



SEPSE 2019/2020

O QUE HÁ DE NOVO
NO DIAGNÓSTICO, TRATAMENTO
E ABORDAGEM PRÁTICA



Acesse mais de **250 calculadoras** para
uma **rotina médica** mais **prática!**



Saiba mais acessando whitebook.app

EDITORIAL

SURVIVING SEPSIS BUNDLE: O QUE MUDOU



Autores:

Daniel Schubert
Paula Kitajima
Bernardo Arditti
Bruna Vescovini
Werner Schienpflug

Instituição:

Residência em Medicina de
Emergência, Hospital Quinta D'or,
Rede D'or São Luiz

Amados por alguns, odiados por outros, as diretrizes do Surviving Sepsis Campaign (SSC) são sempre o motivo de muita discussão e polêmica. Recentemente foi publicado na revista Critical Care Medicine uma atualização dos famosos "bundles" da sepse, e a mudança principal foi que aqueles pacotes de 3 e 6 horas foram substituídos por um único "pacotão" de 1 hora após a triagem.

Não parece muito para ser feita em 1 hora? Idealmente, essas intervenções devem ser iniciadas na primeira hora após o reconhecimento de um possível quadro de sepse, mas não necessariamente serão completadas em tão pouco tempo. As recomendações baseiam-se na atual classificação, em que o paciente com sepse é aquele que na antiga classificação do SIRS era considerado com sepse grave, necessitado de ressuscitação volêmica imediata.

Então eles elencaram o que é indispensável ser iniciado em 1 hora:

1. Medir o lactato sérico e caso acima de 2 mmol/L, medir novamente.
2. Obter culturas antes da administração de antibióticos.
3. Iniciar rapidamente antibióticos de grande espectro.
4. Iniciar rápida reposição volêmica com cristalóide

(30 mL/kg) caso lactato maior ou igual 4 mmol/L ou caso haja hipotensão.

5. Iniciar vasopressores caso o paciente permaneça hipotenso durante ou após a reposição volêmica, objetivando uma PAM acima de 65 mmHg.

O "ponto zero" para a contagem do tempo é o momento da triagem do paciente na emergência ou identificação do cenário de sepse em outro setor.

Não parece ser muito, mas quando pensamos na logística do paciente na emergência é muita coisa para ser pensada e feita em apenas uma hora. Examinar o paciente, pensar no foco, coletar culturas, iniciar antibioticoterapia, pegar um acesso para administrar o volume, prescrever noradrenalina, enfim... coisas que demandam um certo tempo e atenção da equipe do Departamento de Emergência. Em serviços de saúde com equipe treinada e protocolos assistenciais definidos, a tarefa é alcançada com maior tranquilidade.

O mais criticado em relação ao SSC e a esse bundle é que o nível máximo de evidência dessas recomendações é apenas moderado. O que é algo desconfortável quando pensamos nas boas práticas da medicina baseada em evidências.

A sepse está mudando o tempo todo! Nós estivemos no Fórum Internacional de Sepse, onde isso e muito mais foi discutido e temos várias novidades! O que você achou das novas recomendações? É algo factível? Se factível, vale a pena fazer? Vamos discutir isso e muito mais nos artigos da 3ª edição da Revista PEBMED.

Referências bibliográficas:

- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update [Internet]. Intensive Care Med, 2018; 44(Issue 6): 925. Available at: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-018-5085-0>>
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016 [Internet]. Intensive Care Med, 2017 Mar; 43(Issue 3): 304. Available at: <<https://link.springer.com/article/10.1007%2Fs00134-017-4683-6>>



**EDITOR DA REVISTA****Ronaldo Gismondi**

Pós-doutorando em Medicina pela Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Professor Adjunto de Clínica Médica na Universidade Federal Fluminense

EDITORES ASSOCIADOS**Bruno Lagoeiro**

Graduação em Medicina pela Universidade Federal Fluminense

Eduardo Cardoso de Moura

Graduação em Medicina pela Universidade Federal Fluminense

Pedro Gemal Lanzieri

Graduação em Medicina pela Universidade Federal Fluminense

CONSELHO EDITORIAL PEBMED**Dayanna de Oliveira Quintanilha**

Residente de Clínica Médica da Universidade Federal Fluminense

Isabel Cristina Melo Mendes

Residente de Infectologia no Hospital Universitário Clementino Fraga Filho - UFRJ, Graduação em Medicina na Universidade Federal do Rio de Janeiro

Marcelo Gobbo

Residente de Medicina da Família e Comunidade pela Fundação Pio XII, Hospital do Câncer de Barretos, Membro da American Academy of Family Physicians e da World Organization of Family Doctors

Mariana Cardoso de Moura

Revisora de Conteúdo da PEBMED

Vanessa Baptista Thees Faria

Coordenadora de Jornalismo do Portal PEBMED

SUMÁRIO

06

Desafios e
controvérsias no
diagnóstico da sepse

10

Fórum Internacional de Sepse
2019:
Destaques para abordagem
prática da sepse

12

Manejo do
Choque Séptico:
o que há de novo?

17

Antibioticoterapia
na sepse

25

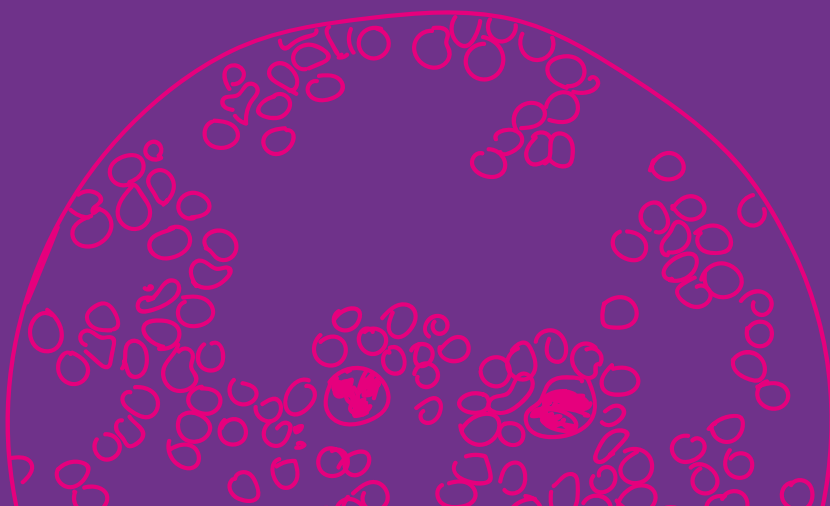
Monitorização
hemodinâmica
no paciente séptico

29

Estratégias
terapêuticas na
síndrome do
desconforto
respiratório
agudo grave

34

Tratamento
dialítico de lesão
renal aguda
na sepse



DESAFIOS E CONTROVÉRSIAS NO DIAGNÓSTICO DA SEPSE



Autores:

Manoel Ricardo Aguirre de Almeida

Chefe do serviço de emergência do Huap/UFF
Médico rotina do serviço de emergência e responsável pela gestão do protocolo de Sepsis do Hospital Niterói Dor
Médico nefrologista da Clínica Nefrológica LTDA
Mestre em Nefrologia

Dayanna de Oliveira Quintanilha Palmer

Residente de Clínica Médica HUAP/UFF
Oficial da Marinha do Brasil

O diagnóstico da sepse continua sendo um desafio para a medicina, tanto que as suas definições sofrem alterações ao longo dos tempos. Desde 1991, quando foi criado o primeiro consenso sobre sepse, até o Sepsis-3 ocorreram modificações de conceitos e sugestões de Scores que implicam diretamente na qualidade do diagnóstico e, conseqüentemente, nos desfechos dos pacientes. O objetivo deste artigo é esclarecer as vantagens e desvantagens da nova definição e destacar a importância de esclarecer estes conceitos para o diagnóstico de sepse em países em desenvolvimento.

Sepsis 1 (1991)/sepsis 2 (2003): um caso de amor com o SRIS

Em 2016, foram publicadas no Journal of the American Medical Association (JAMA) propostas para novas definições de sepse, que ficaram conhecidas como Sepsis-3, ficando as definições anteriores conhecidas como Sepsis-1 (de 1991) e Sepsis-2 (de 2001).

As definições iniciais do Sepsis-1 concentraram-se na visão da sepse como síndrome da resposta inflamatória sistêmica de um hospedeiro (SRIS) à infecção (Tabela 1). Outros conceitos que ficaram bem marcados foram o de sepse grave - que seria a sepse complicada por disfunção orgânica - e o choque séptico, definido como hipotensão induzida pela sepse persistente, em vigência de reanimação adequada com fluidos.

Em 2001, os conceitos foram revisados e a lista de critérios diagnósticos se expandiu, mas as definições de sepse, choque séptico, e disfunção de múltiplos órgãos permaneceram praticamente inalteradas. Neste contexto, os critérios de SRIS permaneceram como a espinha dorsal do diagnóstico de sepse por mais de duas décadas.

Critérios de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS)

SRIS - presença de dois ou mais dos seguintes critérios:

- Temperatura corporal > 38°C ou < 36°C;
- Frequência cardíaca > 90 bpm;
- Frequência respiratória > 20 ipm ou PaCO₂ < 32 mmHg de forma aguda;
- Leucograma com > 12.000 ou < 4.000 células/mm³ ou ainda > 10% de neutrófilos imaturos.

Sepsis-3: as complexidades do score SOFA

O sepsis-3 foi elaborado por uma força-tarefa nomeada pela European Society of

Intensive Care Medicine (ESICM) e pela Society of Critical Care Medicine (SCCM), sendo constituída por 19 especialistas e subscrito por 32 sociedades científicas.

Este documento foi marcado por muitas mudanças, a começar pela definição da sepse, que passou a ser “presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do organismo à infecção”. O diagnóstico de sepse não está mais focado na SIRS e passa a ganhar força um novo Score, conhecido como Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) (Tabela 2).

Tabela 2: Score SOFA

SOFA escore	1	2	3	4	5
Respiração PaO ₂ / FiO ₂ (a)	> 400	> 400	< 300	< 200 (a)	< 100
Coagulação Plaquetas 10 ³ / mm ³	> 150	> 150	< 100	< 50	< 20
Hipotensão Cardiovascular (b)	PAM > 70	PAM > 70	Dopamina ≤ 5 ou Dobutamina, qualquer dose	Dopamina > 5 ou Epinefrina ≤ 0.1 ou Norepinefrina ≤ 0.1	Dopamina > 15 ou Epinefrina > 0.1 ou Norepinefrina > 0.1
Fígado bilirrubina mg / dl	< 1.2	1.2 a 1.9	2.0 a 5.9	6.0 a 11.9	> 12
SNC escala de coma de Glasgow	> 14	13 a 14	10 a 12	6 a 9	< 6
Renal creatinina ou débito urinário	< 1.2	1.2 a 1.9	2.0 a 3.4	3.5 a 4.9 < 500	> 5 a < 200

(a) Com suporte ventilatório (b) Agentes adrenérgicos administrados por pelo menos 1 hora (doses em g / kg / min)

Adaptado de: The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure

Outro ponto que se destacou na discussão foi a queda do termo “sepse grave”, pois todos os casos de sepse passam a ser considerados graves e a nova definição de “choque séptico” como “um subgrupo dos pacientes com sepse que apresentam acentuadas anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas e associadas com maior risco de morte do que a sepse isoladamente”. Os critérios diagnósticos de choque séptico são a “necessidade de vasopressor para manter uma pressão arterial média acima de 65 mmHg após a infusão adequada de fluidos, associada a nível sérico de lactato acima de 2 mmol/L”.

Não podemos deixar de citar o “quick SOFA” (qSOFA). Como pode-se observar na tabela 2, o SOFA é um score complexo com muitas variáveis, e o qSOFA vem com a proposta de ser uma ferramenta a beira-leito para triar pacientes com maior probabilidade de ter desfechos clínicos negativos (Tabela 3).

Tabela 3: qSOFA

qSOFA
Taquipneia (frequência respiratória > 22 respirações por minuto)
Alteração no nível de consciência
Hipotensão sistólica (PAS < 100)

Tabela 4: Vantagens e desvantagens do Sepsis-3

Vantagens	Desvantagens
A definição ampla da sepse como presença de disfunção orgânica por resposta desregulada à infecção foi bem recebida, já que a noção prévia de sepse, provocada exclusivamente como uma resposta inflamatória do hospedeiro, não é mais plausível do ponto de vista fisiopatológico	Os novos conceitos limitam os critérios para disfunção orgânica e tendem a selecionar uma população com doença mais grave, o que reduz a sensibilidade da detecção de pacientes sépticos.
O consenso baseou-se nos dados disponíveis, e não na opinião de especialistas. A definição de sepse baseou-se na validade preditiva para óbito ou para permanência prolongada na unidade de terapia intensiva (UTI).	O escore SOFA não é bem conhecido pelos profissionais de saúde que trabalham no pronto-socorro ou nas enfermarias, e sua aplicabilidade é complexa, o que pode retardar o diagnóstico e tratamento da sepse.
Não exige a presença de SRIS, que não é nem sensível, nem específica para sepse	Desvalorização de hiperlactatemia isolada na fase aguda de infecção como uma disfunção orgânica metabólica. A exclusão do lactato como marcador importante de choque oculto pode minar sua relevância como exame laboratorial de triagem.
A simplificação da nomenclatura: não existe mais sepse "grave", mas apenas "sepse", enfatizando que toda sepse é grave.	A nova definição de choque séptico, na qual se exige hiperlactatemia como componente obrigatório para a definição, o que pode ser um problema em locais de poucos recursos para realização de exames
As controvérsias geradas pelas novas definições atraíram atenção para o campo da sepse, salientando a necessidade de mais pesquisas e investimentos.	O qSOFA não foi validado como ferramenta de triagem. O modelo estatístico utilizado para selecionar o ponto de corte de dois pontos visava prever morbidade e mortalidade. Nos estudos iniciais, o qSOFA tem demonstrado baixa sensibilidade.

Referência: Azevedo LCP, Machado FRM, eds. Sepsis. 2ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019: 3-13.

Sepsis no Brasil: que definições usar?

Estima-se que mais de 19 milhões de casos de sepse e 5 milhões de mortes relacionadas à sepse ocorram anualmente, a maioria em países de baixa e média renda, onde existe uma enorme variedade na capacidade de sistemas de saúde pública e de prestação de cuidados de saúde. Algumas entidades representativas destes países, como o Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS), acabaram não endossando o Sepsis-3 por entenderem que o guideline não representou a realidade dos países com baixa e média renda.

O Brasil se enquadra neste grupo de países com poucos recursos, as limitações de recursos variam consideravelmente dentro do território, há locais com instalações extremamente elementares disponíveis. Em um estudo feito em 2.623 UTIs brasileiras, foi identificado que as instituições sem alta disponibilidade de recursos nem sempre tinham

antibióticos de amplo espectro (24,4%), vasopressores (4,2%) ou cristaloides (7,6%). Muitos pacientes com sepse são atendidos por profissionais de saúde com pouca ou nenhuma formação formal no manejo de pacientes com doenças crônicas ou sepse. Além disso, o contraste entre as instalações de serviços públicos e privados é evidente.

Nestas circunstâncias, nem todas as recomendações das novas diretrizes são necessariamente aplicáveis ao nosso país. Alguns pontos que reforçam esta ideia são:

1. O escore qSOFA e outros critérios da Sepsis-3 não foram testados prospectivamente em configurações de países com poucos recursos.
2. Os novos conceitos limitam os critérios para definir presença de disfunção Orgânica, selecionando uma população mais gravemente doente. Por exemplo, pa-

cientes somente com hipotensão ou Glasgow menor que 13 não têm disfunção orgânica pelos novos critérios. Esta redução da sensibilidade não é interessante no contexto dos países com poucos recursos, pois pode reduzir a percepção do problema e deixar passar pacientes potencialmente graves.

3. Aguardar a ocorrência de dois critérios do qSOFA para desencadear conduta não é aceitável, pois esse paciente já tem elevada mortalidade no nosso país.

4. A definição de choque séptico, incluindo níveis de lactato, pode limitar o diagnóstico desta condição em locais onde a medição de lactato não esteja disponível.

Deve-se ter cautela ao extrapolar os novos conceitos de sepse em países como Brasil. Com as informações disponíveis hoje, uma proposta de abordagem da sepse no Brasil seria considerar os critérios de disfunção do Surviving Sepsis Campaign, que considera as definições do sepse-3, e inclui a coleta de lactato. Além disso, deve-se priorizar o uso de ferramentas sensíveis para triagem de pacientes sépticos em enfermarias e emergências, como ferramentas que usem SRIS. Não é recomendado o uso do qSOFA de forma isolada como triagem.

TAKE-HOME MESSAGE

A sepse é um problema global de saúde pública e os esforços para abordá-lo devem concentrar-se na desigualdade econômica e na infraestrutura de saúde, com atenção especial aos países de baixa e média renda. Neste contexto, os hospitais devem adaptar-se aos novos conceitos, reforçando a mensagem de que as definições não devem alterar o foco principal da identificação precoce da sepse e do início do rápido do tratamento.

Referências bibliográficas:

- Azevedo LCP, Machado FRM, eds. Sepse. 2ª edição. Rio de Janeiro: Atheneu, 2019: 3-13.
- Carneiro AH, Pova P, Gomes JA. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you [Internet]. São Paulo: Rev Bras Ter Intensiva, 2017 Mar; 29(1): 4-8. Available at <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2017000100004&lng=en&nrm=iso>. Access on: 2019 Jun 16.
- Dellinger RP, Evans LE, Rhodes A, et al. The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Crit Care Med, 2018: 997-1000.
- Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, Angus DC, Rubenfeld GD, Singer M. Sepsis Definitions Task Force. Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA, 2016; 315(8): 775-87.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. International Sepsis Definitions Conference. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med, 2003; 29(4): 530-538.
- Machado FR, Assunção MS, Cavalcanti AB, Japiassú AM, Azevedo LC, Oliveira MC. Chegando a um consenso: vantagens e desvantagens do Sepsis 3 considerando países de recursos limitados. Rev Bras Ter Intensiva, 2016; 28(4): 361-5. Posição oficial do ILAS <https://ilas.org.br/assets/arquivos/upload/declaracao%20sepse%203.0%20ILAS.pdf>
- Rudd KE, West TE, et al. (2018) The global burden of sepsis: barriers and potential solutions. Critical Care, 2018; 22:232.
- Shrestha GS, Kwizera A, Lundeg G, Baelani JI, Azevedo LCP, Pattnaik R, et al. International Surviving Sepsis Campaign guidelines 2016: the perspective from low-income and middle-income countries. The Lancet Infectious Diseases, 2017; 17(9): 893-5.
- Taniguchi LU, et al. Availability of resources to treat sepsis in Brazil: a random sample of Brazilian institutions. São Paulo: Rev Bras Ter Intensiva, 2019. Available at <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2019005008103&lng=en&nrm=iso>. Access on: 2019 Jun 12.



FÓRUM INTERNACIONAL DE SEPSE 2019:

DESTAQUES PARA ABORDAGEM PRÁTICA DA SEPSE



Nos dias 9 e 10 de maio de 2019, ocorreu no Rio de Janeiro o Fórum Internacional de Sepsis. O evento foi uma parceria do Instituto Latino Americano de Sepsis (ILAS) e o International Sepsis Forum. Estavam presentes 14 palestrantes internacionais e mais de 70 palestrantes brasileiros. As palestras, com experts nos assuntos, abordaram as atualidades no diagnóstico e tratamento de sepsis, incluindo biologia molecular na sepsis, uso apropriado de antibióticos e manejo hemodinâmico. Além de discussões em temas polêmicos, como uso de corticoide na sepsis e terapia dialítica no paciente crítico. Tudo isso com um toque de informalidade e um formato acessível, que incentivava a participação da plateia em diversos momentos.

Nesta coluna, vamos destacar alguns pontos principais nas palestras que podem implicar em mudanças de conduta na nossa prática diária na abordagem da sepsis.

- **Diagnóstico de sepsis:** Luciano Azevedo ressaltou que não há uma ferramenta de screening ideal. O tipo de screening a ser escolhido deve ser adaptado à realidade local. Além disso, o treinamento das equipes de enfermagem é importante para identificar a sepsis precocemente.

- **Fluidoterapia na sepsis:** em estudo recente do New England Journal of Medicine, o uso de soluções balanceadas (Ringer lactato ou Plasma Lyte®) na ressuscitação volêmica resultou em menor mortalidade, hemodiálise ou disfunção renal persistente quando comparado com o soro fisiológico (Cloreto de sódio 0,9%). Outro ponto importante ressaltado foi a análise da fluidoresponsividade antes de continuar a infundir fluidos no paciente crítico. O palestrante Paulo Nassar concluiu sua explanação com a sugestão de que 500 mL de bólus de cristalóide inicialmente não parece ser prejudicial, após esta dose, deve-se avaliar fluidoresponsividade. Ele também orientou restrição de infusão de 2.000 mL de cristalóides nas primeiras 6 horas de abordagem do paciente séptico.

- **Uso da ecocardiografia à beira-leito:** é uma ótima ferramenta para avaliação, dando respostas rápidas a perguntas relevantes, incluindo avaliação de fluidoresponsividade. Porém, foi ressaltado por Leandro Taniguchi que a técnica demanda treinamento adequado.

- **Norepinefrina na sepsis:** a palestrante Ludhmila Hajjar sugeriu início precoce, mesmo em veia periférica, pois a duração e grau de hipotensão estão associados a aumento da mortalidade. O uso de norepinefrina aumenta o débito cardíaco e a contratilidade quando iniciada precocemente, além de prevenir o excesso de fluido.

- **Uso de vasopressores não adrenérgicos no choque séptico:** há diversas alternativas (vasopressina, terlipressina, selepressina e angiotensina II), porém há poucas evidências a respeito das suas vantagens. Nas metanálises, vasopressina reduziu mortalidade, mas aumentou isquemia digital.

- **Abordagem com “vasopressores de amplo espectro no choque séptico” em baixa dose:** um conceito novo no qual os pacientes recebem inicialmente vasopressores com mecanismos de ação diferentes simultaneamente enquanto a sensibilidade vasopressora é avaliada. Após esta avaliação, os vasopressores são “desescalados”.

- **Corticoide no choque séptico:** Não se sabe exatamente em quem devemos usar, a decisão deve ser individualizada. O palestrante John C Marshall MD sugeriu uso no choque distributivo, em pacientes dependentes de vasopressores e naqueles que respondem à dose teste inicial.





PORTAL
PEBMED

Portal de Notícias PEBMED

Acesse artigos científicos, novas diretrizes,
novidades da medicina, podcast e muito mais!

www.pebmed.com.br



MANEJO DO CHOQUE SÉPTICO: O QUE HÁ DE NOVO?

Autor:

Marcelo Gobbo

Residente de Medicina da Família e
Comunidade pela Fundação Pio XII
Hospital do Câncer de Barretos
Membro da American Academy of Family
Physicians e da World Organization of
Family Doctors

A sepse é responsável por uma alta mortalidade em sistemas hospitalares ao redor do mundo. Chegando à 35% de mortalidade em pacientes internados, os custos relacionados a sepse são bastante elevados. Ao redor de todo mundo, estudos multicêntricos evidenciam que cerca de 31,5 milhões de casos de sepse ocorrem anualmente, gerando aproximadamente 5,3 milhões de mortes por ano.

Dados brasileiros sobre o panorama nacional da sepse são escassos. Um estudo multicêntrico no Brasil, envolvendo pacientes de unidades de terapia intensiva (UTI) de 10 instituições, revelou uma incidência de sepse, sepse grave e choque séptico de 46,9%, 27,3% e 23%, com mortalidade variando entre 33,9% e 52,2% entre os grupos. Outros estudos nacionais mantêm a mesma tendência de resultados, com mortalidade superior à mundial.

Desta forma, o diagnóstico precoce e as intervenções adequadas em tempo hábil são cruciais para redução da mortalidade. Este artigo de revisão trata-se de uma revisão clínica narrativa e tem por objetivo evidenciar as principais mudanças no manejo da sepse nos últimos anos.

Fisiopatologia

A sepse inicia-se com uma reação inflamatória intensa com liberação de citocinas pró-inflamatórias, por vezes, mencionada como uma "tempestade de citocinas" em resposta à um insulto infeccioso. Essa resposta imune pode estar relacionada ao recrutamento do sistema imune inato (células epiteliais, macrófagos, mastócitos) alocados no sítio de exposição ao patógeno, recrutando células do sistema imune circulante (neutrófilos, células NK, dendritos, plaquetas, monócitos, eosinófilos, por exemplo). Essas células possuem receptores que reconhecem o patógeno externo em sua superfície, ligando-se a eles. Essa ligação inicia uma cascata de resposta intracelular que resulta na transcrição citosólica de fatores como NF-κB e ativadores de proteína 1 (AP-1). Esses fatores intracelulares ativam a produção de diversos reagentes de fase aguda, entre eles, citocinas, fatores de coagulação, óxido nítrico sintetase, iniciando uma cascata inflamatória. Reações em cadeia subsequentes envolvem a ação de fatores mais fortes de uma resposta adaptativa do sistema imune. Essa reação explosiva de citocinas pró-inflamatórias é responsável pela causa do choque séptico.

A resposta final a um agente infeccioso é sempre um equilíbrio que resulta de fatores pró e anti-inflamatórios. Com a resolução da infecção um equilíbrio é estabelecido entre fatores que regulam o sistema imune de maneira estimulatória

e inibitória gerando uma memória imunológica para o processo, no sentido de proteção para exposições futuras ao mesmo agente infeccioso. Contudo, quando essa resposta inicial é desbalanceada, o processo em si torna-se todo disfuncional. A persistência do quadro séptico por cerca de 24 a 48 horas promove uma mudança para um estado anti-inflamatório, e o paciente desenvolve aspectos clínicos de uma fraca imunossupressão. Essa fase é conhecida como imunossupressão induzida pela sepse. A maioria das mortes por sepse ocorrem durante essa fase. O paciente frequentemente fica incapaz de vencer a infecção atual e fica vulnerável a um novo processo infeccioso por patógenos nosocomiais. A falência dos linfócitos T e apoptose são reconhecidos como mecanismos imunossupressores observados em pacientes com sepse fatal.

Manejo

Embora as conceituações sejam controversas, a abordagem do paciente séptico possui metas e objetivos bem estabelecidos. As últimas décadas mostraram unanimemente que um diagnóstico precoce e intervenções rápidas com metas agressivas são fundamentais para aumento da sobrevida e redução da mortalidade na sepse. Os objetivos iniciais devem estar focados em melhora da perfusão com ressuscitação volêmica e administração precoce de antibióticos.

A iniciativa Surviving Sepsis Campaign de 2018 estabeleceu um grupo de metas a serem cumpridas na primeira hora. Essas novas metas contém medidas dos alvos anteriores baseados em 3 e 6 horas de seguimento, condensados em um algoritmo aplicável na primeira hora, com vistas de garantir um atendimento imediato ao paciente séptico. As metas da primeira hora são compostas por duas medidas imediatas e três medidas derivadas, agrupadas no quadro a seguir. As medidas imediatas são determinação do lactato sérico e co-

leta de culturas. As derivadas são administração de antibióticos, ressuscitação volêmica, e vasopressores se necessário.

Antibioticoterapia empírica e controle de fonte de infecção

A antibioticoterapia precoce é um dos pilares do manejo da sepse com tempo ideal de ocorrência na primeira hora. Pacientes com suspeita de sepse devem receber antibioticoterapia empírica de amplo espectro em uma hora idealmente, com coleta de culturas previamente. Contudo, se a coleta de culturas implicar em atraso na antibioticoterapia, a administração da medicação deve ser priorizada. Diversos estudos apontam o início precoce de antibióticos na primeira hora de atendimento como sendo responsável por aumento de sobrevida. A antibioticoterapia empírica deve ser guiada por princípios básicos visando a cobertura mais específica possível. Por isso deve ser levado em conta comorbidades do hospedeiro, perfil de sensibilidade antimicrobiana local, sítio de infecção primária, tempo de internação e utilização de dispositivos invasivos.

Quando disponíveis os dados de cultura, a antibioticoterapia deve ser ajustada prontamente. Durante a terapia empírica, a ampliação do espectro deve ser avaliada, especialmente betalactâmicos, como cefalosporinas de terceira ou quarta geração, bem como carbapenêmicos. Atenção especial para possibilidade de infecções por germes resistentes como *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA) deve ser levada em conta, pensando-se na associação de vancomicina à terapia. A combinação de antibióticos com diferentes mecanismos de ação para um mesmo germe em potencial é algo de bastante controvérsia na literatura, porém está associada a um aumento de sobrevida nos pacientes mais críticos (por exemplo, com risco de mortalidade maior que 25% associado ao choque séptico).

O controle da fonte de infecção deve ser bastante priorizado também, devendo ser considerado prioritário. A remoção de dispositivos invasivos potencialmente contaminados (como sondas vesicais de demora e cateteres venosos centrais) deve ser realizada. A avaliação cirúrgica ou radiológica é útil na avaliação de cenários específicos como fonte de infecção (empiema, infecções articulares, colecistite ou trauma abdominal). Habitualmente, a última grande intervenção invasiva capaz de ser a fonte de infecção é a preferida para início de abordagem. Uma abordagem multidisciplinar precoce (inferior a 6 horas) é capaz de reduzir a mortalidade.

Campanha Surviving Sepsis: Metas de Primeira Hora

Determinar o nível sérico de lactato (medidas seriadas devem ser realizadas em sequência se o valor inicial for > 2 mmol/L)

Coletar culturas antes de iniciar antibioticoterapia

Administrar antibioticoterapia empírica de amplo espectro

Iniciar rapidamente reposição volêmica com 30 mL/kg de cristalóide se houver hipotensão ou lactato

Iniciar vasopressor se paciente permanecer hipotenso após ressuscitação volêmica para manter PAM $\geq$ 65 mmHg

Adaptado de Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Medicine*, 2018 Jun 1; 44(6): 9258-8

Terapia de fluidos

Assim como a antibioticoterapia precoce é crucial no manejo da sepse, a ressuscitação volêmica imediata é crucial na primeira hora de abordagem do paciente séptico. As diretrizes atuais recomendam a pronta infusão de 30 mL/kg de cristalóide, em caso de haver hipotensão mensurada. Embora essa recomendação esteja bem estabelecida, os tipos de fluidos a serem administrados ainda é um extenso campo de debate no manejo desses pacientes. Porém, enquanto dados novos ainda são necessários para novas conclusões, soluções salinas balanceadas como Ringer lactato ou PlasmaLyte® são as opções mais recomendadas. Um estudo randomizado duplo cego com cerca de 8.000 pacientes apontou que o uso de cristalóides balanceados em pacientes críticos reduz a mortalidade, necessidade de terapia dialítica e injúria renal persistente quando comparada com soro fisiológico 0,9%.

A terapia de ressuscitação volêmica deve ser realizada com cautela. Embora seja essencial, a hiperidratação está associada a um aumento de mortalidade. Dessa maneira, a avaliação da perfusão (com a utilização do lactato, pressão venosa central ou saturação central de oxigênio, por exemplo) é sempre um importante ponto de observação na monitorização da resposta terapêutica. O balanço hídrico rigoroso, deixando-o negativo em 24 a 48 horas após o sucesso da ressuscitação volêmica, reduz a permanência na UTI e melhora o tempo de extubação.

Drogas vasoativas

Um marcador essencial da estabilidade do paciente séptico é a pressão arterial média (PAM). Esse é um indicador essencial para se deduzir a adequada perfusão tecidual. Se a PAM permanece baixa após a ressuscitação volêmica, a utilização de vasopressores é fundamental. A primeira linha de tratamento recomendada é com uso de noradrenalina/norepinefrina. Caso ainda assim mantenha-se a necessidade de outro vasopressor para atingir a meta de PAM, devemos utilizar vasopressina ou adrenalina/epinefrina.

Dentre os mecanismos do choque na sepse, uma possível deficiência relativa de vasopressina pode estar associada ao quadro. Dessa forma, o uso em baixas doses de vasopressina em pacientes com choque séptico refratário se mostrou uma medida eficaz. Além desse efeito, uma ação sinérgica às catecolaminas garante um uso de menores doses de noradrenalina, diminuindo os efeitos colaterais associados ao seu uso (como taquiarritmias). A escolha entre o uso de adrenalina ou vasopressina como segundo agente deve levar em conta

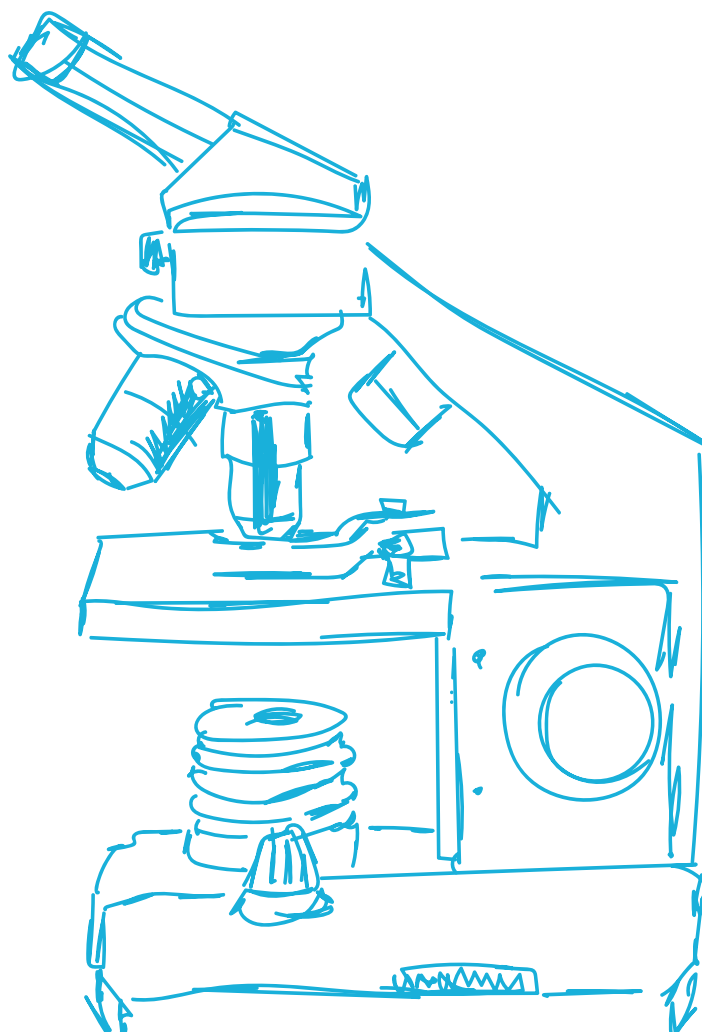
o estado hemodinâmico do paciente, a presença ou fatores de risco para taquiarritmias e o lactato sérico (marcador com acurácia reduzida na vigência do uso de adrenalina).

Culturas

Culturas devem ser obtidas dentro da primeira hora de abordagem da sepse. O paciente suspeito deve ter duas amostras colhidas previamente à administração do antibiótico. Contudo, caso a coleta seja um fator que atrase a administração do antibiótico, a preferência deve ser dada à infusão do medicamento. O resultado positivo de uma hemocultura é uma evidência mensurável de infecção sistêmica. A técnica de coleta deve ser rigorosamente observada para evitar erros e contaminação. A pele deve ser preparada para cultura com limpeza superficial com agente antisséptico e cada frasco de cultura (para aeróbios e anaeróbios) deve ser preenchido com pelo menos 10 mL de sangue periférico. Culturas de sítios específicos (urina, sangue de cateter, líquido) podem ser úteis, conforme a necessidade clínica do paciente.

Lactato

Lactato sérico é um bom biomarcador para se avaliar extensão e gravidade de doença no caso da sepse. De origem multifatorial, o lactato mensurado se dá tanto por anaerobiose causada pela hipoperfusão tecidual, como por alto consumo



de glicose ocasionada pela extensão da infecção. Diversos trials têm mostrado que a ressuscitação volêmica guiada pelo lactato reduz a mortalidade em pacientes sépticos.

Procalcitonina

O precursor do hormônio calcitonina, a procalcitonina, é um dos biomarcadores mais estudados na sepse. Esse marcador frequentemente está elevado em infecções bacterianas sistêmicas. Dessa maneira, muitos estudos indicam sua utilização como um bom demonstrador de resposta terapêutica adequada à antibioticoterapia.

Por outro lado, diversas condições clínicas também elevam a procalcitonina. Dessa maneira, o uso isolado de procalcitonina não deve ser realizado para indicação de antibióticos.

Corticoides

Outro debate acirrado de controvérsias se dá com o uso de corticoides no manejo de pacientes com quadros de choque séptico. Embora haja plausibilidade de dados fisiopatológicos para seu uso, os resultados relatados na literatura são conflitantes. Uma metanálise com 33 trials de 2015 evidenciou que o uso de corticoides reduz a mortalidade na sepse (embora a evidência fosse de baixa qualidade). Baseando-se nessa evidência, em 2016, o Surviving Sepsis Campaign recomendou o uso de 200 mg ao dia de hidrocortisona para pacientes com choque séptico refratário. Contudo, o assunto ainda não é consenso na comunidade científica. Um importante trial atual denominado ADRENAL não encontrou diferenças expressivas de mortalidade entre o uso de corticoides ou placebo; no entanto, desfechos secundários como tempo de extubação, tempo para reversão do choque e necessidade de hemotransfusão foram reduzidos no grupo de intervenção.

Controle glicêmico

O controle glicêmico na sepse é por si só uma situação de ambivalência fisiopatológica. Por um lado, a hiperglicemia apresentada pode gerar um efeito imunossupressor, deixando o organismo do hospedeiro bastante vulnerável à ação dos germes infectantes. De outro lado a ação da insulina pode modular para baixo a ação do sistema imune, inibindo o processo fagocítico e diminuindo assim a eficiência do processo de defesa do organismo.

O fato consolidado é que a persistência de um estado hiperglicêmico eleva a mortalidade em 30 dias. A controvérsia está no fato de não haver diferenças significativas claras no esquema de manejo glicêmico. Um estudo avaliou as dife-

renças entre controle intensivo de glicemia (81-180 mg/dL) versus controle convencional de glicemia (< 180 mg/dL) e encontrou maior mortalidade nos grupos hipoglicêmicos. Tanto hiperglicemia quanto hipoglicemia são fatores responsáveis por aumento de mortalidade. As recomendações atuais indicam iniciar a insulinoterapia quando a glicemia ultrapassar 180 mg/dL, tendo-se a meta de mantê-la abaixo de 180 mg/dL sem alvo inferior específico, porém sem manter estados hipoglicêmicos sustentados.

Novas perspectivas

O estudo da sepse tem crescido exponencialmente nos últimos anos. Na última década, as publicações vinculadas ao descritor "sepsis" aumentaram mais de 30%. Novos campos de discussão envolvem diagnóstico biomolecular e aprimoramento de biomarcadores, tanto com intenção diagnóstica, como de controle de tratamento e predição de prognóstico.

Além disso, estratégias de manejo envolvendo filtração plasmática de toxinas e aplicação de imunoglobulinas são abordagens terapêuticas não consolidadas com resultados preliminares entusiasmantes que necessitam de maiores dados para mudanças de perspectivas nos próximos anos.

TAKE-HOME MESSAGE

Este estudo deve ser entendido no âmbito de suas limitações. Trata-se de uma revisão clínica narrativa, envolvendo as principais diretrizes de manejo da sepse com ênfase na avaliação de publicações indexadas de maior valor prático e mudanças significativas na tomada de decisão clínica. As limitações envolvidas criam alguns vieses que limitam parte do poder de generalização e validade externa para assuntos pontualmente específicos.

As mudanças sofridas nos conceitos envolvendo a sepse nas últimas duas décadas são grandes. Embora não consolidada, as estratégias atuais de manejo da sepse têm evidenciado maior especificidade ao diagnóstico, elevando a sobrevida e diminuindo a mortalidade associada à condição clínica avaliada.

A mensagem a ser levada é que o diagnóstico precoce e as intervenções com metas rigorosas são cruciais para redução da mortalidade na sepse. A abordagem do paciente com ressuscitação volêmica na primeira hora e início precoce de antibioticoterapia são os principais pilares do tratamento.

Referências bibliográficas:

- 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; 193: 259e72.
- Henkin CS, Coelho JC, Paganella MC, de Siqueira RM, & Dias FS. Sepsis: uma visão atual. *Scientia Medica*, 2019; 19(3).
- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med*, 2003; 348: 138e50.
- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *J Am Med Assoc*, 2016; 315: 801e10.
- Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4⁺ T lymphocytes in humans. *J Immunol*, 2001; 166: 6952e63.
- Heidecke CD, Hensler T, Weighardt H, et al. Selective defects of T lymphocyte function in patients with lethal intraabdominal infection. *Am J Surg*, 1999; 178: 288e92.
- Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*, 2015; 372: 1629e38.
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *J Am Med Assoc*, 2016; 315: 762e74.
- Fernando SM, Tran A, Taljaard M, et al. Prognostic accuracy of the quick sequential organ failure assessment for mortality in patients with suspected infection: a systematic review and meta-analysis. *Ann Intern Med*, 2018; 168: 266e75.
- Wentowski, C, Mewada N, & Nielsen ND. Sepsis in 2018: A review. *Anaesthesia & Intensive Care Medicine*, 2018.
- Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*, 2018; 44: 925e8.
- Kumar A, Ellis P, Arabi Y, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research G. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*, 2009; 136: 1237e48.
- Giamarellou H. Aminoglycosides plus beta-lactams against gramnegative organisms. Evaluation of in vitro synergy and chemical interactions. *Am J Med*, 1986; 80: 126e37.
- Kumar A, Zarychanski R, Light B, et al. Cooperative Antimicrobial Therapy of Septic Shock Database Research G. Early combination antibiotic therapy yields improved survival compared with monotherapy in septic shock: a propensity-matched analysis. *Crit Care Med*, 2010; 38: 1773e85.
- Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D, et al. Time from admission to initiation of surgery for source control is a critical determinant of survival in patients with gastrointestinal perforation with associated septic shock. *Crit Care*, 2014; 18: R87.
- Semler MW, Self WH, Wanderer JP, et al. Investigators S, the pragmatic critical care research G. Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med*, 2018; 378: 829e39.
- Acheampong A, Vincent JL. A positive fluid balance is an independent prognostic factor in patients with sepsis. *Crit Care*, 2015; 19: 251.
- Silversides JA, Major E, Ferguson AJ, et al. Conservative fluid management or deresuscitation for patients with sepsis or acute respiratory distress syndrome following the resuscitation phase of critical illness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2017; 43: 155e70.
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 2016; 43: 304e77.
- Landry DW, Levin HR, Gallant EM, et al. Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation*, 1997; 95: 1122e5.
- McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W, et al. Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *J Am Med Assoc*, 2018; 319: 1889e900.
- Russell J, Cooper D, Walley K, Holmes C, Singer J, Hebert P. Vasopressin and septic shock trial (VASST): baseline characteristics and organ dysfunction in vasopressor dependent patients with septic shock [abstr]. *Blood*, 2003; 20: 40.
- Kibe S, Adams K, Barlow G. Diagnostic and prognostic biomarkers of sepsis in critical care. *J Antimicrob Chemother*, 2011; 66: ii33e40.
- Bouadma L, Luyt C-E, Tubach F, et al. Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2010; 375: 463e74.
- Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Keh D, Kupfer Y. Corticosteroids for treating sepsis. *The Cochrane Library*, 2015.
- Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, et al. Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *New Engl J Med*, 2018; 378: 797e808.
- Van Niekirk G, Davis T, Engelbrecht A-M. Hyperglycaemia in critically ill patients: the immune system's sweet tooth. *Crit Care*, 2017; 21: 202.
- Van Vught LA, Wiewel MA, Klouwenberg PMK, et al. Admission hyperglycemia in critically ill sepsis patients: association with outcome and host response. *Crit Care Med*, 2016; 44: 1338e46.
- Investigators N-SS. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *New Engl J Med*, 2009; 360: 1283e97.



ANTIBIOTICOTERAPIA NA SEPSE

**Autor(a):****Isabel Cristina Melo Mendes**

Residente de Infectologia no
Hospital Universitário Clementino
Fraga Filho - UFRJ

PRINCÍPIOS GERAIS

A sepsé continua sendo um grande problema na saúde mundial. Mesmo com todos os avanços tecnológicos e as crescentes pesquisas na área, a sepsé ainda configura uma condição clínica de alta mortalidade.

Além das medidas de suporte e vigilância, um dos pilares do tratamento da sepsé é o início precoce de antibioticoterapia. A escolha do antibiótico adequado está relacionada a menor mortalidade. Entretanto, a escolha de antibioticoterapia empírica nem sempre é simples.

Abordagem clínica

Diante de um paciente séptico, alguns fatores são fundamentais para guiar a terapia adequada: o foco infeccioso provável, a gravidade do paciente e a presença de fatores de risco para germes multirresistentes.

Determinar o possível foco infeccioso é importante para escolher um antibiótico com penetração adequada no tecido infectado e orientar quais os possíveis agentes etiológicos envolvidos. Para isso, uma boa anamnese e um exame físico minucioso, associados a exames laboratoriais e de imagem, são essenciais.

A gravidade do quadro clínico e a presença de fatores de risco direcionam a necessidade de ampliação de cobertura para germes específicos (como *Pseudomonas aeruginosa* em pneumonia em determinados pacientes) ou multirresistentes.

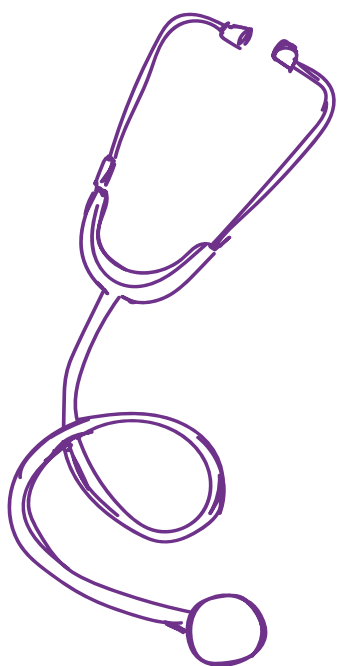
Mesmo em pacientes com infecção comunitária, a pesquisa de fatores de risco para bactérias multirresistentes é importante, sendo internação hospitalar nos últimos 6 meses e uso de antibióticos nos últimos 3 meses os principais. Já, para os casos de sepsé e choque séptico que se desenvolvem em pacientes internados, tempo prolongado de internação e uso prévio de antibióticos aumentam o risco de infecção por organismos resistentes. O contato com o Serviço de Controle de Infecção Hospitalar pode auxiliar na escolha de antibioticoterapia empírica, baseada nos dados de epidemiologia local de cada instituição.

Outro cuidado que não pode ser negligenciado é a coleta de culturas, idealmente antes do início do antibiótico. O isolamento do agente etiológico permite o ajuste e planejamento da terapia, com redução do espectro antimicrobiano quando possível, escolha do fármaco com melhor perfil de efeitos adversos e orientação de uma possível conversão para tratamento oral posteriormente.

As amostras clínicas coletadas variam de acordo com a suspeita de foco infeccioso. Assim, culturas de escarro espontâneo ou secreção traqueal são adequadas nas suspeitas de pneumonia e urinoculturas, nos casos de suspeita de foco urinário. Em casos de infecções de pele e partes moles, aspirados de coleções podem ser úteis, desde que coletados com correta técnica asséptica e de coleções fechadas ou profundas. Swabs de feridas não têm valor no direcionamento de antibioticoterapia, já que o germe isolado pode ser somente um colonizador e não o agente responsável pela infecção.

A coleta de hemoculturas é válida em todos os casos de sepse, devendo ser coletados, no mínimo, 2 sets - cada set composto por 1 frasco para germes aeróbios e 1 frasco para anaeróbios - totalizando 4 amostras. Os sets devem ser coletados de diferentes sítios de punção, preparados com adequada assepsia. O aumento do volume de sangue coletado é capaz de aumentar a sensibilidade na recuperação do microrganismo envolvido em 19%, quando são coletados 40 mL, e em 29%, quando são coletados 60 mL, em comparação aos 20 mL contidos em um único set de hemocultura.

Por fim, outros métodos diagnósticos podem ser utilizados para determinar o agente etiológico e direcionar o ajuste posterior da antibioticoterapia. Painéis de PCR-multiplex, por exemplo, podem ser utilizados em amostras respiratórias, permitindo não só a identificação rápida de microrganismos, como a diferenciação entre quadros virais e bacterianos.



TAKE-HOME MESSAGE

Sempre tentar determinar o foco de infecção: saber o foco orienta a cobertura adequada dos agentes etiológicos mais prováveis, a escolha de antibiótico com adequada penetração tecidual, as amostras relevantes para serem enviadas para cultura e a necessidade de abordagem cirúrgica;

Avaliar a presença de fatores de risco para germes multirresistentes. Uso prévio de antibióticos deve sempre ser pesquisado, considerando o tipo de antibiótico utilizado e seu possível impacto nos agentes do foco de infecção atual;

Sempre coletar preferencialmente 2 sets de hemoculturas (4 frascos no total), sendo cada set de um sítio diferente de punção e com técnica asséptica adequada;

Identificar corretamente a amostra clínica enviada para o laboratório de microbiologia. Os pontos de corte para determinar se um crescimento é significativo ou não variam de acordo com o tipo de amostra. Assim, o ponto de corte de uma secreção traqueal é diferente da de um escarro espontâneo ou de um lavado broncoalveolar. O mesmo acontece com amostras de urina coletadas espontaneamente, por meio de sondagem vesical ou de punção suprapúbica;

Não coletar swabs de feridas abertas visando determinar o agente etiológico de infecções de peles e partes moles.

Referência bibliográfica:

- Critérios diagnósticos de infecção primária da corrente sanguínea. In: Brasil. Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Critérios Diagnósticos de Infecções Relacionadas a Assistência a Saúde/Agência Nacional de Vigilância Sanitária. Brasília: Anvisa, 2017.

PNEUMONIA COMUNITÁRIA

Pneumonias comunitárias são importantes causas de hospitalização e mortalidade no país. Considerando a potencial gravidade da condição e a crescente presença de microrganismos com multirresistência antimicrobiana, o início precoce de antibioticoterapia adequada ganha importância na busca pelo sucesso terapêutico.

Abordagem clínica

A escolha do antibiótico inicial deve levar em conta a gravidade em que o paciente se apresenta, a presença de fatores de risco para organismos resistentes e a presença de fatores de risco para organismos específicos. Para isso, uma boa história clínica e exame físico são essenciais. Exames laboratoriais e de imagem são importantes na estratificação de gravidade, enquanto a coleta de amostras clínicas e testes etiológicos específicos podem auxiliar no ajuste posterior da terapia.

Nos consensos nacionais e internacionais, recomenda-se a estratificação de gravidade dos quadros de pneumonia por meio de escores, sendo o CURB-65 o mais frequente e mais facilmente aplicável, e que a escolha da antibioticoterapia seja dividida pelo ambiente de tratamento. Para pacientes sépticos, isso significa dividir os pacientes nos que serão tratados em enfermaria e nos que serão internados em CTI.

Microbiologia

Em relação à microepidemiologia, pneumococos são os principais agentes de pneumonia comunitária. Além do *Streptococcus pneumoniae*, outros organismos são agentes frequentes de infecção do trato respiratório inferior, como *Haemophilus influenzae*, *Mycoplasma pneumoniae* e *Chlamydia pneumoniae* (antiga *Chlamydia pneumoniae*). Algumas condições estão relacionadas à presença de bactérias específicas, como *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* ou enterobactérias, e devem ser pesquisadas para avaliar a necessidade de antibioticoterapia com cobertura adequada (Tabelas 1 e 2).

Tabela 1: Condições clínicas e epidemiológicas e fatores de risco para organismos específicos

Condição/Fator de Risco	Organismos Associados à Pneumonia Comunitária
Alcoolismo	<i>S. pneumoniae</i> , anaeróbios de cavidade oral, <i>Klebsiella pneumoniae</i> , <i>Mycobacterium tuberculosis</i>
DPOC e/ou tabagismo	<i>H. influenzae</i> , <i>P. aeruginosa</i> , <i>Legionella</i> spp., <i>S. pneumoniae</i> , <i>Moraxella catarrhalis</i> , <i>C. pneumoniae</i>
Doença pulmonar estrutural	<i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i>
Aspiração	Enterobactérias, anaeróbios de cavidade oral
Abscesso pulmonar	CA-MRSA, anaeróbios de cavidade oral, <i>M. tuberculosis</i> , micobacterioses atípicas, fungos endêmicos
Época de atividade de Influenza	Influenza, <i>S. pneumoniae</i> , <i>S. aureus</i> , <i>H. influenzae</i>
Uso de drogas injetáveis	<i>S. aureus</i> , anaeróbios, <i>M. tuberculosis</i> , <i>S. pneumoniae</i>
Infecção pelo vírus HIV	<i>S. pneumoniae</i> , <i>H. influenzae</i> , <i>M. tuberculosis</i> ; em casos de imunossupressão grave associada, considerar também <i>Pneumocystis jirovecii</i> , <i>Cryptococcus</i> spp., <i>Histoplasma</i> spp., micobacterioses atípicas, <i>P. aeruginosa</i>

Tabela 2: Fatores de risco para patógenos específicos

Patógenos Específicos	Fatores de Risco
Enterobactérias	Corticoterapia, etilismo, tabagismo, DPOC, uso recente de antibióticos, internação hospitalar recente
S. aureus	Uso de drogas injetáveis, doença periodontal, contusão pulmonar, infecção por influenza
Pneumonia broncoaspirativa (possibilidade de participação de anaeróbios)	Doença periodontal, doença da motilidade esofágica, crises convulsivas, redução do nível de consciência, pneumonias pós-IOT

A presença de fatores de risco para *P. aeruginosa* determina o uso de drogas com atividade contra essa bactéria, geralmente com terapia duplas. São considerados pacientes com fatores de risco para *P. aeruginosa* aqueles que apresentam pelo menos dois dos seguintes:

- Hospitalização recente (últimos 6 meses);
- Uso recente de antibióticos (últimos 3 meses);
- Uso frequente de antibióticos (mais de 4 ciclos de tratamento ao ano);
- DPOC grave (VEF1 < 30%);
- Corticoterapia (uso de prednisona > 10 mg/dia nas últimas 2 semanas).

Diagnóstico

Idealmente, antes do início da antibioticoterapia devem ser coletadas amostras para culturas. Apesar de apresentarem baixa sensibilidade nos quadros de pneumonia, hemoculturas podem ser positivas em até 15% dos casos. Nos casos de infecção por gram-negativos e *S. aureus*, que possuem maior potencial para bacteremia associada, a chance de positividade aumenta.

Bacterioscopia e cultura de amostras respiratórias, como escarro ou secreção traqueal, também podem ser úteis na determinação da etiologia e ajuste da terapia. Outros métodos diagnósticos estão se tornando disponíveis no Brasil, como painéis de PCR multiplex, permitindo identificação precoce dos agentes causadores.

Tratamento

Baseados em todos os aspectos discutidos acima, as indicações de antibioticoterapia empírica para pneumonia comunitária são as demonstradas abaixo.

Pacientes Internados em Enfermaria	
Classes Sugeridas	Antibióticos Sugeridos
Cefalosporina de terceira geração + macrolídeo	Ceftriaxona ou cefoxitina + aзитromicina ou claritromicina
Betalactâmico/inibidor de betalactamase + macrolídeo	Amoxicilina/clavulanato ou ampicilina/sulbactam + azitromicina ou claritromicina
Fluoroquinolonas respiratórias	Levofloxacino ou moxifloxacino

Pacientes Internados em CTI, sem Fatores de Risco para <i>P. aeruginosa</i>	
Classes Sugeridas	Antibióticos Sugeridos
Cefalosporina de terceira geração + macrolídeo	Ceftriaxona ou cefoxitina + azitromicina ou claritromicina
Cefalosporina de terceira geração + fluoroquinolona respiratória	Ceftriaxona ou cefoxitina + levofloxacino ou moxifloxacino

Pacientes Internados em CTI, com Fatores de Risco para <i>P. aeruginosa</i>	
Classes Sugeridas	Antibióticos Sugeridos
Betalactâmico com atividade antipseudomonas + fluoroquinolona com atividade antipseudomonas	Cefepima, piperacilina + tazobactam, meropeném ou imipeném + levofloxacino ou ciprofloxacino
Betalactâmico com atividade antipseudomonas + aminoglicosídeo + macrolídeo	Cefepima, piperacilina + tazobactam, meropeném ou imipeném + amicacina + azitromicina ou claritromicina
Betalactâmico com atividade antipseudomonas + aminoglicosídeo + fluoroquinolona com atividade antipseudomonas	Cefepima, piperacilina + tazobactam, meropeném ou imipeném + amicacina + levofloxacino ou ciprofloxacino

TAKE-HOME MESSAGE

- Estratificar o paciente em relação à gravidade e à presença de fatores de risco, tanto para germes específicos quanto para germes multirresistentes. Sempre usar cobertura empírica contra pneumococos;

- Coletar 2 sets de hemocultura, preferencialmente antes do início de antibioticoterapia;

- Quando possível, coletar amostras respiratórias para cultura. Ao enviá-las ao laboratório, é importante fazer a identificação correta do tipo de amostra, uma vez que o ponto de corte, de contagem de colônias bacterianas, a ser considerado significativo difere entre amostras de escarro, secreção traqueal e lavado broncoalveolar;

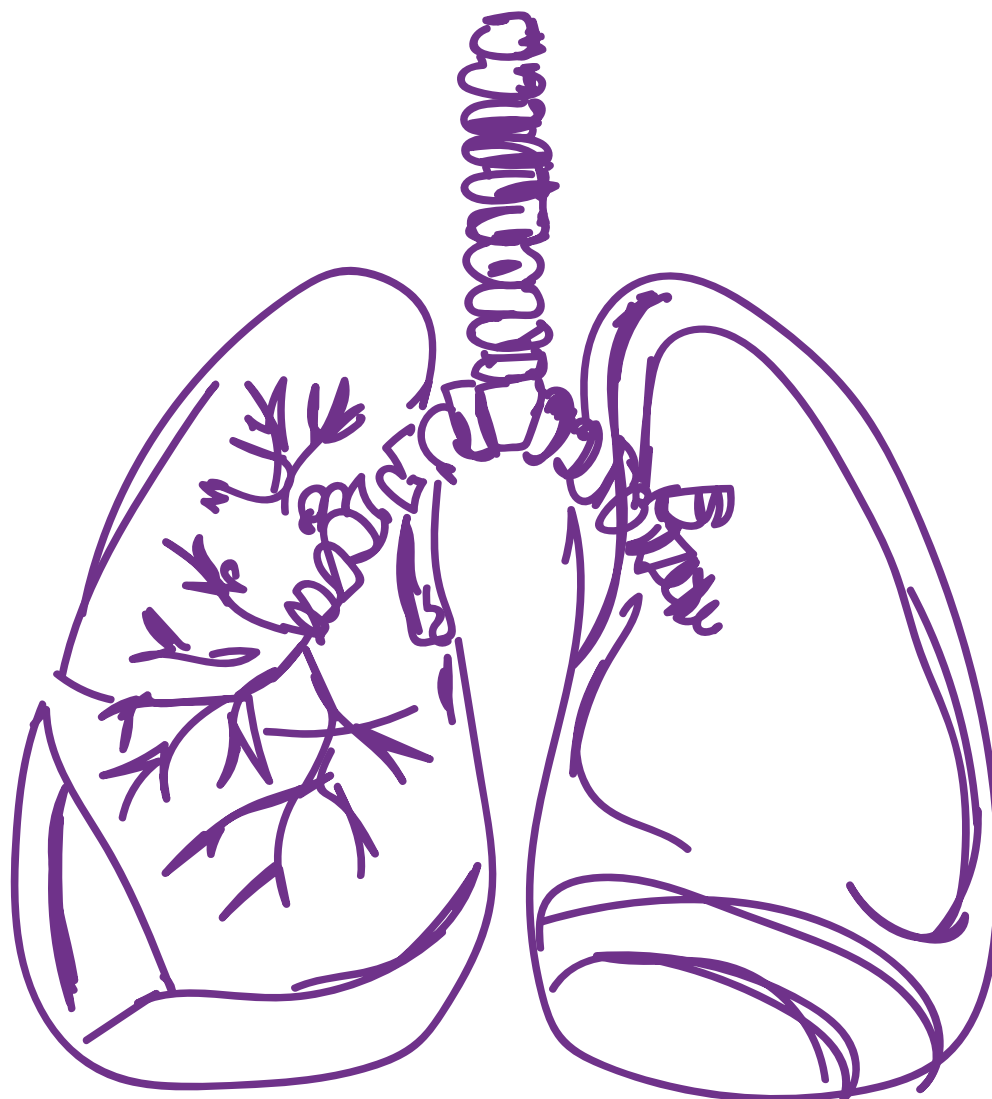
- O tempo de tratamento recomendado é de 5 a 7 dias para casos moderados, dependendo da evolução clínica do paciente. Em casos de instabilidade clínica persistente, pneumonias causadas por *P. aeruginosa* e pneumonia por *S. aureus* com bac-

teremia, a terapia é estendida para 14 dias. Entretanto, a evolução clínica é o melhor parâmetro para estabelecer tempo de tratamento;

- Na presença de fatores de risco para *S. aureus*, o esquema antibiótico deve conter uma droga com ação contra CA-MRSA, como linezolida. Se houver isolamento de MSSA, a terapia pode ser trocada por oxacilina. Vale lembrar que daptomicina é inativada na presença de surfactante pulmonar e, portanto, não deve ser utilizada em pneumonias;

- Preferencialmente, deve-se reservar o uso de fluoroquinolonas para pacientes alérgicos a betalactâmicos ou com necessidade de cobertura antipseudomonas;

- Apesar da excelente atividade contra *P. aeruginosa*, ciprofloxacino não apresenta atividade adequada contra pneumococos e outros gram-positivos, o que impede seu uso em monoterapia.



Referências bibliográficas:

- Corrêa RA, Costa AN, Lundgren F, Michelin L, Figueiredo MR, Holanda M, Gomes M, Teixeira PJZ, Martins R, Silva R, Athanasio RA, Silva RM, Pereira MC. Recomendações para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade 2018. J Bras Pneumol, 2018; 44(5): 405-424.
- Corrêa RA, Lundgren FLC, Pereira-Silva JL, Frare e Silva RL. Diretrizes brasileiras para pneumonia adquirida na comunidade em adultos imunocompetentes - 2009. J Bras Pneumol, 2009; 35(6): 574-601.
- Mandell LA, Wunderink RG, Anzueto A, Bartlett JG, Campbell GD, Dean NC, Dowell SF, File Jr. TM, Musher DM, Niederman MS, Torres A, Whitney, CG. Infectious Diseases Society of America/ American Thoracic Society Consensus on The Management of Community-Acquired Pneumonia in Adults. Clin Infect Dis, 2007; 44 (Supl 2).
- Oliveira SMA. Pneumonia adquirida na comunidade [Internet]. In: Guia de Uso de Antimicrobianos na Prática Clínica. Disponível em: <https://www.smashwords.com/books/view/890585>

INFECÇÕES INTRA-ABDOMINAIS COMUNITÁRIAS

Assim como a pneumonia, infecções intra-abdominais são uma importante causa de morbidade e mortalidade na população mundial. Além do controle do foco, antibioticoterapia adequada constitui-se uma importante medida no tratamento do quadro de pacientes sépticos.

Abordagem Clínica

Como em outras situações, a escolha do antibiótico adequado deve levar em consideração o foco provável, a gravidade do paciente, as características farmacocinéticas e farmacodinâmicas das drogas utilizadas e a presença de fatores de risco para germes resistentes. Nas infecções intra-abdominais, somam-se a esses fatores a necessidade de avaliação cirúrgica e a classificação da infecção.

A classificação mais simples é a que divide as infecções em complicadas ou não complicadas. Define-se como infecção não complicada aquela que acomete um único órgão e que não se dissemina para peritônio. É o caso de algumas apendicites, colecistites ou diverticulites agudas. Em tais situações, se o controle cirúrgico do foco for adequado, a antibioticoterapia pode ser mantida apenas por 24 horas no pós-operatório.

Já as infecções complicadas são aquelas que extrapolam o órgão, que é o local primário de infecção, resultando em peritonite localizada ou disseminada. Para o manejo de tais infecções, além do controle cirúrgico, são necessárias terapia antimicrobiana empírica, considerando os fatores de risco do paciente, e aplicação das outras medidas de suporte para sepse.

Mesmo em infecções comunitárias, estudos vêm mostrando um aumento na incidência de bactérias multirresistentes. Por esse motivo, fazer uma análise correta da presença de fatores de risco torna-se essencial para que a terapia empírica inicial seja adequada. São considerados fatores de risco para germes resistentes:

- Hospitalização nos últimos 90 dias;
- Residência em instituições de longa permanência nos últimos 30 dias;
- Uso prévio de antibióticos nos últimos 30 dias;
- Pacientes que receberam medicações intravenosas, cuidado de feridas ou terapia de substituição renal nos últimos 30 dias;
- Colonização ou infecção prévia por bactérias multirresistentes.

Além disso, deve-se considerar a gravidade do quadro clínico e a chance do paciente apresentar um desfecho desfavorável, o que pode ser avaliado por fatores como extremos de idade, presença de comorbidades (neoplasia, hipoalbuminemia, comprometimento renal, hepático ou cardiovascular significativo) e extensão da doença (peritonite disseminada, incapacidade de obter-se controle adequado do foco, abordagem cirúrgica inicial tardia). Pacientes sépticos ou com choque séptico são considerados de alto risco.

Um importante aspecto a ser lembrado é a coleta de material para ser enviado para cultura. Pequenos volumes (1 a 2 mL) de líquido, tecido ou pus podem

ser enviados para o laboratório diretamente em seringa ou frasco estéreis. Já volumes maiores de líquido peritoneal (5 a 10 mL) devem ser acondicionados em frascos de hemoculturas para aeróbios e anaeróbios. Swabs superficiais de feridas ou de material de dreno não devem ser valorizados. A terapia inicial leva em consideração todos os fatores discutidos. Em pacientes que se apresentem graves, o esquema antimicrobiano deve ter cobertura adequada para *Pseudomonas aeruginosa* e enterococos. A cobertura para anaeróbios deve ser mantida durante todo o tempo de tratamento.

Vale lembrar a recomendação de evitar o uso indiscriminado de quinolonas, as quais devem preferencialmente ser reservadas para pacientes alérgicos a betalactâmicos. Além disso, por seu papel no tratamento de infecções associadas a organismos multirresistentes, incluindo aqueles produtores de carbapenemases, o uso de tigeciclina deve ser criterioso.

Terapias empíricas sugeridas para infecções intra-abdominais:

Pacientes sem sinais de gravidade e sem fatores de risco para germes resistentes:

- Ceftriaxona ou cefotaxima + metronidazol;
- Ciprofloxacino ou levofloxacino + metronidazol;
- Moxifloxacino;

Pacientes sem sinais de gravidade e com fatores de risco para germes resistentes:

- Ertapeném;
- Tigeciclina;

Pacientes com sinais de gravidade e sem fatores de risco para germes resistentes:

- Piperacilina + tazobactam;
- Cefepima + metronidazol + ampicilina;

Pacientes com sinais de gravidade e com fatores de risco para germes resistentes:

- Meropeném;
- Imipeném.

TAKE-HOME MESSAGE

Classificar as infecções em complicadas ou não complicadas, e estratificar os pacientes por gravidade e presença de fatores de risco para germes resistentes;

Infecções não complicadas e com controle de foco adequado não necessitam de antibioticoterapia por mais de 24 horas após a cirurgia;

Sempre avaliar a presença de coleções que precisem ser abordadas cirurgicamente ou drenadas por via percutânea;

Sempre enviar material de coleções ou de líquido abdominal para cultura. Hemoculturas são adequadas em todos os pacientes que se apresentam sépticos;

Não esquecer cobertura para anaeróbios.

Referências bibliográficas:

- Dantas TS. Manejo das infecções intra-abdominais [Internet]. In: Guia de Uso de Antimicrobianos na Prática Clínica. Disponível em: <https://www.smashwords.com/books/view/890585>
- Mazuski JE, Tessier JM, May AK, Sawyer RG, Nadler EP, Rosengart MR, Chang PK, O'Neill PJ, Mollen KP, Huston JM, Diaz Jr JJ, Prince JM. The Surgical Infection Society Revised Guidelines on the Management of Intra-Abdominal Infection. Surg Infect (Larchmt), 2017 Jan; 18(1): 1-76. doi: 10.1089/sur.2016.261.



MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA NO PACIENTE SÉPTICO



Autores:

Juliana Gregório de Avelar
Leonardo Fachada de Barros e
Azevedo

Juliana Pereira Lopes
Marcella Domingos Almeida
Ronaldo Altenburg Gismondi

Instituição: Disciplina de Clínica Médica, Hospital Universitário Antônio Pedro, Universidade Federal Fluminense.



O paciente com sepse grave evolui frequentemente com sinais de má perfusão em diferentes órgãos e sistemas. Esse grupo apresenta alta mortalidade, com estimativa de 30 a 50% nas formas com choque séptico. O desafio do médico intensivista e emergencista é reconhecer a presença dos sintomas/sinais de gravidade e instituir em até uma hora as duas medidas que comprovadamente reduzem a mortalidade:

- Uso precoce de antibióticos;
- Melhora da perfusão sistêmica.

A perfusão sistêmica pode ser definida como o equilíbrio entre a oferta de oxigênio e glicose (DO_2) e o consumo (VO_2). A oferta nada mais é do que a seguinte fórmula:

$$DO_2 = FC \times VS \times (1,34 \times \text{hemoglobina} \times SaO_2) + (0,0031 \times PaO_2)$$

Nessa equação, o volume sistólico (VS) depende da força de contração (inotropismo) e da volemia do paciente. Como você pode ver, a melhora da perfusão dependerá, portanto, de ações sobre a hemoglobina, a oxigenação, a volemia e o débito cardíaco (DC). Por outro lado, é preciso ter em mente que mesmo que sua oferta seja máxima, se houver bloqueio do consumo, como num paciente com disfunção endotelial e mitocondrial refratária, não há oferta que resolva o problema. Esse é o caso dos pacientes que mantêm lactato alto mesmo com o suporte clínico e cuja mortalidade se aproxima de 100%.

O objetivo dessa revisão narrativa é auxiliar na identificação do paciente grave, nas medidas iniciais de suporte e na monitorização do paciente grave.

Avaliação do paciente com má perfusão

O primeiro passo, portanto, é reconhecer os pacientes com formas graves, que serão aqueles com sintomas e/ou sinais de má perfusão (Quadro 1).

Sinais/Sintomas:
Redução nível consciência
Desconforto respiratório;
Hipotensão e shock index (FC/PA);
Enchimento capilar periférico;
Extremidades frias e livedo;
Diurese.
Exames Complementares:
Lactato;
Saturação venosa central;
Sódio urinário.



Na avaliação clínica, é preciso destacar que em uma revisão recente o enchimento capilar periférico foi o parâmetro com melhor evidência para identificar a má perfusão. Quanto à pressão arterial, é importante frisarmos que pacientes cronicamente hipertensos podem apresentar má perfusão mesmo com PA normal. O shock index elevado ($> 1,2$) pode ser útil nesse cenário.

Medidas iniciais de suporte

Em praticamente todos os pacientes com má perfusão na sepse, a medida universal é a infusão de solução cristaloide em bólus na dose de 20 a 30 mL/kg. O grande problema é que muitos médicos ficam repetindo essa medida sem uma meta de controle, ou utilizando apenas o valor da pressão arterial. A abordagem correta é, a cada medida de intervenção, a reavaliação de um ou mais parâmetros de perfusão (Quadro 1), a fim de avaliar a próxima etapa. A pergunta fundamental é: o paciente precisa de mais volume? Para isso, há diversas ferramentas, como aquelas mostradas na Tabela 1.

Tabela 1. Manobras para avaliação da volemia no paciente em choque circulatório

Elevação passiva das pernas	Método simples e fácil. O aumento da PA é sinal positivo para prova de volume. Obs.: o sinal foi descrito com avaliação do débito cardíaco, mas pode ser feito com PA quando não houver monitor de DC.
PVC	A maior utilidade é o valor dinâmico: a medida em que o volume entra, observe se PVC aumenta. Quanto mais rápida essa ascensão, menos volume é indicado.
Variação respiratória da PA (deltaPP)	Foi estudada em pacientes sedados em ventilação mecânica controlada e ritmo sinusal. Necessita de monitorização invasiva da PA. Variações acima de 11 a 13% estão associadas com boa resposta a volume.
Veia cava inferior	Antes um parâmetro estático da ecocardiografia, hoje assume papel maior com o ultrassom "point-of-care". Deve ser avaliado o diâmetro e a variação respiratória. Cava < 2 cm e variando $> 50\%$, sinal que pode caber volume. Fica prejudicado em pacientes com PEEP alta ou ICFER
Pressão capilar pulmonar (PCAP OU POAP)	Considerado padrão-ouro da volemia, requer uso de monitorização hemodinâmica invasiva (Swan-Ganz). Está reservada para os cenários mais difíceis, onde há choque, insuficiência cardíaca e renal.

A pressão arterial é um dos principais parâmetros a serem monitorados. Caso o paciente não responda à infusão inicial de volume ou haja hipotensão grave (sistólica < 80 mmHg), é indicado o início de aminas em infusão contínua, sendo a noradrenalina a droga de escolha na sepse.

Monitorização hemodinâmica avançada (MHA)

Para o paciente que não responde às medidas iniciais e, principalmente, para aqueles que apresentam restrições à estratégia com fluidos, como renais crônicos e cardiopatas, a monitorização hemodinâmica avançada permite medir “diretamente” parâmetros como volemia, contratilidade e resistência vascular. O padrão-ouro de MHA é o cateter de termodiluição (Swan-Ganz). Antigamente usado para diagnóstico diferencial dos tipos de choque, modernamente teve redução no uso por conta de novos monitores menos invasivos. A grande dica é usar o monitor como guia para seu tratamento, como um dos parâmetros de avaliação da perfusão, e não como resposta diagnóstica cegamente.

Ao instalarmos um equipamento de MHA, as perguntas que teremos são:

- Volemia – preciso de mais volume?
- Débito cardíaco – preciso de um inotrópico?

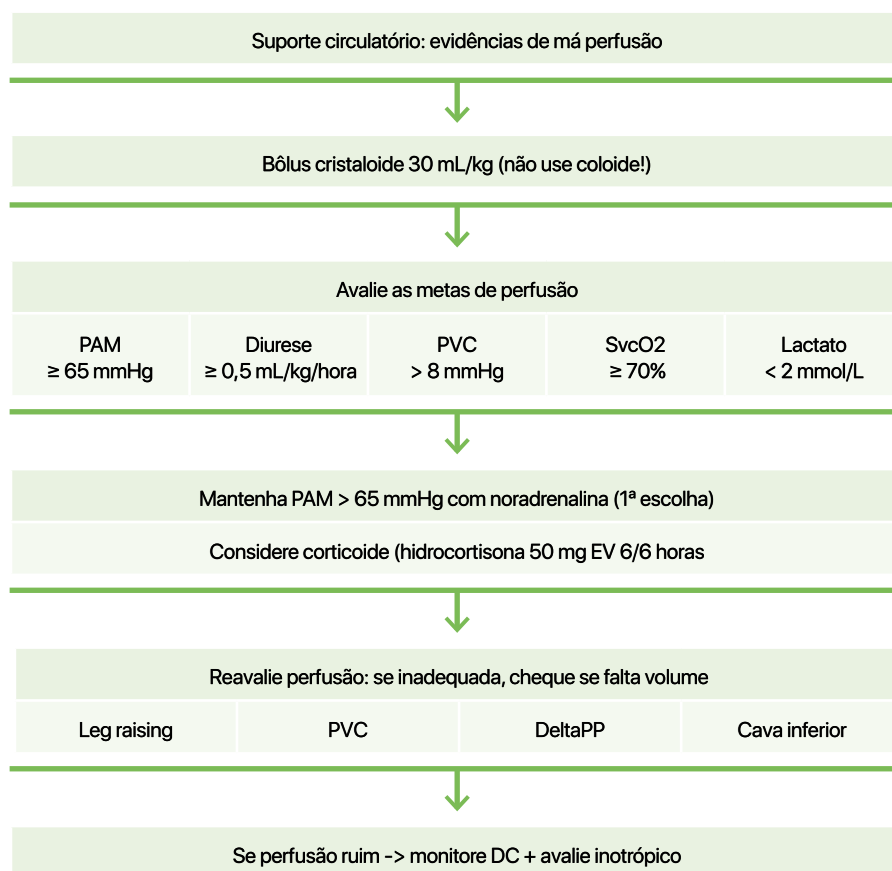
Para o débito cardíaco (DC), o parâmetro mais utilizado é o índice cardíaco (IC), que é o débito ajustado para a superfície corporal. O objetivo é mantê-lo na faixa normal: 2,5 a 4,0 L/minuto/m². Já a volemia pode ser avaliada pela pressão de oclusão na artéria pulmonar (POAP ou PCAP – pressão de capilar pulmonar), volume diastólico final do VD (RVEDV), volume diastólico final global (GEDV), variação da pressão arterial com respiração (em pacientes com ventilação mecânica) e variação da PVC e/ou cava inferior com respiração (Tabela 2).

Tabela 2: Principais métodos para estimar o débito cardíaco

Cateter termodiluição (Swan-Ganz)	Padrão-ouro, permite fazer cálculos e definir padrão do choque bem como monitorar o DC, a SvO ₂ (marcador de perfusão) e a PCAP (volemia), orientando as melhores intervenções a serem feitas no choque. Riscos inerentes ao acesso vascular e à permanência do cateter em artéria pulmonar.
Vigileo	Monitor que pela curva da PAM radial estima o débito cardíaco e calcula o deltaPP. Com isso, fornece informações se há necessidade de inotrópico e/ou volume. Contudo, a medida é estimada por curva que leva em consideração idade, peso e altura e, como tal, está sujeito a falhas. Por isso, o melhor uso não são os valores absolutos, mas sim como eles se modificam com intervenção. Por exemplo, se você administra volume e o DC sobe, bom sinal. Se não, “segura a mão” no volume!
LiDCO	É um método que se apoia na infusão de lítio entre um acesso venoso profundo e o arterial para monitorar o débito cardíaco. A partir de outras informações, como PVC e SvO ₂ , calcula resistência vascular de modo semelhante ao Swan-Ganz. As críticas são pela infusão do lítio e a necessidade de calibração frequente.
PiCCO	De modo similar ao LiDCO, mede o DC entre o acesso venoso profundo e o arterial. Contudo, utiliza a termodiluição, semelhante ao Swan-Ganz. Além das medidas como o DC, é capaz de estimar volemia e a água extrapulmonar (edema pulmonar). As críticas são por também depender de calibração e pequenas interferências na curva arterial, que podem afetar as medidas.

Ecocardiograma	Muito útil, avalia diretamente a função miocárdica. Através do Doppler na veia cava, estima também a volemia. O problema é que para uso contínuo, necessita de posicionamento como transesofágico, o que na prática não s e mostrou bom. Além disso, o cálculo do débito mesmo requer a medida do trato de saída do VE, e uma pequena variação, de 1 mm que seja, já interfere no resultado. Por isso, cresce o uso como "point-of-care" no qual o intensivista avalia variações na cava e na contração do VE ao longo do plantão após cada medida ou intervenção.
EV1000	Fornecer uma medida direta do débito cardíaco e uma estimativa da volemia sem precisar de um cateter na artéria pulmonar, como o Swan-Ganz. Os grandes limitadores são a necessidade de um ritmo cardíaco regular e a incapacidade de diferenciar disfunções do lado direito e esquerdo do coração (como em pacientes com hipertensão pulmonar e TEP, por exemplo)

Por fim, segue a sugestão de um fluxograma para abordagem da perfusão de um paciente séptico.



Referências bibliográficas:

- Levy MM, Evans LE, Rhodes A: The Surviving Sepsis Campaign Bundle: 2018 update. Intensive Care Med, 2018; 44: 925-928.
- De Backer D, Vieillard-Baron A: Clinical examination: a trigger but not a substitute for hemodynamic evaluation. Intensive Care Med, 2019; 45: 269-271.
- Torabi M, Moeinaddini S, Mirafzal A, Rastegari A, Sadeghkhan N: Shock index, modified shock index, and age shock index for prediction of mortality in Emergency Severity Index level 3. Am J Emerg Med, 2016; 34: 2079-2083.
- Cecconi M, Hernandez G, Dunser M, Antonelli M, Baker T, Bakker J, et al.: Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. Intensive Care Med, 2019; 45: 21-32.
- Suess E, Pinsky M: Hemodynamic Monitoring for the Evaluation and Treatment of Shock: What Is the Current State of the Art? Semin Respir Crit Care Med, 2015; 36: 890-898.
- Lesur O, Delile E, Asfar P, Radermacher P: Hemodynamic support in the early phase of septic shock: a review of challenges and



ESTRATÉGIAS TERAPÊUTICAS NA SÍNDROME DO DESCONFORTO RESPIRATÓRIO AGUDO GRAVE



Autor(a):

Alessandra Thompson

Médica, Pós-Graduação em Educação Médica
Mestranda em Medicina Intensiva
Rotina da Unidade Ventilatório do Hospital
Copa D'or
Coordenadora da Residência Médica em
Terapia Intensiva do Copa D'or

A Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA), descrita em 1967 por Ashbaugh e colaboradores, descreveu pela primeira vez 12 pacientes que desenvolveram insuficiência respiratória aguda, cianose refratária à oxigenoterapia, complacência pulmonar reduzida e infiltrado pulmonar difuso na radiografia de tórax. A síndrome, caracterizada por lesão inflamatória aguda e aumento da permeabilidade vascular pulmonar, aumento do peso do pulmão e perda de tecido pulmonar aerado, pode ser causada por lesão direta, ou indireta no tecido pulmonar. Os fatores de risco mais comumente envolvidos são: aspiração, pneumonia, contusão pulmonar e transfusões múltiplas. O escore denominado LIP score (Lung Injury Prediction Score), publicado em 2011, permitiu identificar condições predisponentes como choque, aspiração, pneumonia, pós-operatório de cirurgia abdominal, cardíaca ou vascular aórtica, TCE, obesidade (IMC > 30), cirurgias emergenciais, hipoalbuminemia e acidose como fatores de risco.

Crítérios diagnósticos

Diversos critérios diagnósticos para a SDRA foram publicados, e com o intuito de estabelecer-se uma nova definição com melhor especificidade, mas mantendo a sensibilidade diagnóstica, uma nova proposta foi publicada em 2012 chamada de Classificação de Berlim, que é a utilizada até os dias atuais (Tabela 1).

Tabela 1: Classificação de Berlim

Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA)			
Critério	Leve	Moderada	Grave
Tempo	Início agudo: aparecimento súbito dentro de uma semana da lesão direta ou indireta, ou piora dos sintomas respiratórios		
Hipoxemia (PaO ₂ /FiO ₂)	201-300 com PEEP/CPAP > 5 cmH ₂ O	< 200 com PEEP/CPAP > 5 cmH ₂ O	< 100 com PEEP/CPAP > 5 cmH ₂ O
Origem do Edema	Insuficiência respiratória não explicada por insuficiência cardíaca ou sobrecarga volêmica		
Anormalidades Radiológicas	Opacidades bilaterais	Opacidades bilaterais	Opacidades bilaterais

Epidemiologia

Em grande estudo epidemiológico publicado em 2016, a SDRA representou 10,4% (IC 95%, 10 a 10,7%) do total de internações na UTI e 23,4% (IC 95%, 21,7 a 25,2%) de todos os pacientes que necessitaram de ventilação mecânica. Também foi demonstrado que a SDRA foi subdiagnosticada, e seu reconhecimento clínico variou de 51,3% para SDRA leve a 78,5% para SDRA grave. Apesar de décadas de pesquisa, as opções de tratamento para SDRA ainda são limitadas. Seu manejo concentra-se no diagnóstico e tratamento precoces, suporte ventilatório (incluindo suplementação de oxigênio e ventilação mecânica), manejo cuidadoso na administração dos fluidos (o que é especialmente importante se o paciente estiver em choque circulatório) e de outras medidas como terapia nutricional. A mortalidade pela SDRA permanece elevada, variando de 35 a 46%, com maior mortalidade associada a graus mais elevados de lesão pulmonar. Os sobreviventes podem apresentar sequelas físicas, neuropsiquiátricas e morbidade neurocognitiva associada com qualidade de vida reduzida.

Tratamento

O suporte ventilatório não invasivo ou invasivo, indicado na maioria dos casos, pode efetivamente oferecer benefícios e funcionar como ponte, enquanto a causa básica da insuficiência respiratória é tratada. Várias intervenções, ventilatórias ou não, como volumes correntes baixos, utilização de pressão expiratória final positiva mais elevada (PEEP), posição prona, uso de bloqueio neuromuscular, e oxigenação por membrana extracorpórea, foram propostas para o tratamento da SDRA. Essas estratégias baseiam-se no conceito fisiopatológico de que a superdistensão alveolar, o estresse de cisalhamento e o atelectrauma (a abertura cíclica e o fechamento de alvéolos instáveis) são possíveis mecanismos que resultam em VILI (lesão induzida pela ventilação mecânica) podendo agravar a lesão causada pela SDRA. No entanto, independente da estratégia adotada, devemos sempre instituir os princípios da ventilação protetora, evitando hiperdistensão e colapso alveolar cíclicos, que podem levar à piora do processo inflamatório local e sistêmico, além de amplificar a lesão pulmonar já instalada.

Atualmente, recomenda-se a ventilação mecânica com utilização de volumes correntes ao redor de 3-6 mL/kg, considerando-se peso predito*, a limitação da pressão de platô em no máximo 30 cmH₂O e a pressão de distensão ou driving pressure (pressão Platô - PEEP), se possível menor que 15 cmH₂O. A estratégia ideal é a utilização da menor pressão de distensão possível com a melhor PEEP.

***Homens: $50 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)$**

Mulheres: $45,5 + 0,91 \times (\text{altura em cm} - 152,4)$.

Manter o paciente em parâmetros ideais de ventilação protetora, por outro lado, também pode ocasionar em hipovenilação, retenção de gás carbônico e acidose respiratória. A adequada regulação dos parâmetros ventilatórios, como o aumento da frequência respiratória (caso necessário aumentar até 45 rpm) associada a um fluxo inspiratório adequado, pode permitir alcançar um pH menor que 7,3. Esta estratégia denominada hipercapnia permissiva torna-se limitada nos pacientes com acidose metabólica grave e é contraindicada em pacientes com hipertensão intracraniana.

Uma das estratégias para se combater ou minimizar um dos mecanismos responsáveis pela VILI é o uso de pressão positiva ao final da expiração (PEEP). O que se questiona, ainda, é qual a melhor forma de determinar-se o valor ideal para cada paciente. A atual evidência é de que os pacientes com SDRA mais grave têm melhor benefício com PEEPs mais elevados, obedecendo o "conceito de pulmão aberto" e, aparentemente, com maior potencial de recrutabilidade alveolar. Diferentes estratégias são descritas como a Tabela do ARDSnet e a Curva PxV Titulação Decremental da PEEP após Manobra de Máximo recrutamento (MRM), por complacência, na tomografia convencional, ou até mesmo pela bioimpedância.

O conceito de pulmão aberto, que visa reduzir o atelectrauma e o estresse de cisalhamento usando manobras de recrutamento e PEEPs mais altos, combinado com baixos volumes correntes, parece atraente do ponto de vista fisiopatológico. Tradicionalmente, consiste em uma manobra de recrutamento para abrir o pulmão colapsado e manutenção de PEEP elevada para manter a estabilidade alveolar. No entanto, a evidência clínica é inconsistente. Uma meta-análise comparando diferentes estratégias de utilização de PEEP (13 a 15 cmH₂O) e baixos volumes correntes relatou uma redução na taxa de mortalidade apenas em uma análise de subgrupo de pacientes com SDRA moderada a grave, demonstrando que talvez a quantidade de tecido recrutável aumenta com a gravidade da SDRA. Um recente trial controlado e randomizado sobre Recrutamento Alveolar em pacientes com SDRA renovou as controvérsias sobre a eficiência das manobras de recrutamento e aplicação de níveis mais elevados de PEEP.

Este estudo relatou que uma manobra de recrutamento combinada com PEEP elevada aumentou a taxa de mortalidade em pacientes com SDRA moderada a grave. Foi proposto que a sobredistensão causada por manobras de recrutamento e maior PEEP poderia ser mais prejudicial do que o estresse de cisalhamento e o atelectrauma que ela impede. Os pacien-

tes do grupo experimental tinham maior probabilidade de desenvolver assincronia paciente-ventilador, chamada de breath stacking, na qual o ventilador aplica uma segunda respiração antes da expiração completa da primeira respiração, durante o período de ventilação assistida, promovendo VILI.

Outra manobra utilizada para abrir o pulmão dependente, que não utiliza altas pressões nas vias aéreas, é a aplicação do posicionamento em prona. Na posição supina, o peso dos pulmões ventrais, coração e vísceras abdominais aumenta a pressão pleural nas regiões dorsais. A diminuição da pressão transpulmonar resulta em uma força de distensão reduzida no pulmão dependente. Soma-se a este fato o edema pulmonar que aumenta gradualmente a massa pulmonar. Consequentemente, o pulmão dependente entra em colapso e a ventilação é redistribuída para o pulmão chamado “pulmão de bebê” ou baby lung. O racional da posição prona é a mudança das forças gravitacionais, com isso o pulmão dorsal é arejado novamente. Como resultado, a combinação ventilação-perfusão e oxigenação melhora. Os efeitos benéficos da posição prona foram confirmados pelo estudo PROSEVA em que pacientes com SDRA grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150 \text{ mmHg}$) foram pronados por pelo menos 16 horas, apresentando mortalidade significativamente menor (16%) em comparação ao grupo supino (32,8%).

A utilização de cisatracúrio, por infusão contínua durante 48 horas, em pacientes com SDRA moderada à grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 120 \text{ mmHg}$) também é recomendada. Esta recomendação é baseada em estudos randomizados que demonstraram benefício de sobrevida neste subgrupo de pacientes. Uma preocupação fundamental para o uso de bloqueadores neuromusculares é o risco presumido de aumento da fraqueza adquirida na UTI, porém estes estudos não realizaram acompanhamento dos pacientes além da alta da UTI.

Em pacientes com hipoxemia refratária grave, sob o protocolo ARDSNet, existem três possíveis estratégias de tratamento: (1) manter o protocolo ARDSNet e aceitar a hipoxemia; (2) converter em oxigenação por membrana extracorpórea venovenosa (VV-ECMO); ou (3) iniciar a ventilação mecânica de acordo com o conceito de pulmão aberto, aceitando assim as pressões das vias aéreas maiores que 30 cmH₂O.

Em vários estudos publicados sobre pacientes com H1N1 e um deles que incluiu população com SDRA grave (CESAR trial), a utilização de VV-ECMO mostrou uma redução na mortalidade. Porém, como tanto o conceito de pulmão aberto quanto a VV-ECMO requerem perícia clínica, essa estratégia deve ser aplicada em centros de referência. O estudo EOLIA, realizado mais recentemente, comparou a aplicação precoce de VV-ECMO com o protocolo ARDSNet em pacientes com SDRA grave. Foi demonstrado que a VV-ECMO não reduziu a taxa de mortalidade em 60 dias. Com esses dados talvez possamos concluir que ainda há indicação para o conceito de pulmão aberto em pacientes com SDRA grave, no entanto, é essencial que as manobras de recrutamento sejam guiadas por um monitoramento rigoroso e equipe experiente. Para evitar a VILI, é importante distinguir os respondedores de uma manobra de recrutamento dos não respondedores. Os respondedores podem ser identificados por um aumento na oxigenação e/ou uma redução significativa na pressão de distensão. A redução na pressão de distensão é um resultado direto da abertura do pulmão, aumentando assim a capacidade residual funcional.

Outras terapias como a utilização de corticosteroides demonstraram a possibilidade

de benefício associado ao baixo risco de eventos adversos. No entanto, a evidência é de ensaios clínicos de baixa qualidade que foram realizados principalmente antes da era da ventilação protetora. Vale ressaltar que doenças específicas de resposta a esteroides podem mimetizar o padrão de SDRA, como pneumonia eosinofílica aguda e hemorragia alveolar difusa.

Outra estratégia importante no manejo de pacientes com SDRA é a restrição na administração de fluidos. Apesar da baixa qualidade das evidências para a maioria dos desfechos, o manejo conservador de fluidos pode ser benéfico sem evidência de dano. Em pacientes adultos com SDRA, devemos considerar o uso de uma estratégia conservadora com restrição hídrica, diuréticos e, possivelmente, albumina hiperoncótica para evitar um balanço hídrico positivo.

TAKE-HOME MESSAGE

A identificação do paciente com SDRA é a primeira etapa, seguida da avaliação da gravidade pela relação P/F. A ventilação protetora, com baixo volume corrente e limitação da pressão de platô, é aspecto indispensável do tratamento. À medida que a hipoxemia se agrava, bloqueio neuromuscular, aumento da PEEP com “open lung approach”, recrutamento alveolar, posição prona e ECMO são recursos adicionais ao tratamento, que variam conforme experiência e desenvolvimento tecnológico do centro.



Intervenção	Critérios
Ventilação protetora	Vt < 6 mL/kg PPI < 30 cmH ₂ O DP < 15 cmH ₂ O
Prona	> 16 horas/dia em pacientes com PaO ₂ /FiO ₂ < 150 mmHg
Restrição de fluidos e utilização de corticosteroides	Em pacientes com SDRA moderada/grave
PEEPs elevadas	Em pacientes com SDRA moderada/grave
Cisatracúrio	Infusão contínua de 48 horas em pacientes com PaO ₂ /FiO ₂ < 120 mmHg
Cisatracúrio Oxigenação por Membrana Extracorpórea (ECMO)	Pacientes selecionados, com PaO ₂ /FiO ₂ < 80 mmHg em centros de referência terciários

Referências bibliográficas:

- Amato MB, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 1998; 338: 347-54.
- Amato MBP, Carvalho CRR, Vieira S, Isola A, Rotman V, Moock M, José A, Franca SAF. III Consenso Brasileiro de Ventilação Mecânica, Ventilação Mecânica na Lesão Pulmonar Aguda / Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva*, 2007 Jul-Set; 19(3): 374-83.
- Ashbaugh DG, Bigelow DB, Petty TL, Levine BE. Acute respiratory distress in adults. *Lancet*, 1967; 2: 319-23.
- Associação de Medicina Intensiva Brasileira. Diretrizes Brasileiras de Ventilação Mecânica 2013. AMIB, 2013.
- Barbas CSV, et al. Introducing automated ALI/ARDS electronic screening in ICU practice: is it the future?. *Crit Care Med*, 2011 Jan; 39(1): 209-10.
- Barbas CSV, Isola AM, Caser E. What is the future of acute respiratory distress syndrome after the Berlin definition?. *Curr Opin Crit Care*, 2014, 20: 10-16.
- Bernard GR, Artigas A, Brigham KL, et al. The American-European Consensus Conference on ARDS: definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med*, 1994; 149: 818-24.
- Brower RG, Matthay MA, Morris A, Schoenfeld D, Thompson BT, Wheeler A. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *New England Journal of Medicine*, 2000; 342: 1301-8.
- Gajic O, et al. Early Identification of Patients at Risk of Acute Lung Injury: Evaluation of Lung Injury Prediction Score in a Multicenter Cohort Study: LIP score. *Am J Respir Crit Care Med*, 2011; 183: 462-70.
- Giacomo Bellani, et al. Epidemiology, Patterns of Care, and Mortality for Patients With Acute Respiratory Distress Syndrome in Intensive Care Units in 50 Countries. LUNG SAFE Investigators and the ESICM Trials Group. *JAMA*, 2016; 315(8): 788-800.
- Guidelines on the Management of Acute Respiratory Distress Syndrome 2018. Intensive Care Society, 2018.
- Matthay MA, et al. Acute respiratory distress syndrome. *Nature Reviews Disease Primers*, 2019 Mar; 5(1): 18.
- Papazian L, Forel JM, Gacouin A, et al. Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*, 2010; 363: 1107-16.
- Ranieri VM, Rubenfeld GD, Thompson BT, Ferguson ND, Caldwell E, Fan E, Camporota L, Slutsky AS. Acute Respiratory Distress Syndrome The Berlin Definition. *JAMA*, 2012; 307(23).



TRATAMENTO DIALÍTICO DE LESÃO RENAL AGUDA NA SEPSE



Autor(a):

Guilherme Fonseca Mendes

Nefrologista no Hospital Universitário

Antonio Pedro / UFF

Rotina de equipe de clínica médica

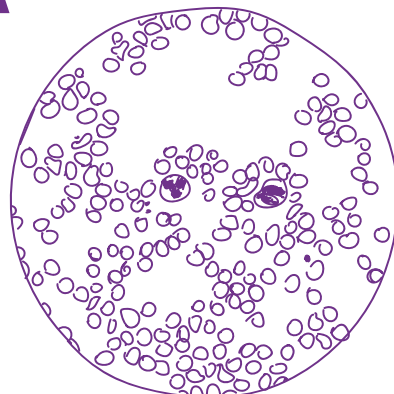
do Hospital Icarai

Coordenador médico do Grupo

GAMEN - Dialisa

Membro da Câmara técnica

de nefrologia Cremerj



A lesão renal aguda é uma síndrome caracterizada pela redução abrupta da taxa de filtração glomerular, causando elevação das escórias nitrogenadas e/ou redução do volume urinário. As etiologias associadas a ela são múltiplas, podendo ser por causas renais intrínsecas, causas não renais com comprometimento renal secundário e causas obstrutivas. Atualmente o diagnóstico é feito através de critérios que usam a creatinina, a taxa de filtração glomerular e o débito urinário como parâmetros, havendo 3 modelos propostos: RIFLE (Risk, Injury, Failure, Loss, End Stage Renal Disease), AKIN (Acute Kidney Injury Network) e o critério proposto pelo KDIGO (Kidney Disease Improving Global Outcome) (Tabela 1). A comparação dos métodos pode ser mais bem apreciada em outras publicações.

Tabela 1: Comparação de critérios RIFLE, AKIN e KDIGO

Creatinina				Débito Urinário
Estágio	RIFLE	AKIN	KDIGO	< 100
Definição de LRA	Aumento de SCr $\geq$ 50% em 7 dias	Aumento de SCr $\geq$ 50% ou $\geq$ 0,3 mg/dL em 48 horas	Aumento de SCr $\geq$ 50% em 7 dias ou $\geq$ 0,3 mg/dL em 48 horas	
RIFLE (Risk); AKIN; KDIGO	Aumento de SCr $\geq$ 50% ou redução de TFG > 25% em 7 dias	Aumento de SCr $\geq$ 50% ou $\geq$ 0,3 mg/dL em 48 horas	Aumento de SCr $\geq$ 50% em 7 dias ou $\geq$ 0,3 mg/dL em 48 horas	< 0,5 mL/kg/hora por 6-12 horas
RIFLE (Injury); AKIN; KDIGO	Aumento de SCr $\geq$ 100% ou redução de TFG > 50% em 7 dias	Aumento de SCr $\geq$ 100%	Aumento de SCr $\geq$ 100%	< 0,5 mL/kg/hora por $\geq$ 12 horas
RIFLE (Failure); AKIN; KDIGO	Aumento de SCr $\geq$ 200% ou $\geq$ 4 mg/dL (com aumento agudo $\geq$ 0,5 mg/dL) ou redução de TFG > 75%	Aumento de SCr $\geq$ 200% ou $\geq$ 4 mg/dL (com aumento agudo $\geq$ 0,5 mg/dL) ou TRS	Aumento de SCr $\geq$ 200% ou $\geq$ 4 mg/dL ou TRS	< 0,3 mL/kg/hora por $\geq$ 24 horas ou anúria por $\geq$ 12 horas
RIFLE (Loss)	Necessidade de TRS > 4 semanas			
RIFLE (ESRD)	RIFLE (ESRD)			

SCr = Creatinina Sérica; TRS = Terapia Renal Substitutiva; TFG = Taxa de Filtração Glomerular

Ao longo dos anos vem se observado um aumento na incidência de LRA em pacientes hospitalizados. A Unidade de Terapia Intensiva (UTI) concentra a maior parte destes doentes, uma vez que há grande associação entre a gravidade dos pacientes e o desenvolvimento de disfunção renal observada pelos critérios acima mencionados. Hoste et al observou que 57,3% dos pacientes em CTI atingiram critério de LRA pelo KDIGO e a razão de chances (odds ratio - O.R.) para mortalidade intra-hospitalar variava entre 1,68 e 6,88 para os estágios 1 e 3.

A sepse é a principal causa de lesão renal aguda nos pacientes criticamente enfermos. Em estudo publicado no JAMA em 2005, a TRS foi necessária em 4,2% (IC 95%, IC 4 a 4,4%) dos pacientes em UTI (BEST Kidney), já o estudo VANISH, que recrutou 409 pacientes em choque séptico, observou que 45% desenvolvem insuficiência renal e em 30% havia necessidade de TRS. Recentemente houve uma revisão dos critérios diagnósticos de Sepse (SEPSIS-3), aumentando a sensibilidade diagnóstica desta síndrome e com consequente maior percepção de disfunção renal associada a ela. A importância disto está no reconhecimento precoce da lesão renal aguda associada a sepse (LRA-S) e seu pronto tratamento/redução de risco para a progressão.

Apesar de fugir ao escopo deste artigo, o tratamento de suporte ao paciente com LRA-S envolve o controle da sepse com ressuscitação volêmica adequada, antibioticoterapia precoce e uso de aminas vasoativas para estabilização pressórica. Não se deve usar coloides (amido/HES) como expansor plasmático assim como evitar drogas nefrotóxicas. Deve-se prestar especial atenção a retenção hídrica, uma vez que o balanço hídrico cumulativamente positivo está associado a maior risco de lesão renal, menor taxa de recuperação de função e maior mortalidade.

Terapia renal substitutiva

Mesmo com a evolução no entendimento da LRA-S e seu manejo conservador, a TRS ainda é necessária em grande parcela destes doentes. A retirada de solutos ocorre por dois princípios básicos: a difusão e a convecção. A diálise depende basicamente da difusão enquanto a hemofiltração (HF) usa a convecção. As modalidades podem ser combinadas (hemodiafiltração - HDF). O entendimento delas é importante para posterior discussão sobre as técnicas de tratamento.

No método difusivo há equilíbrio entre os componentes do sangue e uma solução de diálise através de uma membrana semipermeável. Na diálise peritoneal (DP) esta

membrana é o próprio peritônio e a glicose tem papel osmótico na remoção do líquido. Na hemodiálise (HD), o sangue passa por dentro das fibras de um filtro capilar composto por material biocompatível com porosidade de diâmetro variável, que determina o tamanho da molécula que pode passar entre os compartimentos. Por fora das fibras passa uma solução cristaloide composta de forma a equilibrar as trocas e manter a homeostase. A ureia, assim como outras toxinas e eletrólitos, passa facilmente pelos poros, enquanto moléculas médias e grandes apresentam mais dificuldade. A remoção de líquido ocorre por diferença de pressão - ultrafiltração (UF).

Já no método convectivo o sangue passa pelo sistema extracorpóreo e filtro, sendo retirado grande volume de líquido contendo moléculas pequenas e médias através de diferença de pressão hidrostática. O mesmo volume retirado é retornado ao paciente em forma de uma solução eletrolítica. Caso seja necessário remoção de líquido, o volume retornado é menor, criando um balanço negativo. Os métodos convectivos eliminam maior quantidade de moléculas médias. A característica de remoção de maior quantidade de moléculas médias faz com que o método convectivo seja estudado como adjuvante no tratamento da sepse, especialmente associado ao uso de membranas adsorventes.

Diversos trabalhos discutem o momento de início, modalidade e dose da TRS, no entanto, poucos são direcionados especificamente para pacientes com lesão renal aguda associada a sepse. A evidência disponível hoje está baseada, principalmente, em estudos observacionais, com poucos estudos randomizados controlados (RCT) e agrupando a população dos pacientes de terapia intensiva. Mesmo havendo maior entendimento quanto a dose do tratamento, os resultados dos estudos de momento de início ("timing") ou tipo de terapia são controversos e não mostram superioridade de um grupo sobre o outro.

Indicação e início de terapia renal substitutiva

Muito se discute sobre o melhor momento de início de TRS nos pacientes com LRA. Até 2004, não havia normatização quanto a definição de Insuficiência Renal Aguda, o que dificultava a comparação de estudos. Critérios variavam desde aumento de 0,3 mg/dL na creatinina sérica até necessidade de TRS. Com a evolução de critérios diagnósticos foi possível comparar as indicações de início de tratamento. As indicações clássicas de diálise estão apresentadas no quadro 1.

Quadro 1: Indicações clássicas de terapia renal substitutiva na lesão renal aguda

Sobrecarga volêmica
Hipercalemia refratária
Hipermagnesemia (> 4 mg/dL) com anúria e ausência de reflexos profundos
Sinais de uremia (pericardite, neuropatia, sangramento, rebaixamento de sensório)
Acidose metabólica refratária
Intoxicação exógena
Lactato;
Anúria

Diversos estudos comparam início precoce x tardio de TRS. Apesar de meta-análise da Cochrane Library sugerir que pode haver benefício do início precoce, os estudos são muito variados e não há como definir qualquer superioridade sobre o "timing" do tratamento. Este resultado está de acordo com outras revisões e meta-análises. O estudo Artificial Kidney Initiation in Kidney Injury (AKIKI), que comparou duas estratégias de tratamento (precoce: até 6h de KDIGO estágio 3 ou convencional: indicações clássicas), não apresentou diferença de mortalidade nos grupos até 60 dias (48,5 x 49,7%; $p = 0,79$). Um dado interessante foi a não necessidade de diálise em 49% dos pacientes da estratégia convencional. Recentemente, foi publicado NEJM o estudo francês IDEAL-ICU (Initiation of Dialysis Early versus Delayed in the Intensive Care Unit) apenas com pacientes com choque séptico – LRA-S.

Duas estratégias de início de TRS foram comparadas: até 12h x após 48h de LRA com critério RIFLE "F". Os resultados não mostraram diferença em mortalidade, porém 38% dos pacientes na estratégia tardia não precisaram realizar diálise e 17% atingiram critérios clássicos. Um outro estudo randomizado controlado ainda está em fase de recrutamento e deve ajudar a esclarecer algumas das dúvidas existentes (STARRT-AKI).

Um grande estudo observacional retrospectivo avaliou as indicações de diálise de pacientes com LRA em hospitais finlandeses (FINNAKI). Cerca de 50% iniciaram tratamento sem indicação tradicional – início preemptivo. A mortalidade dos pacientes em TRS preemptiva foi de 26,9 x 49,3% ($p = 0,01$) nos que aguardaram indicação tradicional em comparação a pacientes que não realizaram TRS. Isto sugere que não se deve aguardar a indicação clássica para início de tratamento, contudo o momento exato ainda não está estabelecido.

Modalidades e dose de terapia renal substitutiva

O método da TRS foi tema de diversos estudos prospectivos e retrospectivos nos últimos 30 anos. Com o objetivo de atingir o controle hidroeletrólítico e acidobásico, prevenir piora, propiciando maior recuperação da função renal e permitir que medidas terapêuticas e de suporte possam ser realizadas sem limites pela disfunção renal, várias modalidades foram desenvolvidas.

As modalidades atuais de TRS incluem as modalidades intermitentes, contínuas (incluindo a diálise peritoneal) e híbridas (que combinam aspectos das intermitentes e contínuas) (Tabela 4). Apesar de inúmeras publicações compararem as modalidades dialíticas, trabalhos avaliando o papel da diálise peritoneal como TRS no adulto com LRA são escassos. Gabriel et al comparou HD diária com DP contínua. No grupo estudado cerca de 45% dos pacientes tinham LRA-S. Não foi observada diferença em mortalidade e recuperação de função renal. Desta forma, apesar de poder ser considerada uma opção terapêutica, não está indicado o seu uso como terapia primária.

Tabela 4: Comparação das modalidades de TRS (Adaptado de ADQI 2017).

Fator	Terapia Intermitente	Terapia Híbrida	Terapia Contínua
Necessidade de anticoagulação	+	++	+++
Velocidade na remoção de toxinas	+++	++	+
Edema cerebral	+++	++	+
Tolerância hemodinâmica	+	++	+++
Estabilidade hídrica e metabólica	+	++	+++
Remoção de drogas e nutrientes	+	++	+++
Tempo em terapia	+	++	+++
Custo	++	++	+++

+- pouco / ++- moderado / +++- muito

Antes de avançar para as modalidades contínuas x intermitentes, cabe dizer que poucos RCT compararam a hemofiltração com a hemodíalise para o tratamento da LRA. Revisão sistemática deles não sugere benefício de um método sobre o outro, tanto em mortalidade (RR 0,96; IC 95% 0,73 a 1,25; $p = 0,76$), quanto em dependência de diálise (RR 1,33; IC 95% 0,35 a 5,08; $p = 0,67$). Observou-se, no entanto que há maior clearance de moléculas médias com hemofiltração, assim como vida reduzida do filtro. Vale ressaltar que a maior parte dos pacientes nos estudos incluídos tinha diagnóstico de sepse.

A TRS contínua permite a remoção lenta de líquido e solutos por períodos prolongados, tem capacidade de remover moléculas médias (especialmente os métodos convectivos) e confere estabilidade hemodinâmica. Trabalhos ainda apontam para menor flutuação de pressão intracraniana, sendo indicado o seu uso em pacientes com edema cerebral. A avaliação da dose deste método é feita através da remoção de solutos, contudo o volume de efluente vem sendo utilizado como marcador substituto em diversos estudos e pode ser aplicado atualmente. O KDIGO recomenda uma dose padrão de 20 a 25 mL/kg/hora. Como está bem documentado que a dose prescrita nesta modalidade costuma ser inferior a ofertada, sugere-se que seja aumentada para 25 a 35 mL/kg/minuto de efluente. Apesar de diversos trabalhos avaliarem doses diferentes, não há evidência que

fluxos > 35 mL/kg/hora reduzam desfechos de mortalidade e recuperação de função renal em pacientes com LRA clínicos, mesmo naqueles sépticos (RR 0,94; IC 95% 0,69 a 1,27; $p > 0,05$).

Dada a possibilidade de eliminação de citocinas inflamatórias com membranas de alto fluxo, especialmente nos métodos convectivos, a terapia contínua foi estudada com adjuvante no tratamento da sepse. Não foi observado nenhum benefício desta terapia, sendo aventada a possibilidade do clearance de antibióticos, distúrbios eletrolíticos, perda de micronutrientes, clearance de mediadores anti-inflamatórios e incapacidade de eliminação de mediadores intracelulares como motivos para tal. Mais estudos, incluindo membranas adsorventes, estão em andamento. Desta forma, até o momento, não está indicado o seu uso como tratamento da sepse na ausência de LRA-S.

Por outro lado, existem algumas desvantagens e limitações do uso deste método. Um dos mais relevante é a imobilidade do paciente, que, para realizar exames e procedimentos, deve parar o tratamento, levando à redução da dose de diálise prescrita. A hipotermia, devido ao uso de soluções em temperatura inferior à corporal para reduzir a vasodilatação, pode levar a aumento de lactato por menor perfusão periférica. A coagulação do sistema, com necessidade de troca de filtros; por isso, há necessidade de anticoagulação contínua

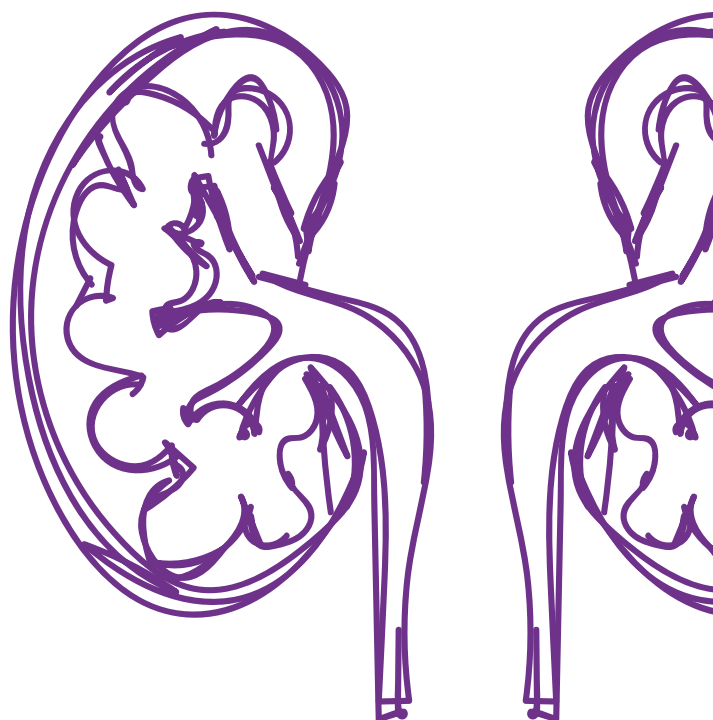
(sistêmica ou local, com heparina ou citrato), aumentando o risco de sangramento ou de complicações pelo uso de anticoagulantes. As perdas nutricionais, com risco elevado de hipofosfatemia e a necessidade de ajustar a dose dos medicamentos. O custo elevado, pela necessidade de parar o procedimento, coagulação do filtro e sistema, o uso de anticoagulante e maior necessidade de profissional treinado, é fator limitante a seu uso em alguns países.

O método intermitente é realizado com o mesmo equipamento que o contínuo, porém tem duração de 3 a 6 horas. A avaliação de sua eficácia é feita através do kt/V – uma medida do clearance plasmático – que utiliza o modelo de cinética da ureia. Existem críticas ao seu uso, como o volume de distribuição e taxa de produção de ureia serem variáveis no paciente crítico, especialmente no paciente séptico. Mesmo assim sugere-se que o kt/V semanal na hemodiálise na LRA seja de 3,9. Isto representa uma dose de 1,3 por sessão 3x por semana. Não há evidência que doses elevadas estejam associadas a menor mortalidade.

Como vantagens das terapias intermitentes estão a capacidade de remover rapidamente solutos, maior flexibilidade na “agenda” de exames e procedimentos do paciente, pouca ou nenhuma necessidade de anticoagulação, baixo risco de coagulação de sistema e baixo custo com alta disponibilidade. Pela curta duração, com remoção rápida de líquido e solutos, sugere-se que haja aumento do edema cerebral. A desvantagem está na maior chance de instabilidade dos pacientes, com episódios hipotensivos, maior necessidade de aminas vasoativas e menos ultrafiltração global. Estas desvantagens não foram observadas em estudos randomizados, revisões sistemáticas e meta análises.

A terapia híbrida, ou seja, diálise diária prolongada (6 a 18 horas) surgiu para compensar desvantagens dos dois métodos (contínuo e intermitente), permitindo uma remoção lenta de líquido e solutos com boa estabilidade hemodinâmica. Além disso, usa menos anticoagulante e permite realizar procedimentos e exames sem interferir na dose programada de diálise. Um estudo brasileiro com 76% de pacientes sépticos não mostrou superioridade de HDD (hemodiálise diária) por 6 x 10 horas. Este mesmo grupo observou que a HDD oferece adequado controle hídrico e metabólico e que fatores de risco associados à mortalidade são idade, sepse abdominal, balanço hídrico positivo e baixo débito urinário.

A retenção de líquidos é um fator de risco para a mortalidade. Pacientes com retenção hídrica > 10% do peso estão sob maior risco. Os métodos contínuos e híbridos têm a capacidade teórica de retirar maior quantidade de líquido



com menos instabilidade hemodinâmica. Um estudo prospectivo randomizado da Cleveland Clinic Foundation mostrou que a terapia intermitente 3x por semana até 6 horas está associada a maior retenção hídrica em relação a terapia contínua e maior estabilidade pressórica. Já o estudo CO-VINT, incluindo cerca de 70% de pacientes com LRA-S, não mostrou diferença entre o volume de ultrafiltração, dose de vasopressor e mortalidade até 28 dias. Este estudo realizou HD diária de 4 horas.

Três revisões sistemáticas e meta-análises não observaram diferença na recuperação de função renal e na mortalidade até a alta hospitalar, entre os métodos contínuos e intermitentes. Estas publicações trazem algumas questões sobre a qualidade dos estudos à época. Observou-se que a pressão arterial média, a perda de capilar por coagulação e a perda sanguínea (porém sem diferença significativa na necessidade de hemotransfusão) eram maiores na diálise contínua. Por outro lado, Schneider observou que em RCT não havia diferença em relação a recuperação de função renal e dependência de diálise, contudo nos estudos observacionais a diálise contínua estava associada a melhor desfecho (Tabela 2 e 3).

Tabela 2: Resumo de meta-análises em mortalidade (contínuo x intermitente)

Estudo	N	RR Mortalidad	IC
Rabindranath 2007	1550	1,06* 1,01**	0,90 a 1,26* 0,92 a 1,12**
Bagshaw 2008	1403	0,99	0,78 a 1,09
Nash 2017	5015	1,0	0,92 a 1,09
Schoenfelder 2017	156891 10872	1,21 1,03	1,07 a 1,37 0,94 a 1,14

*- mortalidade CTI / **- mortalidade hospitalar / 1- estudos observacionais / 2- RCT
N- número de pacientes / RR- risco relativo / IC- intervalo de confiança

Tabela 3: Resumo de meta-análises em recuperação de função renal (contínuo x intermitente)

Estudo	N	RR Mortalidad	IC
Rabindranath 2007	1550	0,99	0,92 a 1,07
Schneider 2013	34491 4722	1,99 1,15	1,53 a 2,59 0,78 a 1,68
Nash 2017	5015	0,9	0,59 a 1,38
Schoenfelder 2017	76821 6172	1,17 1,01	1,09 a 1,24 0,95 a 1,07

*- mortalidade CTI / **- mortalidade hospitalar / 1- estudos observacionais / 2- RCT
N- número de pacientes / RR- risco relativo / IC- intervalo de confiança

Em estudo prospectivo multicêntrico randomizado com 360 pacientes, Vinsonneau mostrou que a taxa de sobrevida em 60 dias nos pacientes com falência orgânica múltipla era a mesma entre os métodos contínuos e intermitentes, inclusive com tolerância hemodinâmica semelhante. Mais recentemente Liang et al, em estudo observacional retrospectivo, não observou diferença em progressão para doença renal crônica e mortalidade em 365 dias entre os métodos quando eles são prescritos conforme a estabilidade hemodinâmica do paciente, no entanto o grupo de diálise contínua era composto por pacientes mais graves. Por outro lado, em estudo observacional retrospectivo com acompanhamento médio de 3 anos, pareado 1:1, a incidência de necessidade de hemodiálise foi 6,5 por 100 pacientes-ano nos que receberam diálise contínua como método inicial, comparado a 8,2 por 100 pacientes-ano nos que iniciaram com HDI (RR 0,75; IC 95% 0,65 a 0,87; $p < 0,05$). A mortalidade foi a mesma nos grupos (11,2 x 11,4 por 100 pacientes-ano para contínua x intermitente). Além de confirmar este achado nos pacientes que sobreviveram além de 90 dias, uma grande corte francesa atribuiu

maior chance de recuperação de função renal em pacientes sépticos (OR 1,47; IC 95% 1,35 a 1,60; $p < 0,0001$).

A literatura comparando os métodos híbridos é mais escassa, no entanto dois estudos cabem discussão. O Renal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts (RESCUE) comparou SLED (Diálise Estendida de Baixa Eficiência) com hemofiltração contínua, alocando randomicamente 232 pacientes de unidade intensiva cirúrgica. Cabe ressaltar que os grupos eram comparáveis e 54% dos doentes apresentavam sepse. Não houve diferença na mortalidade em até 90 dias, estabilidade hemodinâmica e na remoção de fluidos, no entanto o grupo de terapia contínua realizou em média 20 horas/dia de tratamento e não houve análise de dose na terapia híbrida. O grupo chinês, em estudo unicêntrico, observacional, retrospectivo, comparou a hemofiltração diária estendida (EDHF) com a hemofiltração contínua (CVVHF) em pacientes sépticos. A mortalidade foi a mesma entre os grupos (44,6 x 46,2%; $p = 0,844$), porém a recuperação de função renal foi maior (50,1 x 32,5%; $p = 0,026$), assim como a ultrafiltração, nos pacien-

tes em CVVHF. Chama atenção que os pacientes do grupo contínuo tendiam a maior gravidade, acidose metabólica, hipotensão e oligúria. Não se observou diferença em eventos adversos, exceto por menos hipofosfatemia em EDHF.

Meta-análise de Zhang em 2015 comparando diálise diária estendida (EDD) e diálise contínua (CRRT) analisou 17 estudos, em sua maioria observacional, não havendo diferença em recuperação de função renal (RR 1,12 (0,82 a 1,76) em RCT e 1,14 (0,9 a 1,46) em estudos observacionais) e controle hídrico (RR -0,1 (-0,39 a 0,19) em RCT e -0,06 (-1,03 a 0,91) em estudos observacionais). A mortalidade, no entanto, foi menor na EDD em relação a CRRT em estudos observacionais (RR 0,86; IC 95% 0,74 a 1,00; $p = 0,05$), enquanto nos ensaios randomizados não se observou diferença (RR 0,90; IC 95% 0,74 a 1,11; $p = 0,3$).

TAKE-HOME MESSAGE

A avaliação do paciente séptico evoluindo com insuficiência renal aguda é muito complexa. O melhor entendimento da fisiopatologia desta doença é essencial para o desenvolvimento de novas terapias que evitem o desfecho de falência renal e dependência de diálise. Ainda, a possibilidade de diagnóstico mais precoce permite que medidas protetivas ao órgão sejam tomadas. Contudo, grande parte desenvolve quadros graves de LRA-S com necessidade de TRS. Desta forma, a melhor abordagem terapêutica, com a prescrição correta da diálise, pode levar a redução de mortalidade, dependência de diálise no futuro e custos com o tratamento.

Faltam dados que apoiem um consenso quanto ao melhor momento para iniciar a terapia de substituição renal. A avaliação criteriosa do paciente, considerando a evolução e gravidade do quadro, a doença de base e comorbidades, as alterações laboratoriais, a presença de hipervolemia, necessidade de maior suporte nutricional, presença de complicações associadas à retenção hidroeletrolítica, dependência de ventilação mecânica e experiência do médico são essenciais para a indicação e definição do início do tratamento. Estudos observacionais sugerem que o início precoce pode ser benéfico, contudo estudos mostram que diversos pacientes não iniciam a TRS, quando alocados no grupo "tardio".

Infelizmente, a maior parte da evidência disponível vem de trabalhos observacionais e os mais robustos utilizam a codificação de doenças e faturamento para avaliação. Fora as críticas aos trabalhos observacio-

nais, acrescenta-se a falta de informações sobre dose de diálise, tempo de sessões, intercorrências e, em codificações mais antigas, a impossibilidade de diferenciar a diálise intermitente da híbrida. Os estudos multicêntricos randomizados controlados são poucos e com número de pacientes muito pequeno. Quando censurados a trabalhos exclusivamente com doentes sépticos, o número é ainda menor. Esta percepção é relatada em todas as revisões sistemáticas e meta-análises. Entretanto, a realização de estudo com poder suficiente para determinar a melhor terapia para o paciente com LRA-S, é extremamente caro e de metodologia muito complexa.

Outra informação muito relevante é a migração entre metodologias dialíticas, tendo a maioria dos trabalhos – prospectivos ou retrospectivos, observacionais ou não – relatado uma mudança de métodos entre 15

Quadro 2: Fatores que influenciam a mudança de modalidade de TRS na LRA (adaptado de ADQI 2017)

Fatores relacionados ao paciente:
1. Mudança no estado fisiológico do paciente 2. Mudança na relação demanda metabólica: capacidade (azotemia, ácidos e balanço hidroeletrolítico) 3. Facilitar a mobilidade do paciente 4. Promover/facilitar a recuperação renal.
Fatores relacionados a tecnologia, capacidade técnica e disponibilidade:
1. Disponibilidade da tecnologia 2. Disponibilidade de recursos humanos e experiência em prover o método 3. Retaguarda de suporte técnico 4. Falha técnica e complicações relacionadas à terapia 5. Custo.

e 30%. Este dado reforça a ideia de um continuum de modalidades terapêuticas para o paciente séptico, entendendo que a dinâmica clínica deve interferir na prescrição do tratamento.

O KDIGO sugere que as modalidades devem ser utilizadas de formas complementares, contudo os pacientes hemodinamicamente instáveis podem se beneficiar de métodos contínuos devido ao menor risco de instabilidade hemodinâmica. Os pacientes com balanço hídrico cumulativamente positivo e que necessitam

de grande volume de medicamentos e dieta também podem se beneficiar de terapias híbridas ou contínuas, pois permitem uma grande retirada de líquidos com menor risco de complicações. Já nos pacientes com hipercalemia, hipermagnesemia, algumas intoxicações exógenas e síndrome de lise tumoral, a terapia intermitente permite um controle mais rápido e seguro para o paciente. Importante lembrar que os pacientes com traumatismo craniano ou edema cerebral devem ser submetidos a métodos contínuos devido a menor variação de pressão intracraniana.

A melhor avaliação clínica e o conhecimento dos dados disponíveis podem ajudar na definição da terapia dialítica. Estudos observacionais sugerem que a CRRT é superior a HDI quanto ao desfecho de recuperação de função renal. Já a SLED pode ser tão eficaz quanto a CRRT em pacientes hemodinamicamente instáveis e com um custo muito reduzido. Além disso, entender a dinâmica da diálise, com imobilização do paciente e uso de anticoagulantes permite que a dose programada seja a efetivada e o paciente não seja exposto a riscos elevados associados ao tratamento (exemplo: hipotermia, hipofosfatemia e sangramento na CRRT).

Portanto, não existe terapia ideal para o paciente com lesão renal aguda associada a sepse. O médico deve conhecer os prós e contras de cada modalidade, traçar as metas individuais objetivadas com o tratamento e estar disposto a mudar a modalidade quando indicado.

Referências bibliográficas:

- Albino BB, Balbi AL, Ponce D. Dialysis complications in AKI patients treated with extended daily dialysis: is the duration of therapy important?. *Biomed Res Int*, 2014; 2014: p. 153626.
- Annigeri RA, et al. Renal Support for Acute Kidney Injury in the Developing World. *Kidney International Reports*, 2017; 2(4): 559-578.
- Augustine JJ, et al. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis*, 2004; 44(6): 1000-7.
- Bagshaw SM, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy for critically ill patients with acute kidney injury: a meta-analysis. *Crit Care Med*, 2008; 36(2): 610-7.
- Barbar SD, et al. Timing of Renal-Replacement Therapy in Patients with Acute Kidney Injury and Sepsis. *N Engl J Med*, 2018; 379(15): 1431-1442.
- Bellomo R, et al. Acute kidney injury in sepsis. *Intensive Care Med*, 2017; 43(6): 816-828.
- Bonnassieux M, et al. Renal Replacement Therapy Modality in the ICU and Renal Recovery at Hospital Discharge. *Crit Care Med*, 2018; 46(2): p. e102-e110.
- Bouchard J, et al. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int*, 2009; 76(4): 422-7.
- Davenport A. Continuous renal replacement therapies in patients with acute neurological injury. *Semin Dial*, 2009; 22(2): 165-8.
- Faulhaber-Walter R, et al. The Hannover Dialysis Outcome study: comparison of standard versus intensified extended dialysis for treatment of patients with acute kidney injury in the intensive care unit. *Nephrol Dial Transplant*, 2009; 24(7): 2179-86.
- Fayad AI, Buamscha DG and A. Ciapponi, Intensity of continuous renal replacement therapy for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 2016; 10: p. CD010613.
- Fayad AI, Buamscha DG, and A. Ciapponi, Timing of renal replacement therapy initiation for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 2018; 12: p. CD010612.
- Friedrich JO, et al. Hemofiltration compared to hemodialysis for acute kidney injury: systematic review and meta-analysis. *Crit Care*, 2012; 16(4): p. R146.
- Gabriel DP, et al. Continuous peritoneal dialysis compared with daily hemodialysis in patients with acute kidney injury. *Perit Dial Int*, 2009; 29(Suppl 2): S62-71.
- Gaudry S, et al. Initiation Strategies for Renal-Replacement Therapy in the Intensive Care Unit. *N Engl J Med*, 2016; 375(2): 122-33.
- Gordon AC, et al. Effect of Early Vasopressin vs Norepinephrine on Kidney Failure in Patients With Septic Shock: The VANISH Randomized Clinical Trial. *JAMA*, 2016; 316(5): 509-18.
- Hoste EA, et al. Epidemiology of acute kidney injury in critically ill patients: the multinational AKI-EPI study. *Intensive Care Med*, 2015; 41(8): 1411-23.
- Kade G, et al. Removal of Procalcitonin and Selected Cytokines during Continuous Veno-Venous Hemodialysis Using High Cutoff Hemofilters in Patients with Sepsis and Acute Kidney Injury. *Blood Purif*, 2018; 46(2): 153-159.
- Kellum JA, et al. Acute Dialysis Quality Initiative (ADQI) XIV Sepsis Phenotypes and Targets for Blood Purification in Sepsis: The Bogotá Consensus. *Shock*, 2016; 45(3): 242-8.
- Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO) Acute Kidney Injury Work Group. KDIGO Clinical Practice Guideline for Acute Kidney Injury. *Kidney International*, 2012; Supplement: 1-138.
- Lai TS, et al. Earlier versus later initiation of renal replacement therapy among critically ill patients with acute kidney

injury: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Ann Intensive Care*, 2017; 7(1): 38.

- Levi TM, et al. Comparison of the RIFLE, AKIN and KDIGO criteria to predict mortality in critically ill patients. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2013; 25(4): 290-6.
- Liang KV, et al. Modality of RRT and Recovery of Kidney Function after AKI in Patients Surviving to Hospital Discharge. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2016; 11(1): 30-8.
- Liu L, et al. Peritoneal dialysis for acute kidney injury. *Cochrane Database Syst Rev*, 2017; 12: p. CD011457.
- Nash DM, et al. Systematic review and meta-analysis of renal replacement therapy modalities for acute kidney injury in the intensive care unit. *J Crit Care*, 2017; 41: 138-144.
- Nissenson AR and RN. Fine, Handbook of dialysis therapy. 5th edition. Philadelphia, PA: Elsevier, 2017; xxxii, 1171 pages.
- Ponce D, et al. Extended daily dialysis in acute kidney injury patients: metabolic and fluid control and risk factors for death. *PLoS One*, 2013; 8(12): p. e81697.
- Poston JT and JL. Koyner, Sepsis associated acute kidney injury. *BMJ*, 2019; 364: p. k4891.
- Pschowski R, et al. Effects of dialysis modality on blood loss, bleeding complications and transfusion requirements in critically ill patients with dialysis-dependent acute renal failure. *Anaesth Intensive Care*, 2015; 43(6): 764-70.
- Rabindranath K, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev*, 2007; (3): CD003773.
- Rimmelé T and JA. Kellum, Clinical review: blood purification for sepsis. *Crit Care*, 2011; 15(1): 205.
- Romagnoli S, Ricci Z, Ronco C. CRRT for sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*, 2018; 24(6): 483-492.
- Schefold JC, et al. The effect of continuous versus intermittent renal replacement therapy on the outcome of critically ill patients with acute renal failure (CONVINT): a prospective randomized controlled trial. *Crit Care*, 2014; 18(1): R11.
- Schneider AG, et al. Choice of renal replacement therapy modality and dialysis dependence after acute kidney injury: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*, 2013; 39(6): 987-97.
- Schoenfelder T, Chen X and HH. Bleß, Effects of continuous and intermittent renal replacement therapies among adult patients with acute kidney injury. *GMS Health Technol Assess*, 2017; 13.
- Schwenger V, et al. Sustained low efficiency dialysis using a single-pass batch system in acute kidney injury - a randomized interventional trial: the REnal Replacement Therapy Study in Intensive Care Unit PatiEnts. *Crit Care*, 2012; 16(4): p. R140.
- Shaw AR, Chaijamorn W, and BA. Mueller, We Underdose Antibiotics in Patients on CRRT. *Semin Dial*, 2016; 29(4): 278-80.

• Siew ED and A. Davenport, The growth of acute kidney injury: a rising tide or just closer attention to detail?. *Kidney Int*, 2015; 87(1): 46-61.

- Smith OM, et al. Standard versus accelerated initiation of renal replacement therapy in acute kidney injury (STARRT-AKI): study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*, 2013; 14: 320.
- Sun Z, et al. Continuous venovenous hemofiltration versus extended daily hemofiltration in patients with septic acute kidney injury: a retrospective cohort study. *Crit Care*, 2014; 18(2): p. R70.
- Uchino S, et al. Acute renal failure in critically ill patients: a multinational, multicenter study. *JAMA*, 2005; 294(7): 813-8.
- Vaara ST, et al. Fluid overload is associated with an increased risk for 90-day mortality in critically ill patients with renal replacement therapy: data from the prospective FINNAKI study. *Crit Care*, 2012; 16(5): p. R197.
- Vaara ST, et al. Timing of RRT based on the presence of conventional indications. *Clin J Am Soc Nephrol*, 2014; 9(9): 1577-85.
- Vinsonneau C, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet*, 2006; 368(9533): 379-85.
- Wald R, et al. Changing incidence and outcomes following dialysis-requiring acute kidney injury among critically ill adults: a population-based cohort study. *Am J Kidney Dis*, 2015; 65(6): 870-7.
- Zhang L, et al. Extended Daily Dialysis Versus Continuous Renal Replacement Therapy for Acute Kidney Injury: A Meta-analysis. *Am J Kidney Dis*, 2015; 66(2): 322-30.



Whitebook: o maior aplicativo médico do Brasil!



A melhor ferramenta de apoio para tomada de decisão clínica já conta com mais de **300 mil usuários** e mais de **50 mil assinantes**.

São **milhares de conteúdos exclusivos** das principais especialidades médicas.

Aproveite, disponível em todas as plataformas digitais.



Saiba mais acessando whitebook.app



Instituição de pesquisa médica e serviços tecnológicos
Setembro 2019