por via intravenosa a cada 12 horas

» A monoterapia parece tão eficaz quanto a terapia combinada na pneumonia adquirida na comunidade, embora algumas unidades prefiram uma terapia combinada em pacientes com pneumonia grave que exige internação para cuidados intensivos.^[129]

» Em pacientes com suspeita de pneumonia, os fatores de risco para a presença de patógenos multirresistentes ou MRSA afetarão a escolha de agentes antimicrobianos e devem ser avaliados. Os fatores de risco incluem internação por >48 horas (inclusive residência em instituição asilar) ou uso de antibióticos sistêmicos nos 90 dias anteriores.

» Na escolha de terapêutica empírica, deve-se considerar a fonte de infecção suspeita ou o organismo causador, os padrões de resistência locais e o estado imunológico do paciente.^[50] Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível.

■ **provável fonte da infecção: pneumonia, com fatores de risco para a presença de patógenos multirresistentes**

mais

tratamento de amplo espectro para patógenos respiratórios, incluindo patógenos multirresistentes (MDRPs)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

sem alergia à penicilina

» **imipeném/cilastatina**: 1 g por via intravenosa a cada 8 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

Agudo

-ou-

» **piperacilina/tazobactam**: 4.5 g por via intravenosa a cada 8 horas
A dose consiste em 4 g de piperacilina associado a 0.5 g de tazobactam.

--E--

» **gentamicina**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

Opções secundárias

alergia a penicilina

» **tigeciclina**: 100 mg por via intravenosa inicialmente, seguidos por 50 mg a cada 12 horas

» Em pacientes nos quais se suspeita de pneumonia, os fatores de risco para a presença de MDRPs afetarão a escolha de agentes antimicrobianos e devem ser avaliados. Os fatores de risco incluem internação por >48 horas (inclusive residência em instituição asilar) ou uso de antibióticos sistêmicos nos 90 dias anteriores.

» Na escolha de terapêutica empírica, deve-se considerar a fonte de infecção suspeita ou o organismo causador, os padrões de resistência locais e o estado imunológico do paciente.^[50] Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível.

» A tigeciclina é uma alternativa para pacientes com alergia a penicilina; entretanto, a monoterapia com este medicamento deve ser usada com cautela, pois ele pode estar associado a um aumento do risco de mortalidade. Deve-se procurar orientações com especialistas antes de usar a tigeciclina.^[134]

adjunto

cobertura antibiótica para *Staphylococcus aureus* resistente à metilina (MRSA)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **vancomicina**: 1 g por via intravenosa a cada 12 horas

OU

» **linezolida**: 600 mg por via intravenosa a cada 12 horas

Agudo

■ provável foco da infecção:
infecção do trato urinário

adjunto

» Pacientes que apresentam especificamente pneumonia grave adquirida na comunidade, principalmente se houver história de hemoptise, e pacientes com hospitalização recente ou história de infecção de MRSA devem receber cobertura adicional para MRSA.^[132]

» Os níveis de vancomicina devem ser monitorados.

quinolona antipseudomonas

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **ciprofloxacino**: 400 mg por via intravenosa a cada 8-12 horas

» Pacientes com bronquiectasia, os que tomam corticosteroides sistêmicos ou que estão subnutridos estão sujeitos ao risco de infecção por *Pseudomonas aeruginosa* e devem ser tratados adicionalmente com uma quinolona antipseudomonas.^[190]

mais

tratamento de amplo espectro para coliformes Gram-negativos predominantes e *Pseudomonas*

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

sem alergia à penicilina

» **ampicilina**: 1-2 g por via intravenosa a cada 6 horas

-ou-

» **cefotaxima**: 1-2 g por via intravenosa a cada 8 horas

-ou-

» **amoxicilina/ácido clavulânico**: 1.2 g por via intravenosa a cada 8 horas

A dose consiste em 1 g de amoxicilina associado a 0.2 mg de ácido clavulânico.

--E--

» **gentamicina**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

Opções secundárias

alergia a penicilina

» **ciprofloxacino**: 500 mg por via intravenosa a cada 12 horas

» Se houver presença de estase urinária, a drenagem deverá ser realizada imediatamente.

Agudo

■ provável fonte da infecção: intra-abdominal

mais

» Na escolha de terapêutica empírica, deve-se considerar a fonte de infecção suspeita ou o organismo causador, os padrões de resistência locais e o estado imunológico do paciente.^[50] Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível.

tratamento de amplo espectro para organismos Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo anaeróbios

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

sem alergia à penicilina

» amoxicilina: 1 g por via intravenosa a cada 6 horas

-ou-

» cefotaxima: 1-2 g por via intravenosa a cada 8 horas

--E--

» metronidazol: 500 mg por via intravenosa a cada 8 horas

--E--

» gentamicina: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

OU

sem alergia à penicilina

» piperacilina/tazobactam: 4.5 g por via intravenosa a cada 8 horas

A dose consiste em 4 g de piperacilina associado a 0.5 g de tazobactam.

-e-

» gentamicina: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

Opções secundárias

alergia a penicilina

» tigeciclina: 100 mg por via intravenosa inicialmente, seguidos por 50 mg a cada 12 horas

-e-

» gentamicina: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

» O controle e a drenagem da fonte de infecção intra-abdominal devem ser realizados de forma imediata.

Agudo

» Na escolha de terapêutica empírica, deve-se considerar a fonte de infecção suspeita ou o organismo causador, os padrões de resistência locais e o estado imunológico do paciente.^[50] Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível.

adjunto

derivado imidazólico ou equinocandina

Tratamento recomendado para **ALGUNS** dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **fluconazol**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

OU

» **micafungina**: consulte um especialista para obter orientação quanto à dose

» Pacientes com perfuração recorrente do intestino grosso apresentam um aumento do risco de fungemia invasiva. Deve-se associar um derivado imidazólico, como fluconazol, ou uma equinocandina, como micafungina, ao tratamento antibacteriano. Espécies de *Candida* não albicans são cada vez mais resistentes aos derivados azólicos.^{[37] [38] [135]}

- **provável fonte da infecção: infecção de tecido mole ou articulação (não fasciite necrosante), sem suspeita de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)**

mais

tratamento de amplo espectro de Gram-positivos e Gram-negativos, incluindo anaeróbios

Tratamento recomendado para **TODOS** os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

sem alergia à penicilina

» **flucloxacilina**: 2 g por via intravenosa a cada 6 horas

-ou-

» **naftilina**: 1-2 g por via intravenosa a cada 4-6 horas

--E--

» **metronidazol**: 500 mg por via intravenosa a cada 8 horas

Opções secundárias

alergia a penicilina

» **clindamicina**: 300-600 mg por via intravenosa a cada 6 horas

OU

Agudo

■ **provável fonte da infecção: infecção de tecidos moles ou articulação (não fasciite necrosante), com suspeita de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)**

mais

alergia a penicilina

» **tigeciclina**: 100 mg por via intravenosa inicialmente, seguidos por 50 mg a cada 12 horas

-e-

» **metronidazol**: 500 mg por via intravenosa a cada 8 horas

» Na escolha de terapêutica empírica, deve-se considerar a fonte de infecção suspeita ou o organismo causador, os padrões de resistência locais e o estado imunológico do paciente.^[50] Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível. Deve-se considerar o metronidazol como terapia empírica se houver suspeita de infecção anaeróbia.

tratamento de amplo espectro que inclua *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **vancomicina**: 1 g por via intravenosa a cada 12 horas

OU

» **linezolida**: 600 mg por via intravenosa a cada 12 horas

» Na escolha de terapêutica empírica, deve-se considerar a fonte de infecção suspeita ou o organismo causador, os padrões de resistência locais e o estado imunológico do paciente.^[50] Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível.

» Nos casos de suspeita de infecções de tecidos moles ou de articulação associadas ao MRSA, vancomicina ou linezolida é usualmente adicionada à antibioticoterapia.

■ **provável fonte da infecção: suspeita de fasciite necrosante**

mais

tratamento de amplo espectro que inclua *Streptococci* do grupo A e organismos Gram-negativos

Agudo

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

sem alergia à penicilina

» **flucloxacilina**: 2 g por via intravenosa a cada 6 horas

-ou-

» **naftcilina**: 1-2 g por via intravenosa a cada 6 horas

--E--

» **clindamicina**: 300-600 mg por via intravenosa a cada 6 horas

Opções secundárias

alergia a penicilina

» **tigeciclina**: 100 mg por via intravenosa inicialmente, seguidos por 50 mg a cada 12 horas

-e-

» **clindamicina**: 300-600 mg por via intravenosa a cada 6 horas

» Se houver suspeita de fasciite necrosante, o controle e o desbridamento cirúrgico deverão ser realizados de forma imediata.

» Uma vez que os resultados das culturas e de sensibilidade são conhecidos, os antibióticos deverão ser ajustados adequadamente; 90% dos casos são polimicrobianos.

» Na escolha de terapêutica empírica, deve-se considerar a fonte de infecção suspeita ou o organismo causador, os padrões de resistência locais e o estado imunológico do paciente.^[50] Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível.

■ provável foco da infecção: sistema nervoso central (SNC)

mais

tratamento de amplo espectro que inclua *Neisseria meningitidis*, *Streptococcus pneumoniae* e outros agentes causadores Gram-positivos comuns

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

sem alergia à penicilina

» **ceftriaxona**: 2 g por via intravenosa a cada 12 horas

OU

Agudo

■ **provável fonte da infecção: sistema nervoso central (SNC)**

sem alergia à penicilina

» **cefotaxima**: 2 g por via intravenosa a cada 6 horas

Opções secundárias**alergia a penicilina**

» **vancomicina**: 1 g por via intravenosa a cada 12 horas

-e-

» **cloranfenicol**: 1 g por via intravenosa a cada 6 horas

» A meningite ou septicemia meningocócica suspeita deve ser tratada imediatamente empregando uma cefalosporina da terceira geração, como ceftriaxona ou cefotaxima. Para pacientes com alergia a penicilina, vancomicina com cloranfenicol é uma alternativa adequada. Alguns sugerem a inclusão de rifampicina ao esquema para auxiliar a penetração.

» Na escolha de terapêutica empírica, deve-se considerar a fonte de infecção suspeita ou o organismo causador, os padrões de resistência locais e o estado imunológico do paciente.^[50] Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível.

adjunto rifampicina

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **rifampicina**: 600 mg por via intravenosa a cada 24 horas

» Alguns especialistas sugerem a inclusão de rifampicina ao esquema de antibioticoterapia padrão para auxiliar a penetração.

adjunto cobertura antibiótica para Listeria

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias**sem alergia à penicilina**

» **ampicilina**: 2 g por via intravenosa a cada 6 horas

Opções secundárias**alergia a penicilina**

Agudo

» **eritromicina**: 1 g por via intravenosa a cada 6 horas

OU

alergia a penicilina

» **sulfametoxazol/trimetoprima**: 20 mg/kg/dia por via intravenosa administrados em doses fracionadas a cada 6 horas

A dose refere-se ao componente trimetoprima.

» Para pacientes com mais de 50 anos e história de alcoolismo ou outra doença debilitante ou com aumento do risco de infecção por *Listeria* (por exemplo, gestantes), as cefalosporinas em monoterapia não fornecem um tratamento adequado. Deve-se acrescentar ampicilina ao regime, desde que o paciente não seja alérgico a penicilina. Para os alérgicos a penicilina, pode-se substituí-la por eritromicina ou sulfametoxazol/trimetoprima.

adjunto

tratamento antiviral para vírus da herpes simples (HSV)

Tratamento recomendado para ALGUNS dos pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **aciclovir**: 5-10 mg/kg por via intravenosa a cada 8 horas

» Para pacientes com suspeita de encefalite por HSV (sintomas de confusão, convulsão ou com achados de líquido cefalorraquidiano consistentes com meningite viral), recomenda-se o tratamento empírico com aciclovir.

mais

tratamento de amplo espectro de Gram-positivos e Gram-negativos

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **imipeném/cilastatina**: 1 g por via intravenosa a cada 8 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

OU

» **meropeném**: 1 g por via intravenosa a cada 8 horas

OU

■ **seps e de fonte desconhecida ou em que a fonte não está clara, sem suspeita de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)**

Agudo

- **sepsis de fonte desconhecida ou em que a fonte não está clara, com suspeita de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)**

mais

» **piperacilina/tazobactam**: 4.5 g por via intravenosa a cada 8 horas
A dose consiste em 4 g de piperacilina associado a 0.5 g de tazobactam.

-e-

» **gentamicina**: 5 mg/kg por via intravenosa a cada 24 horas

» Deve-se empregar todos os esforços, incluindo exames de imagem, para tentar avaliar a causa da infecção. Um tratamento de amplo espectro urgente que inclua patógenos comuns deve ser administrado.

» Na escolha de terapêutica empírica, deve-se considerar a fonte de infecção suspeita ou o organismo causador, os padrões de resistência locais e o estado imunológico do paciente.^[50] Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida quando possível.

tratamento de amplo espectro que inclua *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA)

Tratamento recomendado para TODOS os pacientes do grupo de pacientes selecionado

Opções primárias

» **vancomicina**: 1 g por via intravenosa a cada 12 horas

-E-

» **imipeném/cilastatina**: 1 g por via intravenosa a cada 8 horas
A dose refere-se ao componente de imipeném.

-ou-

» **meropeném**: 1 g por via intravenosa a cada 8 horas

» Deve-se empregar todos os esforços, incluindo exames de imagem, para tentar avaliar a causa da infecção. Um tratamento de amplo espectro urgente que inclua patógenos comuns deve ser administrado.

» Na escolha da terapia empírica, a fonte de infecção suspeita ou o organismo causador, os padrões de resistência locais e o estado imunológico do paciente devem ser considerados.^[50] Os antibióticos listados são sugeridos apenas como orientação. A política local e nacional, que pode levar em conta o conhecimento do especialista sobre padrões de sensibilidade, deve ser consultada e seguida

Agudo

quando possível. A vancomicina é utilizada se houver suspeita de MRSA.

Recomendações

Monitoramento

O monitoramento padrão dos sinais vitais, oximetria de pulso, eletrocardiograma (ECG), exames laboratoriais regulares e débito urinário por cateterismo são realizados rotineiramente. Em todos os pacientes que recebem vasopressores, deve-se inserir um cateter arterial o mais rápido possível para auxiliar no monitoramento mais preciso da pressão arterial.[93]

Os pacientes com evidência de disfunção circulatória ou choque devem ser tratados em uma área de cuidados intensivos. Serão necessários cateteres venosos centrais para garantir o fornecimento confiável de medicamento vasoativo. Os princípios de terapia precoce guiada por objetivos[55] permanecem relevantes no cuidado contínuo de pacientes com choque.

A pressão venosa central (PVC) pode ser usada em combinação com a avaliação clínica e outras modalidades de monitoramento para guiar a ressuscitação contínua com fluidos. Outras técnicas de monitoramento incluem o uso da variabilidade de volume sistólico (um índice de alteração do volume sistólico a cada contração), tempo de ejeção cardíaca (frequência cardíaca corrigida) e alterações no diâmetro da veia cava inferior (VCI) durante a respiração (visualizadas usando ultrassonografia à beira do leito).[161] [162] A ventilação mecânica pode alterar as pressões de enchimento cardíaco e afetar a medição. Os valores da PVC devem ser corrigidos com um aumento dos níveis de pressão expiratória final positiva ou parâmetros hemodinâmicos.[55] [204] No paciente com ventilação espontânea, uma VCI em colapso ou colapsada sugere que há uma melhora do débito cardíaco com a ressuscitação fluidica adicional. No paciente ventilado mecanicamente, quando o aumento do tamanho da VCI é >18% (ou visível a olho nu) com ventilação por pressão positiva, a responsividade hídrica é esperada. Uma revisão sistemática demonstrou que a elevação passiva das pernas é um preditor preciso da responsividade hídrica em pacientes ventilados, independentemente do modo ou da técnica do ventilador, e com variáveis de fluxo (por exemplo, débito cardíaco) apresentando maior precisão em comparação à pressão de pulso.[163]

Os cateteres venosos centrais também podem ser usados para obter uma amostra da saturação de oxigênio venoso ($ScvO_2$), que fornece uma indicação global do equilíbrio entre a demanda e o fornecimento de oxigênio aos tecidos. Se o $ScvO_2$ for baixo (<70%), provavelmente o fornecimento de oxigênio é inadequado e deve-se avaliar a necessidade de transfusão sanguínea (para aumentar a capacidade de transporte de oxigênio) ou de inotrópicos (para aumentar o débito cardíaco). Contudo, o uso de saturações venosas de oxigênio para orientar a ressuscitação no choque séptico precoce não é apoiada pelas evidências atuais.[205] Outras medidas para a adequação do fornecimento de oxigênio estão sendo cada vez mais usadas, como a taxa de clearance de lactato ao longo das primeiras 6 horas. O clearance de lactato mostrou uma boa correlação com a sobrevivência.[85]

O uso de cateteres na artéria pulmonar pode ser uma vantagem para determinados pacientes com suspeita de comprometimento cardíaco ou apresentações complicadas. Ele não é considerado essencial para monitorização de rotina de primeira linha e seu uso na prática clínica tem sido amplamente substituído por modalidades menos invasivas de monitoramento de débito cardíaco, como Doppler esofágico, análise do contorno do pulso arterial e técnicas de termodiluição/diluição do indicador.

Complicações

Complicações	Período de execução	Probabilidade
disfunção renal	curto prazo	alta
<p>A oligúria transitória é comum e está relacionada à hipotensão. Raramente, ocorre anúria.[198] A lesão renal aguda é relativamente comum, mas raramente está associada à alteração histológica ou a qualquer necessidade de terapia renal substitutiva de longo prazo.</p> <p>A correção da depleção de volume e da hipotensão geralmente reverte a oligúria.[198]</p>		
hipotensão	curto prazo	alta
<p>A depleção de volume é causada pela ingestão oral reduzida, aumento da capacitância venosa, perda de fluidos devido à pirexia, extravasamento capilar causando edema, taquipneia, diarreia e possivelmente sangramento. A hipotensão persistente muitas vezes se dá pela combinação de resistência vascular sistêmica baixa, hipovolemia e redução do débito cardíaco de insuficiência miocárdica, pressão expiratória final positiva excessiva ou acidose.</p> <p>A ressuscitação fluidica é administrada com coloides ou cristaloides, e o monitoramento precoce da pressão venosa central é indicado se não for obtida uma resposta rápida. Os vasopressores podem ser iniciados para hipotensão persistente ou inotrópicos para insuficiência miocárdica. Deve-se ter cuidado para evitar a taquiarritmia.</p>		
síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)	curto prazo	média
<p>A insuficiência respiratória muitas vezes evolui rapidamente e é indicada por uma frequência respiratória >30/minuto, muito embora os níveis de oxigênio arterial sejam normais.</p> <p>A SDRA pode se remitir completamente ou progredir para alveolite fibrosante com hipoxemia persistente.[197]</p> <p>A intubação e ventilação reduzem a demanda de oxigênio dos músculos respiratórios e o risco de aspiração e anóxia cerebral.[198] Deve-se usar a ventilação pulmonar protetora (baixos volumes de ventilação pulmonar).[27] Os volumes de ventilação pulmonar devem ser reduzidos ao longo de 1 a 2 horas para um alvo de 6 mL/kg de peso corporal predito. A pressão expiratória final positiva mínima é recomendada para evitar o colapso pulmonar no final da expiração.[93]</p>		
disfunção e insuficiência miocárdica	curto prazo	média
<p>A disfunção miocárdica com dilatação biventricular é uma complicação reconhecida de sepse, mas geralmente é transitória e dificilmente é grave. A morte por insuficiência miocárdica é rara.[160] Acredita-se que fatores depressores do miocárdio circulatórios sejam os responsáveis.</p> <p>Depois de atingir as pressões de enchimento adequadas, deve-se considerar agentes inotrópicos para manter um índice cardíaco, uma pressão arterial média, uma saturação venosa mista de oxigênio e débito urinário adequados.</p> <p>Os médicos devem definir metas específicas e os valores-limite desejados da terapia inotrópica em pacientes com sepse e a ajustar a terapia para esses valores-limite, que devem ser redefinidos em intervalos frequentes conforme muda o estado clínico do paciente.[160]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
insuficiência de múltiplos sistemas de órgãos	curto prazo	média
<p>A resposta inflamatória na sepse causa lesão disseminada dos tecidos. A insuficiência múltipla de órgãos pode ser parcialmente causada por apoptose das células imunológicas, epiteliais e endoteliais e uma mudança para um fenótipo anti-inflamatório, composto pela perfusão de órgãos comprometida devido a hipotensão, estados de baixo débito cardíaco, microtrombose circulatória, uma microcirculação irregular e edema no tecido.[27]</p> <p>A insuficiência de cada órgão adicional aumenta o risco médio de morte em 15% a 20%. A disfunção pulmonar tende a ocorrer no início e persiste. A disfunção grave do sistema nervoso central ou da função hepática muitas vezes ocorre em questão de horas ou dias depois do estabelecimento da sepse e persiste por períodos variáveis de tempo. A maioria das insuficiências de órgãos se remite em um mês nos pacientes sobreviventes.[198]</p> <p>O tratamento da insuficiência de múltiplos órgãos na sepse é principalmente de suporte. Ele inclui antibioticoterapia efetiva, terapia guiada por objetivos (para reverter hipotensão, anemia, coagulopatia, sangramento e choque) e cuidados de suporte de unidade de terapia intensiva padrão. Isso pode incluir diálise, suporte ventilatório e sedação.</p>		
encefalopatia hepática	curto prazo	baixa
<p>A disfunção hepática pode provocar encefalopatia hepática, especialmente naqueles com doença hepática crônica estabelecida.[194] Acredita-se que a encefalopatia hepática resulta principalmente da amônia que entra no cérebro por causa da absorção no intestino ignorando o clearance hepático efetivo. Isso causa edema cerebral intracelular e anormalidades eletrolíticas.[195]</p> <p>A base da terapia inclui laxantes para esvaziar o intestino, prevenção do sangramento gastrointestinal e não utilização de medicamentos sedativos, que suprimem ainda mais a consciência. Não se recomenda uma dieta pobre em proteínas, pois esses pacientes costumam apresentar desnutrição com perda de massa muscular, o que é um importante indicador prognóstico negativo para a encefalopatia hepática e a cirrose. As necessidades proteicas desses pacientes também são relativamente mais altas que as dos pacientes saudáveis. A ingestão de proteínas deve ser de 1.2 a 1.5 g/kg/dia.[196]</p>		
coagulação intravascular disseminada (CIVD)	curto prazo	baixa
<p>Ocorre na sepse quando os leucócitos e células endoteliais são ativadas ou lesionadas por substâncias tóxicas liberadas durante a infecção ou choque. As células lesionadas geram o fator tecidual na superfície celular, ativando a cascata de coagulação. Na CIVD aguda, uma produção explosiva de trombina causa a depleção de plaquetas e fatores coagulantes. Isso ativa o sistema fibrinolítico.</p> <p>A CIVD causa sangramento nos tecidos subcutâneos, na pele e nas membranas mucosas, além da oclusão de vasos sanguíneos causada pela fibrina na microcirculação.</p> <p>O tratamento da doença subjacente é a base de manejo de CIVD aguda ou crônica, com hemoderivados para controlar o sangramento.[199]</p>		

Complicações	Período de execução	Probabilidade
sequelas neurológicas	longo prazo	média
<p>A incidência e gravidade das complicações da sepse dependem do patógeno, da duração da doença, idade e presença de comorbidades.</p> <p>Os deficits neurológicos focais e a perda auditiva ocorrem em até 30% dos pacientes com meningite bacteriana. A mortalidade e a morbidade são mais altas para a meningite pneumocócica que para a meningocócica.</p> <p>A polineuropatia ocorre em 70% dos pacientes com sepse e insuficiência de múltiplos órgãos. O uso de agentes bloqueadores neuromusculares pode aumentar a gravidade da polineuropatia.[200] [201]</p>		
morte	variável	alta
<p>A causa exata de morte na sepse é multifatorial, exibindo uma grande variabilidade individual.[194] A morte por choque séptico geralmente ocorre devido à insuficiência de múltiplos órgãos, falta de resposta aos tratamentos ou infecção secundária.[50]</p> <p>Preditores de óbito incluem uso de vasopressores, desenvolvimento de SDRA, falha na melhora com a terapia de cuidados intensivos e gravidade da doença subjacente.[202]</p> <p>Os pacientes com sepse apresentam um maior risco de mortalidade por pelo menos 1 ano após o episódio séptico.[203]</p> <p>A administração da antibioticoterapia eficaz precoce e prova volêmica são medidas cruciais para reduzir a mortalidade.[55]</p>		

Prognóstico

O prognóstico de pacientes com sepse e choque séptico é, no mínimo, reservado. A taxa de mortalidade em decorrência de sepse estimada em vários estudos está entre 28% e 50%.[191] [192] Mais recentemente, o estudo SOAP na Europa observou uma mortalidade hospitalar geral de 36%.[30] e a Surviving Sepsis Campaign registrou, ao final de um projeto de melhora, uma mortalidade de 31%.[35]

Tem-se verificado que as mortalidades específicas em unidades de terapia intensiva (UTIs) atingem 27% a 32% dos pacientes com sepse e 50% a 70% dos pacientes com choque séptico, em comparação a 14% de pacientes em UTIs sem sepse.[27] [127]

O comprometimento de múltiplos órgãos é comum na sepse avançada com morbidade residual variável.[27] [193]

Diretrizes de diagnóstico

Europa

Sepsis: recognition, diagnosis and early management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Sepsis: a clinical toolkit for emergency departments

Publicado por: College of Emergency Medicine

Última publicação em:
2014

América Latina

Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock: management of the infectious agent - diagnosis

Publicado por: Brazilian Medical Association

Última publicação em:
2010

Asia

The Japanese clinical practice guideline for management of sepsis and septic shock, 2016

Publicado por: Japanese Society of Intensive Care Medicine; Japanese Association for Acute Medicine

Última publicação em:
2018

Oceania

Sepsis toolkit

Publicado por: Clinical Excellence Commission

Última publicação em:
2014

Diretrizes de tratamento

Europa

Sepsis: recognition, diagnosis and early management

Publicado por: National Institute for Health and Care Excellence

Última publicação em:
2017

Sepsis: a clinical toolkit for emergency departments

Publicado por: College of Emergency Medicine

Última publicação em:
2014

Europa

British consensus guidelines on intravenous fluid therapy for adult surgical patients

Publicado por: British Association for Parenteral and Enteral Nutrition; Association for Clinical Biochemistry; Association of Surgeons of Great Britain and Ireland; Society of Academic and Research Surgery; Renal Association; Intensive Care Society

Última publicação em:
2011

Haemodynamic management of severe sepsis: recommendations of the French Intensive Care Societies (SFAR/SRLF) Consensus Conference, 13 October 2005, Paris, France

Publicado por: French Intensive Care Societies

Última publicação em:
2006

Internacional

Surviving sepsis campaign guidelines for management of sepsis and septic shock - 2016

Publicado por: International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee

Última publicação em:
2016

América do Norte

Standards of medical care in diabetes - 2018

Publicado por: American Diabetes Association

Última publicação em:
2018

Management of patients with infections caused by methicillin-resistant *Staphylococcus aureus*

Publicado por: Infectious Diseases Society of America

Última publicação em:
2011

Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines

Publicado por: Emergency Department Sepsis Education Program and Strategies to Improve Survival (ED-SEPSIS) Working Group

Última publicação em:
2006

Asia

The Japanese clinical practice guideline for management of sepsis and septic shock, 2016

Publicado por: Japanese Society of Intensive Care Medicine; Japanese Association for Acute Medicine

Última publicação em:
2018

Recursos online

1. [UK Sepsis Trust: clinical resources](#) (*external link*)
2. [Surviving Sepsis Campaign: evaluation for severe sepsis screening tool](#) (*external link*)
3. [BMJ Rapid Recommendations: corticosteroid therapy for sepsis - a clinical practice guideline](#) (*external link*)
4. [MAGICapp: recommendations, evidence summaries and consultation decision aids](#) (*external link*)

Artigos principais

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. September 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
- Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. Am J Respir Crit Care Med. 2017 Apr 1;195(7):906-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)

Referências

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA. 2016 Feb 23;315(8):801-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
2. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250-6. [Resumo](#)
3. National Institute for Health and Care Excellence. Sepsis: recognition, diagnosis and early management. September 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
4. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK, et al. Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. Am J Respir Crit Care Med. 2016 Feb 1;193(3):259-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
5. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003 Apr 17;348(16):1546-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)
6. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. Crit Care Med. 2001 Jul;29(suppl 7):S109-16. [Resumo](#)
7. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis Study. Intensive Care Med. 2007 Mar;33(3):435-43. [Resumo](#)
8. Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, et al. Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. Crit Care. 2008;12(6):R158. [Texto completo](#) [Resumo](#)
9. Davies A, Green C, Hutton J. 581 Severe sepsis: a European estimate of the burden of disease in ICU [oral presentation abstract from 14th Annual Congress of the European Society of Intensive

- Care Medicine, Geneva, Switzerland, 30 September-3 October 2001]. Intensive Care Medicine. 2001;27(suppl 2):S284.
10. Laupland KB, Gregson DB, Zygun DA, et al. Severe bloodstream infections: a population-based assessment. Crit Care Med. 2004 Apr;32(4):992-7. [Resumo](#)
11. Health and Social Care Information Centre. Sepsis annual data inpatient measures. 2015 [internet publication].
12. McPherson D, Griffiths C, Williams M, et al. Sepsis-associated mortality in England: an analysis of multiple cause of death data from 2001 to 2010. BMJ Open. 2013 Aug 2;3(8). [Texto completo](#) [Resumo](#)
13. York Health Economics Consortium. The cost of sepsis care in the UK: final report. February 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
14. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. Crit Care Med. 2006 Jan;34(1):15-21. [Resumo](#)
15. Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, et al. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. Am J Respir Crit Care Med. 2003 Jul 15;168(2):165-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
16. Pronovost P, Needham D, Berenholtz S, et al. An intervention to decrease catheter-related bloodstream infections in the ICU. N Engl J Med. 2006 Dec 28;355(26):2725-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
17. Arduino MJ, Tokars JI. Why is an infection control program needed in the hemodialysis setting? Nephrol News Issues. 2005 Jun;19(7):44;46-9. [Resumo](#)
18. Berenholtz SM, Milanovich S, Faircloth A, et al. Improving care for the ventilated patient. Jt Comm J Qual Saf. 2004 Apr;30(4):195-204. [Resumo](#)
19. Boyce JM, Pittet D; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee; HICPAC/SHEA/APIC/IDSA Hand Hygiene Task Force. Guideline for hand hygiene in health-care settings. MMWR Recomm Rep. 2002 Oct 25;51(RR-16):1-45;quiz CE1-4. [Texto completo](#) [Resumo](#)
20. Llop J, Badia MB, Comas D, et al. Colonization and bacteremia risk factors in parenteral nutrition catheterization. Clin Nutr. 2001 Dec;20(6):527-34. [Resumo](#)
21. Danai PA, Sinha S, Moss M, et al. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. Crit Care Med. 2007 Feb;35(2):410-5. [Resumo](#)
22. Raymond NJ, Blackmore TK, Humble MW, et al. Bloodstream infections in a secondary and tertiary care hospital setting. Intern Med J. 2006 Dec;36(12):765-72. [Resumo](#)
23. Gea-Banacloche JC, Opal SM, Jorgensen J, et al. Sepsis associated with immunosuppressive medications: an evidence based review. Crit Care Med. 2004 Nov;32(suppl 11):S578-90. [Resumo](#)

24. Cohen J, Brun-Buisson C, Torres A, et al. Diagnosis of infection in sepsis: an evidenced based review. Crit Care Med. 2004 Nov;32(11 Suppl):S466-94. [Resumo](#)
25. National Confidential Enquiry into Patient Outcome and Death. Just say sepsis! A review of the process of care received by patients with sepsis. November 2015 [internet publication].
26. Pfaller MA, Messer SA, Hollis RJ, et al. Variation in susceptibility of bloodstream isolates of *Candida glabrata* to fluconazole according to patient age and geographic location in the United States in 2001 to 2007. J Clin Microbiol. 2009 Oct;47(10):3185-90. [Texto completo](#) [Resumo](#)
27. Russell JA. Management of sepsis. N Engl J Med. 2006 Oct 19;355(16):1699-713. [Resumo](#)
28. Shapiro NI, Wolfe RE, Moore RB, et al. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score: a prospectively derived and validated clinical prediction rule. Crit Care Med. 2003 Mar;31(3):670-5. [Resumo](#)
29. Danai PA, Moss M, Mannino DM, et al. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. Chest. 2006 Jun;129(6):1432-40. [Resumo](#)
30. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. Crit Care Med. 2006 Feb;34(2):344-53. [Resumo](#)
31. Goldman DA, Huskins WC. Control of nosocomial antimicrobial-resistant bacteria: a strategic priority for hospitals worldwide. Clin Infect Dis. 1997 Jan;24(suppl 1):S139-45. [Resumo](#)
32. Pitout JD, Laupland KB. Extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae: an emerging public-health concern. Lancet Infect Dis. 2008 Mar;8(3):159-66. [Resumo](#)
33. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial sepsis in pregnancy - Green-top Guideline No. 64a. April 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
34. Royal College of Obstetricians and Gynaecologists. Bacterial sepsis following pregnancy - Green-top Guideline No. 64b. April 2012 [internet publication]. [Texto completo](#)
35. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Crit Care Med. 2010 Feb;38(2):367-74. [Resumo](#)
36. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, et al. The prevalence of nosocomial infection in intensive care units in Europe: results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study. JAMA. 1995 Aug 23-30;274(8):639-44. [Resumo](#)
37. Solomkin JS, Mazuski J. Intra-abdominal sepsis: newer interventional and antimicrobial therapies. Infect Dis Clin North Am. 2009 Sep;23(3):593-608. [Resumo](#)
38. Montravers P, Dupont H, Gauzit R, et al. *Candida* as a risk factor for mortality in peritonitis. Crit Care Med. 2006 Mar;34(3):646-52. [Resumo](#)

39. Donelli G. Vascular catheter-related infection and sepsis. *Surg Infect (Larchmt)*. 2006;7(suppl 2):S25-7. [Resumo](#)
40. Wenzel RP. Treating sepsis. *N Engl J Med*. 2002 Sep 26;347(13):966-7. [Resumo](#)
41. Tsujimoto H, Ono S, Efron PA, et al. Role of Toll-like receptors in the development of sepsis. *Shock*. 2008 Mar;29(3):315-21. [Resumo](#)
42. Hopkins P, Cohen J. Toll-like receptors: the key to the stable door? *Crit Care*. 2002 Apr;6(2):99-101. [Texto completo](#) [Resumo](#)
43. Kumpf O, Giamarellos-Bourboulis EJ, Koch A, et al. Influence of genetic variations in TLR4 and TIRAP/Mal on the course of sepsis and pneumonia and cytokine release: an observational study in three cohorts. *Crit Care*. 2010;14(3):R103. [Texto completo](#) [Resumo](#)
44. Daniels R, Nutbeam T (eds). *The ABC of sepsis*. Chichester, West Sussex: Wiley-Blackwell; 2010.
45. Hauser B, Bracht H, Matejovic M, et al. Nitric oxide synthase inhibition in sepsis? Lessons learned from large-animal studies. *Anesth Analg*. 2005 Aug;101(2):488-98. [Resumo](#)
46. Remick DG. Pathophysiology of sepsis. *Am J Pathol*. 2007 May;170(5):1435-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
47. Faust SN, Heyderman RS, Levin M. Coagulation in severe sepsis: a central role for thrombomodulin and active protein C. *Crit Care Med*. 2001 Jul;29(suppl 7):S62-7;discussion S67-8. [Resumo](#)
48. Fourrier F, Chopin C, Goudemand J, et al. Septic shock, multiple organ failure, and disseminated intravascular coagulation: compared patterns of antithrombin III, protein C, and protein S deficiencies. *Chest*. 1992 Mar;101(3):816-23. [Texto completo](#) [Resumo](#)
49. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9(suppl 4):S13-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
50. Balk RA. Severe sepsis and septic shock: definitions, epidemiology, and clinical manifestations. *Crit Care Clin*. 2000 Apr;16(2):179-92. [Resumo](#)
51. Abraham E, Singer M. Mechanisms of sepsis-induced organ dysfunction. *Crit Care Med*. 2007 Oct;35(10):2408-16. [Resumo](#)
52. Waljee AK, Rogers MA, Lin P, et al. Short term use of oral corticosteroids and related harms among adults in the United States: population based cohort study. *BMJ*. 2017 Apr 12;357:j1415. [Texto completo](#) [Resumo](#)
53. Vogel TR, Dombrovskiy VY, Carson JL, et al. Postoperative sepsis in the United States. *Ann Surg*. 2010 Dec;252(6):1065-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
54. Acosta CD, Kurinczuk JJ, Lucas DN, et al. Severe maternal sepsis in the UK, 2011-2012: a national case-control study. *PLoS Med*. 2014;11:e1001672. [Texto completo](#) [Resumo](#)

55. 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 Nov 8;345(19):1368-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
56. Gao F, Melody T, Daniels R, et al. The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care*. 2005;9(6):R764-70. [Texto completo](#) [Resumo](#)
57. Jones AE, Focht A, Horton JM, et al. Prospective external validation of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest*. 2007 Aug;132(2):425-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
58. Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, et al. One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. *Crit Care*. 2009;13(5):R167. [Texto completo](#) [Resumo](#)
59. Daniels R, Nutbeam I, McNamara G, et al. The sepsis six and the severe sepsis resuscitation bundle: a prospective observational cohort study. *Emerg Med J*. 2011 Jun;28(6):507-12. [Resumo](#)
60. Sundén-Cullberg J, Rylance R, Svefors J, et al. Fever in the emergency department predicts survival of patients with severe sepsis and septic shock admitted to the ICU. *Crit Care Med*. 2017 Apr;45(4):591-9. [Resumo](#)
61. Nasa P, Juneja D, Singh O. Severe sepsis and septic shock in the elderly: an overview. *World J Crit Care Med*. 2012 Feb 4;1(1):23-30. [Texto completo](#) [Resumo](#)
62. Castle SC, Norman DC, Yeh M, et al. Fever response in elderly nursing home residents: are the older truly colder? *J Am Geriatr Soc*. 1991 Sep;39(9):853-7. [Resumo](#)
63. Esper AM, Moss M, Lewis CA, et al. The role of infection and comorbidity: factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med*. 2006 Oct;34(10):2576-82. [Texto completo](#) [Resumo](#)
64. Churpek MM, Snyder A, Han X, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017 Apr 1;195(7):906-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
65. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, et al. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation*. 2013 Apr;84(4):465-70. [Resumo](#)
66. Goulden R, Hoyle MC, Monis J, et al. qSOFA, SIRS and NEWS for predicting inhospital mortality and ICU admission in emergency admissions treated as sepsis. *Emerg Med J*. 2018 Jun;35(6):345-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
67. Keep JW, Messmer AS, Sladden R, et al. National early warning score at emergency department triage may allow earlier identification of patients with severe sepsis and septic shock: a retrospective observational study. *Emerg Med J*. 2016 Jan;33(1):37-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)

68. Corfield AR, Lees F, Zealley I, et al; Scottish Trauma Audit Group Sepsis Steering Group. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. *Emerg Med J*. 2014 Jun;31(6):482-7. [Texto completo](#) [Resumo](#)
69. Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. December 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
70. NHS England. Sepsis guidance implementation advice for adults. September 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
71. American College of Emergency Physicians (ACEP) Expert Panel on Sepsis. DART: an evidence-driven tool to guide the early recognition and treatment of sepsis and septic shock. 2016 [internet publication]. [Texto completo](#)
72. Weinstein MP, Reller RB, Murphy JR, et al. The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults. I. Laboratory and epidemiologic observations. *Rev Infect Dis*. 1983 Jan-Feb;5(1):35-53. [Resumo](#)
73. Diamant D, Salomão R, Rigatto O, et al. Guidelines for the treatment of severe sepsis and septic shock: management of the infectious agent - diagnosis. December 2010 [internet publication]. [Texto completo](#)
74. Lavi R, Yarnitsky D, Rowe JM, et al. Standard vs atraumatic Whitacre needle for diagnostic lumbar puncture: a randomized trial. *Neurology*. 2006 Oct 24;67(8):1492-4. [Resumo](#)
75. Arendt K, Demaerschalk BM, Wingerchuk DM, Camann W. Atraumatic lumbar puncture needles: after all these years, are we still missing the point? *Neurologist*. 2009 Jan;15(1):17-20. [Resumo](#)
76. Nath S, Koziarz A, Badhiwala JH, et al. Atraumatic versus conventional lumbar puncture needles: a systematic review and meta-analysis. *Lancet*. 2018 Mar 24;391(10126):1197-1204. [Resumo](#)
77. Rochwerg B, Almenawer SA, Siemieniuk RAC, et al. Atraumatic (pencil-point) versus conventional needles for lumbar puncture: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018 May 22;361:k1920. [Texto completo](#) [Resumo](#)
78. Ahmed SV, Jayawarna C, Jude E. Post lumbar puncture headache: diagnosis and management. *Postgrad Med J*. 2006 Nov;82(973):713-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
79. Arevalo-Rodriguez I, Ciapponi A, Roqué i Figuls M, et al. Posture and fluids for preventing post-dural puncture headache. *Cochrane Database Syst Rev*. 2016 Mar 7;(3):CD009199. [Texto completo](#) [Resumo](#)
80. Jimenez MF, Marshall JC. Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med*. 2001;27(suppl 1):S49-62. [Resumo](#)
81. Trzeciak S, Chansky ME, Dellinger PR, et al. Operationalizing the use of serum lactate measurement for identifying high risk of death in a clinical practice algorithm for suspected severe sepsis. *Acad Emerg Med*. 2006;13:150-1.

82. Schuetz P, Birkhahn R, Sherwin R, et al. Serial procalcitonin predicts mortality in severe sepsis patients: results from the Multicenter Procalcitonin MONitoring SEpsis (MOSES) Study. Crit Care Med. 2017 May;45(5):781-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)
83. Kip MM, Kusters R, Ijzerman MJ, et al. A PCT algorithm for discontinuation of antibiotic therapy is a cost-effective way to reduce antibiotic exposure in adult intensive care patients with sepsis. J Med Econ. 2015;18(11):944-53. [Resumo](#)
84. Merx MW, Weber C. Sepsis and the heart. Circulation. 2007 Aug 14;116(7):793-802. [Texto completo](#) [Resumo](#)
85. 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 Aug;32(8):1637-42. [Resumo](#)
86. 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. JAMA. 2010 Feb 24;303(8):739-46. [Texto completo](#) [Resumo](#)
87. Billeter A, Turina M, Seifert B, et al. Early serum procalcitonin, interleukin-6, and 24-hour lactate clearance: useful indicators of septic infections in severely traumatized patients. World J Surg. 2009 Mar;33(3):558-66. [Resumo](#)
88. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM, et al. Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis: a randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med. 2014 Nov 15;190(10):1102-10. [Texto completo](#) [Resumo](#)
89. Andriolo BN, Andriolo RB, Salomão R, et al. Effectiveness and safety of procalcitonin evaluation for reducing mortality in adults with sepsis, severe sepsis or septic shock. Cochrane Database Syst Rev. 2017;(1):CD010959. [Texto completo](#) [Resumo](#)
90. Lam SW, Bauer SR, Fowler R, et al. Systematic review and meta-analysis of procalcitonin-guidance versus usual care for antimicrobial management in critically ill patients: focus on subgroups based on antibiotic initiation, cessation, or mixed strategies. Crit Care Med. 2018 May;46(5):684-90. [Resumo](#)
91. Phua J, Koay ES, Lee KH. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. Shock. 2008 Mar;29(3):328-33. [Resumo](#)
92. Schuetz P, Chiappa V, Briel M, et al. Procalcitonin algorithms for antibiotic therapy decisions: a systematic review of randomized controlled trials and recommendations for clinical algorithms. Arch Intern Med. 2011 Aug 8;171(15):1322-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
93. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. Intensive Care Med. 2017 Mar;43(3):304-77. [Texto completo](#) [Resumo](#)
94. Rady MY, Smithline HA, Blake H, et al. Comparison of the shock index and conventional vital signs to identify acute, critical illness in the emergency department. Ann Emerg Med. 1994 Oct;24(4):685-90. [Resumo](#)

95. Napoli AM, Machan JT, Corl K, et al. The use of impedance cardiography in predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock. *Acad Emerg Med*. 2010 Apr;17(4):452-5. [Texto completo](#) [Resumo](#)
96. US Food & Drug Administration. FDA allows marketing of test to identify organisms that cause bloodstream infections and provide antibiotic sensitivity results. February 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
97. Freire AX, Bridges L, Umpierrez GE, et al. Admission hyperglycemia and other risk factors as predictors of hospital mortality in a medical ICU population. *Chest*. 2005 Nov;128(5):3109-16. [Resumo](#)
98. Howell G, Tisherman SA. Management of sepsis. *Surg Clin North Am*. 2006 Dec;86(6):1523-39. [Resumo](#)
99. Schuetz P, Wirz Y, Sager R, et al. Effect of procalcitonin-guided antibiotic treatment on mortality in acute respiratory infections: a patient level meta-analysis. *Lancet Infect Dis*. 2018 Jan;18(1):95-107. [Texto completo](#) [Resumo](#)
100. Simon HB. Hyperthermia. *N Engl J Med*. 1993 Aug 12;329(7):483-7. [Resumo](#)
101. Brandom BW. Genetics of malignant hyperthermia. *Anesthesiol Clin North America*. 2005 Dec;23(4):615-9;viii. [Resumo](#)
102. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985 Oct;13(10):818-29. [Resumo](#)
103. Knaus WA, Wagner DP, Draper EA, et al. The APACHE III prognostic system. Risk prediction of hospital mortality for critically ill hospitalized adults. *Chest*. 1991 Dec;100(6):1619-36. [Resumo](#)
104. Rivers EP, Nguyen, HB, Amponsah D. Sepsis: a landscape from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2003 Mar;31(3):968-9. [Resumo](#)
105. Macdonald SP, Arendts G, Fatovich DM, et al. Comparison of PIRO, SOFA, and MEDS scores for predicting mortality in emergency department patients with severe sepsis and septic shock. *Acad Emerg Med*. 2014 Nov;21(11):1257-63. [Texto completo](#) [Resumo](#)
106. Albright CM, Ali TN, Lopes V, et al. The sepsis in obstetrics score: a model to identify risk of morbidity from sepsis in pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 2014 Jul;211(1):39;e1-8. [Resumo](#)
107. Vasquez DN, Das Neves AV, Vidal L, et al. Characteristics, outcomes, and predictability of critically ill obstetric patients: a multicenter prospective cohort study. *Crit Care Med*. 2015 Sep;43(9):1887-97. [Resumo](#)
108. Warhurst G, Dunn G, Chadwick P, et al. Rapid detection of health-care-associated bloodstream infection in critical care using multipathogen real-time polymerase chain reaction technology: a diagnostic accuracy study and systematic review. *Health Technol Assess*. 2015 May;19(35):1-142. [Texto completo](#) [Resumo](#)

109. Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med.* 2015 Sep;41(9):1620-8. [Resumo](#)
110. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, et al. Surviving Sepsis Campaign: association between performance metrics and outcomes in a 7.5-year study. *Intensive Care Med.* 2014 Nov;40(11):1623-33. [Texto completo](#) [Resumo](#)
111. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med.* 2017 Jun 8;376(23):2235-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
112. Gerlach H, Keh D. Sepsis in 2003: are we still in the middle of nowhere? *Curr Opin Anaesthesiol.* 2004 Apr;17(2):97-106. [Resumo](#)
113. Trzeciak S, Dellinger RP. Other supportive therapies in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004 Nov;32(suppl 11):S571-7. [Resumo](#)
114. Jones AE, Focht A, Horton JM, et al. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest.* 2007 Aug;132(2):425-32. [Texto completo](#) [Resumo](#)
115. ProCESS Investigators; Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014 May 1;370(18):1683-93. [Texto completo](#) [Resumo](#)
116. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group; Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014 Oct 16;371(16):1496-506. [Texto completo](#) [Resumo](#)
117. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015 Apr 2;372(14):1301-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
118. Andrews B, Muchemwa L, Kelly P, et al. Simplified severe sepsis protocol: a randomized controlled trial of modified early goal-directed therapy in Zambia. *Crit Care Med.* 2014 Nov;42(11):2315-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
119. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMiSe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess.* 2015 Nov;19(97):i-xxv;1-150. [Texto completo](#) [Resumo](#)
120. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, et al. Protocolised Management In Sepsis (ProMiSe): a multicentre randomised controlled trial of the clinical effectiveness and cost-effectiveness of early, goal-directed, protocolised resuscitation for emerging septic shock. *Health Technol Assess.* 2015 Nov;19(97):i-xxv;1-150. [Texto completo](#) [Resumo](#)
121. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest.* 2009 Nov;136(5):1237-48. [Resumo](#)

122. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. Duration of hypotension prior to initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1589-96. [Resumo](#)
123. Gaieski DF, Mikkelsen ME, Band RA, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. Crit Care Med. 2010 Apr;38(4):1045-53. [Resumo](#)
124. Johnston AN, Park J, Doi SA, et al. Effect of immediate administration of antibiotics in patients with sepsis in tertiary care: a systematic review and meta-analysis. Clin Ther. 2017 Jan;39(1):190-202;e6. [Resumo](#)
125. National Institute for Health Research. NIHR Signal: giving immediate antibiotics reduces deaths from sepsis. April 2017 [internet publication]. [Texto completo](#)
126. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A, et al. Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal β -lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. Lancet Infect Dis. 2018 Jan;18(1):108-20. [Resumo](#)
127. 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 Jul;29(7):1303-10. [Resumo](#)
128. Paul M, Dickstein Y, Raz-Pasteur A. Antibiotic de-escalation for bloodstream infections and pneumonia: systematic review and meta-analysis. Clin Microbiol Infect. 2016 Dec;22(12):960-7. [Resumo](#)
129. Chokshi R, Restrepo MI, Weeratunge N, et al. Monotherapy versus combination antibiotic therapy for patients with bacteremic Streptococcus pneumoniae community-acquired pneumonia. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2007 Jul;26(7):447-51. [Resumo](#)
130. Lessa FC, Mu Y, Ray SM, et al; Active Bacterial Core surveillance (ABCs); MRSA Investigators of the Emerging Infections Program. Impact of USA300 methicillin-resistant Staphylococcus aureus on clinical outcomes of patients with pneumonia or central line-associated bloodstream infections. Clin Infect Dis. 2012 Jul;55(2):232-41. [Texto completo](#) [Resumo](#)
131. Pogue M, Burton S, Kreyling P, et al. Severe methicillin-resistant Staphylococcus aureus community-acquired pneumonia associated with influenza: Louisiana and Georgia, December 2006 - January 2007. JAMA. 2007;297:2070-2. [Texto completo](#)
132. Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, et al. Infectious Diseases Society of America/American Thoracic Society consensus guidelines on the management of community-acquired pneumonia in adults. Clin Infect Dis. 2007 Mar 1;44(suppl 2):S27-72. [Texto completo](#) [Resumo](#)
133. Hageman JC, Uyeki TM, Francis JS, et al. Severe community-acquired pneumonia due to Staphylococcus aureus, 2003-04 influenza season. Emerg Infect Dis. 2006 Jun;12(6):894-9. [Texto completo](#) [Resumo](#)

134. Yahav D, Lador A, Paul M, et al. Efficacy and safety of tigecycline: a systematic review and meta-analysis. *J Antimicrob Chemother.* 2011 Sep;66(9):1963-71. [Texto completo](#) [Resumo](#)
135. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR, et al. Clinical practice guideline for the management of candidiasis: 2016 update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis.* 2016 Feb 15;62(4):e1-50. [Texto completo](#) [Resumo](#)
136. Brouwer MC, McIntyre P, Prasad K, et al. Corticosteroids for acute bacterial meningitis. *Cochrane Database Syst Rev.* 2015;(9):CD004405. [Texto completo](#) [Resumo](#)
137. Choi PTL, Yip G, Quinonez LG, et al. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med.* 1999 Jan;27(1):200-10. [Resumo](#)
138. 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 May 27;350(22):2247-56. [Texto completo](#) [Resumo](#)
139. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013;(2):CD000567. [Texto completo](#) [Resumo](#)
140. Puskarich MA. Emergency management of severe sepsis and septic shock. *Curr Opin Crit Care.* 2012 Aug;18(4):295-300. [Resumo](#)
141. Margaron MP, Soni NC. Effects of albumin supplementation on microvascular permeability in septic patients. *J Appl Physiol (1985).* 2002 May;92(5):2139-45. [Texto completo](#) [Resumo](#)
142. Roberts I, Blackhall K, Alderson P, et al. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2011;(11):CD001208. [Texto completo](#) [Resumo](#)
143. Uhing MR. The albumin controversy. *Clin Perinatol.* 2004 Sep;31(3):475-88. [Resumo](#)
144. Upadhyay M, Singhi S, Murlidharan J, et al. Randomized evaluation of fluid resuscitation with crystalloid (saline) and colloid (polymer from degraded gelatin in saline) in pediatric septic shock. *Indian Pediatr.* 2005 Mar;42(3):223-31. [Texto completo](#) [Resumo](#)
145. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, et al. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014 Sep 2;161(5):347-55. [Resumo](#)
146. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, et al; FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock). Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015 Sep;41(9):1561-71. [Resumo](#)
147. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatine on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet.* 2001 Mar 24;357(9260):911-6. [Resumo](#)
148. Sakr Y, Payen D, Reinhart K, et al. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. *Br J Anaesth.* 2007 Feb;98(2):216-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)

149. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10;358(2):125-39. [Texto completo](#) [Resumo](#)
150. 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 Jul 12;367(2):124-34. [Resumo](#)
151. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012 Nov 15;367(20):1901-11. [Texto completo](#) [Resumo](#)
152. 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. *JAMA*. 2013 Feb 20;309(7):678-88. [Texto completo](#) [Resumo](#)
153. Reinhart K, Perner A, Sprung CL, et al. Consensus statement of the ESICM task force on colloid volume therapy in critically ill patients. *Intensive Care Med*. 2012 Mar;38(3):368-83. [Resumo](#)
154. European Medicines Agency. Hydroxyethyl starch solutions: CMDh introduces new measures to protect patients. June 2018. [internet publication] [Texto completo](#)
155. European Medicines Agency. Hydroxyethyl-starch solutions for infusion to be suspended - CMDh endorses PRAC recommendation. January 2018 [internet publication]. [Texto completo](#)
156. Patel A, Laffan MA, Waheed U, et al. Randomised trials of human albumin for adults with sepsis: systematic review and meta-analysis with trial sequential analysis of all-cause mortality. *BMJ*. 2014 Jul 22;349:g4561. [Texto completo](#) [Resumo](#)
157. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, et al. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011 Feb;39(2):386-91. [Resumo](#)
158. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):829-39. [Resumo](#)
159. Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al; TRISS Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med*. 2014 Oct 9;371(15):1381-91. [Texto completo](#) [Resumo](#)
160. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, et al. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients; 2004 update. *Crit Care Med*. 2004 Sep;32(9):1928-48. [Resumo](#)
161. Feissel M, Michard F, Faller JP, et al. The respiratory variation in inferior vena cava diameter as a guide to fluid therapy. *Intensive Care Med*. 2004 Sep;30(9):1834-7. [Resumo](#)
162. Barbier C, Loubières 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 Sep;30(9):1740-6. [Resumo](#)

163. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF, et al. Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med*. 2016 May;44(5):981-91. [Resumo](#)
164. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008 Aug 27;300(8):933-44. [Texto completo](#) [Resumo](#)
165. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009 Mar 26;360(13):1283-97. [Texto completo](#) [Resumo](#)
166. American Diabetes Association. Standards of medical care in diabetes - 2018. *Diabetes Care*. 2018;41(suppl 1):S1-159. [Texto completo](#)
167. Rivers PE, McIntyre L, Morro DC, et al. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *CMAJ*. 2005 Oct 25;173(9):1054-65. [Texto completo](#) [Resumo](#)
168. Avni T, Lador A, Lev S, et al. Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One*. 2015 Aug 3;10(8):e0129305. [Texto completo](#) [Resumo](#)
169. Møller MH, Claudius C, Junttila E, et al. Scandinavian SSAI clinical practice guideline on choice of first-line vasopressor for patients with acute circulatory failure. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2016 Nov;60(10):1347-66. [Texto completo](#) [Resumo](#)
170. 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 Mar;40(3):725-30. [Resumo](#)
171. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, et al. Norepinephrine or dopamine for septic shock: Systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med*. 2012 May-Jun;27(3):172-8. [Resumo](#)
172. Annane D, Pastores SM, Rochwerg B, et al. Guidelines for the diagnosis and management of critical illness-related corticosteroid insufficiency (CIRCI) in critically ill patients (Part I): Society of Critical Care Medicine (SCCM) and European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) 2017. *Crit Care Med*. 2017 Dec;45(12):2078-88. [Resumo](#)
173. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *BMJ*. 2004 Aug 28;329(7464):480. [Texto completo](#) [Resumo](#)
174. Deans KJ, Haley MD, Natanson C, et al. Novel therapies for sepsis: a review. *J Trauma*. 2005 Apr;58(4):867-74. [Resumo](#)
175. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al; CORTICUS study group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008 Jan 10;358(2):111-24. [Texto completo](#) [Resumo](#)
176. Beale R, Janes J, Brunkhorst F, et al. Global utilization of low-dose corticosteroids in severe sepsis and septic shock: a report from the PROGRESS registry. *Crit Care*. 2010;14(3):R102. [Texto completo](#) [Resumo](#)

177. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med*. 2009 Nov 1;180(9):861-6. [Texto completo](#) [Resumo](#)
178. Moreno R, Sprung CL, Annane D, et al. Time course of organ failure in patients with septic shock treated with hydrocortisone: results of the Corticus study. *Intensive Care Med*. 2011 Nov;37(11):1765-72. [Resumo](#)
179. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. Corticosteroids for treating sepsis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2015;(12):CD002243. [Texto completo](#) [Resumo](#)
180. Lamontagne F, Rochwerg B, Lytvyn L, et al. Corticosteroid therapy for sepsis: a clinical practice guideline. *BMJ*. 2018 Aug 10;362:k3284. [Texto completo](#) [Resumo](#)
181. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al; ADRENAL Trial Investigators and the Australian-New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):797-808. [Texto completo](#) [Resumo](#)
182. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, et al; CRICS-TRIGGERSEP Network. Hydrocortisone plus fludrocortisone for adults with septic shock. *N Engl J Med*. 2018 Mar 1;378(9):809-18. [Resumo](#)
183. Climo MW, Yokoe DS, Warren DK, et al. Effect of daily chlorhexidine bathing on hospital-acquired infection. *N Engl J Med*. 2013 Feb 7;368(6):533-42. [Texto completo](#) [Resumo](#)
184. Szakmany T, Hauser B, Radermacher P. N-acetylcysteine for sepsis and systemic inflammatory response in adults. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;(9):CD006616. [Texto completo](#) [Resumo](#)
185. Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med*. 2006 Jul;48(1):28-54. [Resumo](#)
186. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med*. 1999 Feb 11;340(6):409-17. [Texto completo](#) [Resumo](#)
187. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 2000 May 4;342(18):1301-8. [Texto completo](#) [Resumo](#)
188. Soar J, Nolan JP, Böttiger BW, et al; Adult advanced life support section collaborators. European Resuscitation Council Guidelines for resuscitation 2015: section 3. Adult advanced life support. *Resuscitation*. 2015 Oct;95:100-47. [Resumo](#)
189. Colquhoun MC, Handley AJ, Evans TR, eds. ABC of resuscitation. 5th ed. Wiley-Blackwell; 2004.
190. Niederman MS, Mandell LA, Anzueto A, et al. Guidelines for the management of adults with community-acquired pneumonia: diagnosis, assessment of severity, antimicrobial therapy, and prevention. *Am J Respir Crit Care Med*. 2001 Jun;163(7):1730-54. [Texto completo](#) [Resumo](#)

191. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, et al. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. JAMA. 1997 Jul 16;278(3):234-40. [Resumo](#)
192. Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. Crit Care Med. 1997 Jul;25(7):1095-100. [Resumo](#)
193. American College of Chest Physicians; Society of Critical Care Medicine. Consensus conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992 Jun;20(6):864-74. [Resumo](#)
194. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003 Jan 9;348(2):138-50. [Resumo](#)
195. Hadjihambi A, Arias N, Sheikh M, et al. Hepatic encephalopathy: a critical current review. Hepatol Int. 2018 Feb;12(suppl 1):135-47. [Texto completo](#) [Resumo](#)
196. American Association for the Study of Liver Diseases; European Association for the Study of the Liver. Hepatic encephalopathy in chronic liver disease: 2014 practice guideline by the European Association for the Study of the Liver and the American Association for the Study of Liver Diseases. J Hepatol. 2014 Sep;61(3):642-59. [Texto completo](#) [Resumo](#)
197. Ware LB, Matthay MA. The acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med. 2000 May 4;342(18):1334-49. [Resumo](#)
198. Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. N Engl J Med. 1999 Jan 21;340(3):207-14. [Resumo](#)
199. Messmore HL Jr, Wehrmacher WH. Disseminated intravascular coagulation: a primer for primary care physicians. Postgrad Med. 2002;111(3).
200. Hermans G, De Jonghe B, Bruyninckx F, et al. Clinical review: critical illness polyneuropathy and myopathy. Crit Care. 2008;12(6):238. [Texto completo](#) [Resumo](#)
201. Bolton CF. Neuromuscular complications of sepsis. Intensive Care Med. 1993;19(suppl 2):S58-63. [Resumo](#)
202. Perl TM, Dvorak L, Hwang T, et al. Long term survival and function after suspected gram negative sepsis. JAMA. 1995 Jul 26;274(4):338-45. [Resumo](#)
203. Quartin AA, Shein M, Kett DH, et al. Magnitude and duration of the effect of sepsis on survival. Department of Veterans Affairs, Systemic Sepsis Co-operative Studies Group. JAMA. 1997 Apr 2;277(13):1058-63. [Resumo](#)
204. 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 Aug;30(8):1572-8. [Resumo](#)
205. Chemtob RA, Eskesen TG, Moeller-Soerensen H, et al. Systematic review of the association of venous oxygenation and outcome in adult hospitalized patients. Acta Anaesthesiol Scand. 2016 Nov;60(10):1367-78. [Resumo](#)

Imagens

	Score						
Parameters	3	2	1	0	1	2	3
Respiratory Rate (breaths per minute)	≤ 8		9-11	12-20		21-24	≥ 25
Scale 1 - Oxygen saturations (%)	≤ 91	92-93	94-95	≥ 96			
Scale 2 - Oxygen saturations (%) (use if target range is 88-92%)	≤ 83	84-85	86-87	≥ 88 on air 88-92 on Oxygen	93-94 on Oxygen	95-96 on Oxygen	≥ 97 on Oxygen
Supplemental Oxygen		Yes		No			
Temperature (°C)	≤ 35.0		35.1-36.0	36.1-38.0	38.1-39.0	≥ 39.1	
Systolic Blood Pressure (mmHg)	≤ 90	91-100	101-110	111-219			≥ 220
Heart Rate (beats per minute)	≤ 40		41-50	51-90	91-110	111-130	≥ 131
Level of Consciousness (AVPU)	Confusion V, P or U			A			

Figura 1: O National Early Warning Score 2 (NEWS2) é um escore de alerta precoce produzido pelo Royal College of Physicians do Reino Unido. Baseia-se na avaliação de seis parâmetros individuais, aos quais é atribuído um escore entre 0 e 3: frequência respiratória, saturação de oxigênio, temperatura, pressão arterial, frequência cardíaca e nível de consciência. Existem diferentes escalas para os níveis de saturação de oxigênio com base no alvo fisiológico do paciente (com a escala 2 sendo usada para pacientes com risco de insuficiência respiratória hiperclânica). O escore é então agregado para fornecer uma pontuação total final; quanto maior for o escore, maior será o risco de deterioração clínica

Criado pelo BMJ; adaptado do Royal College of Physicians. National Early Warning Score (NEWS) 2. 2017 [publicação da Internet].

System	Score				
	0	1	2	3	4
Respiration PaO ₂ /FiO ₂ mmHg (kPa)	≥400 (53.3)	<400 (53.3)	<300 (40)	<200 (26.7) with respiratory support	<100 (13.3) with respiratory support
Coagulation Platelets (x10 ³ /μL)	≥150	<150	<100	<50	<20
Liver Bilirubin μmol/L (mg/dL)	<20 (1.2)	20-32 (1.2 - 1.9)	33-101 (2.0 - 5.9)	102-204 (6.0 - 11.9)	>204 (12.0)
Cardiovascular (catecholamine doses in μg/kg/min for at least 1 hour)	MAP ≥70 mmHg	MAP <70 mmHg	Dopamine <5 or dobutamine (any dose)	Dopamine 5.1-15 or adrenaline ≤0.1 or noradrenaline ≤0.1	Dopamine >15 or adrenaline >0.1 or noradrenaline >0.1
Central nervous system Glasgow Coma Scale score	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinine μmol/L (mg/dL)	<110 (1.2)	110-170 (1.2 - 1.9)	171-299 (2.0 - 3.4)	300-440 (3.5 - 4.9)	>440 (5.0)
Urine output (mL/day)				<500	<200

Figura 2: Critérios de determinação da falência orgânica relacionada à sepse (SOFA) sequencial

Criado pelo BMJ, adaptado de Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Em nome do grupo de trabalho sobre problemas relacionados à sepse da European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996;22:707-10.



Figura 3: Púrpura fulminante grave, mais comumente associada à septicemia pneumocócica

Do acervo de Ron Daniels, MB, ChB, FRCA; usado com permissão



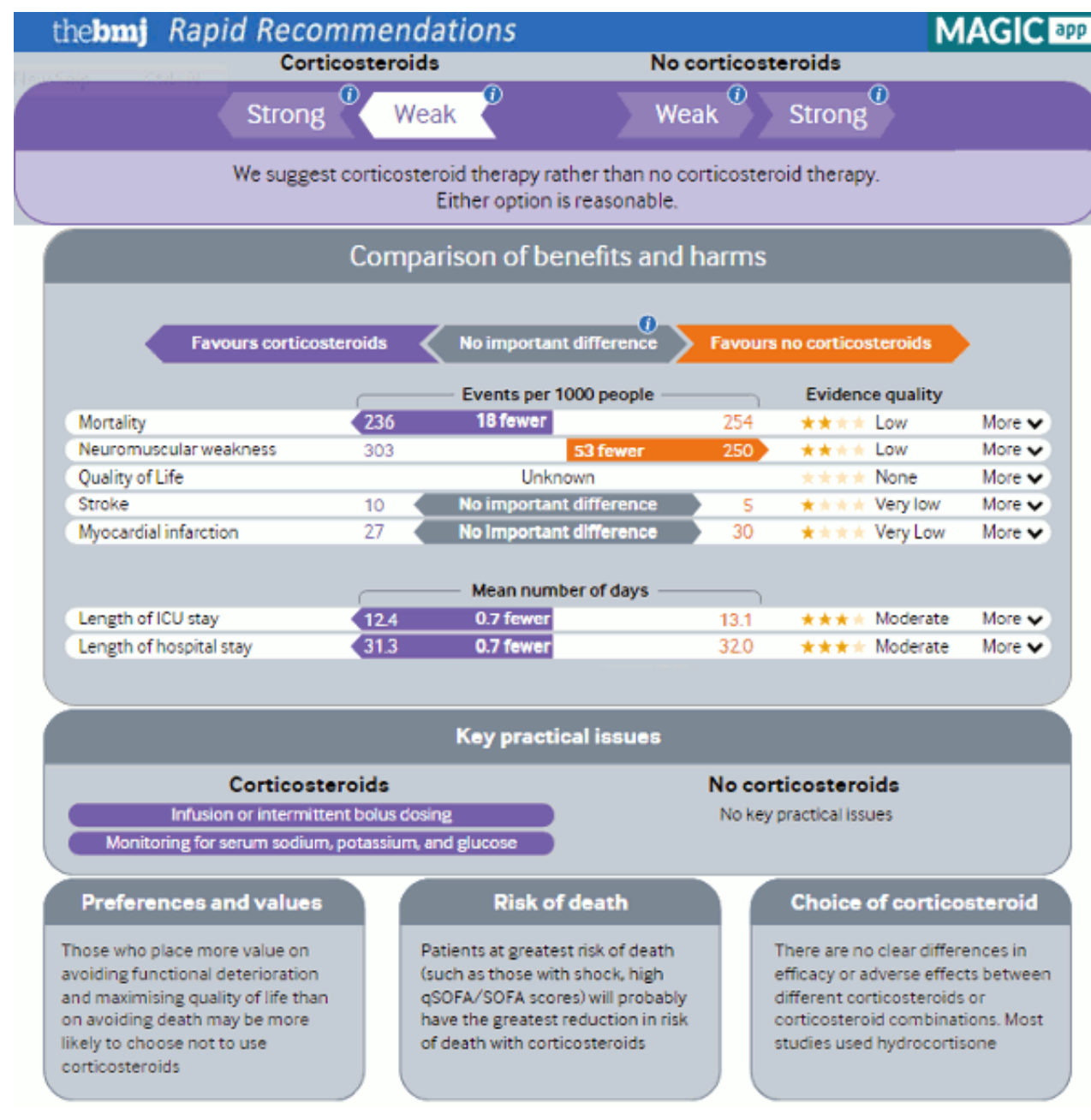


Figura 5: Recomendações rápidas da BMJ: corticosteroides intravenosos mais cuidados habituais apenas em relação ao tratamento usual

Lamontagne F, et al. *BMJ* 2018;362:k3284

Aviso legal

Este conteúdo destinase a médicos que não estão nos Estados Unidos e no Canadá. O BMJ Publishing Group Ltd. ("BMJ Group") procura certificarse de que as informações fornecidas sejam precisas e estejam atualizadas; no entanto, não fornece garantias nesse sentido, tampouco seus licenciantes, que fornecem determinadas informações vinculadas ao seu conteúdo ou acessíveis de outra forma. O BMJ Group não defende nem endossa o uso de qualquer tratamento ou medicamento aqui mencionado, nem realiza o diagnóstico de pacientes. Os médicos devem utilizar seu próprio julgamento profissional ao utilizar as informações aqui contidas, não devendo considerálas substitutas, ao abordar seus pacientes.

As informações aqui contidas não contemplam todos os métodos de diagnóstico, tratamento, acompanhamento e medicação, nem possíveis contraindicações ou efeitos colaterais. Além disso, com o surgimento de novos dados, tais padrões e práticas da medicina sofrem alterações; portanto, é necessário consultar diferentes fontes. É altamente recomendável que os usuários confirmem, por conta própria, o diagnóstico, os tratamentos e o acompanhamento especificado e verifiquem se são adequados para o paciente na respectiva região. Além disso, é necessário examinar a bula que acompanha cada medicamento prescrito, a fim de verificar as condições de uso e identificar alterações na posologia ou contraindicações, em especial se o agente a ser administrado for novo, raramente utilizado ou tiver alcance terapêutico limitado. Devese verificar se, na sua região, os medicamentos mencionados são licenciados para o uso especificado e nas doses determinadas. Essas informações são fornecidas "no estado em que se encontram" e, na forma da lei, o BMJ Group e seus licenciantes não assumem qualquer responsabilidade por nenhum aspecto da assistência médica administrada com o auxílio dessas informações, tampouco por qualquer outro uso destas. Estas informações foram traduzidas e adaptadas com base no conteúdo original produzido pelo BMJ no idioma inglês. O conteúdo traduzido é fornecido tal como se encontra na versão original em inglês. A precisão ou confiabilidade da tradução não é garantida nem está implícita. O BMJ não se responsabiliza por erros e omissões provenientes da tradução e da adaptação, ou de qualquer outra forma, e na máxima extensão permitida por lei, o BMJ não deve incorrer em nenhuma responsabilidade, incluindo, mas sem limitação, a responsabilidade por danos provenientes do conteúdo traduzido.

NOTA DE INTERPRETAÇÃO: Os numerais no conteúdo traduzido são exibidos de acordo com a configuração padrão para separadores numéricos no idioma inglês original: por exemplo, os números de 4 dígitos não incluem vírgula nem ponto decimal; números de 5 ou mais dígitos incluem vírgulas; e números menores que a unidade são representados com pontos decimais. Consulte a tabela explicativa na Tab 1. O BMJ não aceita ser responsabilizado pela interpretação incorreta de números em conformidade com esse padrão especificado para separadores numéricos. Esta abordagem está em conformidade com a orientação do Serviço Internacional de Pesos e Medidas (International Bureau of Weights and Measures) (resolução de 2003)

<http://www1.bipm.org/jsp/en/ViewCGPMResolution.jsp>

Estilo do BMJ Best Practice	
	10,00
Numerais de 5 dígitos	
	1000
Numerais de 4 dígitos	
	0.25
Numerais < 1	

Tabela 1 Estilo do BMJ Best Practice no que diz respeito a numerais

Esta versão em PDF da monografia do BMJ Best Practice baseia-se na versão disponível no sítio web actualizada pela última vez em: Oct 15, 2018.

As monografias do BMJ Best Practice são actualizadas regularmente e a versão mais recente disponível de cada monografia pode consultar-se em bestpractice.bmj.com. A utilização deste conteúdo está sujeita à nossa declaração de exoneração de responsabilidade. © BMJ Publishing Group Ltd 2019. Todos os direitos reservados.

O BMJ pode atualizar o conteúdo traduzido de tempos em tempos de maneira a refletir as atualizações feitas nas versões originais no idioma inglês em que o conteúdo traduzido se baseia. É natural que a versão em português apresente eventuais atrasos em relação à versão em inglês enquanto o conteúdo traduzido não for atualizado. A duração desses atrasos pode variar.

Veja os [termos e condições do website](#).

Contacte-nos

+ 44 (0) 207 111 1105

support@bmj.com

BMJ

BMA House

Tavistock Square

London

WC1H 9JR

UK

Colaboradores:

// Autores:

Ron Daniels, MBChB, FRCA

Chief Executive

United Kingdom Sepsis Trust, Chief Executive, Global Sepsis Alliance, Programme Director, Survive Sepsis, Consultant in Critical Care and Anaesthesia, Heart of England NHS Foundation Trust, Birmingham, UK

DIVULGAÇÕES: RD has received payment for consultancy on sepsis from Kimal Plc, manufacturers of vascular access devices, from the Northumbria Partnership, a patient safety collaborative, and, where annual leave or other income was compromised in fulfilling his charity duties, from the UK Sepsis Trust. RD has received sponsorship to attend and speak at one meeting from Abbott Diagnostics. He is CEO of the UK Sepsis Trust and Global Sepsis Alliance, and advises HM Government, the World Health Organisation and NHS England on sepsis. Each of these positions demands that he express opinion on strategies around the recognition and management of sepsis.

Matt Inada-Kim, MBBS, FRCP

Consultant Acute Physician & Sepsis Lead

Department of Acute Medicine, Royal Hampshire County Hospital, Hampshire Hospitals NHS Foundation Trust, Winchester, UK

DIVULGAÇÕES: MIK is a national clinical advisor on sepsis to NHS England and a national clinical advisor on deterioration to NHS Improvement. He was reimbursed for a slide set by Relias Learning.

Aamir Saifuddin, BMBCh, BA, MRCP, AFFMLM

Specialty Registrar in Gastroenterology and General Medicine

Maidstone and Tunbridge Wells NHS Trust, UK

DIVULGAÇÕES: AS is the clinical fellow to the National Medical Director at NHS Improvement. AS has been sponsored on two occasions by Dr Falk Pharma UK to attend specialist gastroenterology conferences abroad; there was no contractual obligation to disseminate product information.

Tim Nutbeam, MSc, Dip IMC FRCEM

Consultant in Emergency Medicine

Clinical Academic, University of Plymouth, Lead Doctor, Devon Air Ambulance Trust, Derriford Hospital, Plymouth, UK

DIVULGAÇÕES: TN is a clinical adviser to the UK Sepsis Trust.

Edward Berry, MBChB, MCEM

Specialty Registrar in Emergency Medicine

Derriford Hospital, Plymouth, UK

DIVULGAÇÕES: EC declares that he has no competing interests.

// Reconhecimentos:

Dr Ron Daniels, Dr Matt Inada-Kimand, Dr Aamir Saifuddin, Dr Tim Nutbeam, and Dr Edward Berry would like to gratefully acknowledge Dr Lewys Richmond and Dr Paul Kempen, previous contributors to this topic. LR and PK declare that they have no competing interests.

// Colegas revisores:

Colaboradores:

Steven M. Opal, MD, FIDSA

Professor of Medicine

Infectious Disease Division, Rhode Island Hospital, Alpert Medical School of Brown University, Providence, RI

DIVULGAÇÕES: SMO declares that he has no competing interests.

Laura Evans, MD, MSc, FCCP, FCCM

Associate Professor

NYU School of Medicine, Medical Director of Critical Care, Bellevue Hospital Center, New York, NY

DIVULGAÇÕES: LE serves as the guidelines co-chair and on the steering committee of the Surviving Sepsis Campaign.