Campanha Sobrevivendo a Sepse:

Tratamento – diretrizes revisadas





Surviving Sepsis Campaign

Phase 1 Barcelona declaration

Phase 2 Evidence based guidelines

Phase 3 Implementation and Education

Tratamento

RESSUSCITAÇÃO INICIAL DIAGNÓSTICO ANTIBIÓTICOS Pacote CONTROLE DO FOCO 6 horas REPOSIÇÃO VOLÊMICA **INOTRÓPICOS ESTERÓIDES** PROTEÍNA C ATIVADA **DERIVADOS DE SANGUE Pacote VENTILAÇÃO MECÂNICA**



24 horas

SEDAÇÃO / ANALGESIA / BLOQUEIO **CONTROLE GLICÊMICO RIM E BICARBONATO** TROMBOSE VENOSA **ÚLCERA DE STRESS** LIMITES NO TRATAMENTO



PACOTES



6 horas

Coleta de lactato
Hemocultura
ATB em 1 hora
Reposição volêmica
Vasopressor (65 mmHg)
PVC
SvcO₂

24 horas

Corticóides
Proteína C ativada
Controle da glicemia
Pressão platô < 30 cmH₂O



Sistema para graduação da qualidade da evidência e poder da recomendação

FORTE: : a recomendação aplica-se a maioria dos pacientes na maioria das circunstâncias ("nós recomendamos...")

FRACA: há necessidade de considerar mais cuidadosamente circunstâncias individuais dos pacientes, preferências e valores ("nós sugerimos ...")



Pacote de ressuscitação (6 horas)

<u>Diagnóstico</u> (SIRS + Infecção + Disfunção orgânica)

Medida de lactato

Culturas (hemoculturas)

Antibioticoterapia endovenosa

Ressuscitação inicial (PVC e SVcO₂)

- Reposição volêmica
- Drogas vasoativas



LACTATO

- Medida de lactato sérico deve ser obtida em todos os pacientes sépticos (ou com suspeita)
- Pacientes com lactato sérico > 4 mmol/L
 (>36 mg/dL) devem ser inclusos na terapia
 precoce guiada baseada em metas (PVC e
 SvO₂)

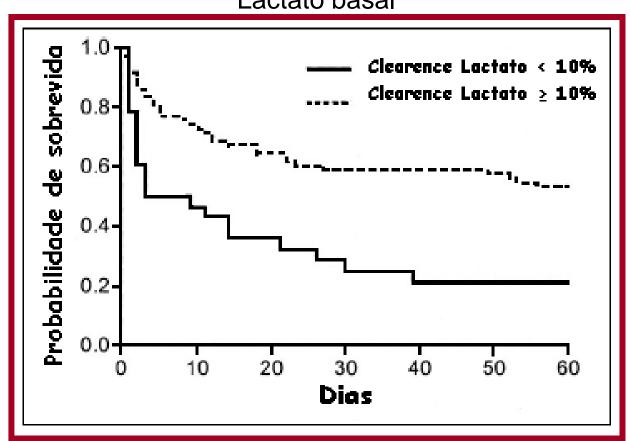
RECOMENDAÇÃO FORTE



Clearance de lactato

(Lactato basal – Lactato após 6 h) x 100

Lactato basal





Multi-Center Study of Early Lactate Clearance as a Determinant of Survival in Patients with Presumed Sepsis

Criterios EGDT N= 166

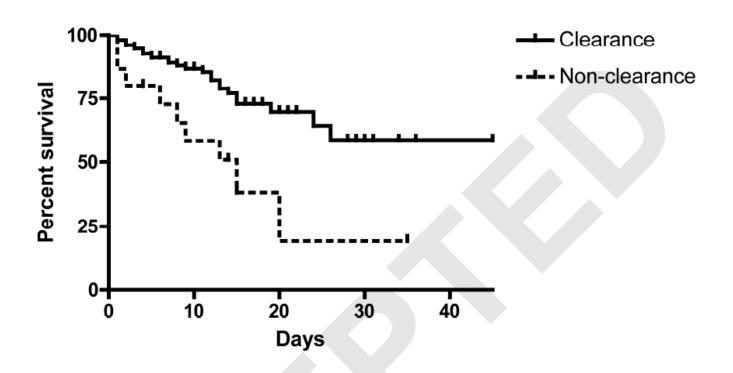
Ryan C. Arnold; Nathan I. Shapiro; Alan E. Jones; Christa Schorr;

Table 5: Multivariate logistic regression analysis. Factors associated with increased mortality on bivariate analysis were evaluated with in-hospital mortality as the dependent variable (n = 148).*

Variable	Coefficient	Odds Ratio	95% Confidence Intervals for Odds Ratio
Lactate non-clearance	1.59	4.9	1.5 -15.9
Maximum ScvO ₂ < 70%	1.05	2.7	1.1 - 7.6
Hypotension despite fluid challenge	0.10	1.1	0.5 - 2.5

Multi-Center Study of Early Lactate Clearance as a Determinant of Survival in Patients with Presumed Sepsis

Ryan C. Arnold; Nathan I. Shapiro; Alan E. Jones; Christa Schorr;



CULTURAS (Hemoculturas)

 Culturas apropriadas devem ser sempre obtidas antes do início da terapia antimicrobiana

RECOMENDAÇÃO FORTE



ANTIBIOTICOTERAPIA

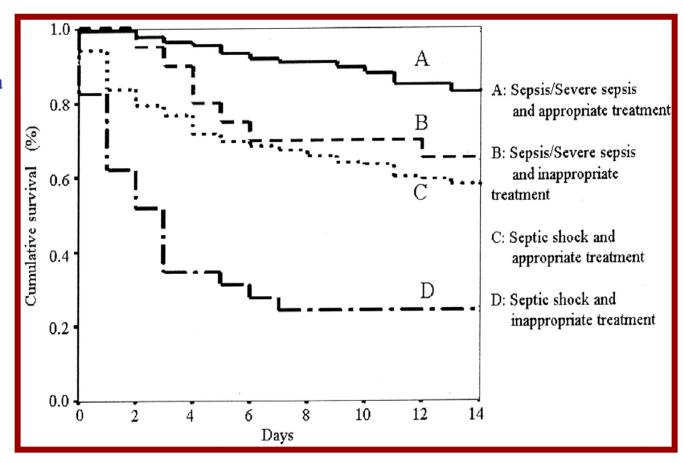
Antibioticoterapia endovenosa de amplo espectro deve ser iniciada na primeira hora do reconhecimento da sepse grave, após coleta de culturas apropriadas

Recomendação Forte



Tratamento antimicrobiano inadequado

n=339 BSI comunitária

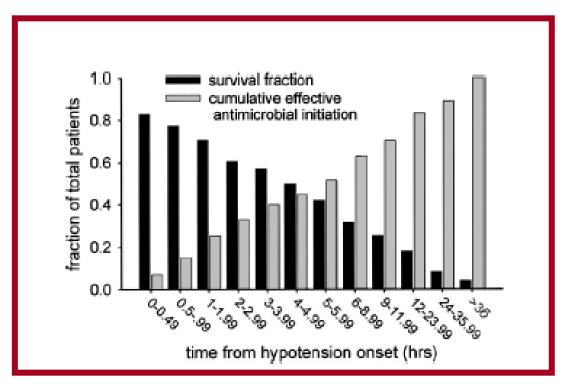


Sobrevida de acordo com a presença de choque e tratamento empírico adequado



Tratamento antimicrobiano precoce

N=2154 Choque séptico





Antibioticoterapia

Disponibilidade

Suprimento de antibióticos previamente preparados no departamento de emergência ou na UTI para as situações de urgência



CONTROLE DO FOCO

Focos passíveis de controle devem ser exaustivamente procurados e controlados nas primeiras horas do atendimento Recomendação forte

RESSUSCITAÇÃO HEMODINÂMICA INICIAL

Durante as primeiras 6 horas da ressuscitação, os objetivos devem incluir:

- PVC: 8-12 mmHg
- PAM: ≥ 65 mmHg
- Diurese > 0,5 ml/k/h
- $SvcO_2 \ge 70\%$ ou $SvO_2 \ge 65\%$

RECOMENDAÇÃO FORTE



RESSUSCITAÇÃO HEMODINÂMICA INICIAL

Nos pacientes apresentando hipotensão ou lactato > 4 mmol/L (36 mg/dl):

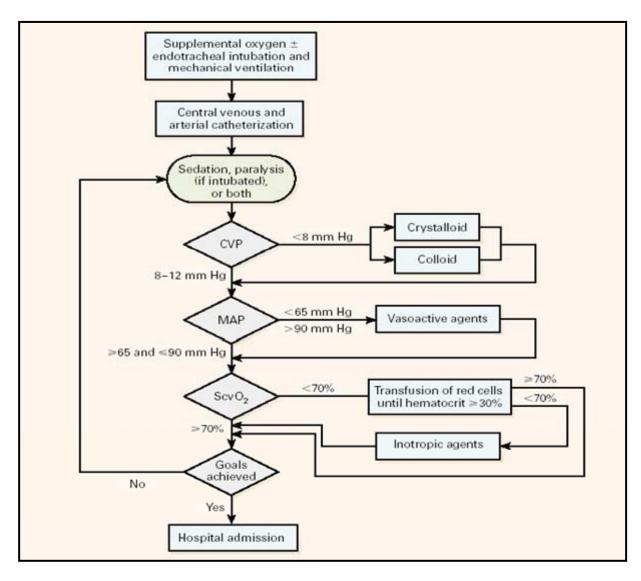
- 1) Infundir inicialmente pelo menos 20 ml/kg de cristalóide (ou equivalente em colóide).
- Indicar drogas vasopressoras para pacientes hipotensos que não responderam a ressuscitação volêmica inicial com intuito de manter a pressão arterial média (PAM) > 65 mmHg.

Nos pacientes apresentando hipotensão persistente apesar da ressuscitação volêmica (choque séptico) ou lactato > 4 mmol/L (36 mg/dl):

- 3) Manter a pressão venosa central (PVC) > 8 mmHg.
- 4) Manter a saturação venosa central ($SvcO_2$) > 70%.

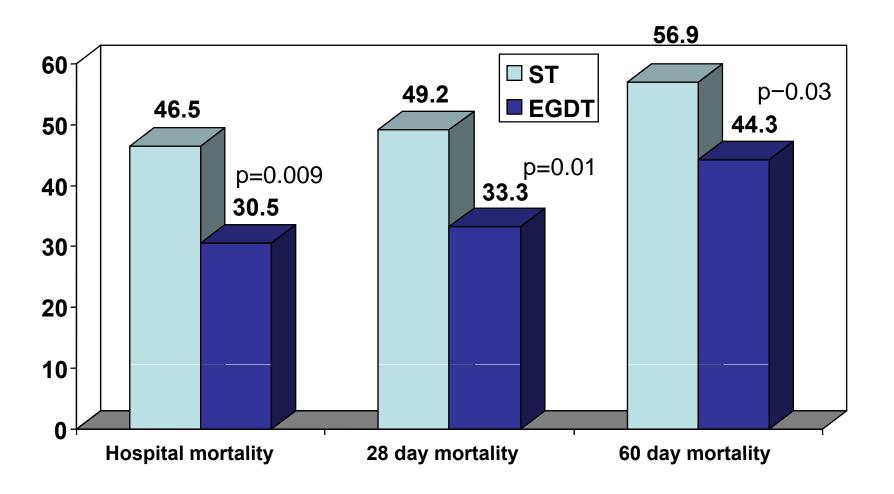


Early Goal-Directed Therapy



Rivers E et al. N Engl J Med 2001;345:1368-77

Early Goal-Directed Therapy

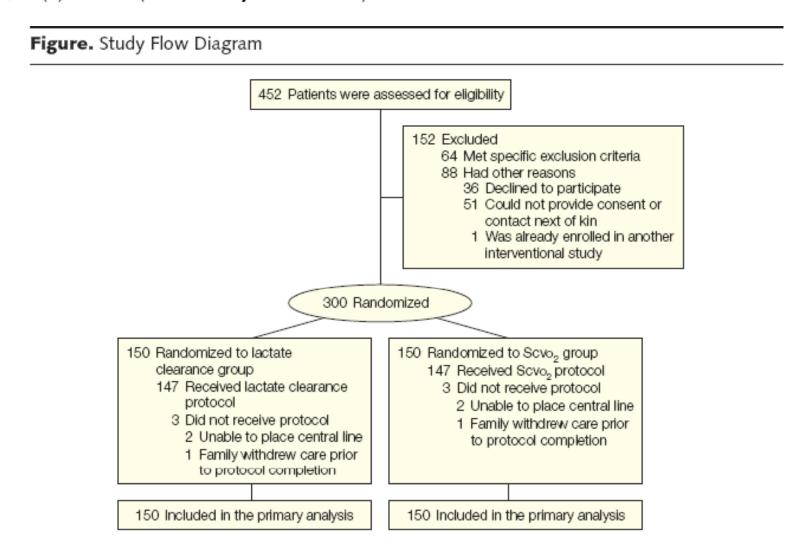


Rivers E et al. N Engl J Med 2001;345:1368-77

Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy: A Randomized Clinical Trial

Alan E. Jones; Nathan I. Shapiro; Stephen Trzeciak; et al.

JAMA. 2010;303(8):739-746 (doi:10.1001/jama.2010.158)



Lactate Clearance vs Central Venous Oxygen Saturation as Goals of Early Sepsis Therapy: A Randomized Clinical Trial

Alan E. Jones; Nathan I. Shapiro; Stephen Trzeciak; et al.

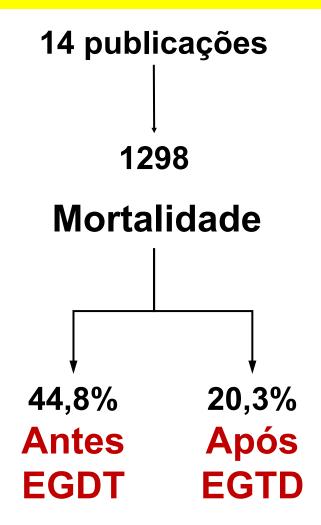
JAMA. 2010;303(8):739-746 (doi:10.1001/jama.2010.158)

Table 5. Hospital Mortality and Length of Stay

Variable	Lactate Clearance Group (n = 150)	Scvo ₂ Group (n = 150)	Proportion Difference (95% Confidence Interval)	<i>P</i> Value ^b
In-hospital mortality, No. (%) ^a Intent to treat	25 (17)	34 (23)	6 (–3 to 15)	
Per protocol	25 (17)	33 (22)	5 (-3 to 14)	
Length of stay, mean (SD), d ICU	5.9 (8.46)	5.6 (7.39)		.75
Hospital	11.4 (10.89)	12.1 (11.68)		.60
Hospital complications Ventilator-free days, mean (SD)	9.3 (10.31)	9.9 (11.09)		.67
Multiple organ failure, No. (%)	37 (25)	33 (22)		.68
Care withdrawn, No. (%)	14 (9)	23 (15)		.15

Early Goal-Directed Therapy in Severe Sepsis and Septic Shock Revisited*

Concepts, Controversies, and Contemporary Findings

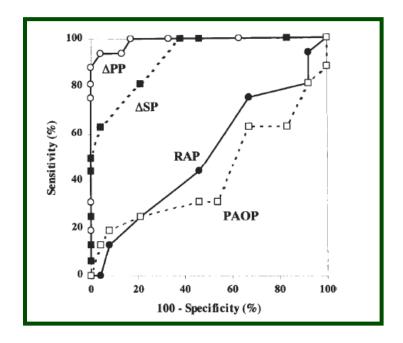


Total Patients, No. (Mortality %) [95% CI] Patients. Preimplementation Program No. Postimplementation Loma Linda University 253 (39.5) [0.33-0.45] 77 (20.8) [0.13-0.31] $(6-h\ bundle)^{100}$ Birmingham Heartlands 100 52 (49) [0.36-0.62] 49 (23) [0.13-0.37] Friedrich-Schiller (SOP)110 30 (53) [0.36-0.70] 30 (27) [0.14-0.45] Redding Medical Center (shock 36 (50) [0.35-0.66] 49 (33) [0.21-0.47] Beth Israel Deaconness (sepsis 51 (29.3) [0.19-0.43] 116 (20.3) [0.14-0.29] $\mathsf{team})^{53}$ 38 16 (43.8) [0.17-0.6] 22 (18.2) [0.73-0.39] University of Medicine and Dentistry of New Jersey-Comden (EGDT)⁶² University of Pennsylvania 22 (55) [0.35-0.74] 16 (25) [0.10-0.50] (EGDT)111 Hahnemann University (SSC/ 20 (47) [0.27-0.68] 34 (31) [0.18-0.48] IHI)112 Good Samaritan (shock team)113 68 (43) [0.39-0.63] 63 (21) [0.18-0.39] Barnes Jewish Hospital 60 (48.3) [0.36-0.61] 60 (30) [0.20-0.43] (EGDT)114 Hoag Hospital¹¹⁵ 12 (32.5) [0.13-0.60] 66 (21.7) [0.13-0.33] St. Paul's Hospital, Vancouver 116 51 (46.7) [0.34-0.60] 45 (23.2) [0.13-0.37] Summary of all above centers† $671 (44.8) \pm 7.8$ 627 (24.5) ± 5.5 [0.41 - 0.49][0.21 - 0.28]Henry Ford Hospital (EGDT)12 263 130 (46.5) [0.36-0.53] 133 (30.0) [0.22-0.38]

CHEST 2006; 130:1579-1595

Relation between Respiratory Changes in Arterial Pulse Pressure and Fluid Responsiveness in Septic Patients with Acute Circulatory Failure

FRÉDÉRIC MICHARD, SANDRINE BOUSSAT, DENIS CHEMLA, NADIA ANGUEL, ALAIN MERCAT, YVES LECARPENTIER, CHRISTIAN RICHARD, MICHAEL R. PINSKY, and JEAN-LOUIS TEBOUL



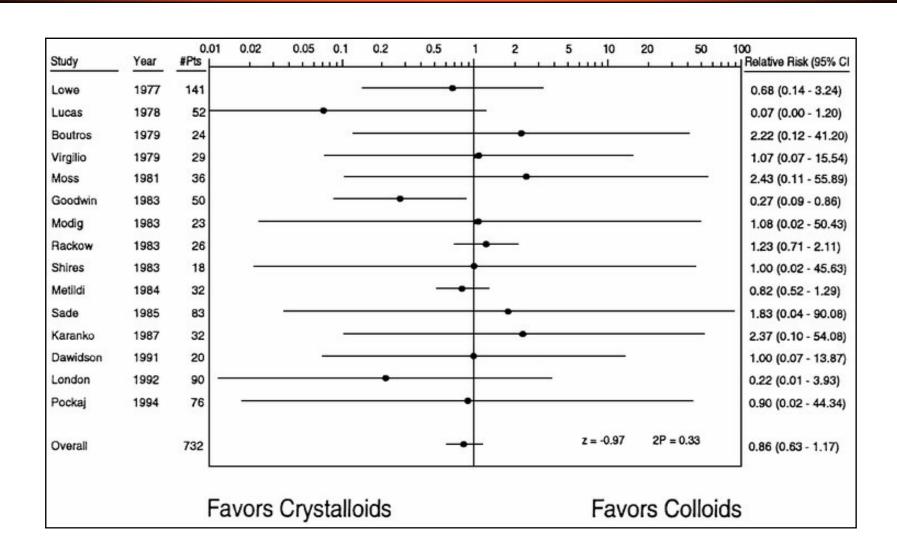
The threshold DPp value of 13% allowed discrimination between responder and nonresponder patients with a sensitivity of 94% and a specificity of 96%.

TERAPIA VOLÊMICA

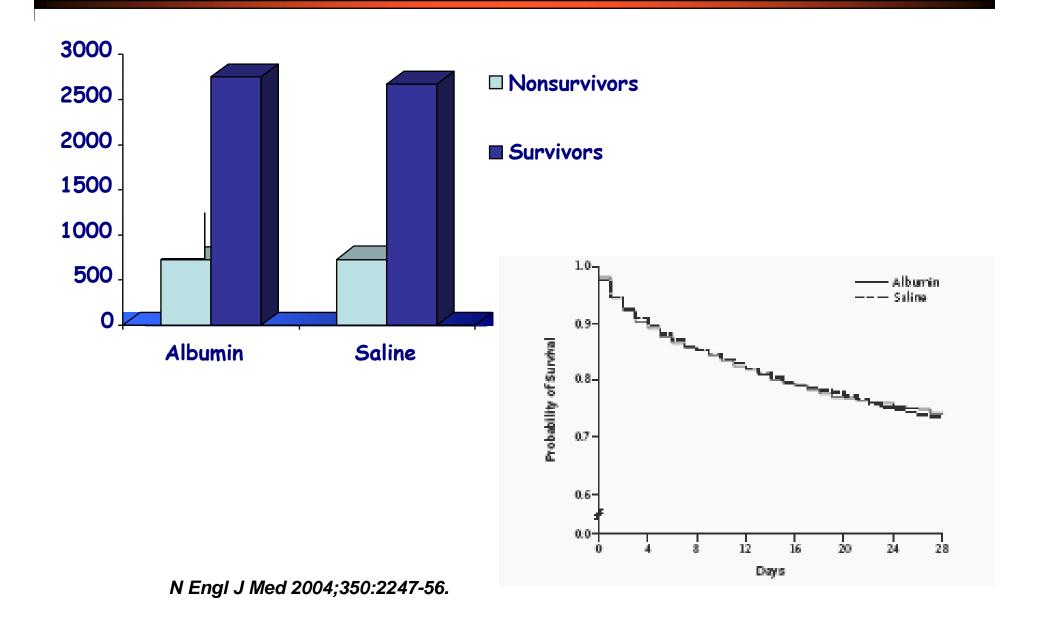
 Cristalóides e colóides (naturais ou artificiais) podem ser usados e não há evidência favorável a um tipo específico de fluido

RECOMENDAÇÃO FORTE

CRISTALÓIDES OU COLÓIDES?



ESTUDO SAFE



VASOPRESSORES

- Quando a ressuscitação volêmica adequada falha em restabelecer a pressão arterial e perfusão adequadas, deve-se iniciar o uso de vasopressores.
- A terapia com vasopressores também pode ser usada para manter a perfusão quando a hipotensão for grave, mesmo no decorrer da ressuscitação volêmica

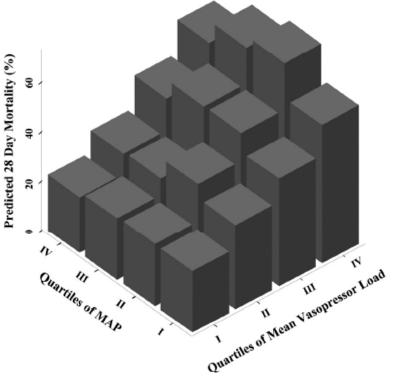
RECOMENDAÇÃO FORTE

Association of arterial blood pressure and vasopressor load with septic shock mortality: a post hoc analysis of a multicenter trial

Martin W Dünser¹, Esko Ruokonen², Ville Pettilä³, Hanno Ulmer⁴, Christian Torgersen⁵, Christian A Schmittinger⁵, Stephan Jakob¹ and Jukka Takala¹

Critical Care 2009, 13:R181





28-day mortality by MAP and mean vasopressor load quartiles as predicted by the adjusted logistic regression model. Mean arterial blood pressure (MAP) quartile I = 70 to 74.3 mmHg; MAP quartile II = 74.3 to 77.8 mmHg; MAP quartile III = 77.8 to 82.1 mmHg; MAP quartile IV = 82.1 to 99.7 mmHg.

VASOPRESSORES

 Tanto a noradrenalina ou dopamina são vasopressores de primeira escolha para corrigir a hipotensão no choque séptico

RECOMENDAÇÃO FORTE

Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock

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

N Engl J Med 2010;362:779-89.

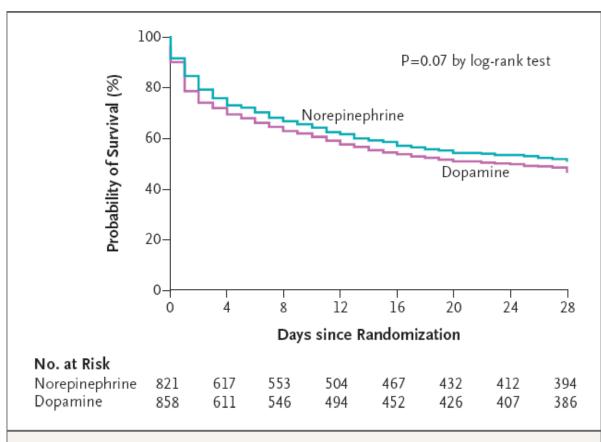
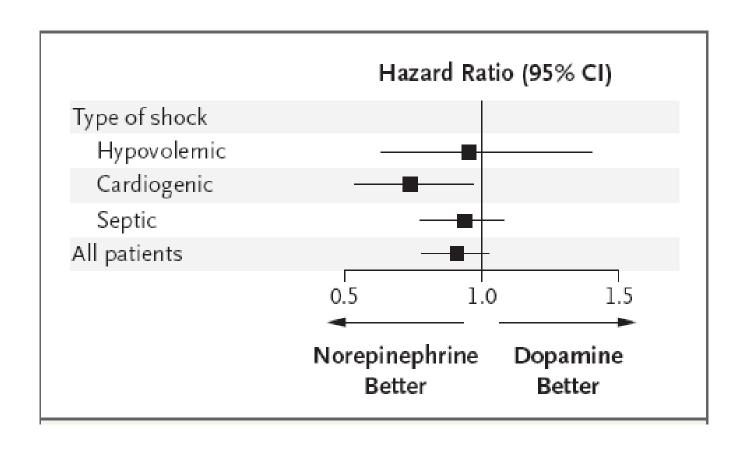


Figure 2. Kaplan-Meier Curves for 28-Day Survival in the Intention-to-Treat Population.

Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock

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

N Engl J Med 2010;362:779-89.



VASOPRESSORES

Adrenalina, vasopressina ou fenilefrina não devem ser utilizadas como vasopressor de primeira linha como parte do tratamento do choque séptico

Recomendação forte

Nos pacientes com choque séptico refratário a catecolaminas, a adição de vasopressina à noradrenalina é equivalente ao uso isolado de noradrenalina.

Recomendação fraca

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 28, 2008

VOL. 358 NO. 9

Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock

James A. Russell, M.D., Keith R. Walley, M.D., Joel Singer, Ph.D., Anthony C. Gordon, M.B., B.S., M.D.,

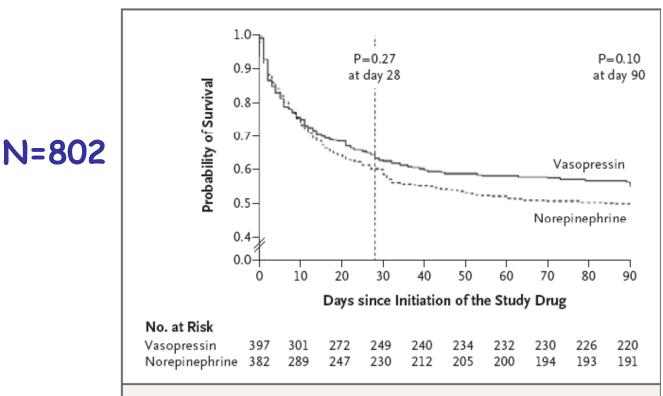


Figure 2. Kaplan-Meier Survival Curves for Patients Who Underwent Randomization and Infusion.

The dashed vertical line marks day 28. P values were calculated with the use of the log-rank test.

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

FEBRUARY 28, 2008

VOL. 358 NO. 9

Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock

James A. Russell, M.D., Keith R. Walley, M.D., Joel Singer, Ph.D., Anthony C. Gordon, M.B., B.S., M.D.,

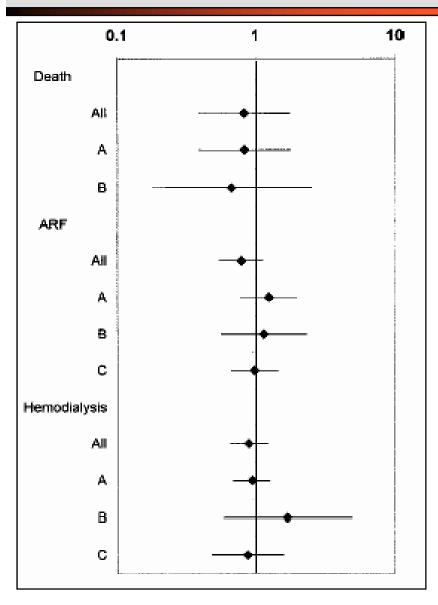
Stratum	Norepinephrine Group	Vasopressin Group	P Value†	Absolute Risk Reduction (95% CI)	Relative Risk (95% CI)
	no./total no. (%)		%		
More severe septic shock					
28-day mortality	85/200 (42.5)	88/200 (44.0)	0.76	-1.5 (-11.2 to 8.2)	1.04 (0.83 to 1.3)
90-day mortality	105/199 (52.8)	103/199 (51.8)	0.84	1.0 (-8.8 to 10.8)	0.98 (0.81 to 1.18)
Less severe septic shock					
28-day mortality	65/182 (35.7)	52/196 (26.5)	0.05	9.2 (-0.1 to 18.5)	0.74 (0.55 to 1.01)
90-day mortality	83/180 (46.1)	69/193 (35.8)	0.04	10.4 (0.4 to 20.3)	0.78 (0.61 to 0.99)

VASOPRESSORES

 Dose baixa de dopamina não deve ser usada como proteção renal no choque séptico

RECOMENDAÇÃO FORTE

Use of dopamine in acute renal failure: A meta-analysis



VASOPRESSORES

• Em nenhuma circunstância deve-se elevar o débito cardíaco e/ou a oferta de oxigênio a níveis supranormais, superando a própria demanda metabólica, no sentido de reverter hipóxia tecidual. Esse tipo de terapia está contra-indicada em pacientes sépticos.

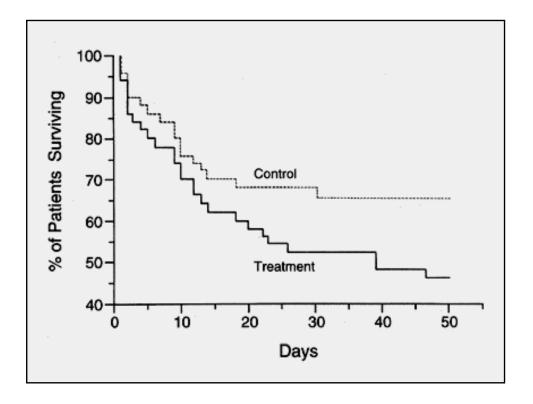
RECOMENDAÇÃO FORTE

Aumento da oferta de oxigênio

Characteristic		CONTROL GROUP (N = 50)	TREATMENT GROUP (N = 50)	Not Randomized (N = 9)†
Median age — yr (range)	63.5	5 (21–88)	62 (21-84)	46 (19-80)
Median APACHE score (range)‡				
П	18	(7-34)	18 (6-35)	11 (6-18)
ш	58	(32-117)	63 (26-127)	39 (18-56)
Median organ-failure score (range)‡	1	(0-3)	1 (0-4)	1 (0-2)
Adult respiratory distress syndrome	15		16	2
Sepsis syndrome	13		12	5
Septic shock	23		24	1
Admission diagnosis				
Abdominal aortic aneurysm				
Elective surgery	5		3	
Emergency surgery	1		3 2	
Gastrointestinal surgery for	4		2	3
neoplasm				
Gastrointestinal bleeding	3		2	
(postoperative)				
Gastrointestinal perforation	3		1	_
(postoperative)§				
Hemorrhagic shock				
Postoperative	6		9	1
Nonoperative			1	
Multiple trauma				
Postoperative			1	4
Nonoperative	1			
Respiratory insufficiency	3		4	-
Cardiovascular insufficiency	11		6	1
due to sepsis				
Sepsis (postoperative)	11		17	_
Miscellaneous	2		2	

^{*}Except where otherwise noted, numbers are numbers of patients.

§In two patients (one in the treatment group and one in the control group) septic shock developed 24 hours after admission.



[†]Patients who were not randomized were those in whom volume expansion alone achieved the target values for the cardiac index and oxygen delivery and consumption.

[‡]Scores during the first 24 hours.

INOTRÓPICOS

A dobutamina pode ser usado em pacientes com baixo índice cardíaco após ressuscitação volêmica



Surviving Sepsis Campaign

PACOTE DE MANUTENÇÃO

"BUNDLE" 24 HORAS

MANEJO DO PACOTE DE SEPSE (6-24 HORAS)

- Baixa dose de corticosteróides
- Controle glicêmico
- Estratégia de ventilação protetora
- Proteina C ativada



BAIXA DOSE DE CORTICÓIDE

Hidrocortisona intravenosa, 200-300 mg/dia, por 7 dias

Nós sugerimos hidrocortisona intravenosa apenas para adultos com choque séptico que apresentem resposta inadequada à terapia vasopressora após ressuscitação volêmica adequada



DOSE BAIXA DE CORTICOSTERÓIDES



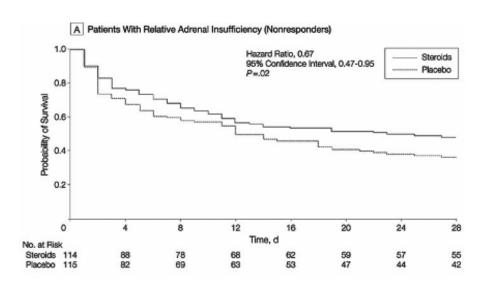
The Journal of the American Medical Association — To Promote the Science and Art of Medicine and the Betterment of the Public Health

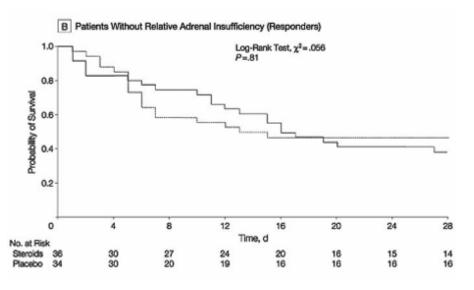
Vol. 288 No. 7, August 21, 2002

Caring for the Critically Ill Patient

Effect of Treatment With Low Doses of Hydrocortisone and Fludrocortisone on Mortality in Patients With Septic Shock

Djillali Annane, MD, PhD; Véronique Sébille, PhD; Claire Charpentier, MD; Pierre-Edouard Bollaert, MD, PhD; Bruno François, MD; Jean-Michel Korach, MD; Gilles Capellier, MD, PhD; Yves Cohen, MD, PhD; Elie Azoulay, MD;





DOSE BAIXA DE CORTICOSTERÓIDES

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

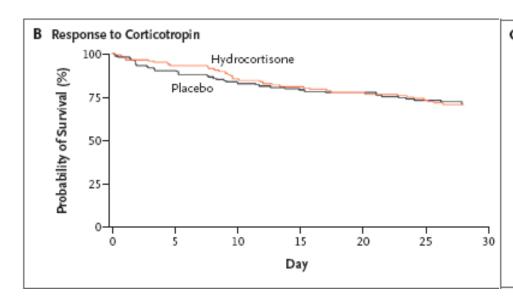
JANUARY 10, 2008

VOL. 358 NO. 2

Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock

n=500

Charles L. Sprung, M.D., Djillali Annane, M.D., Ph.D., Didier Keh, M.D., Rui Moreno, M.D., Ph.D., Mervyn Singer, M.D., F.R.C.P., Klaus Freivogel, Ph.D., Yoram G. Weiss, M.D., Julie Benbenishty, R.N., Armin Kalenka, M.D., Helmuth Forst, M.D., Ph.D., Pierre-Francois Laterre, M.D., Konrad Reinhart, M.D., Brian H. Cuthbertson, M.D., Didier Payen, M.D., Ph.D., and Josef Briegel, M.D., Ph.D., for the CORTICUS Study Group*



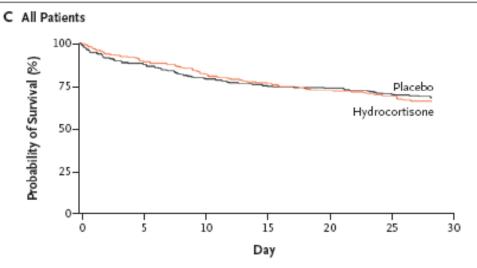


Table 4. Adverse Events (Per-Protocol Po	opulation).*				
Event	Hydrocortisone (N=234)	Placebo (N = 232)	Relative Risk (95% CI)		
	no. of patie	no. of patients (%)			
Superinfection	78 (33)	61 (26)	1.27 (0.96-1.68)		
Catheter-related	3 (1)	3 (1)	0.99 (0.20-4.86)		
Lung	34 (15)	30 (13)	1.12 (0.71-1.77)		
Gastrointestinal	22 (9)	19 (8)	1.15 (0.64-2.06)		
Urinary tract	11 (5)	10 (4)	1.09 (0.47-2.52)		
Wound	9 (4)	7 (3)	1.27 (0.48-3.37)		
Other	16 (7)	8 (3)	1.98 (0.87-4.54)		
New sepsis	6 (3)	2 (1)	2.97 (0.61-14.59)		
New septic shock	14 (6)	5 (2)	2.78 (1.02–7.58)		

Nova sepse ou choque séptico - 1.37 (1.05-1.79)

ESTRATÉGIA DE VENTILAÇÃO MECÂNICA

 Nós recomendamos a utilização de volume corrente limitado (6ml/Kg - peso ideal) em pacientes com ALI/ARDS

RECOMENDAÇÃO FORTE

Nós sugerimos que pressão de plateau seja medida em pacientes com ALI/ARDS. Valores de 30 cmH₂O são adequados para serem utilizados como uma possível meta



CONTROLE GLICÊMICO

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

MARCH 26, 2009

VOL. 360 NO. 13

Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*



CONTROLE GLICÊMICO

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

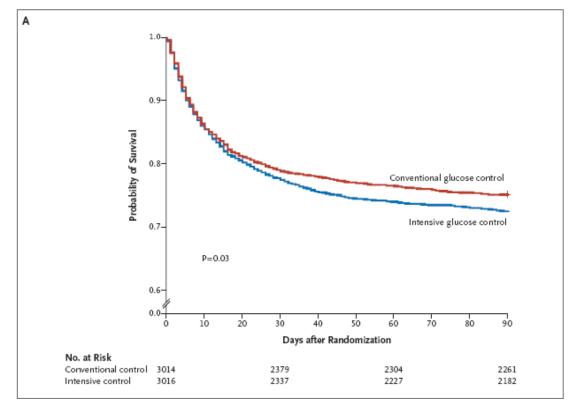
ESTABLISHED IN 1812

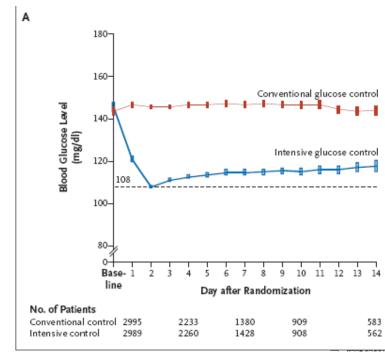
MARCH 26, 2009

VOL. 360 NO. 13

Intensive versus Conventional Glucose Control in Critically Ill Patients

The NICE-SUGAR Study Investigators*





Controle glicêmico intensivo em pacientes CIRÚRGICOS x CLÍNICOS

Hipoglicemia (glicose < 40 mg/dl)

Co	nvencional	Intensivo	vo p	
Pacientes cirúrgicos	1%	5%	?	
Pacientes clínicos	3,1%	18,7%	p<0,001	

Aumento de mortalidade quando dado por < 3 dias?

Pacientes tratados < 3 dias → n=433

Convencional

Intensivo

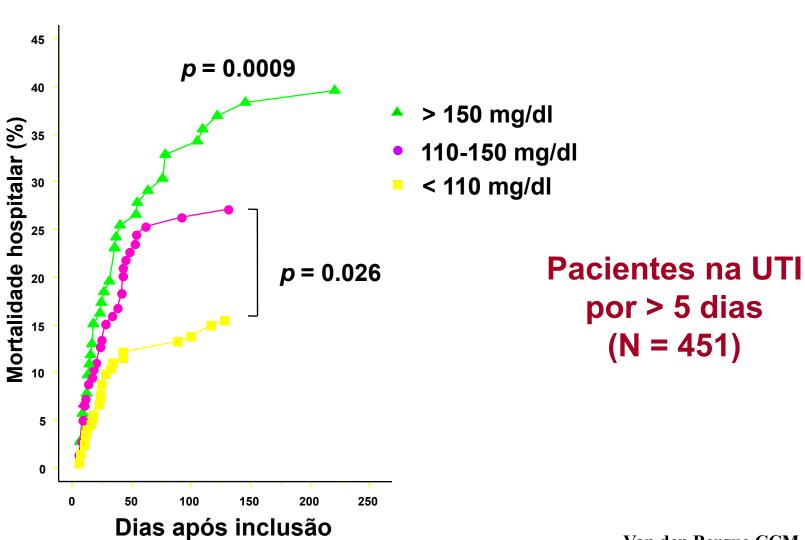
Mortalidade (%)

18,8

26,8

p = 0.05 (chi-square)

Controle glicêmico



Controle glicêmico

Após estabilização inicial, recomenda-se que pacientes com sepse grave/choque séptico e níveis glicêmicos acima de um nível pré-definido recebam terapia insulínica para redução dos níveis de glicemia

RECOMENDAÇÃO FORTE

Sugere-se que o alvo seja manter níveis glicêmicos <
 150 mg/dl

CONTROLE GLICÊMICO

Nós recomendamos que valores baixos de glicemia obtidos através de sangue capilar analisado através de glicosímetros portáteis (point-of-care), sejam considerados com cautela, pelo fato de esses valores poderem hiperestimar os valores de glicemias arteriais ou plasmáticas

RECOMENDAÇÃO FORTE



PROTEÍNA C ATIVADA

Sugere-se o uso de proteína C ativada recombinante para pacientes de alto risco de morte devido a disfunção orgânica induzida pela sepse desde que não haja contraindicações



PROTEÍNA C ATIVADA

PROWESS

24 μg / Kg / h por 96h redução e risco absoluto = 6.1% e risco relativo = 19.4% NNT: 16-54 / mortalidade hospitalar: 29.4% x 34.6%

ENHANCE

estudo aberto (n = 2.375) = PROWESS uso precoce: <24h = 22.9% e >24h= 27.4%

ADDRESS

baixo risco de morte (n = 2613) = Apache-II < 25 ou < 20D maior risco de sangramento grave sem benefício



PROTEÍNA C ATIVADA

ALTO RISCO DE ÓBITO

APACHE II score > 29 (placebo 49% mortalidade; 11% RD)

Acidose metabólica (placebo 41% mortalidade; 11% RD)

IRA (placebo 41% mortalidade; 9% RD)

APACHE II score 25-29 (placebo 36% mortalidade; 12% RD in PROWESS)

Presença de 3 disfunções orgânicas (placebo 35% mortalidade; 8% RD)

Presença de choque séptico (placebo 34% mortalidade; 8% RD)







www.sepsisnet.org

secretaria@sepsisnet.org