

Campanha de Sobrevivência à Sepse: Diretrizes Internacionais para o Manejo da Sepse e Choque Séptico 2021

PALAVRAS-CHAVE: adultos; medicina baseada em evidências; diretrizes; sepse; choque séptico.

Laura Evans¹
 Andrew Rhodes²
 Waleed Alhazzani³
 Massimo Antonelli⁴
 Craig M. Coopersmith⁵
 Craig French⁶
 Flávia R. Machado⁷
 Lauralyn Mcintyre⁸
 Marlies Ostermann⁹
 Hallie C. Prescott¹⁰
 Christa Schorr¹¹
 Steven Simpson¹²
 W. Joost Wiersinga¹³
 Fayez Alshamsi¹⁴
 Derek C. Angus¹⁵
 Yaseen Arabi¹⁶
 Luciano Azevedo¹⁷
 Richard Beale¹⁸
 Gregory Beilman¹⁹
 Emilie Belley-Cote²⁰
 Lisa Burry²¹
 Maurizio Cecconi²²
 John Centofanti²³
 Angel Coz Yataco²⁴
 Jan De Waele²⁵
 R. Phillip Dellinger²⁶

INTRODUÇÃO

Sepse é uma disfunção orgânica com risco de vida, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção (1). Sepse e choque séptico são importantes problemas de saúde, afetando milhões de pessoas em todo o mundo a cada ano, com mortalidade entre um terço e um sexto das pessoas acometidas (2-4). Identificação precoce e tratamento adequado nas horas iniciais após o desenvolvimento de sepse melhoram resultados.

As recomendações neste documento têm como objetivo fornecer orientação para o médico que cuida de pacientes adultos com sepse ou choque séptico em ambiente hospitalar. As recomendações dessas diretrizes não podem substituir a capacidade de tomada de decisão do médico quando apresentado a variáveis clínicas de um paciente individualizado. Essas diretrizes têm como objetivo refletir as melhores práticas (Tabela 1).

(As referências 5–24 são mencionadas na seção Metodologia e podem ser acessadas no Material Suplementar Eletrônico: Metodologia)

TRIAGEM E TRATAMENTO PRECOCE

Recomendação

1. Para hospitais e sistemas de saúde, **recomendamos** o uso de um programa de melhoria de desempenho para sepse, incluindo rastreamento de sepse para pacientes de alto risco com doenças agudas, e procedimentos operacionais padrão para tratamento.

Recomendação forte, qualidade de evidência moderada para triagem.

Recomendação forte, qualidade de evidência muito baixa para procedimentos operacionais padrão.

Triagem para Pacientes com Sepse e Choque Séptico

Justificativa

Programas de melhoria no desempenho para sepse geralmente consistem em triagem de sepse, educação, mensuração de desempenhos dos pacotes, desfechos dos pacientes e ações nas oportunidades identificadas (25, 26). Apesar de alguma inconsistência, uma meta-análise de 50 estudos observacionais sobre o efeito dos programas de melhoria de desempenho mostrou que esses programas estavam associados a uma melhor adesão aos pacotes de sepse, juntamente com uma redução na mortalidade (OR 0,66; IC 95% 0,61–0,72) em pacientes com sepse e choque séptico (27). Os componentes específicos de

Este artigo foi publicado simultaneamente nos periódicos

Intensive Care Medicine (https://doi.org/10.1007/s00134-021-06506-y) e Critical Care Medicine (https://doi.org/10.1097/CCM.0000000000005337).

Todos os direitos reservados.

Copyright © 2021 pela Society of Critical Care Medicine e pela European Society of Intensive Care Medicine. Todos os direitos reservados.

melhoria de desempenho não pareciam ser tão importantes quanto a presença de um programa que incluía triagem e métricas de sepse.

As ferramentas de triagem da sepse são projetadas para promover a identificação precoce da sepse e consistem em métodos manuais ou eletrônicos utilizando os registros do prontuário eletrônico (do inglês, *Electronic Health Record*). Há uma grande variação na precisão diagnóstica dessas ferramentas, com a maioria tendo valores preditivos baixos, embora a utilização de algumas ferramentas tenha sido associada a melhorias nos processos de atendimento (28-31). Uma diversidade de variáveis clínicas e ferramentas são usadas para o rastreamento da sepse, tais como critérios da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), sinais vitais, sinais de infecção, critérios do escore Avaliação Sequencial de Disfunção Orgânica rápida (do inglês, *quick Sequential Organ Failure Assessment*, qSOFA) ou do escore Avaliação Sequencial de Disfunção Orgânica (SOFA), Escore Nacional de Alerta Precoce (do inglês, *National Early Warning Score*, NEWS) ou Escore Alerta Precoce Modificado (do inglês, *Modified Early Warning Score*, MEWS) (26,32). O aprendizado de máquina (do inglês, *machine learning*) pode melhorar o desempenho das ferramentas de triagem e, em uma meta-análise de 42.623 pacientes de sete estudos para prever sepse adquirida em hospital, a área agrupada sob a curva de operação do receptor (SAUROC) (0,89; IC 95% 0,86–0,92); sensibilidade (81%; IC 95% 80–81) e especificidade (72%; IC 95% 72–72) foi maior para aprendizado de máquina do que a SAUROC para ferramentas de triagem tradicionais como SIRS (0,70), MEWS (0,50) e SOFA (0,78) (32).

As ferramentas de triagem podem ter como alvo os pacientes em vários locais, como enfermarias de internação, departamentos de emergência ou unidades de terapia intensiva (UTI) (28-30,32). Uma análise conjunta de três ensaios clínicos randomizados (ECR) não demonstrou benefício de mortalidade da triagem ativa (RR 0,90; IC95% 0,51-1,58) (33–35). No entanto, embora exista uma grande variação na sensibilidade e especificidade das ferramentas de rastreamento de sepse, elas são um componente importante na identificação da sepse precoce para intervenção precoce.

Os procedimentos operacionais padrão são um conjunto de práticas que especificam uma resposta preferida a circunstâncias clínicas específicas (36). Os procedimentos operacionais padrão da sepse, inicialmente especificados como “*Early Goal Directed Therapy*”, evoluíram para o “cuidado usual”, que inclui uma abordagem padrão com componentes do pacote de sepse, identificação precoce, lactato, culturas, antibióticos e fluidos (37). Um grande estudo avaliou a associação entre a implementação de protocolos de sepse mandatórios pelo governo com conformidade e mortalidade. Um estudo de coorte retrospectivo de 1.012.410 admissões por sepse em 509 hospitais nos Estados Unidos em uma coorte retrospectiva examinou a mortalidade antes (27 meses) e depois (30 meses) da implementação dos regulamentos de sepse do estado de Nova York, com uma população de controle concorrente de 4 outros estados (38). Nesta série temporal interrompida comparativa, a mortalidade foi menor em hospitais com maior adesão ao cumprimento dos pacotes de sepse com sucesso.

Os países com menos recursos podem experimentar um efeito diferente. Uma meta-análise de 2 ECRs na África Subsaariana encontrou mortalidade mais alta (RR 1,26; IC 95% 1,00-1,58) com procedimentos operacionais padrão em comparação com o tratamento usual, embora tenha diminuído em um estudo observacional (razão de risco ajustada [HR] ; IC 95% 0,55-0,98) (39).

Kent Doi²⁷
Bin Du²⁸
Elisa Estenssoro²⁹
Ricard Ferrer³⁰
Charles Gomersall³¹
Carol Hodgson³²
Morten Hylander Møller³³
Theodore Iwashyna³⁴
Shevin Jacob³⁵
Ruth Kleinpell³⁶
Michael Klompas³⁷
Younsuck Koh³⁸
Anand Kumar³⁹
Arthur Kwizera⁴⁰
Suzana Lobo⁴¹
Henry Masur⁴²
Steven McLaughlin⁴³
Sangeeta Mehta⁴⁴
Yatin Mehta⁴⁵
Mervyn Mer⁴⁶
Mark Nunnally⁴⁷
Simon Oczkowski⁴⁸
Tiffany Osborn⁴⁹
Elizabeth Papatthanasoglou⁵⁰
Anders Perner⁵¹
Michael Puskarich⁵²
Jason Roberts⁵³
William Schweickert⁵⁴
Maureen Seckel⁵⁵
Jonathan Sevransky⁵⁶
Charles L. Sprung⁵⁷
Tobias Welte⁵⁸
Janice Zimmerman⁵⁹
Mitchell Levy⁶⁰

Recomendação

2. **Recomendamos contra** o uso de qSOFA em comparação com SIRS, NEWS ou MEWS como uma única ferramenta de triagem para sepse ou choque séptico.

Recomendação forte, qualidade de evidência moderada

TABELA 1.

Tabela de recomendações atuais e mudanças em relação às recomendações de 2016

Recomendações 2021	Força da Recomendação e Qualidade da Evidência	Mudanças em relação às Recomendações de 2016
1. Para hospitais e sistemas de saúde, recomendamos o uso de um programa de desempenho para sepse, incluindo rastreamento de sepse para pacientes de alto risco com doenças agudas e procedimentos operacionais padrão para tratamento.	<i>Forte, qualidade de evidência moderada (para triagem)</i> <i>Forte, qualidade de evidência muito baixa (para procedimento operacional padrão)</i>	Modificada a partir de Declaração de Melhores Práticas "Recomendamos que hospitais e sistemas hospitalares tenham um programa de melhoria de desempenho para sepse, incluindo triagem de sepse para pacientes com doença aguda e alto risco".
2. Recomendamos contra o uso de o qSOFA em comparação com SIRS, NEWS ou MEWS como uma única ferramenta de triagem para sepse ou choque séptico.	<i>Forte, qualidade de evidência moderada</i>	NOVO
3. Para adultos com suspeita de sepse ou com sepse, sugerimos medir o lactato sanguíneo.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
RESSUSCITAÇÃO INICIAL		
4. Sepse e choque séptico são emergências médicas, e recomendamos que o tratamento e a reanimação comecem imediatamente.	Declaração de Melhores Práticas	
5. Para pacientes com hipoperfusão induzida por sepse ou choque séptico, sugerimos que pelo menos 30 ml/kg de fluido cristalóide intravenoso (IV) devem ser administrados nas primeiras 3 horas de ressuscitação.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	REBAIXADO de Recomendação Forte, qualidade de evidência baixa "Recomendamos que na ressuscitação inicial da hipoperfusão induzida pela sepse, pelo menos 30 ml/kg de fluido cristalóide intravenoso seja administrado nas primeiras 3 horas."
6. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos o uso de medidas dinâmicas para orientar a ressuscitação com fluidos, ao invés de somente o exame físico ou parâmetros estáticos.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
7. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos guiar a ressuscitação visando diminuir o lactato sérico em pacientes com nível elevado de lactato, ao invés de não usar lactato sérico.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
8. Para adultos com choque séptico, sugerimos o uso do tempo de enchimento capilar para orientar a reanimação como um complemento a outras medidas de perfusão.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	NOVO
PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA		
9. Para adultos com choque séptico com vasopressores, recomendamos uma meta inicial de pressão arterial média (PAM) de 65 mmHg ao invés de metas de PAM mais altas.	<i>Forte, qualidade de evidência moderada</i>	
ADMISSÃO EM CUIDADOS INTENSIVOS		
10. Para adultos com sepse ou choque séptico que requerem internação na UTI, sugerimos a admissão dos pacientes na UTI em até 6 horas.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
INFECÇÃO		
11. Para adultos com suspeita de sepse ou choque séptico, mas infecção não confirmada, recomendamos reavaliar continuamente e procurar diagnósticos alternativos e interromper os antimicrobianos empíricos se uma causa alternativa da doença for demonstrada ou fortemente suspeita.	Declaração de Melhores Práticas	
12. Para adultos com possível choque séptico ou alta probabilidade de sepse, recomendamos a administração de antimicrobianos imediatamente, de preferência dentro de uma hora após o reconhecimento.	<i>Forte, qualidade de evidência baixa (Choque séptico)</i> <i>Forte, qualidade de evidência muito baixa (Sepse sem choque)</i>	MODIFICADA da recomendação prévia: "Recomendamos que a administração de antimicrobianos intravenosos seja iniciada o mais rápido possível após o reconhecimento e dentro de uma hora para a) choque séptico e b) sepse sem choque." Recomendação forte, qualidade de evidência moderada
13. Para adultos com possível sepse sem choque, recomendamos uma avaliação rápida da probabilidade de causas infecciosas versus não infecciosas de doença aguda.	Declaração de Melhores Práticas	

Recomendações 2021	Força da Recomendação e Qualidade da Evidência	Mudanças em relação às Recomendações de 2016
14. Para adultos com possível sepse sem choque, sugerimos um curso de investigação rápida por tempo limitado e, se a preocupação de infecção persistir, a administração de antimicrobianos dentro de 3 horas a partir do momento em que a sepse foi reconhecida pela primeira vez.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	NOVO em relação à recomendação prévia: "Recomendamos que a administração de antimicrobianos intravenosos seja iniciada o mais rápido possível após o reconhecimento e dentro de uma hora para a) choque séptico e b) sepse sem choque." Recomendação forte, qualidade de evidência moderada
15. Para adultos com baixa probabilidade de infecção e sem choque, sugerimos adiar os antimicrobianos enquanto continuamos a monitorar de perto o paciente.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	NOVO em relação à recomendação prévia: "Recomendamos que a administração de antimicrobianos intravenosos seja iniciada o mais rápido possível após o reconhecimento e dentro de uma hora para a) choque séptico e b) sepse sem choque." Recomendação forte, qualidade de evidência moderada
16. Para adultos com suspeita de sepse ou choque de sepse, recomendamos contra o uso de procalcitonina conjuntamente com avaliação clínica para decidir quando iniciar antimicrobianos, em comparação com a avaliação clínica isolada.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
17. Para adultos com sepse ou choque séptico com alto risco de MRSA, recomendamos o uso de antimicrobianos empíricos com cobertura para MRSA ao invés de antimicrobianos sem cobertura para MRSA.	Declaração de Melhores Práticas	NOVO em relação à recomendação prévia: "Recomendamos terapia empírica de amplo espectro com um ou mais antimicrobianos para pacientes com sepse ou choque séptico para cobrir todos os patógenos prováveis (incluindo cobertura bacteriana e potencialmente fúngica ou viral)." Recomendação forte, qualidade de evidência moderada
18. Para adultos com sepse ou choque séptico com baixo risco de MRSA, sugerimos contra usar antimicrobianos empíricos com cobertura para MRSA, em comparação com o uso de antimicrobianos sem cobertura para MRSA.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	NOVO em relação à recomendação prévia: "Recomendamos terapia empírica de amplo espectro com um ou mais antimicrobianos para pacientes com sepse ou choque séptico para cobrir todos os patógenos prováveis (incluindo cobertura bacteriana e potencialmente fúngica ou viral)." Recomendação forte, qualidade de evidência moderada
19. Para adultos com sepse ou choque séptico e alto risco de organismos resistentes a múltiplas medicações (MDR), sugerimos o uso de dois antimicrobianos com cobertura para Gram-negativos para tratamento empírico, ao invés de um agente para Gram-negativos.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
20. Para adultos com sepse ou choque séptico e baixo risco de organismos MDR, sugerimos contra usar dois antimicrobianos com cobertura para Gram-negativos para tratamento empírico, em comparação com um agente para Gram-negativos.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
21. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos contra usar dois antimicrobianos com cobertura para Gram-negativos uma vez que o patógeno causador e as susceptibilidades sejam conhecidas.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
22. Para adultos com sepse ou choque séptico com alto risco de infecção fúngica, sugerimos o uso de terapia antifúngica empírica ao invés de nenhuma terapia antifúngica.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	NOVO em relação à recomendação prévia: "Recomendamos terapia empírica de amplo espectro com um ou mais antimicrobianos para pacientes com sepse ou choque séptico para cobrir todos os patógenos prováveis (incluindo cobertura bacteriana e potencialmente fúngica ou viral)." Recomendação forte, qualidade de evidência moderada

Recomendações 2021	Força da Recomendação e Qualidade da Evidência	Mudanças em relação às Recomendações de 2016
23. Para adultos com sepse ou choque séptico com baixo risco de infecção fúngica, sugerimos contra o uso empírico de terapia antifúngica.		NOVO em relação à recomendação prévia: "Recomendamos terapia empírica de amplo espectro com um ou mais antimicrobianos para pacientes com sepse ou choque séptico para cobrir todos os patógenos prováveis (incluindo cobertura bacteriana e potencialmente fúngica ou viral)." Recomendação forte, qualidade de evidência moderada
24. Não fazemos nenhuma recomendação quanto ao uso de agentes antivirais.	<i>Sem recomendações</i>	
25. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos o uso de infusão prolongada de beta-lactâmicos para manutenção (após um bolus inicial) ao invés de infusão convencional em bolus.	<i>Fraca, qualidade de evidência moderada</i>	
26. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos otimizar as estratégias de dosagem de antimicrobianos com base nos princípios farmacocinéticos/farmacodinâmicos (Pk/Pd) aceitos e nas propriedades específicas dos medicamentos.	Declaração de Melhores Práticas	
27. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos identificar ou excluir rapidamente um diagnóstico anatômico específico de infecção que exija controle de emergência do foco e programar qualquer intervenção de controle de foco necessária assim que possível do ponto de vista médico e logístico.	Declaração de Melhores Práticas	
28. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos a remoção imediata de dispositivos de acesso intravascular que sejam um possível foco de sepse ou choque séptico após o estabelecimento de outro acesso vascular.	Declaração de Melhores Práticas	
29. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos a avaliação diária para descalonamento de antimicrobianos ao invés de utilizar duração fixa de terapia sem reavaliação diária para descalonamento.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
30. Para adultos com diagnóstico inicial de sepse ou choque séptico e controle adequado do foco, sugerimos o uso de terapia antimicrobiana de duração mais curta ao invés de mais longa.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
31. Para adultos com diagnóstico inicial de sepse ou choque séptico e controle do foco adequado onde a duração ideal da terapia não é clara, sugerimos o uso de procalcitonina e avaliação clínica para decidir quando descontinuar os antimicrobianos ao invés de da avaliação clínica isolada.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
MANEJO HEMODINÂMICO		
32. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos o uso de cristaloides como fluido de primeira linha para ressuscitação.	<i>Forte, qualidade de evidência moderada</i>	
33. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos o uso de cristaloides balanceados ao invés de solução salina para ressuscitação.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	MODIFICADO em relação à recomendação prévia , qualidade de evidência baixa: "Sugerimos utilizar cristaloides balanceados ou solução salina para ressuscitação com fluidos em pacientes com sepse ou choque séptico"
34. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos o uso de albumina em pacientes que receberam grandes volumes de cristaloides.	<i>Fraca, qualidade de evidência moderada</i>	
35. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos contra o uso de amidos para ressuscitação.	<i>Forte, qualidade de evidência alta</i>	
36. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos contra o uso de gelatinas para ressuscitação.	<i>Fraca, qualidade de evidência moderada</i>	APRIMORADO de recomendação fraca , qualidade de evidência baixa "Sugerimos usar cristaloides ao invés de gelatinas para a ressuscitação de pacientes com sepse ou choque séptico."
37. Para adultos com choque séptico, recomendamos o uso de norepinefrina como agente de primeira linha ao invés de outros vasopressores.	Forte Dopamina. <i>Qualidade de evidência alta</i> Vasopressina. <i>Qualidade de evidência moderada</i> Epinefrina. <i>Qualidade de evidência baixa</i> Selepressina. <i>Qualidade de evidência baixa</i> Angiotensina II. <i>Qualidade de evidência muito baixa</i>	

Recomendações 2021	Força da Recomendação e Qualidade da Evidência	Mudanças em relação às Recomendações de 2016
38. Para adultos com choque séptico em uso de norepinefrina com níveis inadequados de pressão arterial média, sugerimos adicionar vasopressina ao invés de aumentar a dose de norepinefrina.	<i>Fraca, qualidade de evidência moderada</i>	
39. Para adultos com choque séptico e níveis inadequados de pressão arterial média apesar da norepinefrina e vasopressina, sugerimos adicionar epinefrina.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
40. Para adultos com choque séptico, sugerimos contra o uso de terlipressina.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
41. Para adultos com choque séptico e disfunção cardíaca com hipoperfusão persistente apesar de status volêmico e pressão arterial adequados, sugerimos adicionar dobutamina à norepinefrina ou usar epinefrina isoladamente.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
42. Para adultos com choque séptico e disfunção cardíaca com hipoperfusão persistente apesar de estado volêmico e pressão arterial adequados, sugerimos contra o uso de levosimendan	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	NOVO
43. Para adultos com choque séptico, sugerimos monitorização invasiva da pressão arterial ao invés de monitorização não invasiva, assim que possível e se houver recursos disponíveis.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
44. Para adultos com choque séptico, sugerimos iniciar vasopressores periféricamente para restaurar a pressão arterial média, ao invés de atrasar o início até que um acesso venoso central esteja garantido.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	NOVO
45. Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação sobre o uso de estratégias restritivas versus liberais de fluidos nas primeiras 24 horas de ressuscitação em pacientes com sepse e choque séptico que ainda apresentam sinais de hipoperfusão e depleção de volume após a ressuscitação inicial.	<i>Sem recomendações</i>	NOVO " Sugerimos utilizar cristaloides balanceados ou solução salina normal para ressuscitação com fluidos em pacientes com sepse ou choque séptico" Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa "Sugerimos usar cristaloides ao invés de gelatinas para a ressuscitação de pacientes com sepse ou choque séptico." Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa
VENTILAÇÃO		
46. Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação sobre o uso de alvos conservadores de oxigênio em adultos com insuficiência respiratória hipoxêmica induzida por sepse.	<i>Sem recomendações</i>	
47. Para adultos com insuficiência respiratória hipoxêmica induzida por sepse, sugerimos o uso de oxigênio nasal de alto fluxo ao invés de ventilação não invasiva.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	NOVO
48. Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação sobre o uso de ventilação não invasiva ao invés de ventilação invasiva em adultos com insuficiência respiratória hipoxêmica induzida por sepse.	<i>Sem recomendações</i>	
49. Para adultos com SDRA induzida por sepse, recomendamos usar uma estratégia de ventilação com baixo volume corrente (6 mL/kg) ao invés de uso de uma estratégia com alto volume corrente (> 10 mL/kg).	<i>Forte, qualidade de evidência alta</i>	
50. Para adultos com SDRA grave induzida por sepse, recomendamos usar uma meta de limite superior de pressão de platô de 30 cmH ₂ O, ao invés de altas pressões de platô.	<i>Forte, qualidade de evidência moderada</i>	
51. Para adultos com SDRA moderada a grave induzida por sepse, sugerimos usar PEEP mais alta ao invés de PEEP mais baixa.	<i>Fraca, qualidade de evidência moderada</i>	
52. Para adultos com insuficiência respiratória induzida por sepse (sem SDRA), sugerimos o uso de ventilação com volume corrente baixo em comparação com volume corrente alto.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
53. Para adultos com SDRA moderada a grave induzida por sepse, sugerimos usar manobras de recrutamento tradicionais.	<i>Fraca, qualidade de evidência moderada</i>	
54. Ao usar manobras de recrutamento, sugerimos contra o uso de titulação/estratégias de PEEP incremental.	<i>Forte, qualidade de evidência moderada</i>	
55. Para adultos com SDRA moderada a grave induzida por sepse, recomendamos ventilação em posição prona por mais de 12 horas ao dia.	<i>Forte, qualidade de evidência moderada</i>	
56. Para adultos com SDRA moderada a grave induzida por sepse, sugerimos o uso de bolus intermitentes de BNMs, ao invés de infusão contínua de BNMs.	<i>Forte, qualidade de evidência moderada</i>	

Recomendações 2021	Força da Recomendação e Qualidade da Evidência	Mudanças em relação às Recomendações de 2016
57. Para adultos com SDRA grave induzida por sepse, sugerimos usar ECMO venovenosa (VV) quando a ventilação mecânica convencional falha, em centros experientes com a infraestrutura disponível para suporte.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	NOVO
TERAPIAS ADICIONAIS		
58. Para adultos com choque séptico e necessidade contínua de terapia vasopressora, sugerimos o uso de corticosteróides IV.	<i>Fraca, qualidade de evidência moderada</i>	APRIMORADO de recomendação <i>fraca, qualidade de evidência baixa</i> "Sugerimos contra o uso de hidrocortisona intravenosa para tratar pacientes com choque séptico se a ressuscitação hídrica adequada e a terapia vasopressora forem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica (consulte as metas para a ressuscitação inicial). Se isso não for possível, sugerimos hidrocortisona intravenosa na dose de 200 mg por dia."
59. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos contra o uso de hemoperfusão com polimixina B.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	NOVO em relação à recomendação prévia: "Não fazemos nenhuma recomendação quanto ao uso de técnicas de purificação do sangue"
60. Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação sobre o uso de outras técnicas de purificação do sangue.	<i>Sem recomendações</i>	
61. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos o uso de uma estratégia restritiva (ao invés de liberal) de hemotransfusão.	<i>Forte, qualidade de evidência moderada</i>	
62. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos contra o uso de imunoglobulinas intravenosas.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
63. Para adultos com sepse ou choque séptico e que tenham fatores de risco para sangramento gastrointestinal, sugerimos o uso de profilaxia para úlcera de estresse.	<i>Fraca, qualidade de evidência moderada</i>	
64. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos o uso de profilaxia farmacológica para tromboembolismo venoso (TEV) a menos que exista uma contraindicação para tal terapia.	<i>Forte, qualidade de evidência moderada</i>	
65. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos o uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) ao invés de heparina não fracionada (HNF) para profilaxia de TEV.	<i>Forte, qualidade de evidência moderada</i>	
66. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos contra o uso de profilaxia mecânica para TEV, em adição a profilaxia farmacológica, ao invés de apenas profilaxia farmacológica.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
67. Para adultos com sepse ou choque séptico e lesão renal aguda (LRA), sugerimos o uso de terapia renal substitutiva contínua ou intermitente.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
68. Para adultos com sepse ou choque séptico e LRA, sem indicação definitiva para terapia renal substitutiva, sugerimos contra o uso de terapia renal substitutiva.	<i>Fraca, qualidade de evidência moderada</i>	
69. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos iniciar insulino terapia com níveis de glicose > 180 mg/dL (10 mmol/L).	<i>Forte, qualidade de evidência moderada</i>	
70. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos contra o uso de vitamina C intravenosa.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	NOVO
71. Para adultos com choque séptico e acidose láctica induzida por hipoperfusão, sugerimos contra o uso de terapia com bicarbonato de sódio para melhorar a hemodinâmica ou reduzir a necessidade de vasopressores.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
72. Para adultos com choque séptico e acidose metabólica grave (pH < 7,2) e lesão renal aguda (escore AKIN 2 ou 3), sugerimos o uso de terapia com bicarbonato de sódio.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
73. Para adultos com sepse ou choque séptico que podem ser alimentados por via enteral, sugerimos o início precoce (< 72 horas) de nutrição enteral.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
RESULTADOS EM LONGO PRAZO E METAS DO CUIDADO		
74. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos discutir as metas do cuidado e prognóstico com pacientes e familiares, ao invés de não ter essa discussão.	<i>Declaração de Melhores Práticas</i>	
75. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos discutir as metas do cuidado precocemente (dentro de 72 horas), ao invés de tardiamente (após 72 horas).	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	

Recomendações 2021	Força da Recomendação e Qualidade da Evidência	Mudanças em relação às Recomendações de 2016
76. Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação para qualquer critério padronizado específico para iniciar a discussão de metas de cuidado.	<i>Sem recomendações</i>	
77. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos integrar princípios do cuidado paliativo (que podem incluir a consulta a especialistas em cuidados paliativos de acordo com o julgamento clínico) no plano de tratamento, quando apropriado, para abordar os sintomas e o sofrimento do paciente e da família.	<i>Declaração de Melhores Práticas</i>	
78. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos contra a consulta a especialista em cuidados paliativos formal de rotina para todos os pacientes, ao invés da consulta de cuidados paliativos baseado no julgamento clínico.	<i>Fraca, qualidade de evidência baixa</i>	
79. Para adultos sobreviventes de sepse ou choque séptico e suas famílias, sugerimos encaminhamento para grupos de apoio de pares, ao invés de não utilizar este processo de transferência.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
80. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos o uso de um processo de transferência de informações criticamente importantes nas transições de cuidados, ao invés de nenhum processo de transferência.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
81. Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação sobre o uso de qualquer ferramenta de transferência estruturada específica, ao invés dos processos usuais de transferência.	<i>Sem recomendações</i>	
82. Para adultos com sepse ou choque séptico e suas famílias, recomendamos a triagem para apoio econômico e social (incluindo apoio habitacional, nutricional, financeiro e espiritual) e que se façam encaminhamentos, quando disponíveis, para atender a essas necessidades.	<i>Declaração de Melhores Práticas</i>	
83. Para adultos com sepse ou choque séptico e suas famílias, sugerimos oferecer educação escrita e verbal sobre sepse (diagnóstico, tratamento e a síndrome pós-UTI / pós-sepse) antes da alta hospitalar e nos setores de acompanhamento.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
84. Para adultos com sepse ou choque séptico e suas famílias, recomendamos que a equipe clínica forneça a oportunidade de participar da tomada de decisão compartilhada do planejamento do pós-UTI e da alta hospitalar para garantir que os planos de alta sejam aceitáveis e viáveis.	<i>Declaração de Melhores Práticas</i>	
85. Para adultos com sepse ou choque séptico e suas famílias, sugerimos o uso de um programa de transição de cuidados intensivos, ao invés dos cuidados usuais, na transferência do paciente para a enfermaria.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
86. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos reconciliar os medicamentos tanto na alta da UTI quanto na alta hospitalar.	<i>Declaração de Melhores Práticas</i>	
87. Para adultos sobreviventes de sepse ou choque séptico e suas famílias, recomendamos incluir informações sobre a permanência na UTI, sepse e diagnósticos relacionados, tratamentos e deficiências comuns após a sepse, no resumo escrito e verbal de alta hospitalar.	<i>Declaração de Melhores Práticas</i>	
88. Para adultos com sepse ou choque séptico que desenvolvem novas deficiências, recomendamos que os planos de alta hospitalar incluam acompanhamento com médicos capazes de apoiar e manejar sequelas novas e de longo prazo.	<i>Declaração de Melhores Práticas</i>	
89. Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação sobre acompanhamento pós-alta hospitalar precoce comparado a acompanhamento pós-alta hospitalar de rotina.	<i>Sem recomendações</i>	
90. Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação sobre terapia cognitiva precoce para adultos sobreviventes de sepse ou choque séptico	<i>Sem recomendações</i>	
91. Para adultos sobreviventes de sepse ou choque séptico, recomendamos avaliação e acompanhamento para problemas físicos, cognitivos e emocionais após a alta hospitalar.	<i>Declaração de Melhores Práticas</i>	
92. Para adultos sobreviventes de sepse ou choque séptico, sugerimos encaminhamento para um programa de acompanhamento após doença crítica, se disponível.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	
93. Para adultos sobreviventes de sepse ou choque séptico que receberam ventilação mecânica por > 48 horas ou permaneceram em UTI por > 72 horas, sugerimos referência para um programa de reabilitação pós-hospitalar.	<i>Fraca, qualidade de evidência muito baixa</i>	

Justificativa

O qSOFA utiliza 3 variáveis para prever morte e permanência prolongada na UTI em pacientes com sepse conhecida ou suspeita: um escore de coma de Glasgow <15, uma frequência respiratória ≥ 22 incursões respiratórias / min e uma pressão arterial sistólica ≤ 100 mmHg. Quando quaisquer duas dessas variáveis estão presentes simultaneamente, o paciente é considerado positivo para qSOFA. A análise de dados usada como suporte às recomendações da 3ª Conferência Internacional de Consenso sobre as Definições de Sepse identificou qSOFA como um preditor de mau resultado em pacientes com infecção conhecida ou suspeita, mas nenhuma análise foi realizada para embasar seu uso como ferramenta de triagem (5). Desde aquela época, vários estudos investigaram o potencial uso do qSOFA como uma ferramenta de triagem para sepse (40-42). Os resultados foram contraditórios quanto à sua utilidade. Estudos mostraram que o qSOFA é mais específico, porém menos sensível do que ter dois dos quatro critérios de SIRS para identificação precoce de disfunção orgânica induzida por infecção (40-43). Nem SIRS nem qSOFA são ferramentas de triagem ideais para sepse e o médico à beira leito precisa entender as limitações de cada uma. No estudo de derivação original, os autores demonstraram que apenas 24% dos pacientes infectados tinham um escore qSOFA 2 ou 3, mas esses pacientes foram responsáveis por 70% dos resultados desfavoráveis (5). Resultados semelhantes também foram encontrados ao comparar com o NEWS e o MEWS (44). Embora a presença de um qSOFA positivo deva alertar o médico para a possibilidade de sepse em todos os cenários de forma independente da disponibilidade de recursos; dada a baixa sensibilidade do qSOFA, o painel emite uma forte recomendação contra seu uso como uma única ferramenta de triagem.

Recomendação

3. Para adultos com suspeita de sepse, **sugerimos** medir o lactato sanguíneo
Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

Justificativa

A associação do nível de lactato com mortalidade em pacientes com suspeita de infecção e sepse está bem estabelecida (45,46). Seu uso é atualmente recomendado como parte do pacote de sepse da primeira hora da SSC para aqueles pacientes com sepse (47,48), e um lactato elevado é parte da definição de choque séptico do Sepsis-3 (49). Foi sugerido que o lactato também pode ser usado para rastrear a presença de sepse entre pacientes adultos de uma forma geral com suspeita clínica (mas não confirmada) de sepse. Vários estudos avaliaram o uso de lactato neste contexto (50-52).

Os pontos de corte de lactato determinando um nível elevado variaram de 1,6 a 2,5 mmol/L, embora as características diagnósticas fossem semelhantes, independentemente do ponto de corte. As sensibilidades variam de 66 a 83%, com especificidades que variam de 80 a 85%. As razões de verossimilhança positivas e negativas combinadas dos três estudos são 4,75 e 0,29, respectivamente. Estudos mostraram uma associação entre o uso de medições de lactato no local de atendimento na apresentação e a redução da mortalidade; no entanto, os resultados são inconsistentes (53). Em resumo, a presença de um nível de lactato elevado ou normal significativamente aumenta ou diminui, respectivamente, a probabilidade de um diagnóstico final de sepse em pacientes com suspeita de sepse. No entanto, o lactato de forma isolada não é sensível nem específico o suficiente para definir ou excluir o diagnóstico por si só. O teste de lactato pode não estar prontamente disponível em muitos ambientes com recursos limitados (54-61). Portanto, emitimos uma recomendação fraca favorecendo o uso de lactato sérico como um teste adjuvante para modificar a probabilidade pré-teste de sepse em pacientes com sepse suspeita, mas não confirmada.

Ressuscitação inicial

Recomendações

4. Sepse e choque séptico são emergências médicas, e **recomendamos** que o tratamento e a reanimação comecem imediatamente.

Declaração de melhores práticas

5. Para pacientes com hipoperfusão induzida por sepse ou choque séptico, **sugerimos** que pelo menos 30 mL/kg de fluido cristalóide intravenoso (IV) devem ser administrados nas primeiras 3 horas de ressuscitação.

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

6. Para adultos com sepse ou choque séptico, **sugerimos** o uso de medidas dinâmicas para orientar a ressuscitação com fluidos, ao invés de apenas exame físico ou parâmetros estáticos.

Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa

Observações

Os parâmetros dinâmicos incluem a resposta a uma elevação passiva das pernas ou um bolus de fluido, usando volume sistólico (VS), variação do volume sistólico (VVS), variação da pressão de pulso (VPP) ou ecocardiografia, quando disponível.

7. Para adultos com sepse ou choque séptico, **sugerimos guiar** a ressuscitação visando diminuir o lactato sérico em pacientes com nível elevado de lactato, em vez de não usar lactato sérico.

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

Observações

Durante a fase aguda da ressuscitação, o nível de lactato sérico deve ser interpretado considerando o contexto clínico e outras causas de lactato elevado

8. Para adultos com choque séptico, **sugerimos** o uso de tempo de enchimento capilar para orientar a ressuscitação como um complemento a outras medidas de perfusão.

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

Justificativa

A ressuscitação com fluidos, oportuna e eficaz, é crucial para a estabilização da hipoperfusão tecidual induzida pela sepse na sepse e no choque séptico. Diretrizes anteriores recomendam iniciar a ressuscitação apropriada imediatamente após o reconhecimento de sepse ou choque séptico e ter um baixo limiar para iniciá-la em pacientes nos quais a sepse não foi comprovada, mas é suspeita. Embora a evidência provenha de estudos observacionais, esta recomendação é considerada uma boa prática e não há novos dados sugerindo que uma mudança seja necessária. A diretriz SSC de 2016 emitiu uma recomendação para o uso de um mínimo de 30 mL/kg (peso corporal ideal) de cristaloides IV na ressuscitação inicial com fluidos. O volume fixo de ressuscitação inicial foi baseado em evidências observacionais (62). Não há estudos prospectivos experimentais comparando diferentes volumes para ressuscitação inicial na sepse ou choque séptico. Uma análise retrospectiva de adultos que se apresentaram a um pronto-socorro com sepse ou choque séptico mostrou que o não recebimento de 30 mL/kg de fluidoterapia com cristaloides dentro de 3 h do início da sepse foi associado a maiores chances de mortalidade intra-hospitalar, resolução tardia da hipotensão e aumento do tempo de permanência na UTI, independentemente de comorbidades, incluindo doença renal em estágio terminal e insuficiência cardíaca (63). Nos ensaios PROCESS (64), ARISE (65) e PROMISE (66), o volume médio de fluido recebido pré-randomização também estava na faixa de 30 mL/kg, sugerindo que este volume de fluido foi adotado na prática clínica de rotina (67).

A maioria dos pacientes requer administração contínua de fluidos após a ressuscitação inicial. Essa administração precisa ser equilibrada com o risco de acúmulo de fluidos e potenciais danos associados à sobrecarga de fluidos, em particular, ventilação prolongada, progressão da lesão renal aguda (LRA) e aumento da mortalidade. Um dos princípios mais importantes do tratamento de pacientes sépticos complexos é a necessidade de uma avaliação inicial detalhada e uma reavaliação contínua da resposta ao tratamento. Para evitar ressuscitação excessiva e insuficiente, a administração de fluidos além da ressuscitação inicial deve ser orientada por uma avaliação cuidadosa do status do volume intravascular e da perfusão do órgão. Frequência cardíaca, pressão venosa central (PVC) e a pressão arterial sistólica sozinhas são indicadores inadequados do estado volêmico. Medidas dinâmicas demonstraram melhor precisão diagnóstica na predição da responsividade a fluidos em comparação com técnicas estáticas. As medidas dinâmicas incluem elevação passiva da perna combinada com medição do débito cardíaco (DC), desafios de fluidos contra o volume sistólico (VS), pressão sistólica ou pressão de pulso e aumentos de VS em resposta a mudanças na pressão intratorácica. Em uma revisão sistemática e meta-análise, a avaliação dinâmica para orientar a fluidoterapia foi associada com redução de mortalidade (RR 0,59; IC 95% 0,42–0,83), do tempo de

internação na UTI (MD -1,16 dias; IC 95% -1,97 a - 0,36), e da duração da ventilação mecânica (-2,98 h; IC 95% -5,08 a - 0,89) (3). No entanto, em outra meta-análise, não houve diferença significativa na mortalidade entre pacientes sépticos reanimados com uma abordagem guiada por responsividade a volume em comparação com estratégias de ressuscitação padrão (68). A maioria dos dados provém de ambientes de alta renda e existe uma escassez de evidências em ambientes com recursos limitados para orientar a melhor forma de titular a ressuscitação com fluidos, bem como os desfechos de segurança apropriados. Um ECR em pacientes com sepse e hipotensão na Zâmbia mostrou que a ressuscitação protocolizada precoce com administração de fluidos IV guiada apenas por pressão venosa jugular, frequência respiratória e saturação arterial de oxigênio foi associada a uma administração significativamente maior de fluido nas primeiras 6 h [mediana de 3,5L (IQR 2,7–4,0) versus 2,0L (IQR 1,0–2,5)] e mortalidade hospitalar mais alta (48,1% versus 33%) do que o tratamento padrão (69).

Se a terapia com fluidos além da administração inicial de 30 mL/kg for necessária, os médicos podem usar pequenos bolus repetidos guiados por medidas objetivas de VS e / ou DC. Em pacientes pós-cirurgia cardíaca, desafios de fluidos de 4 mL/kg em comparação com 1–3 mL/kg aumentaram a sensibilidade de detecção de respondedores e não respondedores a fluidos com base na medição de DC (70). Em regiões com recursos limitados, onde a medição de DC ou VS pode não ser possível, um aumento > 15% na pressão de pulso pode indicar que o paciente é responsivo a fluidos utilizando um teste de elevação passiva de perna por 60–90 segundos (71,72).

O lactato sérico é um importante biomarcador de hipóxia e disfunção tecidual, mas não é uma medida direta da perfusão tecidual (73). Definições recentes de choque séptico incluem aumento do lactato como evidência de estresse celular para acompanhar a hipotensão refratária (1). Interações anteriores dessas diretrizes sugeriram o uso de níveis de lactato como alvo de ressuscitação nas fases iniciais de sepse e choque séptico, com base em estudos anteriores relacionados à terapia dirigida por metas e metanálises de vários estudos visando reduções no lactato sérico em comparação com “cuidado padrão” ou aumento na saturação venosa central de oxigênio (74,75). O painel reconhece que os níveis normais de lactato sérico não são atingíveis em todos os pacientes com choque séptico, mas esses estudos apóiam estratégias de ressuscitação que reduzem o lactato ao normal. O nível de lactato sérico deve ser interpretado considerando o contexto clínico e outras causas de lactato elevado. Como no rastreamento da sepse, a medição do lactato pode nem sempre estar disponível em alguns locais com recursos limitados.

Quando a monitorização hemodinâmica avançada não está disponível, podem ser utilizadas medidas alternativas de perfusão dos órgãos para avaliar a eficácia e segurança da administração do volume. Temperatura das extremidades, lívido e tempo de enchimento capilar (TEC) foram validados e mostraram ser sinais reproduzíveis de perfusão tecidual (76,77). O estudo ANDROMEDA-SHOCK avaliou se uma estratégia de ressuscitação visando normalização de TEC era mais eficaz do que uma estratégia de ressuscitação visando normalização ou redução dos níveis de lactato em 20% a cada 2 h nas primeiras 8 h de choque séptico (58). No dia 3, o grupo TEC tinha significativamente menos disfunção orgânica conforme avaliado pelo escore SOFA [escore SOFA médio 5,6 (DP 4,3) versus 6,6 (DP 4,7); $p = 0,045$]. A mortalidade em 28 dias foi de 34,9% no grupo perfusão e 43,4% no grupo lactato, mas essa diferença não atingiu significância estatística (HR 0,75; IC 95% 0,55-1,02). Apesar da ausência de um efeito claro sobre a mortalidade, o uso do TEC durante a ressuscitação tem plausibilidade fisiológica e é facilmente realizado, não invasivo e sem custo. No entanto, esta abordagem deve ser acrescida de uma avaliação cuidadosa, frequente e abrangente do paciente para prever ou reconhecer a sobrecarga de fluidos precocemente, particularmente onde recursos de cuidados intensivos são restritos. Considerações relevantes sobre a patologia de base ou processos patológicos pertinentes ao paciente também devem embasar o manejo (69,78).

Pressão arterial média

Recomendação

9. Para adultos com choque séptico com vasopressores, **recomendamos** uma meta inicial de pressão arterial média (PAM) de 65 mm Hg em relação às metas de PAM mais altas.
Recomendação forte, qualidade de evidência moderada

Justificativa

A PAM é um determinante chave da pressão de enchimento sistêmica média que, por sua vez, é o principal impulsionador do retorno venoso e do DC. Portanto, o aumento da PAM geralmente resulta em aumento do fluxo sanguíneo do tecido e melhora a fração da perfusão tecidual que depende de suprimento. Embora alguns tecidos, como o cérebro e os rins, tenham a capacidade de autorregular o fluxo sanguíneo, as PAM abaixo de um limite, geralmente entendido como aproximadamente 60 mm Hg, estão associadas à diminuição da perfusão do órgão, que acompanha linearmente a PAM (79). As diretrizes anteriores da SSC recomendavam a obtenção de uma PAM maior que 65 mm Hg para a ressuscitação inicial. "A recomendação foi baseada principalmente em um ECR em choque séptico comparando pacientes que receberam vasopressores para atingir uma PAM de 65-70 mmHg, versus uma meta de 80-85 mmHg (80). Este

estudo não encontrou diferença na mortalidade, embora uma análise de subgrupo tenha demonstrado uma redução absoluta de 10,5% na terapia de substituição renal (TSR) com metas de PAM mais altas entre pacientes com hipertensão crônica. Além disso, almejar uma PAM mais alta com vasopressores foi associado a um risco maior de fibrilação atrial. Uma limitação deste estudo foi que a PAM média em ambos os braços excedeu a faixa desejada. Uma meta-análise de dois ensaios clínicos randomizados neste tópico demonstrou que alvos de PAM mais altos não melhoraram a sobrevivência em choque séptico (RR 1,05; IC de 95% 0,90-1,23) (81).

Um ECR recente, controlado para garantir o protocolo e o cumprimento da meta de PAM, comparou um grupo de "hipotensão permissiva" (PAM 60-65 mmHg) com um grupo de "cuidados habituais" que recebeu vasopressores e metas de PAM definidas pelo médico assistente em pacientes com idade acima de 65 anos com choque séptico (82, 83). O grupo de intervenção neste estudo atingiu uma PAM média de 66,7 mm Hg, em comparação com 72,6 mmHg no grupo de tratamento usual. Entre 2.463 pacientes analisados, houve significativamente menos exposição aos vasopressores no grupo de intervenção, medido pela duração de infusão de vasopressor e doses totais de vasopressor expressas em equivalentes de norepinefrina. A mortalidade de noventa dias, nos grupos de hipotensão permissiva e tratamento usual, foi semelhante (41,0% vs 43,8%). Dada a falta de vantagem associada a alvos de PAM mais altos e a falta de dano entre pacientes idosos com alvos de PAM de 60-65 mmHg, o painel recomenda almejar uma PAM de 65 mmHg na ressuscitação inicial de pacientes com choque séptico que requerem vasopressores.

Admissão em cuidados intensivos

Recomendação

10. Para adultos com sepse ou choque séptico que requerem admissão na UTI, **sugerimos** admitir na UTI em até 6 horas.
Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

Justificativa

O desfecho de pacientes criticamente enfermos depende da aplicação oportuna de intervenções de cuidados intensivos em um ambiente apropriado. Fora da UTI, os pacientes sépticos costumam ser atendidos no pronto socorro (PS) e nas enfermarias do hospital. Admissões tardias de pacientes gravemente enfermos do pronto-socorro estão associadas à diminuição da conformidade do pacote de sepse e aumento da mortalidade, duração de ventilação mecânica e tempo de internação na UTI e no hospital (84). Os dados sobre o momento ideal para transferência para a UTI vêm de estudos observacionais e bancos de registro de dados.

Em um estudo observacional de 401 pacientes de UTI, os autores relataram um aumento na mortalidade da UTI de 1,5% para cada hora de atraso da transferência de PS para a UTI (85). Um estudo observacional retrospectivo de 14.788 pacientes gravemente enfermos na Holanda mostrou uma mortalidade hospitalar mais alta para o maior quintil de tempo entre o PS e a UTI (2,4-3,7 h e > 3,7 h) em comparação com o menor quintil de tempo entre PS para o UTI (< 1,2 h) (86). Quando ajustado para a gravidade da doença, um tempo entre PS e UTI > 2,4 h foi associado com aumento da mortalidade hospitalar em pacientes com maior gravidade da doença (OR 1,20 [IC95% 1,03-1,39]). Pacientes com sepse não foram estudados.

Outro estudo avaliou 50.322 pacientes do PS internados em 120 UTIs dos EUA (87). A mortalidade aumentou quando a permanência no PS excedeu 6 h (17% vs 12,9%, $p < 0,001$). Entre os sobreviventes do hospital, o grupo de admissão tardia teve uma permanência hospitalar mais longa, maior mortalidade e maiores taxas de ventilação mecânica e cateterização venosa central. Da mesma forma, outro estudo com 12.380 pacientes de enfermagem em 48 hospitais do Reino Unido mostrou que (88) a admissão tardia na UTI levou a maior mortalidade em 90 dias e maior deterioração fisiológica. Com base nos dados existentes, a admissão oportuna de pacientes gravemente enfermos em um ambiente de UTI pode resultar em melhores resultados para os pacientes. Há também evidências de melhora na satisfação do paciente, aumento da segurança do paciente, melhor fluxo do paciente e melhor moral da equipe (89). No entanto, embora os serviços de cuidados intensivos sejam provavelmente mais bem prestados em um ambiente de UTI, há várias razões pelas quais a transferência imediata de pacientes gravemente enfermos com sepse para uma UTI nem sempre são possíveis, especialmente em países de baixa e média renda (do inglês, *low and middle-income countries*, LMIC), onde leitos de UTI disponíveis podem ser limitados. Nesse caso, avaliação regular, seguimento e tratamento adequado não devem ser atrasados, independentemente da localização do paciente.

INFECÇÃO

Diagnóstico de infecção

Recomendação

11. Para adultos com suspeita de sepse ou choque séptico, mas infecção não confirmada, **recomendamos** reavaliar continuamente e procurar diagnósticos alternativos e interromper os antimicrobianos empíricos se uma causa alternativa da doença for demonstrada ou fortemente suspeitada.

Declaração de melhores práticas

Justificativa

Em versões anteriores dessas diretrizes, destacamos a importância de se obter um painel completo para agentes infecciosos antes de iniciar os antimicrobianos, sempre que for possível fazê-lo em tempo hábil (12,13). Como uma declaração de melhor prática, recomendamos que culturas microbiológicas de rotina apropriadas (incluindo sangue) devem ser obtidas antes de iniciar a terapia antimicrobiana em pacientes com suspeita de sepse e choque séptico se não resultar em nenhum atraso substancial no início dos antimicrobianos (ou seja, < 45 min). Esta recomendação não foi atualizada nesta versão, mas permanece tão válida quanto antes.

Os sinais e sintomas da sepse são inespecíficos e muitas vezes mimetizam várias outras doenças (90–92). Uma vez que não existe um teste “padrão ouro” para diagnosticar sepse, o provedor a beira leito não pode ter um diagnóstico diferencial apenas de sepse em um paciente com disfunção orgânica. De fato, um terço ou mais dos pacientes inicialmente diagnosticados com sepse revelaram ter condições não infecciosas (90, 93, 94). A melhor prática é avaliar continuamente o paciente para determinar se outros diagnósticos são mais ou menos prováveis, especialmente porque a trajetória clínica de um paciente pode evoluir significativamente após a admissão hospitalar, aumentando ou diminuindo a probabilidade de um diagnóstico de sepse. Com essa incerteza, pode haver desafios significativos em determinar quando é “apropriado” descalonar ou descontinuar os antibióticos.

Outro grande desafio é a implementação de um sistema que lembre os médicos de se concentrarem no fato de que o paciente ainda está recebendo antibióticos todos os dias, especialmente à medida que há rodízio de provedores na equipe de tratamento. Os sistemas que promovem essa reavaliação por ordens de interrupção automática, avisos eletrônicos ou listas de verificação obrigatórias parecem úteis em teoria, mas cada um tem desvantagens em termos de aceitação do provedor ou de garantir que os provedores avaliem cuidadosamente a necessidade de antibióticos em vez de marcar uma opção no prontuário eletrônico ou dar ciência de forma automática a uma mensagem de alerta, sem levar em consideração o racional para isso (95).

Não identificamos nenhuma evidência direta ou indireta avaliando esta importante questão. Por isso, encorajamos fortemente aos médicos a descontinuar os antimicrobianos se uma síndrome não infecciosa (ou uma síndrome infecciosa que não se beneficie com os antimicrobianos) for demonstrada ou fortemente suspeitada. Como essa situação nem sempre é aparente, a reavaliação contínua do paciente deve otimizar as chances de pacientes infectados receberem terapia antimicrobiana e pacientes não infectados evitarem terapia não indicada.

Tempo para antibióticos

Recomendações
<p>12. Para adultos com possível choque séptico ou alta probabilidade de sepse, recomendamos a administração de antimicrobianos imediatamente, idealmente dentro de 1 hora após o reconhecimento.</p> <p><i>Recomendação forte, qualidade de evidência baixa (choque séptico)</i></p> <p><i>Recomendação forte, qualidade de evidência muito baixa (sepse sem choque)</i></p>
<p>13. Para adultos com possível sepse sem choque, recomendamos uma avaliação rápida da probabilidade de causas infecciosas versus não infecciosas de doença aguda.</p> <p><i>Declaração de melhores práticas</i></p> <p>Observações</p> <p>A avaliação rápida inclui história e exame clínico, testes para causas infecciosas e não infecciosas de doença aguda e tratamento imediato para condições agudas que podem mimetizar sepse. Sempre que possível, isso deve ser concluído dentro de 3 horas da apresentação para que uma decisão possa ser tomada quanto à probabilidade de uma causa infecciosa para a doença do paciente e terapia antimicrobiana oportuna fornecida se a probabilidade de sepse for considerada alta</p>
<p>14. Para adultos com possível sepse sem choque, sugerimos um curso de investigação rápida por tempo limitado e, se a preocupação com a infecção persistir, a administração de antimicrobianos dentro de 3 horas a partir do momento em que a sepse foi reconhecida pela primeira vez.</p> <p><i>Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa</i></p>
<p>15. Para adultos com baixa probabilidade de infecção e sem choque, sugerimos adiar os antimicrobianos enquanto continuamos a monitorar de perto o paciente.</p> <p><i>Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa</i></p>

Justificativa

A administração precoce de antimicrobianos apropriados é uma das intervenções mais eficazes para reduzir a mortalidade em pacientes com sepse (96-98). A administração de antimicrobianos a pacientes com sepse ou choque séptico deve, portanto, ser tratada como uma emergência. É imperativo fornecer antimicrobianos o mais cedo possível, no entanto, isso deve ser balanceado contra os danos potenciais associados à administração de antimicrobianos desnecessários a pacientes sem infecção (99,100). Esses incluem uma gama de eventos adversos, como reações alérgicas ou de hipersensibilidade, lesão renal, trombocitopenia, infecção por *Clostridium difficile* e resistência antimicrobiana (101-106). O diagnóstico preciso da sepse é desafiador, pois a sepse pode se apresentar de maneiras sutis, e algumas apresentações que inicialmente parecem ser sepse revelam-se condições não infecciosas (90,93,107,108). A avaliação da probabilidade de infecção e gravidade da doença para cada paciente com suspeita de

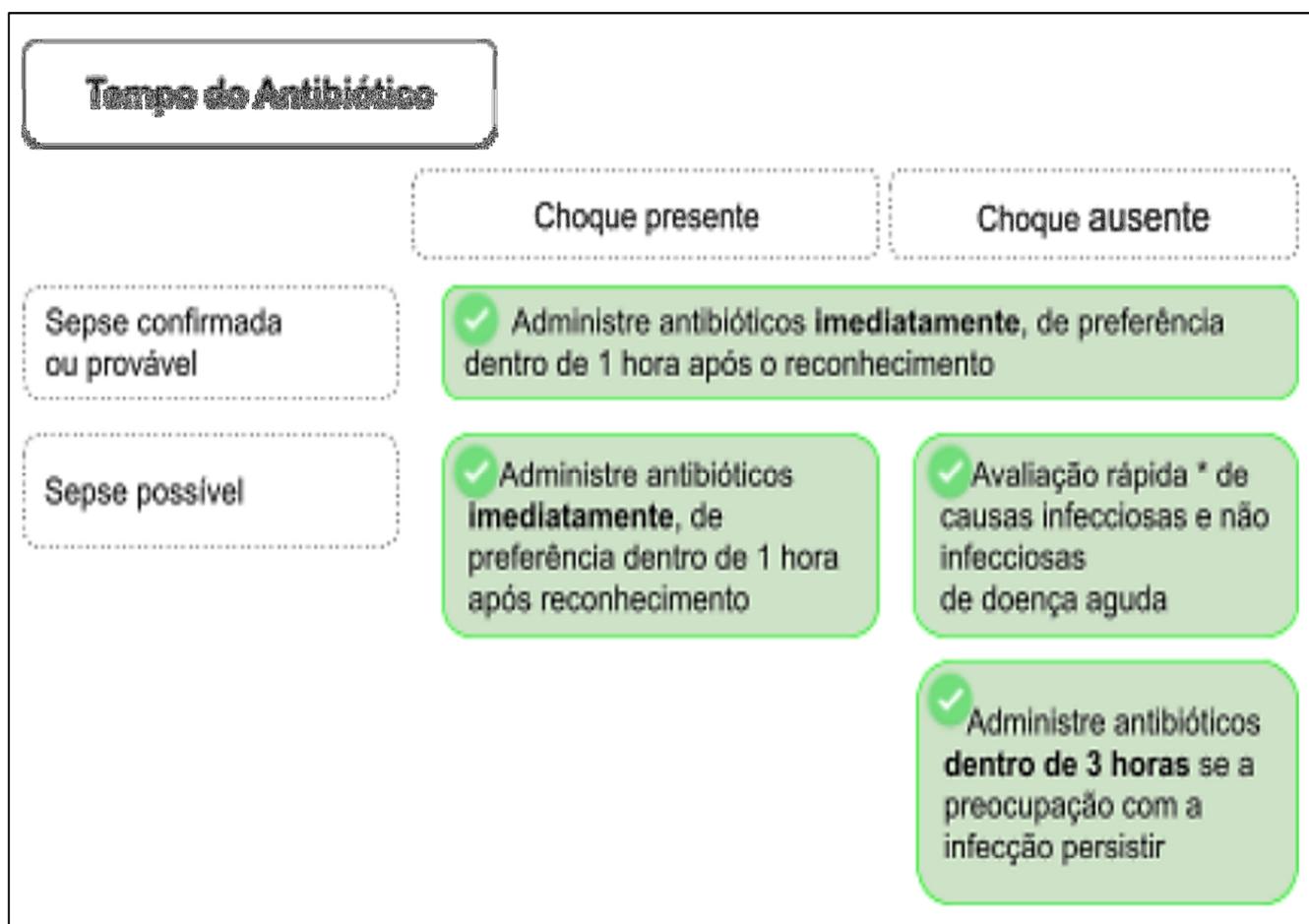
sepse deve embasar a necessidade e urgência de antimicrobianos (99,100).

A redução da mortalidade associada a antimicrobianos precoces parece ser mais forte em pacientes com choque séptico, onde uma série de estudos relatou uma forte associação entre o tempo para antibióticos e morte em pacientes com choque séptico, mas associações mais fracas em pacientes sem choque séptico (98 109,110). Em um estudo com 49.331 pacientes tratados em 149 hospitais de Nova York, cada hora adicional de tempo desde a chegada ao pronto-socorro até a administração de antimicrobianos foi associada a 1,04 de aumento na probabilidade de mortalidade intra-hospitalar, $p < 0,001$ (1,07 (IC 95% 1,05–1,09) para pacientes que recebem vasopressores vs. 1,01 (IC 95% 0,99–1,04) para pacientes que não usam vasopressores)(98). Em um estudo de 35.000 pacientes tratados na Kaiser Permanente Northern California, cada hora adicional de tempo desde a chegada ao pronto-socorro até a administração de antimicrobianos foi associada a 1,09 de aumento na probabilidade de mortalidade hospitalar (1,07 para pacientes com sepse "grave" (lactato ≥ 2 , pelo menos um episódio de hipotensão, com necessidade de ventilação mecânica não invasiva ou invasiva ou com disfunção orgânica) e 1,14 para pacientes com choque séptico); o que equivale a um aumento de mortalidade absoluta de 0,4% para sepse "grave" e um aumento absoluto de 1,8% para choque séptico (110). Finalmente, em um estudo com 10.811 pacientes tratados em quatro hospitais de Utah, cada hora de atraso desde a chegada ao pronto-socorro até a administração de antimicrobianos foi associada a 1,16 de aumento nas chances de hospitalização e 1,10 de aumento nas chances de mortalidade em 1 ano (1,13 em pacientes com hipotensão vs 1,09 em pacientes sem hipotensão) (111). Outros estudos, no entanto, não observaram uma associação entre o tempo para administrar antimicrobianos e a mortalidade (112-117). Deve-se notar que todos os estudos mencionados foram análises observacionais e, portanto, em risco de viés devido ao tamanho insuficiente da amostra, ajuste de risco inadequado, combinando os efeitos de grandes atrasos até antibióticos com pequenos atrasos, ou outras questões de desenho de estudo (118). Em pacientes com sepse sem choque, a associação entre o tempo até os antimicrobianos e a mortalidade nas primeiras horas desde a apresentação é menos consistente (98,110). Dois ECRs foram publicados (119,120). Um falhou em alcançar uma diferença no tempo para antimicrobianos entre os braços (120). O outro não encontrou nenhuma diferença significativa na mortalidade, apesar de uma diferença de 90 minutos no intervalo de tempo médio para a administração de antimicrobianos (119). Estudos observacionais, no entanto, sugerem que a mortalidade pode aumentar após intervalos superiores a 3-5 h desde a chegada ao hospital e / ou reconhecimento de sepse (98, 111, 119, 120). Portanto, sugerimos o início de antibióticos em pacientes com possível sepse sem choque assim que a sepse parece ser o diagnóstico mais provável, e não mais que 3 h após a

primeira suspeita de sepse se a preocupação com sepse persistir naquele momento.

No geral, dado o alto risco de morte com choque séptico e a forte associação de tempo antimicrobiano e mortalidade, o painel emitiu uma forte recomendação para administrar antimicrobianos imediatamente, e dentro de 1 h, em todos os pacientes com choque séptico potencial. Além disso, para pacientes com sepse confirmada / muito provável, recomendamos que os antimicrobianos sejam administrados imediatamente (**Figura 1**). Para pacientes com possível sepse sem choque, recomendamos uma avaliação rápida das etiologias infecciosas e não infecciosas da doença para determinar, dentro de 3 h, se os antibióticos devem ser administrados ou se os antibióticos devem ser adiados enquanto se mantém a monitoração cuidadosa do paciente.

Dados limitados de locais com recursos limitados sugerem que a administração oportuna de antimicrobianos em pacientes com sepse e choque séptico é benéfica e potencialmente viável (121-126). O acesso e a disponibilidade de uma ampla gama de antimicrobianos em tais ambientes podem, entretanto, variar (54, 55, 57, 59, 61). A disponibilidade e o tempo de resposta para testes de laboratório, diagnóstico rápido de infecção, imagem, etc. variam amplamente por regiões e locais. Como tal, a avaliação rápida de etiologias infecciosas e não infecciosas de doenças irá diferir entre os locais, dependendo do que é possível ser feito. As recomendações recentes relativas ao uso de antimicrobianos em pacientes com sepse e choque séptico em ambientes com recursos limitados estão de acordo com as recomendações atuais (123).



* A avaliação rápida inclui história e exame clínico, testes para causas infecciosas e não infecciosas de doença aguda e tratamento imediato para condições agudas que podem simular sepse. Sempre que possível, isso deve ser concluído dentro de 3 horas após a apresentação, para que uma decisão possa ser tomada quanto à probabilidade de uma causa infecciosa da apresentação do paciente e a terapia antimicrobiana oportuna fornecida se a probabilidade for alta.

Fig. 1 Recomendações sobre tempo para antibióticos

Biomarcadores para iniciar antibióticos

Recomendação

16. Para adultos com suspeita de sepse ou choque séptico, **sugerimos contra** o uso de procalcitonina conjuntamente com avaliação clínica para decidir quando iniciar antimicrobianos, em comparação com a avaliação clínica isolada.

Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa

Justificativa

A procalcitonina é indetectável em estados saudáveis, mas aumenta rapidamente em resposta a estímulos pró-inflamatórios, especialmente infecções bacterianas (127). Em teoria, os níveis de procalcitonina em combinação com a avaliação clínica podem facilitar o diagnóstico de infecções bacterianas graves e indicar o início precoce de antimicrobianos. Em uma meta-análise de 30 estudos (3.244 pacientes), a procalcitonina teve uma sensibilidade combinada de 77% e especificidade de 79% para sepse em pacientes criticamente enfermos (128).

Identificamos evidências diretas de três ECRs que compararam os protocolos guiados pela procalcitonina para a iniciação de antibióticos versus o tratamento usual (129–131). Uma meta-análise dos três ensaios (n = 1769 pacientes de UTI) não encontrou nenhuma diferença na mortalidade em curto prazo (RR 0,99; IC 95% 0,86-1,15), tempo de permanência na UTI (MD 0,19 dias; IC 95% - 0,98 a 1,36) ou tempo de internação (MD 7,00 dias; IC 95% - 26,24 a 12,24). Mortalidade de longo prazo, taxas de readmissão e dias livres de hospital não foram relatados em nenhum dos ensaios, e não foram encontrados estudos relevantes sobre os custos associados ao uso de procalcitonina. Em geral, faltava conhecimento sobre os efeitos indesejáveis e a qualidade das evidências era muito baixa. As diretrizes publicadas para o manejo da pneumonia adquirida na comunidade recomendam o início de antimicrobianos para pacientes com pneumonia adquirida na comunidade, independentemente do nível de procalcitonina (132).

Sem benefício aparente, custos desconhecidos e disponibilidade limitada em alguns locais, incluindo países de baixa e média renda (do inglês, *low and middle-income countries*, LMICs), o painel emitiu uma recomendação fraca contrária ao uso de procalcitonina para guiar a iniciação antimicrobiana em adição à avaliação clínica.

Escolha do antibiótico

Recomendações

17. Para adultos com sepse ou choque séptico com alto risco de *Staphylococcus aureus* resistente à meticilina (MRSA), **recomendamos** o uso de antimicrobianos empíricos com cobertura para MRSA em vez de antimicrobianos sem cobertura para MRSA.

Declaração de melhores práticas

18. Para adultos com sepse ou choque séptico com baixo risco de *Staphylococcus aureus* à meticilina (MRSA), **sugerimos contra** o uso de antimicrobianos empíricos com cobertura para MRSA, em comparação com o uso de antimicrobianos sem cobertura para MRSA.

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

Justificativa

A decisão de incluir um antibiótico ativo contra MRSA em um regime de tratamento empírico para sepse e choque séptico depende (a) da probabilidade de a infecção do paciente ser causada por MRSA, (b) do risco de dano associado à suspensão do tratamento para MRSA em um paciente com MRSA; e (c) o risco de dano associado ao tratamento de MRSA em um paciente sem MRSA.

O MRSA é responsável por aproximadamente 5% das infecções com cultura positiva entre pacientes gravemente enfermos (133) e pode estar diminuindo de acordo com alguns relatórios (134,135). A incidência de MRSA varia, no entanto, por região (variando de ~ 2% na Europa Ocidental a 10% na América do Norte) e por características relacionadas ao paciente (133,136,137). Fatores de risco relacionados ao paciente para MRSA incluem história de infecção ou colonização por MRSA, antibióticos IV recentes, história de infecções cutâneas recorrentes ou feridas crônicas, presença de dispositivos invasivos, hemodiálise, admissões hospitalares recentes e gravidade da doença (136,138-142).

Os dados observacionais sobre o impacto da inclusão da cobertura de MRSA em regimes empíricos variam. Alguns estudos enfocam pacientes com infecções documentadas por MRSA, enquanto outros avaliam o impacto da cobertura de MRSA em pacientes inespecíficos. Entre os pacientes com infecções documentadas por MRSA, atrasos de > 24–48 h até a administração do antibiótico estão associados ao aumento da mortalidade em alguns estudos (143-147), mas não em outros (148-154). Entre os pacientes inespecíficos com pneumonia ou sepse, regimes de amplo espectro,

incluindo agentes ativos contra MRSA, foram associados a maior mortalidade, particularmente entre pacientes sem MRSA (137, 151, 155, 156). Os efeitos indesejáveis associados à cobertura desnecessária de MRSA também se baseiam em estudos que demonstram uma associação entre a descontinuação precoce da cobertura de MRSA e melhor resultado em pacientes com PCR para MRSA negativo em narinas ou lavado broncoalveolar (BAL) (157-159).

A não cobertura de MRSA em um paciente com MRSA pode ser prejudicial, mas a cobertura desnecessária de MRSA em um paciente sem MRSA também pode ser prejudicial. Dados de ECRs, incluindo a avaliação de testes de swab nasal para suspender a terapia para MRSA, são necessários, e são necessários estudos sobre ferramentas de diagnóstico rápido e regras para predição clínica para MRSA.

Recomendações
<p>19. Para adultos com sepse ou choque séptico e alto risco de organismos resistentes a múltiplas medicações (do inglês, <i>multidrug resistance</i>, MDR), sugerimos o uso de dois antimicrobianos com cobertura para Gram-negativos para tratamento empírico ao invés de um agente para Gram-negativos. <i>Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa</i></p>
<p>20. Para adultos com sepse ou choque séptico e baixo risco de organismos MDR, sugerimos contra usar dois agentes para Gram-negativos para tratamento empírico, em comparação com um agente para Gram-negativos. <i>Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa</i></p>
<p>21. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos contra usar cobertura dupla para Gram-negativos, uma vez que o patógeno causador e as susceptibilidades sejam conhecidos. <i>Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa</i></p>

Justificativa

Considerando a crescente frequência de bactérias MDR em muitas partes do mundo e associações entre atrasos na terapia ativa e piores desfechos, o uso inicial de poliquimioterapia é muitas vezes necessário para garantir que o regime empírico inclua pelo menos um agente eficaz que seja ativo contra o organismo agressor (12-13). Na fase empírica - antes que os agentes causadores e as susceptibilidades sejam conhecidos, a escolha ideal da antibioticoterapia depende da prevalência local de organismos resistentes, fatores de risco do paciente para organismos resistentes e gravidade da doença. Uma vez que o(s) agente(s) causador(es) e as susceptibilidades sejam conhecidos, a manutenção de cobertura dupla para Gram-negativos raramente é necessária, exceto para pacientes com organismos altamente resistentes.

Isso foi confirmado em uma revisão sistemática recente com meta-análise de 10 ensaios clínicos randomizados, em que não foram observadas diferenças na mortalidade ou outros resultados importantes para o paciente entre a antibioticoterapia empírica mono versus combinada em pacientes adultos de UTI com sepse grave ou choque séptico, também levando em consideração a gravidade da doença (160). Os resultados do maior ECR incluído na meta-análise (uma comparação de ciclos mantidos de moxifloxacina e meropenem versus meropenem sozinho em um cenário de baixa resistência endêmica) foram consistentes com os achados da meta-análise (161).

As recomendações sobre o uso de mais de um agente para Gram-negativos para tratamento empírico em vez de um agente para Gram-negativos são desafiadoras, dada a heterogeneidade clínica, incluindo características do paciente, fonte de infecção, agentes causadores e padrões de resistência a antibióticos. Informações locais sobre os padrões de resistência dos agentes causadores de sepse mais comuns são essenciais para a escolha da antibioticoterapia empírica mais adequada. Por esse motivo, nos abstermos de propor recomendações sobre cobertura dupla para Gram-negativos em pacientes com sepse ou choque séptico em geral, mas recomendamos adaptar o uso de cobertura dupla com base no risco de patógenos MDR dos pacientes. Os fatores para orientar essa decisão incluem: infecção comprovada ou colonização com organismos resistentes a antibióticos no ano anterior, prevalência local de organismos resistentes a antibióticos, infecção hospitalar/ associada a cuidados de saúde (versus infecção adquirida na comunidade), uso de antibióticos de amplo espectro nos 90 dias anteriores, uso concomitante de descontaminação seletiva do trato digestivo (do inglês, *selective digestive decontamination*, SDD), viajar para um país altamente endêmico nos 90 dias anteriores (ver <https://resistance.map.cddep.org/>) e hospitalização no exterior nos últimos 90 dias (162-164). Na fase dirigida/ alvo, uma vez que o(s) agente(s) causador(es) e as susceptibilidades são conhecidos, a cobertura mantida para Gram-negativos duplos não é necessária, exceto possivelmente para pacientes com organismos altamente resistentes sem opção terapêutica comprovadamente segura e eficaz.

A qualidade geral da evidência foi muito baixa e os custos diretos dos antibióticos podem aumentar com o uso rotineiro de múltiplos agentes para o tratamento. Isso pode ter um impacto específico em instituições com recursos limitados. Em geral, em pacientes com alto risco para organismos MDR, sugerimos o uso de dois agentes para Gram negativos para tratamento empírico para aumentar a probabilidade de cobertura adequada, enquanto em pacientes com baixo risco para organismos MDR, sugerimos usar um

agente único para tratamento empírico, pois não há benefícios aparentes do uso de dois agentes e há risco de efeitos indesejáveis associados a antimicrobianos, incluindo toxicidade direta, infecção por *Clostridium difficile* e desenvolvimento de resistência a antibióticos (165). A dupla cobertura empírica de bacilos Gram-negativos é mais importante em pacientes de alto risco para organismos resistentes com doença grave, particularmente choque séptico.

Terapia antifúngica

Recomendações
22. Para adultos com sepse ou choque séptico com alto risco de infecção fúngica, sugerimos o uso de terapia antifúngica empírica ao invés de nenhuma terapia antifúngica. <i>Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa</i>
23. Para adultos com sepse ou choque séptico com baixo risco de infecção fúngica, sugerimos contra o uso empírico de terapia antifúngica. <i>Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa</i>

Justificativa

Sepse e choque séptico devido a fungos são mais comumente observados em UTIs e estão associados a piores desfechos (166-170). Alguns estudos observacionais sugeriram que o início imediato da terapia antifúngica empírica apropriada pode estar associado a uma redução na mortalidade, no entanto, esses estudos não provam uma relação causal entre a terapia antifúngica e o desfecho, nem esclarecem o papel do tempo para início do tratamento, e alguns outros estudos não conseguiram mostrar essa associação (167,171-173).

Em uma metanálise atualizada de terapia antifúngica empírica versus nenhuma terapia antifúngica em pacientes adultos criticamente enfermos, não foi observada diferença na mortalidade em curto prazo. No maior e mais recente ECR – EMPIRICUS – também não houve diferença no resultado entre pacientes que receberam terapia antifúngica empírica (micafungina) e pacientes que receberam placebo (174). A qualidade geral da evidência foi baixa e o tratamento com antifúngicos empíricos pode estar associado a custos aumentados.

Embora os pacientes com sepse ou choque séptico possam não se beneficiar de antifúngicos empíricos, alguns pacientes com fatores de risco específicos para infecção fúngica podem ter benefício, por exemplo, pacientes com neutropenia febril que não conseguem obter controle da febre após 4 a 7 dias de terapia antibacteriana de amplo espectro estão em risco aumentado de ter doença fúngica (Tabela 2) (175, 176).

O risco de sepse por *Candida* ou choque séptico para outras populações imunossuprimidas é altamente específico para cada doença e terapia. É importante ressaltar que a decisão de iniciar a terapia antifúngica empírica depende do tipo e número de fatores de risco, juntamente com a epidemiologia local das infecções fúngicas.

Assim, sugerimos o uso de terapia antifúngica empírica em pacientes com alto risco de infecção fúngica, enquanto sugerimos evitar isso se o risco for baixo. A escolha do agente antifúngico para terapia empírica depende de várias questões, incluindo fatores do hospedeiro, colonização e infecção prévias, exposição prévia à terapia antifúngica profilática ou terapêutica, comorbidades e toxicidades e interações medicamentosas das opções terapêuticas.

Terapia antiviral

Recomendação
24. Não fazemos nenhuma recomendação sobre o uso de agentes antivirais.

Justificativa

As infecções virais abrangem um amplo espectro de patógenos e doenças em humanos, mas, além de situações clínicas específicas, como epidemias/ pandemias, raramente são a causa primária da sepse. Num recente grande estudo internacional de prevalência pontual, os vírus foram documentados em menos de 4% das infecções (133).

Historicamente, a influenza tem sido uma das causas virais mais comuns de sepse. No entanto, não está claro até que ponto a infecção viral primária, em oposição à coinfeção por pneumonia bacteriana, é a causa da disfunção orgânica nesses pacientes (219–222). Mais recentemente, o SARS-CoV-2 (causador da COVID-19) é responsável por muitos casos de infecção e sepse (223). A pandemia em curso devido ao SARS-CoV-2 resultou em mudanças muito rápidas na compreensão desta condição (224).

Embora pareça não haver efeito geral dos inibidores da neuraminidase na mortalidade em pacientes com pneumonia relacionada à influenza, pode haver um efeito quando administrados no início da doença (225). Para obter informações detalhadas sobre terapia antiviral específica, incluindo influenza e SARS CoV-2, consulte as diretrizes de prática clínica apropriadas (226–228).

TABELA 2.**Exemplos de fatores de risco para infecção fúngica.**

Fatores de risco para sepse por <i>Candida</i>
Colonização de <i>Candida</i> em vários locais (177–179)
Marcadores substitutos, como ensaio de Beta-D-Glucano sérico (177)
Neutropenia (180, 181)
Imunossupressão (173, 180, 181)
Gravidade da doença (índice APACHE elevado) (182, 183)
Maior tempo de permanência na UTI (183)
Cateteres venosos centrais e outros dispositivos intravasculares (168, 180, 181, 184)
Uso de drogas injetáveis (185)
Nutrição parenteral total (186)
Antibióticos de amplo espectro (178, 187)
Perfurações do trato gastrointestinal e vazamentos anastomóticos (186, 188–190)
Cirurgia gastrointestinal ou hepatobiliar de emergência (190)
Insuficiência renal aguda e hemodiálise (186, 188)
Lesão térmica grave (191–193)
Cirurgia prévia (186)
Fatores de risco para levedura endêmica (criptococose, histoplasmose, blastomicose, coccidioidomicose)
Marcadores de antígeno, como ensaios criptocócicos, histoplasma ou blastomicose (194–196)
Infecção pelo HIV (197–200)
Transplante de órgãos sólidos (199, 201–203)
Terapia com corticosteroides em altas doses (199)
Transplante de células-tronco hematopoiéticas (204)
Certos modificadores de resposta biológica (205, 206)
Diabetes mellitus (207)
Fatores de risco para infecção invasiva por fungos filamentosos
Neutropenia (204, 208)
Marcadores substitutos, como soro ou ensaio de galactomanana de lavado broncoalveolar (209–211)
Transplante de células-tronco hematopoiéticas (204, 208, 212)
Transplante de órgãos sólidos (202, 212–214)
Terapia com corticosteroides em altas doses (215, 216)
Certos modificadores de resposta biológica (206, 217, 218)

A decisão de iniciar a terapia antifúngica empírica depende do tipo e número de fatores de risco, além da epidemiologia local das infecções fúngicas.

Pacientes imunocomprometidos são particularmente vulneráveis a infecções virais, incluindo pacientes com neutropenia, infecção pelo vírus da imunodeficiência humana (HIV), neoplasias hematológicas e transplante de células-tronco hematopoiéticas ou transplantes de órgãos sólidos; nestes doentes, o vírus herpes simplex, o vírus Epstein-Barr, o citomegalovírus e os vírus respiratórios, como os adenovírus, podem causar doença grave (229). As regiões tropicais e subtropicais apresentam surtos endêmicos e epidêmicos de infecções virais zoonóticas, incluindo as causadas pelos vírus da Dengue, Ebola, Lassa, Marburg, Sin Nombre e Chikungunya. Muitos deles podem se manifestar com sinais clínicos de sepse, principalmente em seus estágios iniciais. Infelizmente, faltam terapias eficazes para a maioria desses vírus.

Os efeitos desejáveis da terapia antiviral empírica são desconhecidos e, como para outros agentes antimicrobianos, existe o risco de efeitos indesejáveis (165). Dados sobre custo-benefício não estavam disponíveis.

Devido à rápida mudança de posição relacionada às terapias antivirais em pacientes críticos que apresentam insuficiência respiratória aguda grave, este painel decidiu não emitir uma recomendação sobre terapias antivirais e encaminhar o leitor para diretrizes mais específicas (226).

Administração de antibióticos**Recomendação**

25. Para adultos com sepse ou choque séptico, **sugerimos** o uso de infusão prolongada de beta-lactâmicos para manutenção (após um bolus inicial) ao invés de infusão convencional em bolus.

Recomendação fraca, qualidade de evidência moderada

Justificativa

Os antibióticos beta-lactâmicos podem estar sujeitos a alterações em importantes parâmetros farmacocinéticos no cenário de sepse e choque séptico, resultando em concentrações subterapêuticas (230, 231). Ao contrário da infusão intermitente convencional (infusão ≤ 30 min), a administração por infusão IV prolongada, seja como infusão prolongada (antibiótico infundido durante pelo menos metade do intervalo de dosagem) ou como infusão contínua, resulta em concentrações de beta-lactâmicos que se alinham com a farmacodinâmica das drogas.

Duas meta-análises relataram resultados semelhantes embasando a redução da mortalidade a curto prazo (RR 0,70; IC 95% 0,57–0,87) com infusão prolongada de beta-lactâmicos (232, 233). Nenhum estudo avaliou os efeitos indesejáveis da infusão contínua, e os efeitos desejáveis foram considerados importantes, enquanto a qualidade geral das evidências foi moderada. A infusão prolongada é uma intervenção viável se houver acesso IV adequado e houver recursos disponíveis para garantir que o betalactâmico seja infundido por toda a duração necessária. Este último aspecto pode ser um problema em alguns locais de recursos limitados, incluindo LMICs.

A administração de uma dose de ataque de antibiótico antes da infusão prolongada é essencial para evitar atrasos na obtenção de concentrações eficazes de beta-lactâmicos (234). Ao longo da terapia, infusões prolongadas e contínuas ocuparão um lúmen do cateter venoso mais do que uma infusão intermitente e considerações de estabilidade e compatibilidade medicamentosa são importantes para garantir a eficácia de antibióticos e outras terapias medicamentosas intravenosas (235).

A redução da mortalidade em curto prazo por infusão prolongada de beta-lactâmicos é significativa, sendo a intervenção viável com implicações de custo insignificantes e sem dados sugestivos de resultados inferiores com infusão prolongada. Assim, sugerimos infusão prolongada de beta-lactâmicos ao invés de infusão convencional em bolus em pacientes com sepse e choque séptico se o equipamento necessário estiver disponível. São necessárias mais pesquisas sobre os resultados em longo prazo, sobre o efeito no surgimento de resistência antimicrobiana e sobre os custos de infusão prolongada versus bolus de beta-lactâmicos (236).

Farmacocinética e farmacodinâmica

Recomendação

26. Para adultos com sepse ou choque séptico, **recomendamos** aperfeiçoar as estratégias de dosagem de antimicrobianos com base nos princípios farmacocinético-farmacodinâmicos (PK/PD) aceitos e nas propriedades específicas dos medicamentos.

Declaração de Boas Práticas

Justificativa

Os antibióticos estão sujeitos a alterações nos parâmetros de PK/PD na sepse e choque séptico, onde as concentrações resultantes podem ser muito baixas, com risco de falha clínica, ou muito altas, levando à toxicidade (Tabela 3) (237–239). Depuração renal aumentada (240), LRA (241), hipoalbuminemia (242), TSR (243, 244) e oxigenação por membrana extracorpórea (245, 246) são exemplos de cenários comuns que afetam as concentrações de alguns antibióticos. A administração de antibióticos usando uma abordagem que adere aos princípios de PK/PD e usando esquemas de dosagem desenvolvidos em pacientes com sepse e choque séptico tem maior probabilidade de resultar em concentrações de drogas eficazes e seguras em comparação com o uso de recomendações de dosagem fornecidas nas informações do fabricante do produto (247).

TABELA 3.

Orientação para dosagem baseada em PK/PD para classes de medicamentos específicas

Droga ou classe de drogas	Índice PK/PD associado à morte ou eficácia bacteriana	Meta de concentração da droga	Considerações para dosagem aperfeiçoada*	Referências
Antibacterianos				
Aminoglicosídeos	AUC _{0–24} /MIC; C _{max} /MIC	AUC 70–100 C _{max} /MIC 8–10	Use dosagem de intervalo estendido com peso do paciente e função renal	(237)
Beta-lactâmicos	fT>MIC	C _{min} > MIC	Use infusões prolongadas, considere o peso do paciente e a função renal	(253)
Colistina	AUC _{0–24} /MIC	Unspecified	Use o peso do paciente e a função renal	(259)
Daptomicina	AUC _{0–24} /MIC; C _{max} /MIC	AUC _{0–24} /MIC > 200	Use o peso do paciente e a função renal	(237)
Fluoroquinolonas	AUC _{0–24} /MIC; C _{max} /MIC	AUC _{0–24} /MIC 80–125	Usar a função renal	(237)
Vancomicina	AUC _{0–24} /MIC	AUC _{0–24} /MIC 400	Use o peso do paciente e a função renal	(260)
Antifúngicos				
Fluconazol	AUC _{0–24} /MIC	AUC _{0–24} /MIC 100	Use o peso do paciente e a função renal	(261)
Posaconazol	AUC _{0–24} /MIC	C _{min} 1–4 mg/L	Use a dose específica da formulação	(261)
Voriconazole	AUC _{0–24} /MIC	C _{min} 2–6 mg/L	Use o peso do paciente	(261)

* Outras considerações além das listadas podem ter sido listadas em estudos em subpopulações de pacientes críticos

AUC_{0–24} razão da área sob a curva concentração-tempo de 0 a 24 h, MIC concentração inibitória mínima, fT >MIC intervalo de tempo de superdosagem em que o fármaco livre (não ligado) é mantido acima da MIC, C_{max} concentração máxima em um intervalo de dosagem, C_{min} concentração mínima em um intervalo de dosagem

Nota: o uso de monitoramento de medicamentos terapêuticos foi descrito para todos os medicamentos, embora não esteja amplamente disponível para a maioria.

Não identificamos nenhum dado relevante que quantifique o valor da dosagem com base nos princípios de PK/PD em adultos com sepse e choque séptico. Embora não existam dados sobre este tópico diretamente derivados de adultos com sepse e choque séptico, dados de uma população mais ampla de pacientes, e de pacientes críticos, suportam uma maior probabilidade de alcançar concentrações eficazes e seguras de antibióticos ao aplicar os princípios de PK/PD à dosagem (248). A aplicação dos princípios de PK/PD pode ser auxiliada por farmacêuticos clínicos (249). Alguns estudos em pacientes críticos relataram benefícios em termos de cura clínica (237, 250-253).

A aplicação de uma abordagem de PK/PD à dosagem de antibióticos requer apoio de membros da equipe de médicos experientes (254), uso de um documento de orientação específico para a população de pacientes (255), uso de monitoramento de medicamentos terapêuticos (256) e/ou uso de software de dosagem (238, 248). Algumas dessas abordagens potenciais para aplicação de dosagem baseada em PK/PD requerem recursos extras, alguns dos quais podem não estar disponíveis em todos os ambientes, caso em que recursos disponíveis gratuitamente, como nomogramas de dosagem, podem ser usados (234, 257, 258). Orientações sobre como aplicar uma abordagem de PK/PD para classes de medicamentos específicas foram descritas em outros lugares (237). Mais pesquisas são necessárias sobre o resultado de mortalidade a curto e longo prazo, efeito no surgimento de resistência antimicrobiana, impacto na estabilidade do medicamento em infusões prolongadas e economia de saúde de diferentes abordagens de dosagem baseadas em PK/PD (consulte a **Tabela 3**). O uso de monitoramento de medicamentos terapêuticos foi descrito para todos os medicamentos, embora não esteja amplamente disponível para a maioria.

Controle de foco

Recomendação

27. Para adultos com sepse ou choque séptico, **recomendamos** identificar ou excluir rapidamente um diagnóstico anatômico específico de infecção que exija controle de emergência do foco e programar qualquer intervenção de controle do foco necessária assim que possível do ponto de vista médico e logístico.

Declaração de Boas Práticas

Justificativa

O controle adequado do foco é um princípio fundamental no manejo da sepse e choque séptico (12, 13). O controle do foco pode incluir a drenagem de um abscesso, desbridamento de tecido necrótico infectado, remoção de um dispositivo potencialmente infectado ou controle definitivo de uma fonte de contaminação microbiana em curso (262). Focos de infecção facilmente passíveis de controle de origem incluem abscessos intra-abdominais, perfuração gastrointestinal, intestino isquêmico ou vólculo, colangite, colecistite, pielonefrite associada a obstrução ou abscesso, infecção necrosante de tecidos moles, infecção de outros espaços profundos (por exemplo, empiema ou artrite séptica) e infecções por dispositivos implantados (262).

O controle de focos infecciosos foi associado à melhora da sobrevida em estudos recentes observacionais e randomizados em cluster (120, 263, 264). O controle do foco deve ser alcançado o mais rápido possível após a ressuscitação inicial (265, 266). Embora existam dados limitados para emitir uma recomendação conclusiva sobre o prazo em que o controle do foco deve ser obtido, estudos menores sugerem que o controle do foco dentro de 6–12 h é vantajoso (265–271). Os estudos geralmente mostram redução da sobrevivência além desse ponto. A falha em mostrar benefício com o controle de foco programado em menos de 6 h pode ser consequência do número limitado de pacientes e da heterogeneidade da intervenção. Portanto, qualquer intervenção de controle de foco necessária em sepse e choque séptico deve ser programada o mais rápido possível após o diagnóstico ser feito (120). A experiência clínica sugere que, sem o controle adequado do foco, muitas apresentações graves não se estabilizarão ou melhorarão, apesar da rápida ressuscitação e do fornecimento de antimicrobianos apropriados. Em vista deste fato, esforços prolongados de estabilização clínica ao invés de controle do foco para pacientes gravemente doentes, particularmente aqueles com choque séptico, geralmente não são recomendados (272).

A seleção de métodos de controle de foco ideais deve pesar os benefícios e riscos da intervenção específica, a preferência do paciente, a experiência do médico, a disponibilidade, os riscos do procedimento, os atrasos potenciais e a probabilidade de sucesso do procedimento. Em geral, deve-se buscar a opção menos invasiva que efetivamente alcançará o controle do foco. A intervenção cirúrgica aberta deve ser considerada quando outras abordagens intervencionistas são inadequadas ou não podem ser fornecidas em tempo hábil.

A exploração cirúrgica também pode ser indicada quando a incerteza diagnóstica persiste apesar da avaliação radiológica, quando a probabilidade de sucesso com um procedimento percutâneo é incerta ou quando os efeitos indesejáveis de um procedimento falho são altos. Fatores logísticos exclusivos de cada instituição, como disponibilidade de pessoal cirúrgico ou intervencionista, também podem desempenhar um papel na decisão. Pesquisas futuras são necessárias para investigar o momento ideal e o método de controle do foco em pacientes com sepse e choque séptico com uma fonte de infecção passível de drenagem.

Recomendação

28. Para adultos com sepse ou choque séptico, **recomendamos** a remoção imediata de dispositivos de acesso intravascular que sejam uma possível fonte de sepse ou choque séptico após o estabelecimento de outro acesso vascular.

Declaração de Boas Práticas

Justificativa

A remoção de um dispositivo de acesso intravascular potencialmente infectado é considerada parte do controle adequado do foco (262). Um dispositivo intravascular suspeito de ser um foco de sepse deve ser removido após estabelecer outro local para acesso vascular e após ressuscitação inicial bem-sucedida (265,266). Na ausência de choque séptico ou fungemia, algumas infecções de cateter tunelizado implantado podem ser tratadas eficazmente com terapia antimicrobiana prolongada se a remoção do cateter não for prática (273). No entanto, a remoção do cateter com terapia antimicrobiana adequada é o tratamento definitivo e preferido na maioria dos casos.

Identificamos um ECR relevante (274) e dois estudos observacionais (275,276). Não houve evidência de diferença na mortalidade, no entanto, os estudos foram prejudicados por limitações significativas, incluindo risco de viés por indicação (os estudos observacionais) e imprecisão (os ECR), razão pela qual os resultados devem ser interpretados com cautela. A qualidade da evidência foi muito baixa.

Descalonamento de antibióticos

Recomendação

29. Para adultos com sepse ou choque séptico, **sugerimos** avaliação diária para descalonamento de antimicrobianos ao invés de uso de durações fixas de terapia sem reavaliação diária para descalonamento.

Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa

Justificativa

A exposição antimicrobiana está ligada ao desenvolvimento de resistência antimicrobiana e os esforços para reduzir o número de antibióticos administrados e seu espectro de terapia são, portanto, estratégias importantes em pacientes com sepse e choque séptico (165). Isso é particularmente relevante na terapia empírica, onde a terapia de amplo espectro é recomendada, pois o patógeno causador ainda não foi identificado. Uma vez que o(s) patógeno(s) e as suscetibilidades são conhecidos, o descalonamento antimicrobiano – ou seja, a interrupção de um antimicrobiano que não é mais necessário (no caso de terapia combinada) ou a alteração de um antimicrobiano para estreitar o espectro - é incentivada. Dados os riscos sociais e individuais adversos à continuação da terapia antimicrobiana desnecessária, a redução cuidadosa de antimicrobianos com base na melhora clínica adequada é apropriada mesmo se as culturas foram negativas. A descontinuação precoce de todas as terapias antimicrobianas se a infecção for descartada é aconselhável (277). Idealmente, o descalonamento antimicrobiano deve ser feito o mais rápido possível, e as técnicas de diagnóstico rápido podem facilitar isso.

Identificamos evidências diretas de 13 estudos (1968 pacientes) (277), incluindo 1 ECR (278). Em nossa meta-análise, observamos redução na mortalidade a curto prazo em pacientes que foram descalonados (RR 0,72; IC95% 0,57–0,91) (Apêndice Suplementar nº 2). A mortalidade em longo prazo foi avaliada em apenas um estudo e não demonstrou diferença (RR 0,99; IC 95% 0,64–1,52). O descalonamento foi associado à menor tempo de permanência no hospital (DM –5,56 dias; IC95% –7,68 a –3,44), mas não na UTI (DM –2,6 dias; IC95% –5,91 a 0,72).

A maioria dos estudos foi observacional, e há preocupações de que o descalonamento seja usado principalmente em pacientes que estão melhorando, razão pela qual a melhora relatada na mortalidade em curto prazo deve ser interpretada com cautela (277, 279).

O descalonamento é geralmente seguro, pode oferecer economia de custos quando antibióticos desnecessários são descontinuados e o risco reduzido de resistência antimicrobiana e toxicidade e efeitos colaterais reduzidos podem ser importantes (280). Com base na qualidade geral muito baixa das evidências, os ECRs são necessários, juntamente com mais estudos sobre resistência antimicrobiana.

Duração dos antibióticos

Recomendação

30. Para adultos com diagnóstico inicial de sepse ou choque séptico e controle adequado do foco, **sugerimos** o uso de terapia antimicrobiana de duração mais curta ao invés de duração mais longa.

Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa

Justificativa

Restringir a terapia antimicrobiana ao curso mais curto associado a melhores resultados é uma parte importante da gestão de antimicrobianos (281–285). A duração ideal da terapia antimicrobiana para um determinado paciente com sepse ou choque séptico depende de muitos fatores, incluindo hospedeiro, micróbio, droga e local anatômico (Tabela 2) (99, 100).

Houve esforços consideráveis nas últimas duas décadas para esclarecer a duração ideal da terapia antimicrobiana comparando cursos “curtos” com cursos tradicionais (“mais longos”). Existem dados de RCTs em condições específicas, como pneumonia (286–289), infecções do trato urinário (290), bacteremia (291, 292), e infecções intra-abdominais (293). Em muitos dos ensaios, o curso mais curto foi tão eficaz quanto o curso mais longo, mas associado a menos consequências adversas. Muito poucos estudos, no entanto, se concentraram exclusivamente em pacientes criticamente

enfermos com sepse ou choque séptico, e a qualidade geral das evidências foi muito baixa.

Dada a falta de dados definitivos e generalizáveis sobre a duração ideal da terapia para pacientes gravemente doentes, não é surpreendente que haja uma variação considerável na prática (281,294). A consulta especializada parece estar associada a melhores resultados do paciente para uma variedade de síndromes infecciosas (295–300). Isso geralmente foi atribuído a melhorias na adequação microbiana do regime antimicrobiano empírico fornecido. No entanto, também é possível que a redução da duração da terapia desnecessária seja responsável por pelo menos parte do benefício.

Assim, para adultos com diagnóstico inicial de sepse ou choque séptico e controle de foco adequado, sugerimos um curso mais curto de antibióticos, pois é menos oneroso, tem menos efeitos indesejáveis sem afetar negativamente os resultados (consulte a Tabela 4).

Biomarcadores para descontinuar antibióticos

Recomendação

31. Para adultos com diagnóstico inicial de sepse ou choque séptico e controle de foco adequado onde a duração ideal da terapia não é clara, **sugerimos** o uso de procalcitonina e avaliação clínica para decidir quando descontinuar os antimicrobianos ao invés vez da avaliação clínica isolada.

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

TABELA 4.

Duração planejada da terapia antimicrobiana empírica em ECRs de duração mais curta versus mais longa da terapia de acordo com a síndrome clínica

População/síndrome	ECR/revisão sistemática (dados extraídos)	Duração mais curta	Duração mais longa	Resultados	
Pneumonia	(301)	Capellier (2012)	8 dias	15 dias	Sem diferença
	(301, 302)	Chastre (2003)	8 dias	15 dias	Sem diferença
	302)	El Moussaoui (2006)	3 dias	8 dias	Sem diferença
	(301–303)	Fekih Hassen (2009)	7 dias	10 dias	Sem diferença
	(302, 303)	File (2007)	5 dias	7 dias	Sem diferença
	(302, 303)	Kollef (2012)	7 dias	10 dias	Sem diferença
	(302, 303)	Leophonte (2002)	5 dias	10 dias	Sem diferença
	(301)	Medina (2007)	8 dias	12 dias	Sem diferença
	(302, 303)	Siegel (1999)	7 dias	10 dias	Sem diferença
	(302, 303)	Tellier (2004)	5 dias	7 dias	Sem diferença
Bacteremia	(302)	Chaudhry (2000)	5 dias	10 dias	Sem diferença
	(302)	Runyon (1991)	5 dias	10 dias	Sem diferença
	(304)	Yahav (2018)	7 dias	14 dias	Sem diferença
Infecção intra-abdominal	(305)	Montravers (2018)	8 dias	15 dias	Sem diferença
	(293)	Sawyer (2015)	Máx. 5 dias	Máx. 10 dias	Sem diferença
Infecção do trato urinário	(290)	Peterson (2008)	5 dias	10 dias	Sem diferença

Justificativa

Durações mais curtas de terapia antimicrobiana são geralmente recomendadas; no entanto, os pacientes críticos muitas vezes recebem antimicrobianos por mais dias do que o necessário (288, 301, 306). Embora tipicamente a avaliação clínica seja usada isoladamente para decidir a duração, os biomarcadores podem oferecer informações adicionais. A proteína C reativa é frequentemente usada. A procalcitonina tem sido estudada mais extensivamente tanto em doentes críticos como em doentes não críticos, tanto para o início como para a interrupção da terapêutica (307).

Identificamos evidências diretas de 14 ensaios clínicos randomizados (n = 4.499 pacientes) que avaliaram o uso de procalcitonina para orientar a duração do tratamento antimicrobiano em pacientes com sepse (dois ensaios incluíram pacientes críticos em geral) (308–321). Uma meta-análise sugeriu menor mortalidade em pacientes que foram tratados com procalcitonina versus controle (RR 0,89; IC95% 0,80–0,99), enquanto não houve efeito no tempo de permanência na UTI ou no hospital. A exposição aos antibióticos foi consistentemente menor em pacientes que foram manejados com procalcitonina e avaliação clínica, no entanto, em muitos estudos, a duração total da terapia ainda foi de 7 dias ou mais no grupo de intervenção. Além disso, os algoritmos para terapia antimicrobiana, frequência de monitoramento de procalcitonina e os limites (ou alteração percentual na procalcitonina) para descontinuação diferiram entre os ensaios. A qualidade da evidência foi considerada baixa.

Os efeitos indesejáveis do uso de procalcitonina juntamente com a avaliação clínica para decidir quando descontinuar os antimicrobianos são considerados mínimos e não superam os benefícios potenciais (322). Estão disponíveis dados limitados sobre a relação custo-eficácia, embora um estudo de um único centro tenha relatado a diminuição dos custos hospitalares associados ao antibiótico guiado por PCT em pacientes de UTI médica com sepse, sem diferenciação de foco (323). O teste de procalcitonina pode não estar disponível em todos os países e estabelecimentos de saúde, incluindo LMICs.

Com base no benefício aparente e sem efeitos indesejáveis óbvios, sugerimos o uso de procalcitonina juntamente com avaliação clínica para decidir quando descontinuar antimicrobianos em adultos com diagnóstico inicial de sepse ou choque séptico e controle adequado do foco, se a duração ideal da terapia não é clara e se a procalcitonina está disponível.

MANEJO HEMODINÂMICO**Manejo de fluidos**

Recomendações
32. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos uso de cristaloides como fluido de primeira linha para ressuscitação. <i>Recomendação forte, qualidade de evidência moderada</i>
33. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos uso de cristaloides balanceados ao invés de solução salina para ressuscitação. <i>Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa</i>
34. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos o uso de albumina em pacientes que receberam grandes volumes de cristaloides. <i>Recomendação fraca, qualidade de evidência moderada</i>
35. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos contra o uso de amidos para ressuscitação. <i>Recomendação forte, qualidade de evidência alta</i>
36. Para adultos com sepse e choque séptico, sugerimos contra o uso de gelatina para ressuscitação. <i>Recomendação fraca, qualidade de evidência moderada</i>

Justificativa

A fluidoterapia é parte fundamental da ressuscitação da sepse e do choque séptico. Os cristalóides têm a vantagem de serem baratos e amplamente disponíveis. A ausência de benefícios claros após a administração de colóides em comparação com soluções cristalóides suporta o uso de soluções cristalóides na ressuscitação de pacientes com sepse e choque séptico (324). O fluido ideal permanece um assunto de debate. Durante décadas, a administração de solução salina normal (cloreto de sódio a 0,9%) tem sido uma prática comum (325), mas potenciais efeitos adversos que incluem acidose metabólica hiperclorêmica, vasoconstrição renal, aumento da secreção de citocinas e preocupação com lesão renal aguda (LRA) levaram ao aumento do interesse em soluções restritivas de cloreto, conhecidas como soluções balanceadas ou tamponadas (326–330). Subsequentemente, uma meta-análise de rede de 14 ECRs de pacientes com sepse mostrou, em uma comparação indireta, que cristaloides balanceados estavam associados à diminuição da mortalidade, em comparação com solução salina (331).

Houve uma série de ECRs recentes avaliando a questão de qual cristalóide pode ser mais benéfico em pacientes com sepse. No ensaio clínico multicêntrico SPLIT, duplamente cego, a comparação entre soluções equilibradas e salina normal não revelou diferenças na mortalidade ou LRA (332). O volume modesto de líquido infundido, a predominância de pacientes cirúrgicos e o baixo número de pacientes sépticos (4%) impedem a generalização dos resultados. Em 2016, o estudo piloto SALT (n = 974) comparou soluções balanceadas versus solução salina normal, com pacientes sépticos compreendendo 25% e 28% da população, respectivamente (333). O desfecho primário, um desfecho composto incluindo mortalidade, nova TSR ou disfunção renal persistente (evento renal adverso maior em 30 dias, MAKE30), foi semelhante entre os grupos (24,6% vs. 24,7%). Subsequentemente, o estudo SMART foi publicado em 2018, um estudo de centro único, de múltiplos cruzamentos, incluindo 15.802 pacientes que receberam soluções balanceadas ou salina normal, alternando mensalmente (334). No subgrupo pré-especificado de pacientes admitidos com sepse em todas as UTI participantes, a mortalidade em 30 dias foi menor naqueles que receberam soluções balanceadas, em comparação com solução salina normal (OR 0,80; IC 95% 0,67-0,94). Da mesma forma, em uma análise secundária incluindo apenas os 1.641 pacientes internados em UTIs médicas com diagnóstico de sepse, soluções balanceadas foram associadas à redução da mortalidade hospitalar em 30 dias (OR 0,74; IC 95% 0,59–0,93) e MAKE30, e aumento dos dias livres de vasopressores e TSR (335).

O estudo SMART foi um estudo de centro único sem randomização individual de pacientes e sem atribuição cega da intervenção, expôs os participantes a uma quantidade moderada de volume de fluido, a identificação de subgrupos de sepse foi baseada nos códigos da CID-10 e usou um resultado composto que pode não ser tão relevante quanto um resultado centrado no paciente (336). No entanto, o uso de soluções balanceadas na sepse pode estar associado a melhores resultados em comparação com soluções ricas em cloreto. Nenhum estudo de custo-benefício comparou soluções cristalóides balanceadas e não balanceadas. Portanto, consideramos as consequências desejáveis e indesejáveis para favorecer soluções balanceadas, mas como a qualidade da evidência é baixa, emitimos uma recomendação fraca. Dois grandes ECRs em andamento fornecerão dados adicionais e informarão futuras atualizações de diretrizes (337,338).

Embora a albumina seja teoricamente mais provável de manter a pressão oncótica do que os cristalóides (339), esta é mais cara e não há benefício claro com seu uso rotineiro. Desde a publicação das diretrizes de 2016 (12), dois estudos de centro único e duas meta-análises foram publicados sobre este tópico (324, 340–342). Uma revisão Cochrane incluindo

ECRs com 12.492 pacientes comparando albumina versus cristalóides não encontrou diferença na mortalidade em 30 dias (RR 0,98; IC 95% 0,92–1,04) ou 90 dias (RR 0,98; IC 95% 0,92–1,04) ou necessidade para TSR entre grupos (RR 1,11; IC 95% 0,96–1,27) (324). Essa metanálise incluiu pacientes com doença crítica e, embora a principal solução incluída na análise tenha sido a albumina, alguns estudos em outras análises incluíram plasma fresco congelado. Uma segunda meta-análise, que também incluiu pacientes críticos, encontrou pressões de enchimento estáticas (MD –2,3 cmH₂O; IC 95% 3,02–1,05) e pressão arterial média (PAM) (MD –3,53 mmHg; IC 95% –6,71 a –0,36) mais baixas com uso de cristalóides, mas sem diferença na mortalidade em 28 dias (RR 1,0; IC 95% 0,92–1,10) ou 90 dias (RR 1,32; IC 95% 0,76–2,29) (340). O maior ensaio clínico em sepse, o ensaio ALBIOS comparando uma combinação de albumina e cristalóides com cristalóides isolados em 1.818 pacientes com sepse ou choque séptico não demonstrou diferença em 28 dias (RR 1,0; IC 95% 0,87–1,14) ou mortalidade em 90 dias (RR 0,94; IC 95% 0,85–1,05) (339). Destaca-se que, neste estudo, a albumina foi administrada em solução a 20%, com objetivo de tratamento de concentração sérica de albumina de 30g/L até a alta da UTI ou 28 dias. Uma meta-análise de estudos incluindo pacientes sépticos não mostrou uma diferença significativa na mortalidade (RR 0,98; IC 95% 0,89–1,08). Além disso, o risco de falência de novos órgãos (RR 1,02; IC 95% 0,93–1,11), dias sem ventilador ou dias sem vasopressor não diferiram. Embora o uso de albumina tenha resultado em um efeito de tratamento maior no subgrupo choque séptico (RR 0,88; IC 95% 0,77–0,99) do que no subgrupo sepse (RR 1,03; IC 95% 0,91–1,17), a análise do subgrupo não detectou um efeito de subgrupo (P-interação = 0,19).

A falta de benefício comprovado e o maior custo da albumina em relação aos cristalóides contribuíram para nossa forte recomendação para o uso de cristalóides como fluido de primeira linha para ressuscitação na sepse e choque séptico. A sugestão de considerar a albumina em pacientes que receberam grandes volumes de cristalóides é informada por evidências que mostram pressão arterial mais alta nos momentos iniciais e posteriores (339), pressões de enchimento estáticas mais altas (340) e balanço hídrico acumulado mais baixo (339) com albumina. Dados limitados impedem um valor de corte para infusão de cristalóides acima do qual a albumina pode ser considerada como parte da ressuscitação.

Nas diretrizes do SSC de 2016, foi emitida uma forte recomendação contra o uso de hidroxietilamido (HES) (12). Não foram identificados novos dados. Uma meta-análise anterior de ECR em pacientes sépticos mostrou maior risco de TSR com o uso de HES 130/ 0,38–0,45 (RR 1,36; IC95% 1,08–1,72) e maior risco de morte em uma análise pré-

definida de estudos de baixo risco de viés (RR 1,11; IC95% 1,0–1,2) (343). Uma metanálise de rede de pacientes com sepse ou choque séptico também demonstrou maior risco de morte (OR 1,1; IC 95% 0,99–1,30) e necessidade de TSR (OR 1,39; IC95% 1,17–1,66) (331) com amidos em comparação direta com cristaloides. Portanto, a recomendação de 2016 contra o uso de HES na ressuscitação de pacientes com sepse ou choque séptico não mudou (331,343).

A gelatina é um colóide sintético usado como fluido de ressuscitação; há uma falta de estudos bem delineados que apoiem sua administração em sepse e choque séptico. Os estudos incluídos são geralmente pequenos e incluem principalmente pacientes não críticos no pós-operatório. Em uma comparação indireta, uma meta-análise de rede de 4 nós realizada em pacientes com sepse não mostrou nenhum efeito claro na mortalidade quando comparado com cristaloides (OR 1,24; intervalo de credibilidade de 95% [CrI] 0,61–2,55) (331). Da mesma forma, outro ECR não encontrou efeito na mortalidade com o uso de gelatina (RR 0,87; IC 95% 0,66–1,12) (344). Os efeitos adversos da gelatina foram revisados em uma metanálise de rede, que demonstrou maior risco de TSR com uso de gelatina em comparação com solução salina normal (OR 1,27; 95% CrI 0,44–3,64) e cristaloides balanceados (OR 1,50; 95% CrI 0,56–3,96) (345). No geral, a qualidade da evidência foi moderada, devido à imprecisão e à evidência indireta. Em uma revisão sistemática de ECRs incluindo pacientes com hipovolemia, o uso de gelatina aumentou o risco de anafilaxia (RR 3,01; IC 95% 1,27–7,14) em comparação com o uso de cristaloides (346). Além disso, as gelatinas podem afetar a hemostasia e o efeito nas transfusões de sangue não foi claro (RR 1,10; IC 95% 0,86–1,41). Portanto, diante do efeito inconclusivo na mortalidade, aumento dos efeitos adversos e custos mais altos, o painel emitiu uma recomendação fraca contra o uso de gelatina para ressuscitação aguda. Mais estudos de alta qualidade são necessários para informar futuras atualizações de diretrizes.

Agentes vasoativos

Recomendações

37. Para adultos com choque séptico, **recomendamos** o uso de norepinefrina como agente de primeira linha em relação a outros vasopressores. *Recomendação forte*
Dopamina. *Qualidade de evidência alta*
Vasopressina. *Qualidade de evidência moderada*
Epinefrina. *Qualidade de evidência baixa*
Selepressina. *Qualidade de evidência baixa*
Angiotensina II. *Qualidade de evidência muito baixa*

Observação

Em locais onde a norepinefrina não está disponível, epinefrina e dopamina podem ser usadas como alternativa, mas encorajamos esforços para melhorar a disponibilidade de norepinefrina. Atenção especial deve ser dada aos pacientes com risco de arritmias ao usar dopamina e epinefrina.

38. Para adultos com choque séptico em uso de norepinefrina com níveis inadequados de pressão arterial média, **sugerimos** adicionar vasopressina ao invés de aumentar a dose de norepinefrina.

Recomendação fraca, qualidade de evidência moderada

Observação

Em nossa prática, a vasopressina geralmente é iniciada quando a dose de norepinefrina está na faixa de 0,25-0,5 µg/kg/min

39. Para adultos com choque séptico e níveis inadequados de pressão arterial média, apesar de norepinefrina e vasopressina, **sugerimos** adicionar epinefrina.

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

40. Para adultos com choque séptico, **sugerimos contra** o uso de terlipressina.

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

Justificativa

A norepinefrina é um potente agonista dos receptores adrenérgicos α -1 e β -1, que resulta em vasoconstrição e aumento da PAM com efeito mínimo sobre a frequência cardíaca. A dopamina atua de forma dose-dependente nos receptores dopamina-1, α -1 e β -1 adrenérgicos. Em doses mais baixas, a dopamina causa vasodilatação por meio da atividade do receptor de dopamina-1 nos leitos renal, esplâncnico, cerebral e coronário. Com dosagens mais altas, a atividade do receptor α -adrenérgico da dopamina predomina, resultando em vasoconstrição e aumento da resistência vascular sistêmica (RVS); sua atividade de receptor adrenérgico β -1 pode levar a arritmias limitantes de dose. A norepinefrina é mais potente que a dopamina como vasoconstritor. Em uma revisão sistemática e meta-análise de 11 ensaios clínicos randomizados, a norepinefrina resultou em menor mortalidade (RR 0,89; IC95% 0,81–0,98) e menor risco de arritmias (RR 0,48; IC95% 0,40–0,58) em comparação com a dopamina (347). Embora a atividade β -1 da dopamina possa ser útil em pacientes com disfunção miocárdica, o maior risco de arritmias limita seu uso (348).

A ação da epinefrina também é dose-dependente, com potente atividade do receptor β -1 adrenérgico e atividade moderada do receptor β -2 e α -1 adrenérgico. A atividade da epinefrina, em baixas doses, é impulsionada principalmente por sua ação nos receptores β -1 adrenérgicos, resultando em aumento do débito cardíaco (DC), diminuição da resistência vascular sistêmica (RVS) e efeitos variáveis na PAM. Em doses mais altas, no entanto, a administração de epinefrina resulta em aumento da RVS e DC. Os efeitos adversos

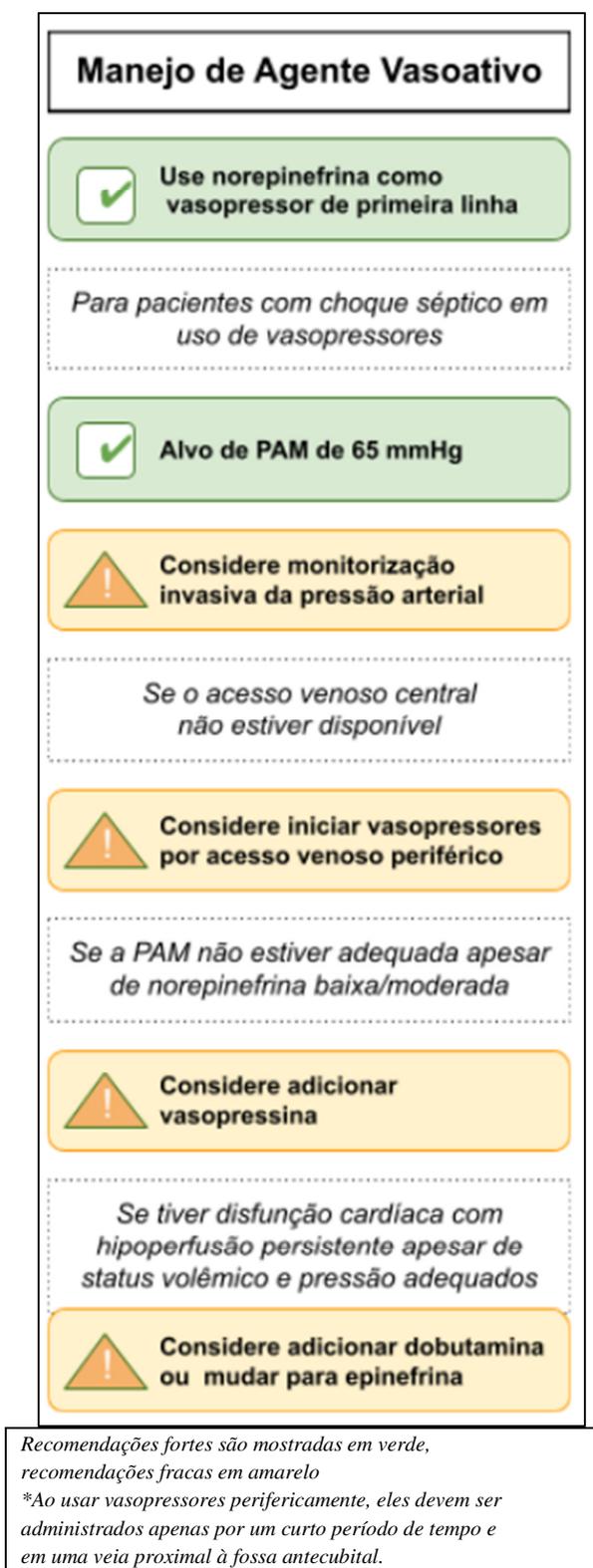


Figura 2. Resumo das recomendações de agentes vasoativos

potenciais da epinefrina incluem arritmias e circulação esplâncica prejudicada (349). A epinefrina pode aumentar a produção de lactato aeróbico através da estimulação dos receptores β -2 adrenérgicos do músculo esquelético, tornando desafiador o uso de lactato sérico para guiar a ressuscitação (350). Um estudo cego randomizado comparando epinefrina com norepinefrina em pacientes com choque não mostrou diferença na mortalidade em 90 dias (HR 0,88; IC95% 0,63–1,25) e dias sem vasopressor (351). O painel emitiu uma forte recomendação para norepinefrina como agente de primeira linha em relação a outros vasopressores (**Figura 2**).

A vasopressina é um hormônio peptídico endógeno produzido no hipotálamo e armazenado e liberado pela hipófise posterior. Seu mecanismo de atividade vasoconstritora é multifatorial e inclui a ligação de receptores V1 no músculo liso vascular resultando em aumento da pressão arterial. Estudos mostram que a concentração de vasopressina é elevada no choque séptico inicial, mas diminui para o intervalo normal na maioria dos pacientes entre 24 e 48 h, à medida que o choque continua (352,353). Este achado foi chamado de "deficiência relativa de vasopressina", pois, na presença de hipotensão, a vasopressina seria elevada. O significado desse achado é desconhecido. Ao contrário da maioria dos vasopressores, a vasopressina não é titulada de acordo com a resposta, mas geralmente é administrada em uma dose fixa de 0,03 unidades/min para o tratamento do choque séptico. Em ensaios clínicos, a vasopressina foi utilizada até 0,06 unidades/min (354). Doses mais elevadas de vasopressina têm sido associadas à isquemia cardíaca, digital e esplâncica (355).

O estudo VANISH comparou diretamente o uso de vasopressina versus norepinefrina ao randomizar pacientes com choque séptico em um desenho fatorial 2×2 com o objetivo de avaliar também o papel da hidrocortisona. Não houve diferença significativa entre os grupos vasopressina e norepinefrina na mortalidade em 28 dias (30,9% vs 27,5%; RR 1,13 [IC95% 0,85–1,51]).

Quanto à terapia combinada, o estudo principal (o estudo VASST) comparando norepinefrina isolada com norepinefrina mais vasopressina (0,01–0,03 U/min) não mostrou melhora na mortalidade em 28 dias (39,3% vs 35,4%, $p = 0,26$) (356). No entanto, em uma análise de subgrupo, os pacientes com choque menos grave recebendo norepinefrina $< 15 \mu\text{g}/\text{min}$ tiveram sobrevida melhorada com a adição de vasopressina (26,5% vs. 35,7%, $p = 0,05$). Tanto o VANISH quanto o VASST demonstraram efeito poupador de catecolaminas da vasopressina; o uso precoce de vasopressina em combinação com norepinefrina pode ajudar a reduzir a carga adrenérgica associada aos agentes vasoativos tradicionais (357). Em

nossa revisão sistemática de 10 ensaios clínicos randomizados, a vasopressina com norepinefrina reduziu a mortalidade em comparação com a norepinefrina isolada (RR 0,91; IC 95% 0,83–0,99), mas não reduziu a necessidade de TSR (RR 0,79; IC95% 0,57– 1,10). Não houve diferença nos riscos de isquemia digital (RR 1,01; IC95% 0,33–9,84) ou arritmias (RR 0,88; IC95% 0,63–1,23). O limiar para a adição de vasopressina variou entre os estudos e permanece obscuro. Iniciar a vasopressina quando a dose de norepinefrina está na faixa de 0,25–0,5 ug/kg/min parece sensato (354). Outra meta-análise de ensaios clínicos randomizados sobre choque distributivo mostrou um risco menor de fibrilação atrial com a combinação de vasopressina e norepinefrina em comparação com norepinefrina isolada (358). No entanto, uma recente meta-análise de dados individuais de pacientes com choque séptico de 4 ECRs mostrou que a vasopressina sozinha ou em combinação com norepinefrina levou a maior risco de isquemia digital (diferença de risco [RD] 1,7%; IC 95% 0,3–3,2), mas menor risco de arritmia (RD –2,8%; IC 95% –0,2 a –5,3) em comparação com a norepinefrina isolada (359).

A evidência sobre a estratégia terapêutica ideal para choque que requer altas doses de vasopressores é escassa (360). A epinefrina tem sido sugerida como vasopressor de segunda ou terceira linha para pacientes com choque séptico. Com o uso de norepinefrina em concentrações elevadas, os receptores $\alpha 1$ podem já estar saturados e regulados negativamente (361). Assim, o uso de outra droga como a epinefrina, que tem como alvo os mesmos receptores, pode ser de utilidade limitada e a vasopressina poderia ser mais adequada neste cenário. Numa comparação indireta, uma meta-análise de rede não encontrou qualquer diferença significativa entre a epinefrina e a vasopressina em termos de mortalidade (RR 0,94; IC95% 0,47–1,88) (362). A epinefrina pode ser útil em pacientes com choque séptico refratário com disfunção miocárdica.

Assim, consideramos as consequências desejáveis e indesejáveis desses vasopressores e emitimos uma forte recomendação para usar norepinefrina como agente de primeira linha em vez de dopamina, vasopressina, epinefrina e selepressina e angiotensina II em pacientes com choque séptico como agente de primeira linha, e uma fraca recomendação sobre selepressina e angiotensina II. Embora algumas evidências sugiram que a vasopressina possa ser superior à norepinefrina em termos de resultados clínicos, o painel levou em consideração seus custos mais altos e menor disponibilidade e emitiu uma forte recomendação para usar norepinefrina como agente de primeira linha em vez de vasopressina. Também consideramos o benefício potencial e as consequências indesejáveis do uso da combinação de norepinefrina e vasopressina e emitimos uma recomendação fraca para adicionar vasopressina em vez de aumentar a dose de norepinefrina. Mais evidências são necessárias para

abordar adequadamente o papel da terapia combinada de vasopressores no choque séptico.

O painel também reconheceu que a disponibilidade e a experiência com a norepinefrina podem variar. Como parte da campanha global pela assistência universal à saúde, o programa de medicamentos e produtos de saúde essenciais da Organização Mundial da Saúde (OMS) trabalha para aumentar o acesso global a produtos médicos essenciais, de alta qualidade, seguros, eficazes e acessíveis. Se a norepinefrina não estiver disponível, tanto a dopamina quanto a epinefrina podem ser usadas com atenção especial ao risco de arritmias. A selepressina é um agonista V1 altamente seletivo, induzindo vasoconstrição via estimulação do músculo liso vascular. Não compartilha os efeitos típicos dos receptores V1b e V2 da vasopressina (aumento de fatores pró-coagulantes, retenção de sal e água, óxido nítrico e liberação de corticosteróides) e, portanto, foi postulado como um vasopressor não catecolamina potencialmente atraente como alternativa à norepinefrina. A selepressina foi estudada em dois ensaios randomizados em choque séptico. O primeiro estudo, duplo-cego, randomizado e controlado por placebo de fase IIa, comparou três doses ascendentes de selepressina (1,25, 2,5 e 3,75 ng/kg/min) na manutenção da pressão arterial, com norepinefrina em rótulo aberto (363). A selepressina na dose de 2,5 ng/kg/min demonstrou ser eficaz na manutenção da PAM > 60 mmHg sem norepinefrina em cerca de 50% dos pacientes em 12h e cerca de 70% dos pacientes em 24h. O estudo seguinte foi um estudo de fase IIb /fase III de acompanhamento usando um desenho adaptativo, comparando inicialmente três doses (1,7, 2,5 e 3,5 ng/kg/min) com o potencial de adicionar mais um grupo de dose de 5 ng/kg/min (363). O estudo foi interrompido por futilidade após a inclusão de 828 pacientes, sem diferenças significativas entre nenhum dos principais desfechos [dias sem ventilador e vasopressor, 15,0 (selepressina) versus 14,5 (placebo), $p = 0,30$; mortalidade por todas as causas em 90 dias, 40,6% vs 39,4%, $p = 0,77$; 30 dias sem TSR, 18,5 vs 18,2, $p = 0,85$; 30 dias sem UTI, 12,6 vs 12,2, $p = 0,41$]; as taxas de eventos adversos também foram semelhantes entre os grupos. A meta-análise dos dois estudos não mostrou diferença significativa na mortalidade [selepressina: 41,8% vs norepinefrina: 40,45%; RR 0,99 (IC95% 0,84–1,18)]. Como a selepressina não demonstrou superioridade clínica sobre a norepinefrina, consideramos as consequências desejáveis e indesejáveis a favor da norepinefrina e emitimos uma recomendação fraca contra o uso da selepressina como terapia de primeira linha. Além disso, atualmente não está disponível comercialmente.

A angiotensina II é um hormônio natural com acentuado efeito vasoconstritor, desencadeado pela estimulação do sistema renina-angiotensina. Uma preparação humana sintética tornou-se recentemente disponível para uso clínico e foi estudada em dois ensaios clínicos. Após um pequeno piloto de curto prazo de 20 pacientes com choque vasoplégico(séptico), 10 pacientes em cada grupo, que mostrou eficácia fisiológica sem problemas de segurança óbvios (365), um ECR maior de 344 pacientes foi realizado em pacientes com choque vasodilatado (aproximadamente 90% com sepse confirmada ou presumida) (366). O desfecho primário, um aumento da PAM de pelo menos 10 mmHg ou para pelo menos 75 mmHg, foi alcançado em 114 de 163 pacientes no grupo angiotensina II e em 37 de 158 pacientes no grupo placebo (69,9% vs 23,4%, $p < 0,001$). Uma meta-análise não encontrou diferença nas taxas de mortalidade entre angiotensina II e norepinefrina (46,2% vs 54,2%; RR 0,85 (IC 95% 0,69–1,06); qualidade muito baixa). Não houve aumento claro de eventos adversos com o uso de angiotensina II. Como a evidência disponível é de muito baixa qualidade e a experiência clínica em sepse e, portanto, a demonstração de segurança permanece limitada, o painel considerou que a angiotensina não deve ser usada como agente de primeira linha, mas tendo demonstrado eficácia fisiológica, pode ter um papel como terapia vasopressora adjuvante.

A terlipressina é uma pró-droga e é convertida em vasopressina lisina por peptidases endoteliais, produzindo um efeito de “liberação lenta” e dando uma meia-vida efetiva de cerca de 6 h. A terlipressina é mais específica para os receptores V1 e foi estudada em 9 ensaios clínicos de pacientes com sepse, com ou sem cirrose, envolvendo 950 pacientes no total. Nossa meta-análise não mostrou diferença na mortalidade (terlipressina: 42,9% vs 49,0%; RR 0,89 (IC95% 0,70–1,13); baixa qualidade), mas um aumento nos eventos adversos. O maior desses estudos envolveu 617 pacientes com choque séptico, de forma randomizada e cega, com terlipressina (ou placebo) adicionada, em uma dose entre 20 a 160 mcg/h, a uma abordagem padrão baseada em norepinefrina, para alcançar uma PAM de 65–75 mmHg (367). O desfecho primário foi o óbito por qualquer causa em 28 dias. A mortalidade em 28 dias nos dois grupos foi de 40% para terlipressina e 38% para norepinefrina (OR 0,93; IC95% 0,55–1,56, $p = 0,80$), e não houve diferenças no escore SOFA no dia 7 ou dias livres de vasopressor. Mais pacientes que receberam terlipressina tiveram eventos adversos graves; 33 de 260 (12%) pacientes apresentaram isquemia digital após receber terlipressina, versus apenas um paciente que recebeu norepinefrina ($p < 0,0001$); diarreia também foi mais comum no grupo terlipressina (2,7% versus 0,35%, $p = 0,037$). Houve três casos de isquemia mesentérica no grupo terlipressina versus um no grupo noradrenalina. Portanto, o painel considerou que as consequências indesejáveis são maiores com o uso de terlipressina e emitiu uma recomendação fraca contra seu uso em pacientes com choque séptico.

Inotrópicos

Recomendações

41. Para adultos com choque séptico e disfunção cardíaca com hipoperfusão persistente apesar do status volêmico e pressão arterial adequados, **sugerimos** adicionar dobutamina à norepinefrina ou usar epinefrina isoladamente.

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

42. Para adultos com choque séptico e disfunção cardíaca com hipoperfusão persistente apesar do status volêmico e pressão arterial adequados, **sugerimos contra** o uso de levosimendan.

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

Justificativa

A disfunção miocárdica induzida pela sepse é reconhecida como um dos principais contribuintes para a instabilidade hemodinâmica e está associada a piores resultados de pacientes com choque séptico (368). A terapia inotrópica pode ser usada em pacientes com hipoperfusão persistente após ressuscitação volêmica adequada e em pacientes com disfunção miocárdica, com base em DC baixo suspeitado ou medido e pressões de enchimento cardíacas elevadas. A dobutamina e a epinefrina são os inotrópicos mais usados. Estudos fisiológicos demonstram que a dobutamina aumenta o DC e o transporte de oxigênio, aumenta a perfusão esplâncica e a oxigenação tecidual, melhora a acidose intramucosa e a hiperlactatemia (369). No entanto, estes efeitos podem não ser previsíveis (370). A infusão de dobutamina pode produzir vasodilatação grave e resultar em PAM mais baixa. Além disso, a resposta inotrópica pode ser atenuada na sepse com um efeito cronotrópico preservado causando taquicardia sem aumento do volume sistólico (VS) (370). Nenhum ECR comparou a dobutamina ao placebo nesta população. A comparação indireta da metanálise de rede mostrou que a dobutamina com norepinefrina não teve um impacto claro na mortalidade quando comparada a nenhum agente inotrópico (OR 0,69; IC95% 0,32–1,47) (362). Nenhum dos estudos comparou diretamente a dobutamina combinada com norepinefrina com a norepinefrina sozinha. Em um estudo observacional de 420 pacientes com choque séptico, o uso de um agente inotrópico (dobutamina, levosimendan, epinefrina ou milrinona) foi independentemente associado ao aumento da mortalidade em 90 dias (OR 2,29; IC95% 1,33–3,94) mesmo após ajuste do escore de propensão (371). No entanto, a análise ajustou-se apenas às características basais, sem considerar fatores de confusão variáveis no tempo, incluindo a condição do paciente no momento do início dos inotrópicos, o que pode explicar a associação com mortalidade. O painel considerou a meta-análise de rede

como uma qualidade superior aos estudos observacionais e emitiu uma sugestão para usar inotrópicos apenas em situações selecionadas.

Nenhuma evidência suporta a superioridade da dobutamina sobre a epinefrina. A epinefrina está normalmente disponível, especialmente em locais com poucos recursos (372). Em uma comparação indireta de dobutamina versus epinefrina, uma meta-análise de rede não mostrou nenhum efeito claro na mortalidade (OR 1,18; IC95% 0,47–3,97) (362). Portanto, consideramos as consequências desejáveis e indesejáveis como comparáveis para ambas as drogas e emitimos uma recomendação fraca para usar qualquer uma para pacientes com choque séptico e disfunção cardíaca com hipoperfusão persistente apesar do estado hídrico e PAM adequados. Ambos devem ser descontinuados na ausência de melhora na hipoperfusão ou na presença de eventos adversos. Mais evidências derivadas de ECRs de alta qualidade são necessárias para abordar adequadamente o papel dos inotrópicos na sepse.

O levosimendan é um fármaco sensibilizador de cálcio com propriedades inotrópicas e vasodilatadoras. Foi avaliado no choque séptico (373). Uma meta-análise de três ensaios clínicos randomizados (n = 781) mostrou que o levosimendan, comparado a nenhum agente inotrópico, não afetou a mortalidade (RR 0,87; IC95% 0,59–1,28). Os dados do estudo LeoPARDS (n = 515) mostraram que o levosimendan versus nenhum agente inotrópico estava associado a uma menor probabilidade de desmame bem-sucedido da ventilação mecânica e a um maior risco de taquiarritmia supraventricular (373). Uma meta-análise de sete ensaios clínicos randomizados comparando levosimendan com dobutamina mostrou que levosimendan não foi superior à dobutamina em adultos com sepse em termos de mortalidade (OR 0,80; IC95% 0,48, 1,33; p = 0,39) (374). Assim, o painel emitiu uma recomendação fraca contra o uso de levosimendan com base na falta de benefício, além do perfil de segurança, custo e disponibilidade limitada do medicamento.

Monitorização e acesso intravenoso

Recomendações

43. Para adultos com choque séptico, **sugerimos** a monitorização invasiva da pressão arterial ao invés de monitorização não invasiva, assim que possível e se houver recursos disponíveis.

Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa

44. Para adultos com choque séptico, **sugerimos** iniciar vasopressores periféricamente para restaurar a pressão arterial média ao invés de atrasar o início até que um acesso venoso central seja garantido.

Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa

Observação

Ao usar vasopressores periféricamente, eles devem ser administrados apenas por um curto período de tempo e em uma veia na fossa antecubital ou proximal à fossa antecubital.

Justificativa

A estimativa da pressão arterial usando um manguito não invasivo tende a ser imprecisa e a discrepância mais pronunciada em estados de choque (375–379). A inserção de um cateter arterial permite a medição segura, confiável e contínua da pressão arterial e permite a análise em tempo real para que as decisões terapêuticas possam ser baseadas em informações imediatas e precisas da pressão arterial (380). Uma revisão sistemática de estudos observacionais mostrou que o risco de isquemia e sangramento do membro foi inferior a 1% para cateteres radiais, e o risco de isquemia e sangramento do membro foi inferior a 1% e 1,58%, respectivamente, para cateteres femorais. A complicação mais comum foi o hematoma localizado, 14% para cateteres radiais e 6% para femorais (381). A orientação por ultrassom pode aumentar a taxa de sucesso na primeira tentativa e diminuir a taxa de complicações (382, 383). Uma revisão sistemática mostrou maior risco de infecções quando cateteres arteriais femorais foram usados em comparação com cateteres arteriais radiais (RR 1,93; IC95% 1,32–2,84), e a incidência global combinada de infecção da corrente sanguínea foi de 0,96 por 1.000 dias de cateter (384). Na versão anterior dessas diretrizes, uma recomendação fraca foi emitida para o uso do monitoramento invasivo da pressão arterial em vez do monitoramento não invasivo (12). Desde então, nenhuma nova evidência relevante se tornou disponível. Ainda faltam grandes ensaios randomizados que comparem a monitorização invasiva da pressão arterial versus métodos não invasivos. Em vista da baixa taxa de complicações e provavelmente maior precisão da medida da pressão arterial, os benefícios da cateterização arterial provavelmente superam os riscos. No entanto, os recursos potencialmente limitados em alguns países e a falta de estudos de alta qualidade precisam ser considerados. Portanto, o painel emitiu uma recomendação fraca em favor da colocação de cateter arterial. Os cateteres arteriais devem ser removidos assim que a monitorização hemodinâmica contínua não for mais necessária, para minimizar o risco de complicações.

O início imediato de vasopressores para restaurar a pressão arterial é um componente integral do manejo do choque séptico. Os vasopressores têm sido tradicionalmente administrados através de um acesso venoso central devido a preocupações de extravasamento, isquemia tecidual local e lesão se administrados periféricamente. No entanto, o processo de garantir o acesso venoso central pode ser demorado e requer equipamento e treinamento especializados que podem não estar disponíveis em locais com poucos recursos, mesmo em países de alta renda, levando a um atraso no início dos vasopressores (385). Faltam grandes ensaios randomizados que comparem cateteres centrais e periféricos para infusão inicial de vasopressor. Um pequeno estudo (n = 263) alocou pacientes aleatoriamente para receber acesso vascular periférico ou acesso central (386). A necessidade de vasopressor foi a indicação de acesso venoso em 70% dos pacientes. A incidência de complicações maiores relacionadas a cateteres foi maior naqueles randomizados para linhas venosas periféricas, sem diferença significativa na incidência de complicações menores relacionadas a cateteres. A complicação da linha venosa periférica mais comum foi a dificuldade de colocação. Quase metade dos pacientes atribuídos ao grupo de acesso periférico não precisou de acesso central durante toda a permanência na UTI. Outros autores também mostraram que as linhas centrais podem ser evitadas pela inserção de linhas periféricas (386). A administração de vasopressores através de cateteres intravenosos periféricos é geralmente segura. Uma revisão sistemática recente mostrou que o extravasamento ocorreu em 3,4% (IC95% 2,5–4,7%) dos pacientes sem episódios relatados de necrose tecidual ou isquemia do membro (388). A maioria dos estudos não relatou a necessidade de tratamento ativo do extravasamento, e uma revisão sistemática concluiu que a maioria dos pacientes que apresentam eventos de extravasamento não têm sequelas a longo prazo (389). O extravasamento pode ocorrer com mais frequência se os vasopressores foram infundidos distalmente à fossa antecubital; uma meta-análise mostrou que 85% dos eventos de extravasamento relatados ocorreram quando os vasopressores foram infundidos por um cateter localizado distalmente à fossa antecubital (389). A ocorrência de lesão tecidual local pode ser mais provável com a administração prolongada de vasopressores. É improvável que a administração de vasopressores por um curto período de tempo (< 6h) em um cateter periférico bem colocado próximo à fossa antecubital cause lesão tecidual local (389).

O tempo até o início dos vasopressores pode ser menor se o acesso periférico for usado. Uma análise *post-hoc* do estudo ARISE mostrou que 42% dos pacientes tiveram vasopressores iniciados por meio de um cateter periférico com um tempo menor para o início de vasopressores (2,4 [1,3–3,9] vs. 4,9h

[3,5–6,6], $p < 0,001$) (385). Além disso, a maioria dos pacientes que iniciaram vasopressores periféricamente atingiu PAM > 65 mmHg em 1h. O atraso no início do vasopressor e na obtenção de PAM de 65 mmHg está associado ao aumento da mortalidade (390, 391).

Dada a baixa taxa de complicações dos vasopressores periféricos e a possibilidade de restaurar a pressão arterial mais rapidamente, os benefícios de iniciar vasopressores por um curto período de tempo em uma veia proximal à fossa antecubital provavelmente superam os riscos. Portanto, emitimos uma recomendação fraca em favor do início rápido de vasopressores periféricamente. Se a infusão de vasopressores ainda for necessária após um curto período de tempo, assim que possível e se houver recursos disponíveis, eles devem ser infundidos através de um acesso venoso central para minimizar o risco de complicações. A falta de disponibilidade e experiência na colocação de cateteres venosos centrais em diferentes contextos é uma consideração importante (55). Embora os dados sejam geralmente escassos, um estudo realizado principalmente com médicos residentes seniores na Nigéria concluiu que o conhecimento sobre a colocação de cateter venoso central era limitado (392). Embora o painel sugira a administração periférica de norepinefrina como uma medida temporária até que um cateter venoso central possa ser colocado, sua administração central de longo prazo pode não ser possível em alguns cenários. Estudos prospectivos maiores são necessários para fornecer melhores evidências sobre a adequação e segurança dos acessos periféricos neste cenário.

Balço hídrico

Recomendação

45. Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação sobre o uso de estratégias restritivas versus liberais de fluidos nas primeiras 24h de ressuscitação em pacientes com sepse e choque séptico que ainda apresentam sinais de hipoperfusão e depleção de volume após a ressuscitação inicial.

Observação

A ressuscitação com fluidos deve ser administrada apenas se os pacientes apresentarem sinais de hipoperfusão.

Justificativa

A literatura atual não fornece orientações claras sobre a melhor estratégia de fluidos após a ressuscitação com bolus inicial de fluidos. Os quatro maiores ensaios clínicos em ressuscitação de sepse usaram quantidades moderadas a grandes de líquidos nas primeiras 72 h. Embora Rivers (393) tenha administrado mais de 13 L de fluidos, ProCESS(64),

ARISE (65) e ProMISe (66) administraram aproximadamente 7–8 L nos grupos de cuidados usuais com uma baixa taxa de mortalidade relatada. No entanto, evidências recentes sugerem que os fluidos IV usados para restaurar a perfusão dos órgãos podem danificar a integridade vascular e levar à disfunção dos órgãos (393). Dados de estudos observacionais mostraram uma associação de ressuscitação com alto volume de fluidos e aumento da mortalidade, mas esses estudos provavelmente são afetados por variáveis não medidas (ou seja, a administração de quantidades maiores de fluidos a pacientes mais doentes) (395,396). Dados recentes emergentes da África mostraram que a ressuscitação hídrica de maior volume em adultos estava associada ao aumento da mortalidade, mas a generalização desses dados é limitada devido à alta prevalência de HIV/AIDS e desnutrição nos pacientes incluídos e às condições de escassez de recursos com acesso limitado às UTIs (69).

A evidência atual avaliando uma estratégia restritiva de fluidos IV no manejo de pacientes sépticos varia em relação aos critérios de inclusão, a definição de estratégias restritivas e liberais de fluidos, os critérios que orientam a administração de fluidos IV adicionais (por exemplo, parâmetros de perfusão vs. variáveis hemodinâmicas) e a duração das intervenções (397–401). Além disso, os desfechos primários foram principalmente relacionados aos volumes de fluidos intravenosos administrados durante o período do estudo e, devido ao pequeno tamanho da amostra, eles não foram capazes de identificar diferenças nos desfechos centrados no paciente. O ensaio Ressuscitação Precoce na Sepse com Cristalóide Liberal ou Vasopressores (CLOVERS) em curso e o ensaio Fluidoterapia Conservadora vs Liberal no Choque Séptico (CLASSIC) vão lançar alguma luz sobre este assunto (402, 403). Apesar das evidências e da variabilidade entre os estudos existentes, o painel não emitiu nenhuma recomendação para o manejo restritivo ou liberal de fluidos nas primeiras 24 horas de ressuscitação após o bolus inicial de fluidos em pacientes com sepse e choque séptico. Entretanto, é importante enfatizar que essa discussão não afeta a recomendação do bolus inicial de fluidos intravenosos e que a administração de fluidos intravenosos após o bolus inicial de fluidos deve ser guiada por parâmetros de perfusão e não apenas por uma resposta em variáveis hemodinâmicas.

VENTILAÇÃO

Metas de oxigênio

Recomendação

46. Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação sobre o uso de alvos conservadores de oxigênio em adultos com insuficiência respiratória hipoxêmica induzida por sepse.

Justificativa

Pacientes que estão em ventilação mecânica na UTI geralmente recebem alta fração inspirada de oxigênio e apresentam alta pressão parcial de oxigênio arterial. O uso conservador de oxigênio pode reduzir a exposição ao oxigênio e diminuir a lesão oxidativa pulmonar e sistêmica. A evidência para o uso de alvos de oxigênio conservadores (geralmente definidos como PaO₂ 55–70 mmHg; SpO₂ 88–92%) e oxigenoterapia em pacientes com sepse é limitada, com três ensaios randomizados na população criticamente doente (404–406). No estudo ICU-ROX com 1.000 participantes (405), a oxigenoterapia conservadora não afetou significativamente o desfecho primário, que foi o número de dias sem ventilador, em comparação com a oxigenoterapia liberal para adultos ventilados na UTI. A mortalidade aos 90 e 180 dias não diferiu. Esses achados estão em desacordo com os resultados de um estudo anterior de centro único, que foi interrompido precocemente após uma análise interina não planejada. Nesse ensaio, a oxigenoterapia conservadora na UTI foi associada a uma taxa de mortalidade marcadamente mais baixa do que a oxigenoterapia usual (404). Numa recente revisão sistemática e meta-análise de múltiplas síndromes clínicas, os investigadores descobriram que uma estratégia conservadora de oxigênio estava associada a uma taxa de mortalidade mais baixa em adultos com doença aguda do que uma estratégia liberal de oxigênio (407). No entanto, numa análise *post hoc* do ensaio ICU-ROX incluindo adultos com sepse, as estimativas pontuais para o efeito do tratamento da oxigenoterapia conservadora na mortalidade aos 90 dias levantam a possibilidade de danos clinicamente importantes (408). O estudo LOCO-2 foi encerrado precocemente pelo conselho de segurança e monitoramento de dados e não relatou diferença na sobrevida de 28 dias em pacientes com SDRA tratados com uma estratégia de oxigenação

conservadora (409). Existem vários ensaios em andamento de alvos conservadores de oxigênio que informarão a prática clínica no futuro. Neste momento, não há evidência suficiente para fazer uma recomendação baseada em evidências.

Oxigenoterapia nasal de alto fluxo

Recomendação

47. Para adultos com insuficiência respiratória hipoxêmica induzida por sepse, **sugerimos** o uso de oxigênio nasal de alto fluxo ao invés de ventilação mecânica não invasiva.

Recomendação fraca, baixa qualidade de evidência

Justificativa

A insuficiência respiratória hipoxêmica aguda pode resultar de causas de sepse, como pneumonia ou infecções não pulmonares, resultando em SDRA. Pacientes que apresentam hipóxia sem hipercapnia são tratados com altas concentrações de oxigênio inalado que pode ser fornecido convencionalmente com interfaces, incluindo cateteres nasais, máscara facial com reservatório ou máscara de Venturi.

Intervenções avançadas para pacientes com hipóxia grave que requerem escalonamento de suporte incluem ventilação não invasiva (VNI) ou oxigênio de alto fluxo. Ambas as terapias evitam as complicações da intubação e ventilação mecânica invasiva e promovem a interação do paciente. Além de melhorar as trocas gasosas, a VNI pode ajudar a reduzir o trabalho respiratório em pacientes selecionados. No entanto, o uso de VNI pode estar associado ao desenvolvimento de complicações, incluindo aumento do risco de insuflação e aspiração gástrica, ruptura da pele facial, volumes correntes excessivamente altos, bem como desconforto do paciente relacionado à incapacidade de comer ou falar efetivamente durante a terapia.

A cânula nasal de alto fluxo (CNAF) é uma interface não invasiva de fornecimento de oxigênio em alta concentração que confere aquecimento e umidificação das secreções, altas taxas de fluxo para melhor atender à demanda do paciente, lavagem do espaço morto nasofaríngeo e efeito de pressão positiva modesta nas vias aéreas. O ramo inspiratório único da CNAF permite fluxos de ar de até 60 L por minuto para atingir frações inspiradas de oxigênio (FiO₂) de até 95–100%. No entanto, a CNAF é menos eficaz na redução do trabalho respiratório e no fornecimento de um nível moderado ou superior de PEEP (410). Complicações com CNAF são possíveis; no entanto, geralmente são autolimitadas e não requerem a descontinuação da terapia.

Ao comparar as estratégias de VNI versus CNAF para insuficiência respiratória hipoxêmica aguda apesar do oxigênio convencional, um único grande estudo randomizado foi realizado para comparação direta (411). Embora o desfecho primário da taxa de intubação em 28 dias não tenha sido diferente, este estudo demonstrou melhora na sobrevida de 90 dias com CNAF em comparação com VNI (OR 0,42; IC95% 0,21–0,85) e os pacientes com CNAF tiveram significativamente mais dias livres de ventilação mecânica durante um período de estudo de 28 dias (411). Em uma análise *post hoc* de pacientes com hipoxemia grave (PaO₂/FiO₂ ≤ 200 mmHg) do estudo acima, a CNAF resultou em taxas de intubação mais baixas em comparação com a VNI (35 versus 58 por cento, respectivamente). Uma revisão sistemática e meta-análise de nove ensaios clínicos randomizados (2) mostrou que a CNAF reduz a intubação em comparação com o oxigênio convencional (RR 0,85; IC95% 0,74–0,99), mas não afeta o risco de morte ou o tempo de permanência na UTI (412–414). No entanto, a técnica de VNI não era padronizada e a experiência dos centros variava.

Embora a qualidade da evidência seja baixa, os benefícios de um teste de CNAF para o paciente com sepse com hipóxia progressiva não hipercápica sobre a VNI parecem justificados. Pacientes que necessitam de CNAF para insuficiência respiratória hipoxêmica aguda apresentam alto risco de necessitar de intubação; portanto, tais testes devem ser acompanhados de vigilância cuidadosa para insuficiência ventilatória.

Ventilação não invasiva

Recomendação

48. **Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação** sobre o uso de ventilação não invasiva em comparação com ventilação invasiva para adultos com insuficiência respiratória hipoxêmica induzida por sepse.

Justificativa

Quando comparada diretamente à ventilação invasiva com pressão positiva, a VNI pode ser capaz de obter benefícios fisiológicos semelhantes, incluindo melhor troca gasosa e redução do trabalho respiratório em pacientes selecionados, evitando complicações associadas à intubação, ventilação invasiva e sedação concomitante. Em contraste, a VNI pode causar desconforto relacionado à máscara, assincronia paciente-ventilador não reconhecida devido a vazamentos e insuflação gástrica. O principal risco da VNI para a indicação de insuficiência respiratória aguda é o potencial de retardar a necessária intubação e aumentar o risco de um evento de

aspiração. Estudos sugeriram que a falha da VNI é um fator de risco independente para mortalidade especificamente nesta população, embora a seleção cuidadosa de pacientes possa reduzir esse risco (415,416).

Pacientes com insuficiência respiratória hipoxêmica induzida por sepse podem ou não ter uma doença respiratória crônica concomitante (ex. DPOC, obesidade) e o uso de VNI para o resgate de pacientes com insuficiência respiratória hipóxica exclusivamente aguda (“nova insuficiência respiratória”) é menos estudado, mas não incomum. Por exemplo, o ensaio LUNG SAFE demonstrou que a VNI foi utilizada em 15% dos doentes com SDRA com taxas de insucesso e mortalidade variáveis, dependendo da gravidade da SDRA (417).

Alguns pequenos ECR mostraram benefício da VNI para SDRA leve ou precoce ou nova insuficiência respiratória hipóxica (418,419). Desde a última publicação de diretrizes, apenas um estudo adicional foi adicionado para análise (420). Devido ao pequeno número de pacientes estudados, baixa qualidade das evidências, incerteza sobre se os médicos podem identificar pacientes hipóxicos com insuficiência respiratória nos quais a VNI pode ser benéfica e dados observacionais que sugerem o potencial de dano com VNI nesse cenário, nenhuma recomendação clara pode ser feita. Se a VNI for usada para pacientes com insuficiência respiratória hipóxica associada à sepse, sugerimos monitoramento para redução precoce do trabalho respiratório e monitoramento rigoroso dos volumes correntes (421).

Ventilação protetora na síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA)

Recomendação

49. Para adultos com SDRA induzida por sepse, **recomendamos** o uso de uma estratégia de ventilação com baixo volume corrente (6 mL/kg), ao invés de uma estratégia de alto volume corrente (> 10 mL/kg).

Recomendação forte, qualidade de evidência alta

Justificativa

Esta recomendação é a mesma das orientações anteriores. Deve-se notar que os estudos que orientam as recomendações nesta seção incluíram doentes utilizando critérios do Consenso Americano-Europeu de Definição de Critérios para Lesão Pulmonar Aguda e SDRA (422). Para o documento atual, usamos a definição de Berlim de 2012 e os termos SDRA leve, moderada e grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, ≤ 200 e ≤ 100 mmHg, respectivamente)(423). Vários ECRs

multicêntricos foram realizados em pacientes com SDRA estabelecida para avaliar os efeitos da limitação da pressão inspiratória por meio do ajuste do volume corrente (424-427). Esses estudos mostraram resultados diferentes, que podem ter sido causados por diferenças nas pressões das vias aéreas nos grupos de tratamento e controle (423, 424, 428).

Várias meta-análises sugerem diminuição da mortalidade em pacientes em que se usa uma estratégia com pressão e volume limitados para SDRA estabelecida (353,354). O maior ensaio de uma estratégia com pressão e volume limitados mostrou uma redução absoluta de 9% na mortalidade em pacientes com SDRA ventilados com volumes correntes de 6 mL/kg em comparação com 12 mL/kg de peso corporal previsto (PCP), e visando pressão de platô ≤ 30 cmH₂O (424).

O uso de estratégias de proteção pulmonar para pacientes com SDRA é apoiado por ensaios clínicos e tem sido amplamente aceito; no entanto, o volume corrente necessário para um paciente individual com SDRA requer ajuste para fatores como a pressão de platô, a pressão expiratória final positiva selecionada (PEEP), complacência toracoabdominal e esforço respiratório do paciente. Pacientes com acidose metabólica profunda, ventilação minuto alta ou baixa estatura podem necessitar de manipulação adicional dos volumes correntes. Alguns médicos acreditam que pode ser seguro ventilar com volumes correntes > 6 mL/kg do peso predito, desde que a pressão de platô possa ser mantida ≤ 30 cmH₂O (429, 430). A pressão de platô só é realmente valiosa se o paciente estiver passivo durante a pausa inspiratória. Por outro lado, pacientes com paredes torácicas/ abdominais muito rígidas e pressões pleurais altas podem tolerar pressões de platô > 30 cmH₂O porque as pressões transpulmonares serão menores. Um estudo retrospectivo sugeriu que os volumes correntes deveriam ser reduzidos mesmo com pressões de platô ≤ 30 cmH₂O (431) porque pressões de platô mais baixas estavam associadas a mortalidade hospitalar reduzida (432). Uma análise recente de mediação ao nível do paciente sugeriu que um volume corrente que resulta em uma pressão de distensão (pressão de platô menos PEEP definida) abaixo de 12–15 cmH₂O pode ser vantajoso em pacientes sem esforços respiratórios espontâneos (433). A validação prospectiva da titulação do volume corrente pela pressão de distensão é necessária antes que essa abordagem possa ser recomendada. Volumes correntes > 6 mL/kg juntamente com pressões de platô > 30 cmH₂O devem ser evitados na SDRA. Os clínicos devem usar como ponto de partida o objetivo de reduzir o volume corrente em 1–2 h de seu valor inicial em direção ao objetivo de um volume corrente “baixo” (≈ 6 mL/kg de peso predito) alcançado também uma pressão de platô inspiratório ≤ 30 cmH₂O. Se a pressão de platô permanecer > 30 cmH₂O

após a redução do volume corrente para 6 mL/kg de peso predito, o volume corrente pode ser reduzido ainda mais, para

tão baixo quanto 4 mL/kg de peso predito. O clínico deve ter em mente que volumes correntes muito baixos podem resultar em dessincronia significativa entre paciente e ventilador e desconforto no paciente. A frequência respiratória deve ser aumentada para um máximo de 35 respirações/min durante a redução do volume corrente para manter a ventilação minuto. Ventilação limitada a volume e a pressão pode levar à hipercapnia mesmo com essas frequências respiratórias máximas toleradas; isso parece ser tolerado e seguro na ausência de contra-indicações (por exemplo, pressão intracraniana alta, crise falciforme). Nenhum modo único de ventilação (controlado a volume, controlado a pressão) tem se mostrado consistentemente vantajoso quando comparado a qualquer outro que respeite os mesmos princípios de proteção pulmonar.

Recomendação

50. Para adultos com SDRA grave induzida por sepse, **recomendamos** o uso de uma meta de limite superior para pressões de platô de 30 cmH₂O, ao invés de pressões de platô mais altas.

Recomendação forte, qualidade de evidência moderada

Justificativa

Essa recomendação permanece inalterada em relação às diretrizes anteriores, pois nenhum novo estudo avaliando a pressão de platô foi publicado desde então. É importante notar que os 3 ECRs que orientam esta recomendação (424, 426, 427) inscreveram pacientes usando os critérios do Consenso Americano-Europeu de Definição de Critérios para Lesão Pulmonar Aguda e SDRA (422), enquanto o documento atual usa a definição de Berlim de 2012 e os termos SDRA leve, moderada e grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 300$, ≤ 200 e ≤ 100 mmHg, respectivamente) (423). Esses três ECR compararam uma estratégia de baixo volume corrente e pressão de platô limitada com uma estratégia usando maior volume corrente e pressão de platô; dados agrupados sugerem mortalidade reduzida (RR 0,83; IC95% 0,70-0,97) e mais dias sem ventilador (MD 1,8 dias; IC95% 0,35-3,25) em pacientes tratados com baixas pressões de platô.

Uma revisão sistemática recente que incluiu cinco ensaios clínicos randomizados também identificou uma forte relação entre a pressão de platô e a mortalidade (434). A recomendação também é apoiada por dados observacionais.

LUNGSAFE, um grande estudo observacional internacional, relatou que a pressão de platô se correlacionou com a mortalidade; no entanto, a relação entre os dois não era

evidente quando a pressão de platô estava abaixo de 20 cmH₂O (435). Uma análise secundária de cinco estudos observacionais identificou um valor de corte de pressão de platô de 29 cmH₂O, acima do qual um incremento ordinal foi acompanhado por um aumento de risco de morte (436). Portanto, recomendamos que a meta de limite superior para a pressão de platô deve ser inferior a 30 cmH₂O.

Recomendação

51. Para adultos com SDRA induzida por sepse moderada a grave, **sugerimos** usar PEEP mais alta ao invés de PEEP mais baixa.

Recomendação fraca, qualidade de evidência moderada

Justificativa

A recomendação permanece inalterada desde 2016. Dois ECRs (437, 438) foram publicados desde as Diretrizes de 2016 (12, 13), mas não incluímos esses ensaios nas meta-análises porque ambos os estudos aplicaram manobras de recrutamento para titular os níveis de PEEP. Nossas conclusões não mudaram em uma análise de sensibilidade que inclui esses dois estudos.

A aplicação de PEEP mais alta em pacientes com SDRA pode abrir unidades pulmonares para participar das trocas gasosas e pode aumentar a PaO₂. Incluímos três ECRs multicêntricos (439-441) e um ECR piloto (442), investigando o uso de estratégias de PEEP mais altas versus PEEP mais baixas em conjunto com volumes correntes baixos para o manejo de pacientes com SDRA. Entre os pacientes com SDRA recebendo Vts mais baixas, não identificamos benefício significativo para uma estratégia de PEEP mais alta versus PEEP mais baixa para mortalidade (RR = 0,93; IC95% 0,83-1,03), dias em ventilação mecânica (RR = 0,00; IC95% -1,02 a 1,02), ou dias sem ventilador (RR = 1,48; IC95% 0,19-2,76); e não houve aumento no risco de barotrauma (RR = 1,49; IC95% 0,99-2,23).

Uma meta-análise em nível de paciente não mostrou benefício de PEEP mais alta em todos os pacientes com SDRA; no entanto, pacientes com SDRA moderada ou grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 \leq 200$ mmHg) tiveram mortalidade diminuída com o uso de PEEP mais alta, enquanto aqueles com SDRA leve não (443). Uma análise em nível de paciente de dois dos estudos randomizados de PEEP (440, 441) sugeriu que pacientes com SDRA que

respondem a PEEP aumentada com oxigenação melhorada têm um risco menor de morte; esta associação foi mais forte em doentes com SDRA mais grave ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 150$ mmHg) em comparação com doentes com SDRA menos grave (444).

O método ideal de selecionar um nível de PEEP mais alto não é claro. Uma opção é a titulação da PEEP de acordo com as medidas à beira do leito da complacência toracopulmonar com o objetivo de obter a melhor complacência ou a menor pressão de distensão, refletindo um equilíbrio favorável entre recrutamento pulmonar e hiperdistensão (445). A segunda opção é titular PEEP para cima enquanto o paciente está recebendo um volume corrente de 6 mL/kg de peso predito, até que a pressão de platô nas vias aéreas seja 28 cmH₂O (441). Uma terceira opção é usar uma tabela de titulação de PEEP/ FiO_2 que titula a PEEP com base na combinação de FiO_2 e PEEP necessária para manter a oxigenação adequada (439–441). Geralmente é necessária uma PEEP > 5 cmH₂O para evitar o colapso pulmonar (446). A titulação da PEEP guiada pela pressão esofágica foi avaliada em dois ensaios (447,448). Embora o estudo piloto tenha sugerido benefício (448), o ECR multicêntrico subsequente de 200 pacientes que comparou a titulação da PEEP guiada pela medição esofágica (P_{ES}) versus a titulação empírica de PEEP- FiO_2 , não mostrou diferença significativa em um resultado composto de morte e dias sem ventilação mecânica até o dia 28 (449).

Baixo volume corrente na insuficiência respiratória não SDRA

Recomendação

52. Para adultos com insuficiência respiratória induzida por sepse (sem SDRA), **sugerimos** o uso de ventilação com volume corrente baixo em comparação com ventilação com volume corrente alto.

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

Justificativa

Versões anteriores das diretrizes do SSC emitiram uma forte recomendação com evidência de qualidade moderada para o uso de ventilação de baixo volume corrente (V_t) (V_t 4–8 mL/kg de peso corporal previsto), sobre volumes correntes mais altos ($V_t > 8$ mL/kg) no manejo de pacientes com SDRA (12, 13, 226). Não há uma base de evidências tão forte, no entanto, para os pacientes com insuficiência respiratória aguda que necessitam de ventilação mecânica que não preenchem os critérios para SDRA. Uma revisão sistemática e metanálise de 2015 encontrou uma redução no risco de um desfecho composto de SDRA ou pneumonia durante a internação no grupo de ventilação de baixo volume corrente em comparação com o grupo de ventilação de alto volume corrente (RR 0,72; IC 95% 0,52–0,98) (450). Nossa

análise de três ECRs (1.129 pacientes) não mostrou diferença na mortalidade com ventilação de baixo V_t (RR 1,07; IC95% 0,91–1,26), com tendência a menor risco de SDRA (RR 0,59; IC95% 0,34–1,02) (Apêndice Suplementar 4).

Existem dados limitados sobre estratégias de ventilação para pacientes com insuficiência respiratória induzida por sepse que não atendem aos critérios para SDRA. No entanto, a sepse é um fator de risco independente para o desenvolvimento de SDRA, e atrasos no diagnóstico de SDRA podem resultar em uso tardio de baixos volumes correntes. Portanto, sugerimos que a ventilação de baixo volume corrente seja utilizada em todos os pacientes com sepse que estejam recebendo ventilação mecânica, a fim de evitar a subutilização ou o uso tardio dessa intervenção. Além disso, o uso de ventilação de baixo volume corrente evita o risco de promover lesão pulmonar induzida pelo ventilador em pacientes sépticos nos quais o diagnóstico de SDRA foi perdido.

Manobras de recrutamento

Recomendações

53. Para adultos com SDRA moderada a grave induzida por sepse, **sugerimos** usar manobras de recrutamento tradicionais.

Recomendação fraca, qualidade de evidência moderada

54. Ao usar manobras de recrutamento, **recomendamos contra** o uso de titulação/estratégia de PEEP incremental.

Recomendação forte, qualidade de evidência moderada

Justificativa

Existem muitas estratégias para o tratamento da hipoxemia refratária em pacientes com SDRA grave (451). Aumento temporário da pressão transpulmonar pode facilitar a abertura dos alvéolos atelectásicos para permitir as trocas gasosas (446), mas também pode distender as unidades pulmonares aeradas levando a lesão pulmonar induzida pelo ventilador e hipotensão transitória. Desde a publicação das Diretrizes SSC anteriores, dois ECRs importantes foram publicados, ambos utilizando uma abordagem “não tradicional” para manobras de recrutamento. Em vez da manobra de recrutamento “tradicional”, que consiste na aplicação de pressão positiva contínua sustentada nas vias aéreas (por exemplo, 30–40 cmH₂O por 30–40 s), ambos os estudos realizaram recrutamento pulmonar com níveis incrementais de PEEP, seguido de uma titulação PEEP decrescente de acordo com a melhor complacência estática do sistema respiratório (452) ou saturação de oxigênio (437). Quando os estudos de recrutamento de PEEP incremental são analisados separadamente dos estudos que

utilizam manobras de recrutamento tradicionais, o recrutamento com PEEP incremental está associado a um aumento da mortalidade em 28 dias (RR 1,12; IC95% 1,00–1,25), o que justifica a forte recomendação contra o uso de titulação incremental de PEEP para recrutamento. Manobras de recrutamento tradicionais parecem diminuir a mortalidade em 28 dias (RR 0,79; IC 95% 0,64–0,96) em pacientes com SDRa (Apêndice Suplementar nº 4). Embora os efeitos das manobras de recrutamento melhorem a oxigenação inicialmente, os efeitos podem ser transitórios (453). Pacientes selecionados com hipoxemia grave podem se beneficiar de manobras de recrutamento em conjunto com níveis mais altos de PEEP, mas poucas evidências suportam o uso rotineiro em todos os pacientes com SDRa, por isso concentramos nossas recomendações em pacientes com SDRa moderada a grave (453). Qualquer paciente que receba manobras de recrutamento deve ser monitorado de perto e as manobras de recrutamento devem ser descontinuadas se for observada deterioração do estado clínico.

Ventilação prona

Recomendação

55. Para adultos com SDRa moderada a grave induzida por sepse, **recomendamos** o uso de ventilação em posição prona por mais de 12 h diariamente.

Recomendação forte, qualidade de evidência moderada

Justificativa

Não houve novos estudos randomizados e controlados avaliando o uso de ventilação prona na SDRa grave induzida por sepse publicados desde as diretrizes de 2016. Portanto, nenhuma mudança na recomendação foi feita. Em 2017, foi publicada uma meta-análise (454) que foi atualizada a partir de uma meta-análise anterior publicada em 2010 (455), para a qual apenas 1 estudo, o estudo PROSEVA, publicado em 2013 (456) foi adicionado. Esta repetição da meta-análise confirmou os resultados do trabalho publicado anterior: Em pacientes com SDRa e uma relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2 < 200$, o uso da posição prona em comparação com a posição supina nas primeiras 36h de intubação, quando realizada por $> 12\text{h}$ dia, apresentou melhora na sobrevida. A meta-análise que inclui este estudo demonstrou mortalidade reduzida em pacientes com SDRa grave tratados com a posição prona em comparação com a posição supina (RR 0,74; IC95% 0,56–0,99), bem como melhora da oxigenação medida pela mudança na relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ (mediana 23,5 superior;

IC95% 12,4–34,5 superior) (454). A maioria dos pacientes responde à posição prona com melhora na oxigenação e na complacência pulmonar (457–459). Embora a posição prona possa estar associada a complicações potencialmente fatais, incluindo a remoção acidental do tubo endotraqueal, isso não foi evidente na análise agrupada (RR 1,09; IC95% 0,85–1,39). No entanto, a posição prona foi associada a um aumento nas úlceras de pressão (RR 1,22; IC95% 1,05–1,41) (460, 461), e alguns pacientes têm contraindicações para a posição prona (460, 461).

Agentes bloqueadores neuromusculares

Recomendação

56. Para adultos com SDRa moderada a grave induzida por sepse, **sugerimos** o uso de bolus intermitentes de BNMs, ao invés de infusão contínua de BNMs.

Recomendação fraca, qualidade de evidência moderada

Justificativa

A indicação mais comum para o uso de agentes bloqueadores neuromusculares (BNMs) na UTI é facilitar a ventilação mecânica (462). Esses medicamentos podem melhorar a complacência da parede torácica, prevenir a dessincronia respiratória e reduzir as pressões de pico das vias aéreas (463). Além disso, o uso de BNMs pode reduzir o consumo de oxigênio, diminuindo o trabalho respiratório (464). Nas diretrizes do SSC 2016, emitimos uma recomendação fraca para o uso de infusão de BNMs por 48h na SDRa moderada a grave induzida por sepse (12,13). Esta recomendação foi baseada em uma meta-análise de 3 estudos que examinaram o papel dos BNMs na SDRa (465–467), mostrando riscos reduzidos de morte (RR 0,72; IC95% 0,58–0,91) e barotrauma (RR 0,43; IC95% 0,20–0,90) com o uso de infusão de cisatracúrio (468).

Desde então, vários ECRs foram publicados (469–471), sendo o maior deles o ROSE Trial (471). Devido à presença de heterogeneidade estatística e clínica significativa, a meta-análise de todos os sete estudos não foi adequada. Uma infusão contínua de BNMs não melhorou a mortalidade quando comparada a uma estratégia de sedação leve com bolus de BNMs conforme necessário, mas sem infusão contínua (RR 0,99; IC 95% 0,86–1,15). Por outro lado, a infusão contínua de BNMs reduziu a mortalidade quando comparada à sedação profunda com bolus de BNMs conforme necessário (RR 0,71; IC95% 0,57–0,89). No geral, a infusão contínua de BNMs reduziu o risco de barotrauma

(RR 0,55; IC95% 0,35-0,85), mas o efeito nos dias sem ventilador, duração da ventilação mecânica e fraqueza adquirida na UTI não foi claro (472, 473).

Dada a incerteza que ainda existe em relação a esses resultados importantes e o equilíbrio entre benefícios e danos potenciais, o painel emitiu uma recomendação fraca favorecendo bolus intermitentes de BNMs ao invés de uma infusão contínua. É importante ressaltar que, se os BNM forem usados, os médicos devem garantir sedação e analgesia adequadas ao paciente (191,474). As diretrizes de prática clínica, recentemente atualizadas, também estão disponíveis para orientação específica (472).

Oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO)

Recomendação

57. Para adultos com SDRA grave induzida por sepse, **sugerimos** o uso de ECMO venovenosa (VV) quando a ventilação mecânica convencional falha, em centros experientes com infraestrutura para oferecer esse suporte. *Recomendação fraca, baixa qualidade de evidência*

Justificativa

A oxigenação por membrana extracorpórea (ECMO) venovenosa (VV) é utilizada em doentes com insuficiência respiratória aguda grave para facilitar as trocas gasosas no contexto de hipoxemia refratária ou acidose respiratória hipercápnica (475). Também pode ser usado para facilitar a redução da intensidade da ventilação mecânica. As evidências para o uso de VV-ECMO na SDRA induzida por sepse são limitadas, com dois ECRs concluídos nos últimos 10 anos para avaliar a eficácia potencial da VV ECMO para SDRA grave (476,477). Os critérios de inclusão dos ensaios foram rigorosos e focados em uma população muito doente de pacientes com SDRA grave refratária às estratégias convencionais de ventilação e outras terapias de resgate, como a posição prona. A evidência nesta diretriz foi rebaixada para qualidade muito baixa devido à evidência indireta.

Houve limitações metodológicas dos estudos incluídos. Em um estudo, todos os participantes da intervenção foram tratados em um centro, o que pode ter aumentado o tamanho do efeito porque o centro se especializou no gerenciamento de ECMO (477). Além disso, alguns dos participantes deste estudo não receberam a intervenção (477). No entanto, uma

revisão sistemática recente descobriu que a ECMO VV administrada em centros especializados reduziu a mortalidade

em doentes com SDRA grave (475). Na prática clínica, a seleção do paciente é importante e geralmente discutida antes do início da ECMO em um centro de ECMO. Custo e equidade são questões substanciais; e os dados de registro serão muito importantes para documentar os resultados de longo prazo desses pacientes fora do contexto do ensaio clínico.

TERAPIAS ADICIONAIS

Corticosteroides

Recomendação

58. Para adultos com choque séptico e necessidade contínua de vasopressores, **sugerimos** o uso de corticosteroides IV.

Recomendação fraca; qualidade da evidência moderada

Observação

O corticosteróide típico usado em adultos com choque séptico é a hidrocortisona IV na dose de 200 mg/dia administrada na dose de 50 mg por via intravenosa a cada 6 horas ou em infusão contínua. Sugere-se que isso seja iniciado com uma dose de norepinefrina ou epinefrina $\geq 0,25$ mcg/kg/min pelo menos 4 h após o início.

Justificativa

Nas diretrizes de 2016, as evidências acumuladas não apoiaram recomendação para uso se a ressuscitação volêmica adequada e a terapia vasopressora fossem capazes de restaurar a estabilidade hemodinâmica (12, 13) Desde então, três grandes ECRs foram publicados (354, 478, 479). Uma meta-análise recente (480) mostrou que corticosteróide sistêmico acelera a resolução do choque (MD 1,52 dias; IC95% 1,71–1,32 dias). Na meta-análise realizada para esta revisão de diretrizes (Apêndice Suplementar nº 5) houve um aumento de dias livres de vasopressores (MD 1,5 dias; IC95% 0,8–3,11 dias); entretanto, o uso de corticosteróides foi associado a fraqueza neuromuscular (RR 1,21; IC95% 1,01–1,45), sem efeito claro na mortalidade a curto ou longo prazo.

A qualidade geral da evidência foi moderada. O painel julgou os efeitos desejáveis (resolução do choque, dias livres de vasopressores) para superar os efeitos indesejáveis do corticosteroide em baixa dose. Essa observação, quando levados em consideração os recursos necessários, o custo da intervenção e a viabilidade apoiou uma recomendação fraca em favor do uso de corticoterapia em baixas doses no choque séptico.

A dose ideal, o momento de início e a duração dos corticosteroides permanecem incertos; em ECRs recentes, foram usadas 200 mg por dia de hidrocortisona IV em doses divididas (354, 479). Três ensaios (354, 478, 479) também usaram critérios de inclusão diferentes: no estudo ADRENAL (479) pacientes elegíveis receberam doses de vasopressores e inotrópicos por ≥ 4 h para manter uma PAM > 60 mmHg e presentes no momento da randomização. No APROCCHSS (478) a dose de vasopressor foi $\geq 0,25$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ ou ≥ 1 mg/h de norepinefrina ou epinefrina, ou qualquer outro vasopressor por pelo menos 6 h para manter uma PAM ≥ 65 mmHg. No estudo ADRENAL (479), a hidrocortisona foi administrada por no máximo sete dias ou até a alta da UTI ou óbito; no APROCCHSS (478) a hidrocortisona foi administrada por sete dias; no VANISH (354) 200 mg de hidrocortisona foram administrados diariamente por 5 dias e depois diminuídos por mais 6 dias.

Nossa recomendação se concentra em adultos com choque séptico e necessidade contínua de terapia vasopressora. Definimos necessidade contínua como uma dose de norepinefrina ou epinefrina $\geq 0,25$ mcg/kg/min por pelo menos 4h após o início das drogas para manter a PAM alvo. A dose de hidrocortisona é tipicamente 200 mg/ dia. Nenhum benefício de resposta à dose foi observado em uma revisão sistemática anterior e metanálise (480).

Purificação do sangue

Recomendações
59. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos contra o uso de purificação do sangue com polimixina B. <i>Recomendação fraca; qualidade de evidência baixa</i>
60. Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação sobre o uso de outras técnicas de purificação do sangue.

Justificativa

A hemodepuração refere-se à circulação do sangue através de um circuito extracorpóreo que contém um cartucho contendo adsorvente. As diretrizes anteriores não recomendam o uso de técnicas de purificação do sangue (12, 13). A pesquisa de literatura atualizada para diretrizes identificou um novo ECR relevante (481).

A técnica mais estudada envolve o uso de fibras derivadas de poliestireno imobilizadas com polimixina B. Os ensaios randomizados desta técnica foram previamente resumidos numa revisão sistemática e meta-análise (482). Meta-análise atualizada de todos os ECRs disponíveis (Apêndice Suplementar nº 5) demonstrou uma possível redução na mortalidade (RR 0,87; IC95% 0,77–0,98, baixa qualidade), no

entanto, esse achado foi contestado por análises de sensibilidade: após a exclusão de estudos com alto risco de viés, a razão de risco foi de 1,14 (IC95% 0,96–1,36); e após excluir estudos publicados antes de 2010, observamos maior mortalidade com hemoperfusão (RR 1,23; IC95% 1,04–1,46). No geral, a qualidade da evidência é considerada baixa (Apêndice Suplementar nº 5).

Existe uma incerteza substancial quanto a qualquer efeito benéfico e a frequência de efeitos indesejáveis é relatada em poucos ensaios. A hemoperfusão de polimixina B é cara, consome muitos recursos, reduz potencialmente a equidade em saúde e é inviável em economias de baixa renda. Tudo isto considerado, o painel emitiu uma recomendação fraca contra o uso de terapia de hemoperfusão com polimixina B.

Não foram identificadas novas evidências sobre outras modalidades, como hemofiltração, hemoperfusão e hemofiltração combinadas, ou troca de plasma. Assim, nenhuma recomendação sobre o uso dessas modalidades foi feita, conforme as diretrizes de 2016. Desde a análise surgiram novos dados, porém insuficientes para reconsiderar a recomendação (483).

Mais pesquisas são necessárias para determinar o efeito de várias técnicas de purificação do sangue nos resultados dos pacientes.

Metas de transfusão de hemácias (CH)

Recomendação
61. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos o uso de uma estratégia de transfusão restritiva (ao invés de liberal). <i>Recomendação forte; qualidade da evidência moderada</i>
Observação Uma estratégia de transfusão restritiva tipicamente inclui um gatilho de transfusão de concentrado de hemácias de 7,0 g/dL; entretanto, a transfusão de hemácias não deve ser guiada apenas pela concentração de hemoglobina. Avaliação do estado clínico geral de um paciente e consideração de circunstâncias agravantes, como isquemia miocárdica aguda, hipoxemia grave ou hemorragia aguda são necessárias.

Justificativa

A orientação anterior foi informada por dois ECRs (484, 485). O estudo Requisitos de Transfusão em Choque Séptico (TRISS) abordou um limiar de transfusão de 7,0 g/dL versus 9,0 g/dL em 1.000 pacientes com choque séptico após a admissão na UTI. Os resultados mostraram mortalidade em 90 dias, eventos isquêmicos e uso de suporte de vida semelhantes nos dois grupos de tratamento, com menos transfusões no grupo de limiar inferior. O estudo Requisitos de Transfusão em Cuidados Intensivos (TRICC), que comparou um limiar restritivo de transfusão de 7,0 g/dL

versus 10,0 g/dL em 838 pacientes eurolêmicos de UTI, não demonstrou diferença no desfecho primário (mortalidade em 30 dias). No subgrupo de 218 pacientes com sepse ou choque séptico, a mortalidade em 30 dias foi semelhante nos dois grupos (22,8% no grupo restritivo vs. 29,7% no grupo liberal, $p = 0,36$).

A nossa pesquisa bibliográfica identificou uma recente revisão sistemática e meta-análise de ECRs (486) e um novo ECR: Requisitos de Transfusão em Pacientes Oncológicos Críticos (TRICOP) (487). Este estudo randomizou 300 pacientes adultos com câncer com choque séptico para uma estratégia liberal (limiar de hemoglobina, $< 9,0$ g/dL) ou restritiva (limiar de hemoglobina, $< 7,0$ g/dL) de transfusão de hemácias. Aos 28 dias após a randomização, a taxa de mortalidade no grupo liberal foi de 45% (67 pacientes) versus 56% (84 pacientes) no grupo restritivo (HR 0,74; IC95% 0,53–1,04; $p=0,08$) sem diferenças no tempo de internação na UTI e de estadia no hospital. Aos 90 dias após a randomização, a taxa de mortalidade no grupo liberal foi menor (59% vs 70%) do que no grupo restritivo (HR, 0,72; IC95% 0,53–0,97).

Nossa atualização da meta-análise não mostrou diferença na mortalidade em 28 dias (OR 0,99 IC95% 0,67–1,46, qualidade moderada). Isso se deve à inclusão do estudo TRICOP, onde foi observada mortalidade mais baixa em 28 dias com uma estratégia liberal. No geral, a qualidade da evidência foi considerada moderada.

O balanço geral dos efeitos é incerto e não favorece nem a intervenção nem o comparador. No entanto, uma estratégia restritiva foi determinada como provavelmente benéfica no que diz respeito aos recursos necessários, custo-benefício e considerações de equidade em saúde. Estratégia restritiva é viável em países de baixa e média renda. A forte recomendação de 2016 a favor de uma estratégia restritiva permanece inalterada; no entanto, a qualidade geral da evidência mudou de forte para moderada.

Imunoglobulinas

Recomendação

62. Para adultos com sepse ou choque séptico, **sugerimos contra** o uso de imunoglobulinas intravenosas.
Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

Justificativa

Os pacientes com sepse e choque séptico podem ter hiperinflamação e imunossupressão (488) e não há estudos de alta qualidade que demonstrem o efeito de imunoglobulinas intravenosas (IV) nos desfechos destes pacientes. A orientação anterior era fraca contra seu uso (12,13).

Nossa pesquisa na literatura identificou dois novos ECRs (489, 490) e três meta-análises (350, 491, 492) avaliando os efeitos de imunoglobulinas IV policlonais (IVIG) e imunoglobulina policlonal enriquecida com IgM (IVIGM) em pacientes com sepse. As metanálises atualizadas demonstraram mortalidade reduzida com IVIG (RR 0,73; IC95% 0,51–0,91) e IVIGM (RR 0,69; IC95% 0,55–0,85), no entanto, a qualidade da evidência é baixa com muitos dos estudos incluídos com alto risco de viés, incluindo estudos unicêntricos com tamanho de amostra pequeno, randomização, procedimentos de alocação e ocultação indefinidos, diferentes regimes de dosagem e duração de tratamento, diferentes controles e poucos estudos relataram eventos adversos. Além disso, após a exclusão de estudos de alto risco de viés, a redução significativa na mortalidade não é aparente.

No geral, o balanço dos efeitos (benéficos e indesejáveis) permanece incerto. A imunoglobulina intravenosa também é relativamente cara, possivelmente não custo-efetiva e pode reduzir a equidade em saúde. Seu custo também limita sua viabilidade em países com economias de baixa e média renda. Com base nesses julgamentos, os médicos podem considerar evitar o uso rotineiro de imunoglobulinas IV em pacientes com sepse e choque séptico. ECRs grandes, multicêntricos e bem projetados são necessários para resolver a incerteza quanto ao papel das terapias com imunoglobulina nesta população de pacientes.

Profilaxia de úlcera de estresse

Recomendação

63. Para adultos com sepse ou choque séptico e que apresentam fatores de risco para sangramento gastrointestinal (GI), **sugerimos** o uso de profilaxia para úlcera de estresse.
Recomendação fraca, qualidade de evidência moderada

Justificativa

Úlceras de stress desenvolvem-se no trato gastrointestinal (GI) de doentes críticos e podem estar associadas a morbidade e mortalidade significativas (493). Em 2016, a diretriz recomendava a profilaxia da úlcera de estresse para pacientes com fatores de risco (12, 13).

Nossa busca na literatura identificou um novo ECR (494) e a meta-análise da diretriz anterior foi atualizada. Não foi demonstrado efeito sobre a mortalidade (RR 1,01; IC95% 0,93–1,10) mas houve uma redução na incidência de hemorragia GI (RR 0,52; IC95% 0,45–0,61). Uma análise de sensibilidade incluindo apenas ensaios com baixo risco de viés forneceu resultados semelhantes. Não foi observado aumento da colite por *Clostridium difficile* ou pneumonia.

No entanto, observou-se que o ECR mais recente (e maior) não demonstrou qualquer efeito do pantoprazol versus placebo na mortalidade em 90 dias e em um resultado composto de eventos clinicamente importantes (494). Uma recente meta-análise publicada após a finalização das pesquisas na literatura sugeriu que existe um risco maior de infecções recorrentes por *Clostridium difficile* com inibidores da bomba de prótons (495).

No geral, julgou-se que as evidências provavelmente favoreciam a administração de profilaxia de úlcera de estresse. Isto é impulsionado por uma redução modesta na incidência de hemorragia gastrointestinal para a qual há qualidade moderada de evidência (Apêndice Suplementar n.º 5). Embora nenhum efeito adverso tenha sido observado, a qualidade da evidência para esses resultados foi baixa. A profilaxia da úlcera de estresse é relativamente barata, requer recursos limitados e é aplicável a países com economias de baixa renda. Esses julgamentos apoiam uma recomendação fraca para o uso de profilaxia de úlcera de estresse em pacientes de risco. Isso representa um rebaixamento da forte recomendação baseada em evidências de baixa qualidade feitas em 2016.

Uma revisão sistemática recente avaliou os fatores de risco para sangramento GI clinicamente importante (496). Após excluir estudos de alto risco de viés, os fatores de risco incluíam: coagulopatia (efeito relativo (RE) 4,76; IC95% 2,62–8,63), choque (RE 2,60; IC95% 1,25–5,42) e doença hepática crônica (RE 7,64; IC95% 3,32–17,58). O efeito da ventilação mecânica no sangramento clinicamente importante não foi claro (RE 1,93; 0,57–6,50, muito baixa certeza).

Profilaxia do tromboembolismo venoso (TEV)

Recomendações
64. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos o uso de profilaxia farmacológica para TEV, a menos que exista uma contraindicação para tal terapia. <i>Recomendação forte, qualidade de evidência moderada</i>
65. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos o uso de heparina de baixo peso molecular (HBPM) ao invés de heparina não fracionada (HNF) para profilaxia de TEV. <i>Recomendação forte, qualidade de evidência moderada</i>
66. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos contra o uso de profilaxia mecânica para TEV em adição a profilaxia farmacológica, ao invés de apenas profilaxia farmacológica. <i>Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa</i>

Justificativa

Pacientes críticos estão em risco de trombose venosa profunda (TVP), bem como embolia pulmonar (EP). A incidência de TVP adquirida na UTI pode chegar a 10% (497), a incidência de EP adquirida pode ser de 2–4% (498,499).

Nenhuma nova evidência de ECR foi identificada. Nossa metanálise anterior demonstrou uma redução significativa tanto na TVP quanto na EP e nenhum aumento nas complicações hemorrágicas.

Em suma, o efeito favorece a intervenção com uma qualidade de evidência moderada. O custo da intervenção não é grande e provavelmente é viável em países com economias de baixa e média renda. Essas avaliações apoiam uma recomendação para o uso de profilaxia farmacológica para tromboembolismo venoso (TEV), a menos que haja contraindicação. A recomendação permanece inalterada em relação às diretrizes de 2016.

Nossa revisão da literatura não encontrou novas evidências de ECR comparando a administração de heparina de baixo peso molecular (HBPM) à heparina não fracionada (HNF). A meta-análise anterior demonstrou taxas significativamente mais baixas de TVP após a administração de HBPM em comparação com HNF (RR 0,84 IC95% 0,71–0,98). Não foram observadas diferenças nas taxas de sangramento clinicamente significativo, mortalidade ou EP. A qualidade geral da evidência foi classificada como moderada: foi rebaixada por imprecisão. Foi determinado que o equilíbrio dos efeitos globais favoreceu a HBPM sobre a HNF. Qualquer diferença nos recursos necessários entre as duas intervenções foi considerada insignificante, e a administração de HBPM era viável e aplicável em países com economias de baixa e média renda. Além disso, a HBPM pode ter maior aceitação do consumidor, pois requer apenas uma injeção subcutânea diária. Essas avaliações apoiam uma recomendação para o uso de HBPM sobre HNF para profilaxia de TEV em pacientes com sepse ou choque séptico. Esta recomendação permanece inalterada em relação às diretrizes de 2016.

A profilaxia farmacológica combinada e a profilaxia mecânica com compressão pneumática intermitente (CPI) e/ou meias graduadas podem oferecer outra opção para pacientes com sepse e choque séptico. Nas diretrizes de 2016, uma sugestão de usar a terapia combinada sempre que possível foi baseada em dados indiretos e imprecisos (12, 13). Nossa busca na literatura identificou um novo ECR que comparou a combinação de profilaxia mecânica e farmacológica à profilaxia farmacológica isolada (500).

O estudo PREVENT randomizou 2003 pacientes criticamente enfermos para compressão pneumática intermitente da panturrilha isolada ou em combinação com

profilaxia farmacológica (500). Nenhuma diferença na mortalidade (RR 0,98; IC95% 0,84–1,13), ou nas taxas de TVP e EP foram observadas. Nenhuma diferença na isquemia dos membros inferiores foi demonstrada. O estudo foi rebaixado durante a avaliação de qualidade por imprecisão. Para o desfecho mortalidade, a qualidade foi avaliada como moderada; para outros resultados, foi rebaixado ainda mais por risco de viés.

Julgou-se que quaisquer efeitos da intervenção (profilaxia mecânica além da farmacológica), benéficos ou indesejáveis, eram provavelmente triviais (Apêndice Suplementar n.º 5). No entanto, existem implicações de recursos e custos associados ao uso da profilaxia mecânica de TEV. Estes, juntamente com a falta de qualquer efeito em um resultado centrado no paciente, apoiam uma fraca recomendação contra o uso da combinação de profilaxia mecânica e farmacológica.

Reconhece-se que em alguns pacientes com sepse e choque séptico a profilaxia farmacológica pode ser contraindicada. Esses pacientes podem se beneficiar da profilaxia mecânica de TEV. Não existem dados para esta população e mais pesquisas são indicadas e necessárias.

Terapia de substituição renal

Recomendações

67. Em adultos com sepse ou choque séptico e lesão renal aguda (LRA) que necessitam de terapia de substituição renal (TSR), **sugerimos** o uso de terapia de substituição renal contínua ou intermitente.

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

68. Em adultos com sepse ou choque séptico e LRA, sem indicação definitiva para terapia renal substitutiva, **recomendamos contra** o uso de terapia renal substitutiva.

Recomendação fraca, qualidade de evidência moderada

Justificativa

Duas revisões sistemáticas e meta-análises (501, 502) resumiram o conjunto total de evidências: elas não mostram diferença na mortalidade entre pacientes que recebem hemodiálise contínua (Terapia de Substituição Renal Contínua - TSRC) versus intermitente (Terapia de Substituição Renal Intermitente - TSRI). Os resultados permaneceram os mesmos quando a análise foi restrita a ECRs (502).

Nossa pesquisa bibliográfica atualizada não identificou novos ECRs, mas duas novas meta-análises comparando terapias de substituição renal contínuas e intermitentes (503, 504). A qualidade da evidência foi julgada como baixa. O balanço de efeitos não favoreceu nem TSRI nem TSRC. Reconheceu-se que os recursos necessários para as intervenções variam, sendo que em economias de baixa e média renda, o equipamento especializado, a experiência e o pessoal necessários para as modalidades contínuas podem não estar disponíveis. A recomendação, para ambas as intervenções, permanece inalterada em relação às diretrizes de 2016.

O momento do início da terapia de substituição renal é importante. Pesquisas anteriores sugeriram benefícios (505) ou dano (506) para o início "precoce" versus "tardio" da TSR.

A nossa pesquisa identificou um novo ECR comparando TSR precoce versus tardia (507). Este ensaio incluiu 488 doentes com LRA e choque séptico. Foi interrompido precocemente, após a segunda análise provisória planejada, por futilidade. Os pacientes elegíveis foram aqueles com choque séptico (dentro de 48h do início da terapia vasopressora e LRA definida como oligúria (< 0,3 ml/kg/h para \geq 24h), anúria por 12h ou mais, ou nível de creatinina 3 vezes a linha de base acompanhada por um rápido aumento de \geq 0,5 mg/dl. Após a data do término da nossa pesquisa na literatura, os resultados do estudo STARRT-AKI foram publicados. O estudo, que randomizou 3.000 participantes, não demonstrou diferença na mortalidade naqueles alocados para uma estratégia acelerada de TSR em comparação com aqueles alocados para uma estratégia "padrão". Nenhum efeito diferencial foi observado no subgrupo de sepse *a priori* de 1689 pacientes (508).

Os resultados deste estudo foram incluídos em uma meta-análise atualizada (Apêndice Suplementar n.º 5). Nenhum efeito do momento de início da terapia de substituição renal na mortalidade e recuperação renal foi observado. O estudo IDEAL-ICU (507) não relatou infecções por dispositivo de acesso venoso central (DAVC): os resultados para este resultado permanecem inalterados desde 2016. A certeza das evidências para os principais resultados de mortalidade, recuperação renal e infecção por DAVC foi pelo menos moderada e foi rebaixado apenas por imprecisão (Apêndice Suplementar n.º 5). No geral, o balanço dos efeitos favoreceu o início tardio em vez do início precoce da TSR. Isso é impulsionado principalmente pela maior taxa de infecção por DAVC no início "precoce". Portanto, após considerar os recursos necessários, custos e questões de equidade em saúde, o painel emitiu uma recomendação fraca contra o uso de TSR em pacientes com sepse e LRA para aumentos de creatinina ou oligúria isoladamente, e sem outras indicações absolutas para diálise (complicações urêmicas, acidemia refratária, sobrecarga de líquidos refratária ou hipercalemia).

Controle de glicemia

Recomendação

69. Para adultos com sepse ou choque séptico, **recomendamos** iniciar a terapia com insulina com níveis de glicose ≥ 180 mg/dL.

Recomendação forte; qualidade da evidência moderada

Observação

Após o início de uma terapia com insulina, um intervalo alvo típico de glicemia é de 144 a 180 mg/dL.

Justificativa

A hiperglicemia (> 180 mg/dL), a hipoglicemia e o aumento da variabilidade glicêmica estão associados ao aumento da mortalidade em pacientes críticos (509–511). A American Diabetes Association, em suas recomendações mais recentes para o controle glicêmico de pacientes críticos, recomendou o início da terapia com insulina para hiperglicemia persistente > 180 mg/dL e, posteriormente, uma faixa alvo de glicose de 140–180 mg/dL (512).

Em um estudo de centro único, o controle da glicemia entre 80–110 mg/dL reduziu a mortalidade na UTI (513), no entanto, esse achado não foi reproduzido em ECRs multicêntricos subsequentes (514, 515). Meta-análises também mostraram uma maior incidência de hipoglicemia (glicose < 40 mg/dL) em pacientes críticos onde a glicemia foi direcionada para 80–110 mg/dL (516, 517). A recomendação anterior para iniciar insulina quando dois níveis consecutivos de glicemia forem > 180 mg/dL deriva do estudo NICE-SUGAR (518). Um resumo das evidências para esse gatilho de > 180 mg/dL é encontrado no Apêndice Suplementar nº 5. Nesta versão da diretriz, fizemos uma nova pergunta: em adultos com sepse de choque séptico, qual o nível de glicose que deve desencadear uma infusão de insulina (> 180 ou > 150 mg/dl)?

Identificamos uma meta-análise de rede recente de 35 ECRs (519). A análise comparou quatro alvos diferentes de glicemia (< 110 , 110–144, 144–180 e > 180 mg/dL). Não foi observada diferença significativa no risco de mortalidade hospitalar entre as quatro faixas de glicemia. Concentrações alvo de < 110 e 110–144 mg/dL foram associadas a um aumento de quatro a nove vezes no risco de hipoglicemia em comparação com 144–180 e > 180 mg/dL. Nenhuma diferença significativa no risco de hipoglicemia comparando um alvo de 144–180 e > 180 mg/dL foi demonstrada (OR 1,72; IC95% 0,79–3,7).

A qualidade geral da evidência foi classificada como moderada (Apêndice Suplementar nº 5). No geral, o balanço de efeitos favoreceu o início da terapia com insulina em um nível de glicose > 180 mg/dl. Isso foi impulsionado principalmente pelo aumento do risco de hipoglicemia

observado com alvos mais baixos. Não houve diferenças significativas entre os níveis de glicemia de iniciação de duas insulinas avaliadas. Depois de considerar os recursos necessários, custo, questões de equidade em saúde e aplicabilidade para economias de baixa e média renda, o painel fez uma recomendação forte para o início da terapia com insulina em um nível de glicose ≥ 180 mg/dL.

Mais pesquisas são indicadas para: (1) identificar quais tecnologias, incluindo gerenciamento eletrônico de glicose, monitoramento contínuo de glicose e sistemas de circuito fechado, podem alcançar com mais segurança um melhor controle glicêmico e menores taxas de hipoglicemia; e (2) determinar o controle glicêmico ideal para diferentes populações de pacientes, incluindo pacientes diabéticos e não diabéticos, pacientes clínicos e cirúrgicos.

Vitamina C

Recomendação

70. Para adultos com sepse ou choque séptico, **recomendamos** contra o uso de vitamina C intravenosa (IV).

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

Justificativa

A vitamina C é conhecida por ter propriedades anti-inflamatórias (520). Em 2017, um estudo de antes e depois de centro único demonstrou menor duração da terapia vasopressora e menor mortalidade após a administração de alta dose de vitamina C, hidrocortisona e tiamina a pacientes com sepse e choque séptico (521). A nossa revisão da literatura encontrou uma revisão sistemática e meta-análise (522) (contendo seis ECRs) e um ECR adicional (523).

Nossa análise atualizada (Apêndice Suplementar nº 5) incluiu sete ECRs (416 pacientes críticos). O uso de vitamina C não demonstrou redução de mortalidade em comparação com os cuidados habituais (RR 0,79; IC95% 0,57–1,1, qualidade baixa). Um estudo encontrou redução do uso de vasopressores em 168h (523). Dos pacientes vivos aos 7 dias, 22% (16/72) dos que receberam vitamina C permaneceram em terapia vasopressora em comparação com 10% (6/59) dos controles.

Após a data do término para nossa pesquisa na literatura, os resultados de dois ECRs adicionais de Vitamina C versus placebo foram publicados (524, 525). No estudo de Fujii et al. (524), 211 adultos com choque séptico foram randomizados para a combinação de vitamina C, hidrocortisona e tiamina versus hidrocortisona isolada. Os autores não relataram diferença para o desfecho primário de tempo vivo e livre de vasopressores até 168 h entre o grupo intervenção e controle (mediana 122,1 h [IQR 76,3–145,4 h] vs 124,6 h [IQR 82,1–147 h]; $p = 0,83$). A mortalidade em 90 dias foi de 28,6%

(30/105) no grupo vitamina C e 24,5% (25/102) no grupo controle (HR 1,18; IC95% 0,69-2,0). No estudo de Moskowitz et al. (525), 200 pacientes foram randomizados para uma combinação de vitamina C, hidrocortisona e tiamina versus placebo. Não foi observada diferença no resultado primário da mudança média do escore SOFA em 72 h após o início do tratamento. Aos 30 dias, 34,7% (35/101) dos pacientes randomizados para terapia combinada morreram vs. 29,3% (29/99) randomizados para placebo (HR 1,3; IC95% 0,8-2,2; p = 0,26). Quando esses dados são adicionados à nossa meta-análise, a estimativa pontual para mortalidade se torna RR 0,9 (IC95% 0,69–1,18; qualidade baixa).

O tamanho geral de qualquer efeito desejável foi julgado como pequeno com baixa qualidade de evidência (Apêndice Suplementar nº 5). Existem dados disponíveis limitados de quaisquer efeitos indesejáveis: observou-se que a estimativa pontual da HR para mortalidade em 90 dias no maior ECR (524) foi de 1,18 (IC95% 0,69–2,00), ou seja, favorecendo o grupo controle. O balanço de efeitos foi, portanto, julgado como não favorecendo nem a intervenção nem o comparador. A intervenção em si requer recursos limitados e é viável em economias de baixa e média renda.

O painel emitiu uma recomendação fraca contra o uso de vitamina C em pacientes com sepse e choque séptico. Os resultados dos ECRs em andamento podem influenciar a qualidade das evidências e futuras atualizações das diretrizes.

Terapia com bicarbonato

Recomendações
71. Para adultos com choque séptico e acidose láctica induzida por hipoperfusão, recomendamos contra o uso de terapia com bicarbonato de sódio para melhorar a hemodinâmica ou reduzir a necessidade de vasopressores. <i>Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa</i>
72. Para adultos com choque séptico, acidose metabólica grave (pH ≤ 7,2) e LRA (escore AKIN 2 ou 3), sugerimos o uso de terapia com bicarbonato de sódio. <i>Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa</i>

Justificativa

A orientação anterior foi baseada em dois ECRs cruzados cegos e pequenos que compararam solução salina equimolar versus bicarbonato de sódio em pacientes com acidose láctica e não revelaram qualquer diferença nas variáveis hemodinâmicas ou nos requisitos de vasopressores (526,527). Uma fraca recomendação foi feita contra o uso de terapia com bicarbonato para melhorar a hemodinâmica ou reduzir a necessidade de vasopressores em pacientes com acidose láctica induzida por hipoperfusão com pH ≥ 7,15.

Nossa busca na literatura identificou um novo ECR (528). Neste estudo multicêntrico, 400 pacientes com acidose metabólica grave (pH ≤ 7,20) foram alocados aleatoriamente para receber bicarbonato de sódio 4,2% IV com o objetivo de atingir um pH arterial de 7,3 ou controle (sem bicarbonato). Nenhuma diferença entre os grupos foi observada no desfecho primário de um composto de mortalidade em 28 dias e falência de órgãos no dia 7. No entanto, hipernatremia, hipocalcemia e alcalose metabólica foram observadas com mais frequência naqueles randomizados para bicarbonato. No subgrupo de pacientes com IRA definida como AKI Network (AKIN) estágio 2 ou 3 na randomização (182/389 - 47%), menor mortalidade foi observada com terapia com bicarbonato: controle 57/90 (63%), bicarbonato (42/ 92 - 46%), redução de risco absoluto (ARR) -17,7% (-33,0 a -2,3), p = 0,016. Houve um efeito diferencial significativo entre os pacientes com pontuação AKIN de 2 ou 3 em comparação com aqueles com pontuação de 0-1 (valor de p para heterogeneidade = 0,023).

A sepse estava presente em 61% (238/389) dos pacientes no momento da randomização. Nenhum efeito diferencial foi observado entre pacientes com ou sem sepse. Os resultados de pacientes com sepse e LRA não foram relatados.

No geral, a qualidade da evidência é baixa (Apêndice Suplementar nº 5). O resumo dos julgamentos apoiou uma recomendação fraca contra a intervenção. A recomendação de 2016 permanece essencialmente inalterada. No entanto, ao considerar o subconjunto de pacientes com choque séptico, acidose metabólica grave e LRA, o balanço de efeitos provavelmente favorece o bicarbonato IV. Foi feita uma recomendação fraca para o uso de bicarbonato IV nesta população.

Nutrição

Recomendação
73. Para pacientes adultos com sepse ou choque séptico que podem ser alimentados por via enteral, sugerimos o início precoce (dentro de 72h) da nutrição enteral. <i>Recomendação fraca; qualidade de evidência muito baixa</i>

Justificativa

A administração precoce de nutrição enteral em pacientes com sepse e choque séptico tem potenciais vantagens fisiológicas relacionadas à manutenção da integridade intestinal e prevenção da permeabilidade intestinal, redução da resposta inflamatória e modulação das respostas metabólicas que podem reduzir a resistência à insulina (529, 530). Nossa busca na literatura definiu nutrição enteral precoce como nutrição enteral iniciada dentro de 72h da

admissão na UTI. O comparador foi a nutrição enteral iniciada após 72h.

A pesquisa na literatura identificou um novo ECR (531). Este estudo multicêntrico conduzido em 44 UTIs francesas randomizou 2.410 pacientes em ventilação mecânica invasiva com choque para nutrição enteral precoce versus nutrição parenteral precoce. 1504 (62%) dos participantes tiveram sepse. Os resultados deste estudo foram incluídos em uma meta-análise com quatro estudos relevantes das diretrizes de 2016 (532–535). Nenhum efeito significativo favorecendo a nutrição enteral precoce foi observado para todos os desfechos avaliados. A qualidade da evidência foi avaliada como baixa ou muito baixa por risco de viés, inconsistência e imprecisão.

O balanço geral de efeitos não favoreceu a alimentação enteral precoce (dentro de 72h) em comparação com a alimentação enteral iniciada após esse período. Embora a evidência disponível seja de baixa qualidade, ela não sugere danos após a instituição da alimentação enteral precoce. Nenhuma das intervenções foi considerada mais benéfica ao considerar a utilização de recursos, custo-benefício e questões de equidade. A instituição da nutrição enteral precoce também foi considerada viável em economias de baixa e média renda.

Dada a plausível possibilidade de benefício quando considerados os dados fisiológicos disponíveis, e a ausência de qualquer dano aparente, foi feita uma fraca recomendação de iniciar a alimentação precocemente em pacientes com sepse e choque séptico. Mais pesquisas abordando essa questão, em pacientes com sepse e choque séptico, são necessárias.

RESULTADOS EM LONGO PRAZO E METAS DO CUIDADO

Os pacientes que sobrevivem a um período prolongado de cuidados na UTI para sepse geralmente enfrentam um longo e complicado caminho para a recuperação. Não haverá apenas desafios de reabilitação física a serem superados, mas também grande incerteza sobre a forma de organizar e coordenar os cuidados, tanto para promover a recuperação, evitar complicações e recorrências, quanto para garantir que os cuidados sejam compatíveis com os objetivos de cuidado do paciente e da família.

Há um amplo consenso de que o sistema de saúde atual provavelmente está aquém do que pode ser o cuidado ideal durante o período de recuperação para essa população de pacientes. No entanto, gerar uma base de evidências robusta sobre a qual fazer recomendações concretas sobre mudanças no paradigma do cuidado é difícil. Algumas das dificuldades dizem respeito a:

- nem todos os pacientes são iguais e entender quais pacientes devem receber determinadas intervenções é muito difícil;
- nem todos os sistemas de prestação de cuidados de saúde são iguais – mesmo dentro de um sistema, alguns pacientes podem receber cuidados melhores, enquanto outros não – dificultando a conceituação do cuidado padrão”;
- falta de compreensão sobre a dosagem e intensidade de muitas das intervenções propostas, quando e se elas devem ser combinadas em pacotes.

Embora essas questões de heterogeneidade do paciente, cuidados de controle variável e falta de compreensão sobre a configuração ideal das intervenções sejam multiformes, elas são primorosamente verdadeiras nesse cenário: embora duas UTIs possam ser diferentes, cada UTI dará alta aos pacientes em um ambiente amplo e variável de configurações. A variação no manejo de pacientes críticos na UTI e pós-UTI torna mais complexa a capacidade de entender e definir as melhores práticas.

Assim, juntando tudo isso, há algumas características conceituais abrangentes sobre as “melhores práticas” que o painel endossa, reconhecendo, no entanto, que a natureza, o momento e a combinação desses amplos aspectos do cuidado podem variar, e faltam fortes evidências inequívocas sobre o ‘como fazê-las’.

Metas do cuidado

Recomendações
74. Para adultos com sepse ou choque séptico, recomendamos discutir as metas de cuidado e prognóstico com os pacientes e familiares, ao invés de não ter essa discussão. <i>Declaração de Boas Práticas</i>
75. Para adultos com sepse ou choque séptico, sugerimos discutir as metas de cuidado precocemente (dentro de 72 h) ao invés de tardiamente . <i>Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa</i>
76. Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação para qualquer critério padronizado específico para iniciar a discussão de metas de cuidado.

Justificativa

Pacientes com sepse ou choque séptico apresentam alto risco de falência de múltiplos órgãos, sequelas funcionais de longo prazo e morte. Alguns pacientes podem aceitar todo e qualquer tratamento para sua condição, mas outros podem considerar limitações dependendo do prognóstico, invasividade das intervenções e qualidade de vida prevista (QoL). Uma discussão das metas do cuidado e do prognóstico é essencial para determinar quais tratamentos são aceitáveis e as intervenções indesejadas (536).

Não foram identificados estudos que compararam discussões de metas de cuidado e prognóstico versus nenhuma discussão em pacientes críticos ou sépticos. Embora o planejamento antecipado de cuidados em pacientes com doenças limitantes da vida possa reduzir o uso de tratamentos de manutenção da vida, também pode aumentar o uso de cuidados paliativos e domiciliares e melhorar a concordância entre o tratamento e os valores do paciente (537). A relevância do planejamento antecipado de cuidados para futuras necessidades de saúde para os objetivos das discussões de cuidados no momento de uma doença crítica não é clara. Apesar da falta de evidências, o painel reconheceu que a discussão do prognóstico e a exploração das metas do cuidado com os pacientes e/ou familiares é uma pré-condição necessária para determinar as preferências de tratamento do paciente e fornecer cuidados de acordo com os seus valores. Assim, o painel fez uma recomendação de melhores práticas para discutir as metas de cuidado e prognóstico com pacientes e familiares.

O momento das discussões das metas de cuidados e prognóstico na UTI foi abordado em um estudo em que 26% dos pacientes tiveram infecção ou sepse como diagnóstico primário (538). Uma intervenção de apoio familiar multicomponente incluiu uma reunião em 48h após a admissão na UTI que incluiu a discussão de metas de cuidado e prognóstico. A intervenção de apoio não afetou os resultados psicológicos da família, mas melhorou a qualidade percebida da comunicação e a percepção do cuidado centrado no paciente e na família. Observou-se redução no tempo de permanência na UTI, mas não se sabe se a redução se deve ao aumento da mortalidade. Com base neste estudo, sugere-se a discussão precoce (dentro de 72h da admissão na UTI) das metas do cuidado.

Identificamos vários estudos explorando o uso de critérios específicos para desencadear uma discussão de metas de cuidado em pacientes críticos, embora nenhum relate a proporção de pacientes com sepse ou choque séptico. O tratamento baseado em conflitos sobre valores foi usado para desencadear a consulta de ética no grupo de intervenção em três estudos randomizados em UTI (539–541). Reduções nos dias de UTI e ventilação em pacientes de intervenção que morreram antes da alta hospitalar foram encontradas em dois estudos (539, 540), e o terceiro estudo

encontrou internação em UTI e hospitalar mais curtas no grupo de consulta de ética (541). A consulta de ética não afetou a mortalidade geral em nenhum estudo. A duração da ventilação mecânica e a duração da permanência na UTI foram usadas para desencadear intervenções específicas em dois estudos randomizados (542, 543). O estudo de Carson et al randomizou pacientes após 7 dias de ventilação mecânica para um grupo que recebeu um folheto informativo e duas reuniões familiares com especialistas em cuidados paliativos para abordar os objetivos do cuidado, ou um grupo que recebeu um folheto informativo e reuniões lideradas pela equipe da UTI (543). As reuniões de cuidados paliativos não mostraram benefício na diminuição da ansiedade e depressão em tomadores de decisão substitutos no grupo de intervenção, mas aumentaram os sintomas do transtorno de estresse pós-traumático (TEPT). Nenhum benefício foi demonstrado na satisfação da família, dias de UTI ou dias de hospital. Andereck et al. randomizou pacientes após 5 dias ou mais em uma UTI médico-cirúrgica para consulta ética proativa versus cuidados habituais (542). A consulta de ética não resultou em redução da permanência na UTI, internação hospitalar ou tratamentos de manutenção da vida em pacientes que não sobreviveram para a alta. Nenhum estudo demonstrou um efeito das intervenções sobre a mortalidade. Um estudo (544) investigou o uso de um sistema automatizado de alerta precoce em pacientes internados em unidades médicas (27% com infecção). O sistema de alerta precoce não impactou a mortalidade hospitalar ou o tempo de permanência hospitalar, mas reduziu as transferências de UTI e o tempo de permanência na UTI e aumentou a documentação de diretivas antecipadas e *status* de ressuscitação em comparação com o grupo de cuidados usuais.

Dada a variedade de gatilhos usados nesses estudos e a falta de superioridade de um único gatilho, nenhuma recomendação pode ser feita para critérios específicos para iniciar uma discussão de metas de cuidados. O momento e os gatilhos para tais discussões devem levar em consideração a condição atual do paciente, saúde pré-mórbida e QoL, prognóstico, resposta ao tratamento, intervenções em consideração, QoL antecipada após o tratamento, disponibilidade de recursos e prontidão e capacidade do paciente ou família para participar da discussão.

Os representantes do público leigo no painel julgaram importante avaliar a compreensão do paciente e da família sobre as informações fornecidas nos objetivos da discussão do cuidado e que um membro da equipe de atendimento para verificar se mais explicações são necessárias. A contribuição adicional incluiu a recomendação de que uma discussão sobre os objetivos do cuidado deve levar em consideração as condições médicas crônicas além da sepse.

Cuidado paliativo

Recomendações

77. Para adultos com sepse ou choque séptico, **recomendamos** integrar princípios de cuidados paliativos (que podem incluir consultas a especialistas em cuidados paliativos com base no julgamento do médico) no plano de tratamento, quando apropriado, para abordar os sintomas e sofrimento do paciente e da família.

Declaração de Boas Práticas

78. Para adultos com sepse ou choque séptico, **sugerimos contra** a consulta formal a especialistas de cuidados paliativos de rotina para todos os pacientes ao invés de uma consulta de cuidados paliativos com base no julgamento do médico.

Recomendação fraca, qualidade de evidência baixa

Justificativa

Embora o objetivo de tratar a maioria dos pacientes com sepse ou choque séptico seja melhorar a sobrevida, alguns pacientes apresentam comorbidades significativas que podem limitar a vida ou prejudicar significativamente a QoL. Os cuidados paliativos (de suporte) podem ser particularmente úteis em pacientes com sepse que não estão respondendo ao tratamento ou para quem a sepse é uma manifestação terminal de sua doença crônica subjacente. Estudos avaliaram intervenções de cuidados paliativos na UTI, mas não especificamente em pacientes com sepse (543, 545–548). No entanto, a evidência indireta desses estudos foi julgada provável de se aplicar a pacientes com sepse.

Os critérios de inclusão de pacientes e as intervenções nesses estudos demonstram uma heterogeneidade significativa. Os critérios de inclusão para pacientes de UTI consistiram em ventilação mecânica por 7 dias (543), alto risco em uma triagem de cuidados paliativos (548), determinação do médico de que o cuidado não deveria ser escalonado ou o cuidado deveria ser retirado (545), crença do médico de que o paciente morreria em poucos dias (547), ou óbito na UTI ou dentro de 30h após a transferência para fora da UTI (546). As intervenções incluíram consulta formal de cuidados paliativos (543, 545, 548), um projeto complexo de melhoria da qualidade para melhorar os cuidados no final da vida (546) e uma conferência planejada sobre o final da vida conduzida por intensivistas de acordo com diretrizes específicas, juntamente com um brochura de luto (547).

Várias medidas de resultados são relatadas, mas nenhum dos estudos avaliou resultados críticos centrados no paciente, como QoL, recuperação física ou cognitiva, resultados psicológicos ou sintomas. Apenas um estudo com uma intervenção estruturada de cuidados paliativos (547) demonstrou um efeito benéfico de menor prevalência de

sintomas de ansiedade e depressão e sintomas de TEPT em familiares 90 dias após a morte do paciente. Em contraste, Carson et al encontraram um aumento nos sintomas de TEPT em tomadores de decisão substitutos da família com consulta de cuidados paliativos (543). As intervenções de cuidados paliativos não tiveram impacto significativo na satisfação da família com os cuidados, tempo de permanência na UTI (543, 545-548), tempo de internação hospitalar (543, 545, 548) ou mortalidade (543, 545, 548).

A evidência geral para intervenções formais de cuidados paliativos de rotina em pacientes de UTI é de baixa qualidade e fornece evidências mistas de benefício. Assim, o painel sugere contra a consulta formal de cuidados paliativos de rotina para todos os pacientes com sepse ou choque séptico, ao invés de usar o julgamento clínico para determinar quais pacientes e famílias podem se beneficiar de uma consulta de cuidados paliativos.

Apesar da falta de evidências para a consulta formal de cuidados paliativos, o painel e os representantes do público leigo julgaram que os princípios dos cuidados paliativos, instituídos por especialistas em cuidados paliativos, intensivistas ou outros clínicos, são essenciais para abordar os sintomas e o sofrimento dos pacientes e suas famílias. Portanto, o painel fez uma declaração de melhores práticas recomendando a incorporação de princípios de cuidados paliativos no cuidado de pacientes com sepse e choque séptico.

Grupos de apoio de pares

Recomendação

79. Para adultos sobreviventes de sepse ou choque séptico e suas famílias, **sugerimos** o encaminhamento para grupos de apoio de pares ao invés de não ser feito o encaminhamento.
Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa

Justificativa

Grupos de apoio de pares têm sido usados para melhorar a recuperação da doença quando os sobreviventes têm incapacidade de longa duração, mas só recentemente foram usados em cuidados intensivos e sepse (549–551). Com o aumento do reconhecimento da síndrome pós-cuidados intensivos (PICS) em sobreviventes de doenças críticas e suas famílias, o apoio dos pares representa uma abordagem centrada no paciente para melhorar os resultados em longo prazo (552, 553). Os representantes do público leigo no painel sugeriram que o encaminhamento a uma pessoa de apoio individual durante a hospitalização da sepse pode fornecer um meio de apoio e esperança de recuperação, enquanto o encaminhamento de sobreviventes de sepse e suas famílias a um grupo de apoio de pares pode ajudá-los a recuperar a saúde funcional e emocional.

Os modelos de suporte de pares são numerosos e incluem suporte de pares em pessoa ou virtual baseado na comunidade; ambulatórios de acompanhamento em UTI (com ou sem apoio psicológico); apoio de pares dentro da UTI; e mentores de pares individuais (551). Não identificamos estudos suficientes para permitir a metanálise. Quatro estudos observacionais examinaram o impacto de grupos de apoio de pares em pacientes de UTI, embora não fossem específicos para pacientes com sepse. Esses estudos avaliaram o impacto do apoio de pares em sobreviventes de UTI de uma UTI cirúrgica (554), duas UTIs gerais (555-557) e duas UTIs cardíacas (555, 558). Os modelos de grupo variaram, com facilitação presencial (554, 557), baseado em grupo integrado com reabilitação (555, 556) ou um "amigo" com um antigo programa de paciente para paciente (558). Em vários estudos qualitativos, os sobreviventes da UTI descreveram o apoio dos pares como uma ajuda útil para a recuperação (559-563). Três estudos qualitativos identificaram dois temas comuns de apoio de pares, (1) benefício de saber que outros compartilharam experiências semelhantes e (2) benefício de enfrentamento compartilhado com outros (564).

A qualidade geral da evidência foi considerada muito baixa para o impacto dos grupos de apoio de pares nos resultados. Nenhum estudo descreveu os custos associados a grupos de apoio, que variam de acordo com o modelo e a disponibilidade de recursos. Pesquisa avaliando grupos de apoio é necessária, com pelo menos dois ECRs planejados (564-566).

Apesar da certeza muito baixa das evidências, o painel fez uma recomendação fraca em favor de encaminhar pacientes e familiares para apoio de pares, o que aumentará a equidade de acesso a esses serviços. Como os indivíduos que recebem encaminhamento para apoio de pares têm a opção de participar ou não (com base na preferência pessoal, tempo, localização, status funcional e recursos necessários), uma recomendação fraca oferece uma oportunidade de acesso a suporte para sobreviventes de sepse que, de outra forma, podem não saber para onde recorrer (552).

Transições de cuidado

Recomendações

80. Para adultos com sepse ou choque séptico, **sugerimos** o uso de um processo de transferência de informações criticamente importantes nas transições de cuidados, ao invés de não utilizar este processo de transferência.
Recomendação fraca, evidência de qualidade muito baixa

81. Não há **evidência suficiente para fazer uma recomendação** para o uso de qualquer ferramenta de transferência estruturada específica ao invés dos processos usuais de transferência.

Justificativa

As transições de cuidados são propensas a erros de comunicação, que foram identificados como uma barreira à detecção e manejo precoces da sepse (567). Melhorar a transferência nas transições de cuidados representa uma oportunidade para melhorar os resultados dos pacientes em todo o espectro de cuidados de sepse, desde a hospitalização até o retorno à comunidade.

Não identificamos nenhum estudo avaliando especificamente pacientes com sepse. Intervenções estruturadas de transferência para pacientes críticos foram avaliadas em muitas transições de atendimento ao paciente (PA/UTI, BC/UTI, UTI/enfermaria e hospital/domicílio). A maioria são estudos observacionais pré-pós e relatam medidas do processo, como integridade e precisão da comunicação, ao invés de resultados clínicos. Não havia dados suficientes para permitir a meta-análise.

Um único RCT usando um design de cunha escalonada em 8 UTIs avaliou o impacto de um processo de transferência padronizado, não encontrando nenhum efeito sobre a duração da ventilação mecânica, tempo de permanência na UTI ou duração da transferência (568). Estudos observacionais do processo de transferência estruturado demonstraram efeitos mistos, com alguns achados de reduções em eventos clínicos inesperados (569), ou readmissão na UTI (570, 571) e outros sem impacto na duração da internação (572), mortalidade (572, 573) ou readmissão hospitalar (572, 573).

A qualidade geral da evidência foi considerada muito baixa. Embora não esteja claro se as transferências estruturadas afetam resultados importantes dos pacientes, muitas intervenções e testes de sepse dependem do tempo e as falhas de comunicação podem aumentar as chances de erros médicos críticos. Processos de transferência estruturados parecem resultar em uma transferência de informações mais completa e precisa, sem quaisquer efeitos indesejáveis. Portanto, apesar da baixa certeza das evidências, o painel fez uma recomendação fraca em favor de processos estruturados de transferência nas transições de cuidados. Das ferramentas estruturadas de transferência estudadas, nenhuma se aplica especificamente à sepse. Dada a grande variedade de modelos de pessoal hospitalar, registros médicos e processos de alta, juntamente com a falta de evidências para recomendar qualquer ferramenta em detrimento de outra, o painel optou por não fazer nenhuma recomendação para uma ferramenta de transferência estruturada específica.

Triagem para apoio econômico ou social

Recomendação

82. Para adultos com sepse ou choque séptico e suas famílias, **recomendamos** a triagem para apoio econômico e social (incluindo apoio habitacional, nutricional, financeiro e espiritual) e que se façam encaminhamentos, quando disponíveis, para atender a essas necessidades.

Declaração de Boas Práticas

Justificativa

Necessidades sociais não médicas e fatores potencialmente modificáveis, como apoio econômico e social, influenciam amplamente os resultados de saúde. Embora a sobrevivência da sepse esteja melhorando, a saúde em longo prazo exige que os sobreviventes tenham recursos para se recuperar e prosperar. Notavelmente, os pacientes criticamente doentes têm um declínio no *status* socioeconômico (SSE) após a doença (575). Muitos estudos observacionais descrevem a relação entre vários suportes socioeconômicos e resultados de pacientes que sugerem que baixo SSE, abuso de substâncias e mau estado nutricional levam a resultados ruins, e que a própria doença crítica resulta em menor SSE pós-doença. Além disso, viver em bairros com SSE baixo está associado a um risco aumentado de sepse (575), bacteremia adquirida na comunidade (575) e morte por bacteremia (576) e piores resultados (577). As disparidades raciais na sepse (578) são pelo menos parcialmente explicadas pela vida em bairros carentes de assistência médica (579).

A triagem de apoio econômico e social pode ajudar a reduzir essas desigualdades. Embora a triagem socioeconômica seja considerada parte da prática clínica padrão, nem todas as equipes clínicas em muitos ambientes podem fazê-lo. Isso pode ser particularmente verdadeiro no ambiente de cuidados intensivos, onde os pacientes muitas vezes são incapazes de se comunicar e os determinantes sociais da saúde podem não ser abordados durante o manejo da doença aguda.

Nenhum estudo foi identificado comparando a triagem versus nenhuma triagem para apoio econômico e social. Além disso, é improvável que muitos estudos de pesquisa sejam realizados, uma vez que as necessidades e apoios sociais disponíveis localmente variam. Nos LMIC, onde os recursos são limitados, as necessidades podem ser vastas. Apesar dessas variações, a triagem social e econômica pode identificar desafios que os sobreviventes de sepse estão enfrentando, permitindo que os médicos identifiquem recursos e encaminhamentos potenciais, que podem ajudar a melhorar os resultados de saúde em longo prazo.

Educação em sepse para pacientes e familiares

Recomendação

83. Para adultos com sepse ou choque séptico e suas famílias, **sugerimos** oferecer educação escrita e verbal sobre sepse (diagnóstico, tratamento e a síndrome pós-UTI/ pós-sepse) antes da alta hospitalar e nos setores de acompanhamento.

Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa

Justificativa

Quase 40% dos sobreviventes de sepse são reinternados dentro de 3 meses, muitas vezes por condições evitáveis (580), contribuindo para o aumento dos custos de saúde (581). Dado o risco de morbidade pós-sepse, a educação sobre sepse pode ter um papel no comportamento de busca de cuidados de saúde oportuno em sobreviventes de sepse que apresentam complicações. Em uma pesquisa internacional de sobreviventes de sepse de 41 países, 45% e 63% relataram insatisfação com a educação sobre sepse na fase aguda e pós-aguda, respectivamente (582). Identificamos seis ECRs que avaliaram intervenções educacionais para pacientes críticos e suas famílias (583-588). Apenas um estudou especificamente pacientes com sepse (588), avaliando uma intervenção complexa, que inclui educação juntamente com acompanhamento na atenção primária e monitoramento pós-alta. Vários métodos de educação foram empregados, incluindo abordagem por enfermeiras treinadas (586, 588), educação de enfermagem multimídia (585), folhetos informativos desenvolvidos por enfermeiras (584), um folheto de informação familiar (583) e vídeos informativos com acompanhamento e conteúdo baseado na web (587).

Esses estudos forneceram dados limitados para revisão. A educação na UTI não pareceu impactar a ansiedade e a depressão dos pacientes (584, 586, 588), mas melhorou a satisfação das famílias com os cuidados (583). O painel julgou que a educação provavelmente teria aceitabilidade variável, pois um estudo qualitativo mostrou que os pacientes que sobreviveram à sepse tinham diversos pontos de vista, desde apreciar a educação sobre a sepse a não ser capaz de lembrar a sessão de educação, até mesmo não gostar dela como um lembrete da gravidade de sua condição (587). Com base nesses dados e no parecer do painel público, sugerimos que sejam oferecidas várias oportunidades de educação antes da alta hospitalar e no cenário de acompanhamento, levando em consideração a prontidão dos pacientes e/ou das famílias para processar informações. A educação em sepse é considerada uma intervenção de baixo custo e viável, mesmo em ambientes

de poucos recursos, pois existem vários recursos de educação sobre sepse online e publicados (589). Estudos futuros são necessários para entender melhor os efeitos, o custo-benefício e a abordagem ideal para educar os pacientes e familiares após a sepse.

Tomada de decisão compartilhada

Recomendação

84. Para adultos com sepse ou choque séptico e suas famílias, **recomendamos** que a equipe clínica forneça a oportunidade de participar da tomada de decisão compartilhada no planejamento pós-UTI e alta hospitalar para garantir que os planos de alta sejam aceitáveis e viáveis.

Declaração de Boas Práticas

Justificativa

A tomada de decisão compartilhada (TDC) é um processo no qual os profissionais de saúde, pacientes e seus cuidadores colaboram na tomada de decisões sobre as opções de cuidados de um paciente (590). Essa abordagem centrada no paciente pode ser usada menos rotineiramente no planejamento pós-UTI e alta hospitalar do que em outros aspectos do atendimento ao paciente agudo. Não foram identificados estudos que compararam a TDC com outros tipos de UTI ou planejamento de alta hospitalar. Apesar da falta de evidências, a TDC no planejamento de alta como em outras decisões de cuidado tem maior probabilidade de resultar em decisões consistentes com os valores e preferências do paciente e da família. O envolvimento do paciente e da família no planejamento da alta também pode aumentar a satisfação da família. Um pequeno estudo de familiares de UTI descobriu que as taxas de ansiedade e depressão eram menores naqueles que preferiam um papel ativo ou responsabilidade compartilhada na tomada de decisões em comparação com aqueles que preferiam um papel passivo (591). Uma conferência de cuidados familiares com a equipe de enfermagem no momento da alta da UTI resultou em escores de ansiedade mais baixos para os membros da família em comparação com um grupo de controle, embora não esteja claro se as famílias participaram da TDC (592). Os cuidadores familiares de doentes críticos que tiveram alta para casa sentiam-se sobrecarregados e despreparados e tinham dificuldade em gerir as expectativas (593). A comunicação através da TDC no momento da alta da UTI ou do hospital pode melhorar o suporte para os cuidadores familiares, pois a comunicação foi considerada importante para a tomada de decisões para substitutos familiares de pacientes críticos crônicos (594). Estudos de ferramentas empregadas para promover TDC em pacientes com outras doenças graves mostram um melhor conhecimento e conscientização do paciente sobre as opções de tratamento (595). Devido aos potenciais benefícios da TDC e a ênfase atual no cuidado centrado no paciente, a

oportunidade para pacientes e/ou familiares de participar da TDC para planejamento de alta da UTI e hospitalar é recomendada como uma declaração de melhor prática.

Planejamento de alta

Recomendações

85. Para adultos com sepse e choque séptico e suas famílias, **sugerimos** o uso de um programa de transição de cuidados intensivos, ao invés dos cuidados habituais, na transferência para a enfermaria.

Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa

86. Para adultos com sepse e choque séptico, **recomendamos** reconciliar os medicamentos tanto na UTI quanto na alta hospitalar.

Declaração de Boas Práticas

87. Para adultos sobreviventes de sepse e choque séptico e suas famílias, **recomendamos** incluir informações sobre a permanência na UTI, sepse e diagnósticos relacionados, tratamentos e deficiências comuns após a sepse no resumo escrito e verbal da alta hospitalar.

Declaração de Boas Práticas

Justificativa

A transferência da UTI para a enfermaria geral e a alta hospitalar são períodos vulneráveis para os pacientes, com alta frequência de erros de medicação e perda de informações (596–602). Pacientes com sepse, com internações mais longas do que a média e maior carga de comorbidade, podem estar em risco particular de resultados ruins com as transições. Vários estudos, principalmente de desenho antes e depois, examinaram o impacto dos programas de transição para cuidados intensivos na redução da readmissão na UTI ou morte entre pacientes transferidos da UTI para a enfermaria (597, 601, 603–611). Esses programas têm usado modelos variados, mas geralmente envolvem médicos de UTI (por exemplo, enfermeiro, fisioterapeuta respiratório e/ou médico) seguindo pacientes diariamente nas enfermarias após a transferência para fora da UTI por alguns dias ou até a estabilidade clínica. A meta-análise desses estudos sugere que os programas de transição de cuidados intensivos reduzem o risco de mortalidade intra-hospitalar e potencialmente reduzem o risco de readmissão na UTI. Os efeitos na carga de trabalho e no fluxo de trabalho da UTI não foram sistematicamente examinados. Os membros do painel público apoiaram tais programas, pois podem proporcionar segurança e sensação de proteção aos pacientes após saírem da UTI.

A reconciliação medicamentosa é amplamente reconhecida como importante durante as transições dos pacientes. A hospitalização e a admissão na UTI são períodos de alto risco para erro de medicação não intencional – tanto a continuação de medicamentos para indicações temporárias quanto descontinuações não intencionais de medicamentos crônicos (596,599,600,602). A reconciliação medicamentosa tem sido associada a menos erros de medicação (598,612) e pode ajudar a reduzir a readmissão hospitalar (613,614). Dada a frequência de trocas de medicamentos durante a permanência na UTI, recomendamos reconciliar as medicações tanto na UTI quanto na alta hospitalar. A reconciliação medicamentosa em torno da hospitalização por sepse envolve obter a lista correta de medicamentos e ajustar a dosagem da medicação regularmente em resposta a mudanças fisiológicas dinâmicas durante e após a doença crítica (580).

As principais informações da hospitalização geralmente estão ausentes na documentação de alta hospitalar (615–618). Informações sobre síndrome pós-cuidados intensivos (PICS), ventilação mecânica, diálise e deficiências comuns após sepse, podem ser fornecidas a apenas um em cada três sobreviventes de UTI (550,618). Recomendamos fornecer informações sobre a permanência na UTI, diagnóstico de sepse, principais tratamentos (por exemplo, ventilação mecânica, diálise) e síndrome pós-UTI/pós-sepse. Os membros do painel público enfatizaram a importância de fornecer informações na forma verbal e escrita e avaliar se as informações foram compreendidas. Há um número crescente de recursos online e folhetos informativos sobre “cuidados pós-intensivos” e “síndrome pós-sepse” (580), mas são necessárias mais pesquisas para determinar as abordagens ideais para fornecer orientação antecipada aos pacientes e famílias após doença crítica (582,619).

Recomendações

88. Para adultos com sepse ou choque séptico que desenvolveram novas deficiências, **recomendamos** que os planos de alta hospitalar incluam acompanhamento com médicos capazes de apoiar e manejar sequelas novas e de longo prazo.

Declaração de Boas Práticas

89. **Não há evidência suficiente para fazer uma recomendação** sobre o acompanhamento pós-alta hospitalar precoce em comparação com o acompanhamento pós-alta hospitalar de rotina.

Justificativa

Muitos sobreviventes de sepse experimentam sequelas de curto e/ou longo prazo, como deficiência cognitiva e/ou física, com recuperação prolongada que persiste por meses a anos (620). Os participantes do painel público avaliaram a recuperação cognitiva e física, sintomas psicológicos em sobreviventes e suas famílias, QoL e readmissão ao hospital e/ou UTI como desfechos criticamente importantes. Esses resultados foram consistentes com uma análise qualitativa de 2019 de domínios de qualidade de vida relacionados à saúde identificados por sobreviventes de sepse (621). O acompanhamento com um profissional após a alta hospitalar é uma etapa no processo de recuperação.

Os sobreviventes de sepse estão em risco de readmissão hospitalar, o que tem sido associado ao aumento da mortalidade ou alta para cuidados paliativos (622, 623). A readmissão hospitalar dentro de 90 dias após a alta ocorre em aproximadamente 40% dos sobreviventes de sepse e está associada a altos custos (624). Além disso, os sobreviventes de sepse estão em maior risco de infecção recorrente, LRA e novos eventos cardiovasculares em comparação com pacientes hospitalizados por outros diagnósticos (580). Estudos observacionais em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva associaram o seguimento precoce (dentro de 7–14 dias) após a alta com redução de readmissões hospitalares (625). Entre os idosos, o acompanhamento pós-alta precoce (dentro de 7 dias) com um médico da atenção primária foi associado a um menor risco de reinternação em 30 dias (626, 627).

Três estudos, um RCT (628) e dois estudos observacionais (629, 630) avaliaram o acompanhamento pós-hospitalar precoce em pacientes com doença crítica. Nenhum dos três estudos avaliou especificamente uma população com sepse ou relatou a proporção de pacientes com sepse. As intervenções e medidas de qualidade de vida variaram entre os três estudos, cada um com limitações graves. Em uma análise de idosos com sepse grave, um estudo descobriu que a combinação de cuidados de saúde domiciliares precoces e uma visita a um médico estava associada a um risco reduzido de readmissão (631). Não houve estudos suficientes para permitir a meta-análise e a evidência limitada é de muito baixa qualidade.

Apesar dessas limitações, o painel recomenda acompanhamento com um profissional após a alta hospitalar para gerenciar novos comprometimentos associados à sepse. Devido à baixa qualidade e à falta de evidências específicas para sepse, não podemos fazer uma recomendação para acompanhamento precoce (7-14 dias) do profissional ao invés de acompanhamento de rotina após a alta hospitalar. Recursos

oportunos e coordenados e acompanhamento do provedor podem levar a uma melhor qualidade de vida para sobreviventes de sepse, no entanto, são necessárias mais pesquisas sobre o impacto do acompanhamento pós-alta.

Terapia cognitiva

Recomendação

90. Não há **evidência suficiente para fazer uma recomendação** sobre terapia cognitiva precoce para adultos sobreviventes de sepse ou choque séptico.

Justificativa

A sepse está associada a alterações cognitivas adquiridas e incapacidade funcional entre os sobreviventes (620). Prejuízos de longo prazo na memória, atenção, fluência verbal, tomada de decisão e funcionamento executivo podem estar ligados a uma variedade de mecanismos, como distúrbios metabólicos, isquemia cerebral, inflamação intensa, ruptura da barreira hematoencefálica, estresse oxidativo, ativação microglial grave grave, particularmente dentro do sistema límbico (632). Um estudo de viabilidade, piloto, randomizado em sobreviventes de UTI médica/cirúrgica geral, comparando os cuidados usuais com uma intervenção de reabilitação cognitiva, física e funcional em casa após a alta, mostrou melhora do funcionamento executivo em 3 meses (633). Alguns pequenos estudos de centro único testaram terapias cognitivas precoces específicas para melhorar a recuperação funcional cognitiva e geral após uma doença crítica (634,635).

Um estudo piloto de centro único teve como objetivo avaliar a eficácia e segurança do uso de uma intervenção precoce multifacetada (terapia cognitiva na UTI) em pacientes com insuficiência respiratória e/ou choque (634). Os pacientes da UTI foram randomizados para receber terapia cognitiva e fisioterapia combinada ou fisioterapia isolada. Os resultados demonstraram que a intervenção foi viável e segura, mas o estudo foi insuficiente e, portanto, inconclusivo em relação aos seus efeitos clínicos na função cognitiva e nos resultados de qualidade de vida relacionados à saúde em 3 meses de acompanhamento. Além disso, um estudo de coorte prospectivo testando uma série de sessões de treinamento cognitivo começando na UTI e continuando por até 2 meses, encontrou relevância clínica geral mínima como Diferença Clinicamente Importante Mínima (DMI) da Avaliação Cognitiva de Montreal (MOCA) pequena, com alguns resultados significativos em pacientes mais jovens, mas não na população de meia-idade ou mais velha (635, 636).

Em vista dessas constatações, o painel julgou que não havia evidência suficiente para fazer uma recomendação. Em centros onde a terapia cognitiva é usada, ela pode ser razoavelmente mantida, pois é provavelmente aceitável e viável, mas não há evidência suficiente para mudar a prática em centros sem tal terapia. Mais estudos maiores em pacientes com sepse são necessários para determinar o impacto da terapia cognitiva precoce, bem como os custos e o tipo de intervenção.

Acompanhamento pós-alta

Recomendações

91. Para adultos sobreviventes de sepse ou choque séptico, **recomendamos** avaliação e acompanhamento de problemas físicos, cognitivos e emocionais após a alta hospitalar.

Declaração de Boas Práticas

92. Para adultos sobreviventes de sepse ou choque séptico, **sugerimos** encaminhamento para um programa de acompanhamento de doença pós-crítica, se disponível.

Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa

93. Para adultos sobreviventes de sepse ou choque séptico que receberam ventilação mecânica por > 48h ou permaneceram em UTI > 72h, **sugerimos** encaminhamento para um programa de reabilitação pós-hospitalar

Recomendação fraca, qualidade de evidência muito baixa

Justificativa

Dada a prevalência de problemas físicos, cognitivos e emocionais novos ou agravados experimentados por sobreviventes de sepse (580, 620), recomendamos a avaliação e acompanhamento desses problemas após a alta hospitalar. Não há dados suficientes para sugerir qualquer ferramenta específica para avaliar esses problemas, e a abordagem ideal varia de acordo com o paciente e o ambiente. No mínimo, os médicos devem perguntar aos pacientes e familiares sobre novos problemas nesses domínios.

Programas de doenças pós-críticas foram desenvolvidos como um meio de triagem e abordagem dos problemas multifacetados enfrentados pelos sobreviventes da UTI. Esses programas variam em sua estrutura e não estão consistentemente disponíveis em todo o mundo (637). Poucos estudos randomizados avaliaram clínicas de doenças pós-críticas (588, 628, 638, 639) e - consistente com uma recente revisão Cochrane (640) - nossa meta-análise não encontrou diferenças em relação aos cuidados usuais em termos de mortalidade, qualidade de vida, função física ou cognição, com possíveis pequenas melhorias nos sintomas psicológicos (ansiedade, depressão, TEPT). Mais estudos de programas de acompanhamento pós-sepse estão em andamento (641, 42).

Sugerimos oferecer encaminhamento para clínicas de doenças pós-críticas, quando disponíveis. Embora os dados de eficácia sejam ambíguos, esses programas são consistentemente apreciados pelos pacientes e oferecem um ambiente para aprender sobre os desafios que os sobreviventes da sepse enfrentam, bem como para iniciar e testar intervenções para melhorar a recuperação (637,643). As lições aprendidas em clínicas de cuidados pós-críticos podem ser adaptadas a outras intervenções mais escaláveis, como a telessaúde.

Vários estudos randomizados avaliaram programas de reabilitação física para sobreviventes de doenças críticas (581, 606, 644–651). Esses estudos focaram em pacientes críticos, geralmente definidos por dias em UTI ou dias com ventilação mecânica e iniciam na enfermaria ou em ambiente pós-hospitalar. A metanálise sugere possíveis pequenas melhorias na QoL e nos sintomas depressivos, mas nenhuma diferença na mortalidade, função física ou ansiedade. No entanto, com base em seu forte raciocínio e benefício em populações relacionadas (580) (por exemplo, pacientes idosos com comprometimento cognitivo, pacientes após acidente vascular cerebral ou lesão cerebral traumática), sugerimos o encaminhamento para programas de reabilitação em sobreviventes de sepse. Esta sugestão é consistente com a orientação de vários painéis de especialistas (646, 652, 653). Pesquisas futuras são necessárias para determinar uma abordagem ideal para a reabilitação funcional (tempo, dosagem, intensidade, duração) e seleção de pacientes (643).

RECONHECIMENTOS

É com grande satisfação que agradecemos aos membros do painel público que compartilharam seus insights e experiências como pacientes/familiares e forneceram conselhos que foram inestimáveis para informar a diretriz atualizada. Especificamente, agradecemos a Dana Mirman, sobrevivente da sepse e membro do Conselho de Administração da Sepsis Alliance, Idelette Nutma e Marie Mach, e três membros adicionais do painel público.

EDIÇÃO BRASILEIRA

Este texto foi traduzido para a língua portuguesa, sob licença da Society of Critical Care Medicine (SCCM) e da European Society of Intensive Care Medicine (ESICM), pela Sociedade Mineira de Terapia Intensiva (SOMITI), com a colaboração da Associação de Medicina Intensiva Brasileira (AMIB) e do Instituto Latinoamericano de Sepse (ILAS). Tradutores: Leandro Braz de Carvalho, Hugo Corrêa de Andrade Urbano, Christiano Altamiro Coli, Flávia R. Machado, Suzana Lobo, Luciano Azevedo e Marcelo Maia

ENDOSSOS

GOVERNANÇA DA CAMPANHA DE SOBREVIVÊNCIA À SEPSE

Co-presidentes do Comitê de Diretrizes do SSC: Andrew Rhodes, Laura Evans.

Co-vice-presidentes do Comitê de Diretrizes do SSC: Hallie Prescott, Marlies Ostermann.

Grupo de Supervisão do Comitê de Diretrizes do SSC: Andrew Rhodes, Laura Evans, Waleed Alhazzani.

Chefes de Grupo do Comitê de Diretrizes do SSC: Craig French, Flavia Machado, Mitchell Levy, Lauralyn McIntyre, Christa Schorr, Steven Simpson, Joost Wiersinga.

Conflitos de Interesse do SSC Co-presidentes: Massimo Antonelli, Craig Coopersmith.

Grupo de Metodologia GUIDE: Waleed Alhazzani (presidente), Emilie Belley-Cote, Faye Alshamsi, John Centofanti, Mark Nunnally, Morten Hylander-Moller, Simon Oczkowski.

Este manuscrito foi endossado pelas seguintes sociedades:

- Society of Critical Care Medicine
- European Society of Intensive Care Medicine
- American Association of Critical Care Nurses
- American College of Chest Physicians
- American College of Emergency Physicians
- American Thoracic Society
- African Sepsis Alliance
- Asia and Pacific Sepsis Alliance
- Association De Medicina Intensiva Brasileira
- Australian and New Zealand Intensive Care Society
- Canadian Critical Care Society
- Chinese Society of Critical Care Medicine
- European Respiratory Society
- European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases
- Indian Society of Critical Care Medicine
- Infectious Diseases Society of North America
- Japanese Society of Intensive Care Medicine
- Latin American Sepsis Institute
- Society for Academic Emergency Medicine
- Scandinavian Critical Care Trials Group
- Surgical Infection Society
- World Federation of Critical Care Nurses
- World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine

CONTEÚDO DIGITAL SUPLEMENTAR

O conteúdo digital suplementar está disponível para essas diretrizes e pode ser acessado através dos links a seguir nas versões HTML e PDF deste artigo no site da revista <http://journals.lww.com/ccmjournl>.

Eles são os seguintes:

Conteúdo Digital Suplementar: Metodologia (<http://links.lww.com/CCM/G890>)

Conteúdo Digital Complementar: Apêndice 1 Triagem e Tratamento Precoce (<http://links.lww.com/CCM/G891>)

Conteúdo Digital Suplementar: Apêndice 2 Infecção (<http://links.lww.com/CCM/G892>)

Conteúdo Digital Complementar: Apêndice 3 Manejo hemodinâmico (<http://links.lww.com/CCM/G893>)

Conteúdo Digital Complementar: Apêndice 4 Ventilação (<http://links.lww.com/CCM/G894>)

Conteúdo Digital Complementar: Apêndice 5 Terapias Adicionais (<http://links.lww.com/CCM/G895>)

Conteúdo Digital Complementar: Apêndice 6 Objetivos e resultados de longo prazo (<http://links.lww.com/CCM/G896>)

Conteúdo Digital Complementar: Apêndice 7 Estratégias de pesquisa (<http://links.lww.com/CCM/G901>)

1. *Division of Pulmonary, Critical Care and Sleep Medicine, University of Washington, Seattle, Washington, USA.*
2. *Adult Critical Care, St. George's University Hospitals NHS Foundation Trust & St. George's University of London, London, UK.*
3. *Department of Medicine, McMaster University, Canada & Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.*
4. *Dipartimento di Scienze dell' Emergenza Anestesiologiche e della Rianimazione, Policlinico Universitario A. Gemelli IRCCS Rome, Italy.*
5. *Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA*
6. *Western Health, Melbourne, Australia.*
7. *Anesthesiology, Pain and Intensive Care Department, Federal University of São Paulo, São Paulo, Brazil.*
8. *Ottawa Hospital, Ottawa, Ontario, Canada.*
9. *Guy's & St Thomas' Hospital, London, England, UK.*
10. *University of Michigan and VA Center for Clinical Management Research, Ann Arbor, Michigan, USA.*
11. *Cooper Health System, Camden, New Jersey, USA.*
12. *University of Kansas Medical Center, Kansas City, Kansas, USA.*
13. *ESCMID Study Group for Bloodstream Infections, Endocarditis and Sepsis, Division of Infectious Diseases, Amsterdam UMC, University of Amsterdam, Amsterdam, The Netherlands.*
14. *Department of Internal Medicine, College of Medicine and Health Sciences, United Arab Emirates University, Al Ain, United Arab Emirates.*
15. *University of Pittsburgh Critical Care Medicine CRISMA Laboratory, Pittsburgh, Pennsylvania, USA.*
16. *Intensive Care Department, Ministry of National Guard Health Affairs, King Saud Bin Abdulaziz University for Health Sciences, King Abdullah International Medical Research Center, Riyadh, Kingdom of Saudi Arabia.*
17. *University of São Paulo, School of Medicine, São Paulo, Brazil.*
18. *Guy's & St Thomas' Hospital, London, UK.*
19. *University of Minnesota, Minneapolis, Minnesota, USA.*
20. *Population Health Research Institute, Hamilton, Ontario, Canada.*
21. *Mount Sinai Hospital & University of Toronto (Leslie Dan Faculty of Pharmacy), Toronto, Ontario, Canada.*
22. *Department of Biomedical Sciences, Humanitas University Pieve Emanuele, Milan, Italy; Department of Anaesthesia and Intensive Care, IRCCS Humanitas Research Hospital, Rozzano, Milan, Italy.*
23. *Department of Anesthesia, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.*
24. *Lexington Veterans Affairs Medical Center/University of Kentucky College of Medicine, Lexington, Kentucky, USA.*
25. *Ghent University Hospital, Ghent, Belgium.*
26. *Cooper Health System, Camden, New Jersey, USA.*
27. *The University of Tokyo, Tokyo, Japan.*
28. *Medical ICU, Peking Union Medical College Hospital, Beijing, China.*
29. *Hospital Interzonal de Agudos San Martin de La Plata, Buenos Aires, Argentina.*
30. *Intensive Care Department, Vall d'Hebron University Hospital, Vall d'Hebron Institut de Recerca, Barcelona, Spain.*
31. *Prince of Wales Hospital, Hong Kong, China.*
32. *Australian and New Zealand Intensive Care Research Centre, Monash University, Melbourne, Victoria, Australia.*
33. *Copenhagen University Hospital Rigshospitalet, Department of Intensive Care, Copenhagen, Denmark.*
34. *University of Michigan Health System, Ann Arbor, Michigan, USA.*
35. *Liverpool School of Tropical Medicine, Liverpool, UK.*
36. *Vanderbilt University, Nashville, Tennessee, USA.*
37. *Department of Medicine, Brigham and Women's Hospital, Boston MA; Department of Population Medicine, Harvard Medical School, and Harvard Pilgrim Health Care Institute, Boston, Massachusetts, USA.*
38. *ASAN Medical Center, University of Ulsan College of Medicine, Seoul, South Korea.*
39. *University of Manitoba, Winnipeg, MB, Canada.*
40. *Makerere University College of Health Sciences, Kampala, Uganda.*
41. *Intensive Care Division. Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São Paulo, Brazil.*
42. *Critical Care Medicine Department, NIH Clinical Center, Bethesda, Maryland, USA.*
43. *Alfred Health, Melbourne, Australia.*
44. *Mount Sinai Hospital, Toronto, Ontario, Canada.*
45. *Medanta The Medicity, Gurugram, Haryana, India.*
46. *Charlotte Maxeke Johannesburg Academic Hospital and Faculty of Health Sciences, University of the Witwatersrand, Johannesburg, South Africa.*
47. *New York University School of Medicine, New York, New York, USA.*

48. Department of Medicine, McMaster University, Hamilton, Ontario, Canada.
49. Washington University School of Medicine, St. Louis, Missouri, USA.
50. Faculty of Nursing, University of Alberta, Edmonton, Alberta, Canada.
51. Rigshospitalet, Copenhagen, Denmark.
52. University of Minnesota/Hennepin County Medical Center, Minneapolis, Minnesota, USA.
53. University of Queensland Centre for Clinical Research, Faculty of Medicine, The University of Queensland, Brisbane, Australia, Departments of Pharmacy and Intensive Care Medicine, Royal Brisbane and Women's Hospital, Brisbane, Australia, Division of Anaesthesiology Critical Care Emergency and Pain Medicine, Nîmes University Hospital, University of Montpellier, Nîmes, France.
54. University of Pennsylvania, Philadelphia, Pennsylvania, USA.
55. ChristianaCare, Newark, Delaware, USA.
56. Emory University School of Medicine, Atlanta, Georgia, USA.
57. Faculty of Medicine, Hebrew University of Jerusalem, Jerusalem, Israel; Department of Anesthesiology, Critical Care and Pain Medicine, Hadassah Medical Center, Jerusalem, Israel.
58. Medizinische Hochschule Hannover and German Center of Lung Research (DZL), Hannover, Germany.
59. World Federation of Intensive and Critical Care, Brussels, Belgium.
60. Warren Alpert School of Medicine at Brown University, Providence, Rhode Island & Rhode Island Hospital, Providence, Rhode Island, USA.

O Dr. Alhazzani é o presidente do Capítulo de Diretrizes da Saudi Critical Care Society e é o presidente do Grupo de Diretrizes em Cuidados Intensivos, Desenvolvimento e Avaliação (GUIDE) da McMaster University Canada. Dr. Antonelli recebeu financiamento da GE, Toray-Estora, Baxter, Pfizer, Orion, Maquet e Fisher e Paykel; ele fez parte do conselho da Baxter e da Pfizer, e é membro do comitê executivo e ex-presidente da Società Italiana di Anestesia Rianimazione e Terapia Intensiva (SIAARTI). O Dr. French contribuiu para as Diretrizes ANZICS e as Diretrizes Nacionais COVID-19. Dr. Machado é membro do Comitê Executivo para o Estudo Básico (para o qual a Baxter forneceu os medicamentos e logística) e AMIB. O Dr. McIntyre é membro da Canadian Critical Care Society e atua no Comitê Diretor da Campanha de Sobrevivência à Sepsis. Dr. Ostermann é membro do conselho da Intensive Care Society UK e membro da Renal Association UK e da World Sepsis Alliance. Dr. Prescott é membro do Comitê do Programa de Cuidados Intensivos da ATS. Dr. Simpson é o presidente eleito e presidente do CHEST, é membro do conselho de administração e diretor médico da Sepsis Alliance e presidente do Conselho Consultivo do Sepsis Institute. Dr. Wiersinga é membro da ISF, ESCIMID e SWAB. O Dr. Angus recebeu financiamento da Ferring Pharmaceuticals, Inc e da ALung Technologies, Inc. O Dr. Beale presta serviços de consultoria para a Philips Healthcare com seu tempo faturado por sua instituição. Dr. Beilman é o presidente da Sociedade de Infecção Cirúrgica. A Dra. Belley-Cote recebeu subsídios da Roche e da Bayer e é membro do painel das Diretrizes de Trombose COVID-19 da Saudi Critical Care Society. Dr. Cecconi é consultor da Edwards Lifesciences, Cheetah Medical e Directed Systems e é Presidente da Sociedade Europeia de Medicina

Intensiva. Dr. Coz é membro do conselho do American College of Chest Physicians. Dr. De Waele foi consultor da Accelerate, Bayer, Grifols, Pfizer e MSD com todos os honorários pagos à Universidade de Ghent; ele é um investigador clínico sênior da Research Foundation Flanders. O Dr. Dellinger atua como testemunha especializada em revisões ocasionais de casos jurídicos médicos. Dr. Doi é membro da Sociedade Japonesa de Medicina Intensiva. Dr. Du é membro da Sociedade Chinesa de Medicina Intensiva e do Colégio Chinês de Medicina Intensiva. Dr. Ferrer recebeu financiamento da Grifols, MSD, Pfizer, Shionogi, Toray, Jafron e Cytosorbents; ele é um membro da SEMICYUC. O Dr. Gomersall é membro de um subgrupo educacional do International Forum of Acute Care Trialists. O Dr. Hodgson é membro das diretrizes do Conselho Nacional de Saúde e Pesquisa Médica da Austrália (COVID-19) e lidera estudos financiados em reabilitação precoce e ECMO. Dr. Møller contribuiu para o trabalho de orientação para DASAIM, SSAI, GUIDE e ESA. O Dr. Iwashyna é membro da ATS, do NIH e de uma organização informal (não incorporada) chamada Organização de Recuperação de Doenças Críticas e Agudas. O Dr. Jacob é co-diretor da African Research Collaboration on Sepsis (ARCS, financiado pelo UK National Institute for Health Research, patrocinado pela Liverpool School of Tropical Medicine), é secretário-geral da African Sepsis Alliance e é especialista técnico da Painéis da Organização Mundial da Saúde. Dr. Kleinpell é membro do conselho da Federação Mundial de Cuidados Intensivos e Intensivos, American Nurses Credentialing Center e do Tennessee Nurses Association Political Action Committee. Dr. Klompas recebeu financiamento do Up-to-Date; ele é membro dos comitês de diretrizes da Infectious Disease Society of America (IDSA) e Society of Healthcare Epidemiologists of America (SHEA). O Dr. Koh é membro da Sociedade Coreana de Medicina Intensiva, da Academia Coreana de Tuberculose e Doenças Respiratórias, da Sociedade Coreana de Ética Médica e do Fórum de Ventilação da Ásia. O Dr. Kumar serviu como testemunha especialista em relação a uma dose letal de narcóticos. Dr. Kwizera é presidente da Sociedade de Terapia Intensiva de Uganda e PRO para a Associação de Anestesiologistas de Uganda. Dr. Lobo recebeu financiamento da Pfizer, MSD, Edwards e Nestlé; ela é a principal investigadora na pesquisa de novos antibióticos liderada por CROs/indústria; ela é membro do Conselho Executivo da AMIB e foi eleita presidente para 2020-2021. Dr. McGloughlin é membro da ANZICS (Sociedade Australiana de Terapia Intensiva da Nova Zelândia). Dr. Mehta participou de dois estudos não intervencionistas do ISCCM-Hermes e Indicaps. Dr. Mer foi um orador convidado para palestras educacionais em simpósios patrocinados pela indústria para os quais foram recebidos honorários; ele é o atual vice-presidente da Sociedade de Trombose e Hemostasia da África Austral (SASTH), e está envolvido na organização do congresso anual; ele é um autor convidado das diretrizes globais para o diagnóstico e tratamento da mucormicose: uma iniciativa da Confederação Europeia de Micologia Médica em cooperação com o Mycoses Study Group Education and Research Consortium. O Dr. Nunnally é o tesoureiro da SOCCA, membro do comitê da ASA, NYSSA, IARS, AUA e SAAAPM e atua no Conselho de Regentes do American College of Critical Care Medicine. O Dr. Oczkowski é membro da European Respiratory Society e contribuiu para as Diretrizes de Cânula Nasal de Alto Fluxo, o Artigo Especial Online Não Invasivo Medicina de Cuidados Intensivos www.ccmjournal.org e 1121 Ventilação nas Diretrizes de DPOC. Dr. Osborn recebeu financiamento da Viven Inc, Inflammatrix, Beckman e da Fundação para o Hospital Judaico Barnes; ela faz parte do conselho consultivo da Beckman, Inflammatrix e Viven; ela é membro do American College of

Emergency Physicians, American College of Chest Physicians, American Medical Association, Society of Academic Emergency Medicine e American Academy of Emergency Physicians; ela atuou como testemunha especialista em um caso relacionado à sepse viral em comparação com a bacteriana. Dr. Papathanassoglou é membro da Federação Mundial de Enfermeiros de Cuidados Intensivos (Editor do Jornal) e da Associação Canadense de Enfermeiros de Cuidados Intensivos. Dr. Perner recebeu uma bolsa de pesquisa da Pfizer Dinamarca. Dr. Puskarich é o co-inventor de uma patente para avaliar a resposta à droga LÓcarnitina na sepse (USPO 10330685); é membro da Society for Academic Emergency Medicine, American College of Emergency Physicians (ACEP); ele foi convidado para uma força-tarefa de política de tratamento de sepse precoce recentemente reunida da ACEP, solicitada a desenvolver recomendações especializadas para tratamento de sepse precoce. Dr. Roberts recebeu financiamento da MSD, The Medicines Company, Cardeas Pharma, Biomerieux, QPEX, Cipla e Pfizer; ele foi consultor para MSD, QPEX, Discuva Ltd, Accelerate Diagnostics, Bayer, Biomerieux, UptoDate e Australian Therapeutic Guidelines; ele é membro da Sociedade de Farmacêuticos Hospitalares da Austrália Comitês de Liderança para Cuidados Intensivos e Doenças Infecciosas e líder do grupo de trabalho de sepse para a Sociedade Internacional de Quimioterapia Anti-infecciosa. Dr. Schweickert é consultor pago do American College of Physicians (última apresentação na primavera de 2019). Dr. Seckel é voluntário da AACN e é um consultor pago para revisar a Orientação de Cuidados Intensivos online. Dr. Sevransky recebeu financiamento do Marcus Foundation-PI VICTAS Trial e atua no Conselho de Regentes do American College of Critical Care Medicine. Dr. Welte recebeu financiamento da Astellas, AstraZeneca, Boehringer, Basilea, Bayer, Berlin-Chemie, Grifols, Infectopharm, Mundipharma, MSD, Novartis, Pfizer, DFG, EU, BMBF e Insmad; ele faz parte do conselho consultivo da AstraZeneca, Boehringer, Bayer, Gilead, GSK, Insmad, Novartis, Pfizer, Roche; é membro da European Respiratory Society, German Society of Pneumology e Paul Ehrlich Gesellschaft. Dr. Zimmerman é membro da ACP, AACP e WFPICCS. Dr. Levy é consultor jurídico para alguns casos envolvendo sepse e atua como co-presidente do Comitê Diretor da Campanha Sobrevivendo à Sepse. Os demais autores informaram que não possuem potenciais conflitos de interesse.

Para obter informações sobre este artigo, e-mail: leevans@uw.edu

REFERÊNCIAS

- Singer M, Deutschman CS, Seymour CW et al (2016) The Third International Consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):801–810
- Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NK et al (2016) Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis. Current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med* 193(3):259–272
- Fleischmann-Struzek C, Mellhammar L, Rose N et al (2020) Incidence and mortality of hospital- and ICU-treated sepsis: results from an updated and expanded systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 46(8):1552–1562
- Rhee C, Dantes R, Epstein L et al (2017) Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014. *JAMA* 318(13):1241–1249
- Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ et al (2016) Assessment of clinical criteria for sepsis: for the third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA* 315(8):762–774
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC et al (2003) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31(4):1250–1256
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med* 39(2):165–228
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A et al (2013) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580–637
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H et al (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32(3):858–873
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM (2008) Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008 (vol 36, pg 296, 2008). *Crit Care Med* 36(4):1394–1396
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM et al (2008) surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36(1):296–327
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Crit Care Med* 45(3):486–552
- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W et al (2017) surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock: 2016. *Intensive Care Med* 43(3):304–377
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W et al (2020) Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Intensive Care Med* 46(Suppl 1):10–67
- Weiss SL, Peters MJ, Alhazzani W et al (2020) Surviving sepsis campaign international guidelines for the management of septic shock and sepsis-associated organ dysfunction in children. *Pediatr Crit Care Med* 21(2):e52–e106
- Guyatt GH, Oxman AD, Kunz R et al (2011) GRADE guidelines: 2. Framing the question and deciding on important outcomes. *J Clin Epidemiol* 64(4):395–400
- Akl EA, Johnston BC, Alonso-Coello P et al (2013) Addressing dichotomous data for participants excluded from trial analysis: a guide for systematic reviewers. *PLoS One* 8(2):e57132
- DerSimonian R, Laird N (1986) Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 7(3):177–188
- Guyatt GH, Oxman AD, Vist GE et al (2008) GRADE: an emerging consensus on rating quality of evidence and strength of recommendations. *BMJ* 336(7650):924–926
- Balslem H, Helfand M, Schunemann HJ et al (2011) GRADE guidelines: 3. Rating the quality of evidence. *J Clin Epidemiol* 64(4):401–406
- Andrews J, Guyatt G, Oxman AD et al (2013) GRADE guidelines: 14. Going from evidence to recommendations: the significance and presentation of recommendations. *J Clin Epidemiol* 66(7):719–725
- Guyatt GH, Oxman AD, Santesso N et al (2013) GRADE guidelines: 12. Preparing summary of findings tables-binary outcomes. *J Clin Epidemiol* 66(2):158–172
- Schunemann HJ, Wiercioch W, Brozek J et al (2017) GRADE Evidence to Decision (EtD) frameworks for adoption, adaptation, and de novo development of trustworthy recommendations: GRADE-ADOLOPMENT. *J Clin Epidemiol* 81:101–110
- Guyatt GH, Schunemann HJ, Djulbegovic B et al (2015) Guideline panels should not GRADE good practice statements. *J Clin Epidemiol* 68(5):597–600
- Dellinger RP (2015) The future of sepsis performance improvement. *Crit Care Med* 43(9):1787–1789

26. Schorr C, Odden A, Evans L et al (2016) Implementation of a multi- center performance improvement program for early detection and treatment of severe sepsis in general medical–surgical wards. *J Hosp Med* 11(S1):S32–S39
27. Damiani E, Donati A, Serafini G et al (2015) Effect of performance improvement programs on compliance with sepsis bundles and mortality: a systematic review and meta-analysis of observational studies. *PLoS One* 10(5):e0125827
28. Alberto L, Marshall AP, Walker R et al (2017) Screening for sepsis in general hospitalized patients: a systematic review. *J Hosp Infect* 96(4):305–315
29. Bhattacharjee P, Edelson DP, Churpek MM (2017) Identifying patients with sepsis on the hospital wards. *Chest* 151(4):898–907
30. Makam AN, Nguyen OK, Auerbach AD (2015) Diagnostic accuracy and effectiveness of automated electronic sepsis alert systems: a systematic review. *J Hosp Med* 10(6):396–402
31. Warttig S, Alderson P, Evans DJ et al (2018) Automated monitoring compared to standard care for the early detection of sepsis in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 6(6):CD012404-CD
32. Islam MM, Nasrin T, Walther BA et al (2019) Prediction of sepsis patients using machine learning approach: a meta-analysis. *Comput Methods Programs Biomed* 170:1–9
33. Downing NL, Rolnick J, Poole SF et al (2019) Electronic health record- based clinical decision support alert for severe sepsis: a randomised evaluation. *BMJ Qual Saf* 28(9):762–768
34. Hooper MH, Weavind L, Wheeler AP et al (2012) Randomized trial of automated, electronic monitoring to facilitate early detection of sepsis in the intensive care unit*. *Crit Care Med* 40(7):2096–2101
35. Shimabukuro DW, Barton CW, Feldman MD et al (2017) Effect of a machine learning-based severe sepsis prediction algorithm on patient survival and hospital length of stay: a randomized clinical trial. *BMJ Open Respir Res* 4(1):e000234
36. Rao TSS, Radhakrishnan R, Andrade C (2011) Standard operating procedures for clinical practice. *Indian J Psychiatry* 53(1):1–3
37. Osborn TM (2017) Severe sepsis and septic shock trials (ProCESS, ARISE, ProMISe): what is optimal resuscitation? *Crit Care Clin* 33(2):323–344
38. Kahn JM, Davis BS, Yabes JG et al (2019) Association between state- mandated protocolized sepsis care and in-hospital mortality among adults with sepsis. *JAMA* 322(3):240–250
39. Morton B, Stolbrink M, Kagima W et al (2018) The early recognition and management of sepsis in Sub-Saharan African adults: a systematic review and meta-analysis. *Int J Environ Res Public Health* 15(9):2017
40. Fernando SM, Tran A, Taljaard M et al (2018) 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* 168(4):266–275
41. Herwanto V, Shetty A, Nalos M et al (2019) Accuracy of quick sequential organ failure assessment score to predict sepsis mortality in 121 studies including 1,716,017 individuals: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Explor*. 1(9):e0043
42. Serafim R, Gomes JA, Salluh J et al (2018) A comparison of the Quick- SOFA and systemic inflammatory response syndrome criteria for the diagnosis of sepsis and prediction of mortality: a systematic review and meta-analysis. *Chest* 153(3):646–655
43. Cinel I, Kasapoglu US, Gul F et al (2020) The initial resuscitation of septic shock. *J Crit Care* 57:108–117
44. Liu VX, Lu Y, Carey KA et al (2020) Comparison of early warning scoring systems for hospitalized patients with and without infection at risk for in-hospital mortality and transfer to the intensive care unit. *JAMA Netw Open* 3(5):e205191
45. Borthwick HA, Brunt LK, Mitchem KL et al (2012) Does lactate measurement performed on admission predict clinical outcome on the intensive care unit? A concise systematic review. *Ann Clin Biochem* 49(Pt 4):391–394
46. Liu G, An Y, Yi X et al (2017) Early lactate levels for prediction of mortality in patients with sepsis or septic shock: a meta-analysis. *Int J Exp Med* 10:37–47
47. Levy MM, Evans LE, Rhodes A (2018) The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Crit Care Med* 46(6):997–1000
48. Levy MM, Evans LE, Rhodes A (2018) The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med* 44(6):925–928
49. Shankar-Hari M, Phillips GS, Levy ML et al (2016) 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* 315(8):775–787
50. Contenti J, Corraze H, Lemoel F et al (2015) Effectiveness of arterial, venous, and capillary blood lactate as a sepsis triage tool in ED patients. *Am J Emerg Med* 33(2):167–172
51. Karon BS, Tolan NV, Wockenfus AM et al (2017) Evaluation of lactate, white blood cell count, neutrophil count, procalcitonin and immature granulocyte count as biomarkers for sepsis in emergency department patients. *Clin Biochem* 50(16–17):956–958
52. Ljungstrom L, Pernestig AK, Jacobsson G et al (2017) Diagnostic accuracy of procalcitonin, neutrophil-lymphocyte count ratio, C-reactive protein, and lactate in patients with suspected bacterial sepsis. *PLoS One* 12(7):e0181704
53. Morris E, McCartney D, Lasserson D et al (2017) Point-of-care lactate testing for sepsis at presentation to health care: a systematic review of patient outcomes. *Br J Gen Pract* 67(665):e859–e870
54. Abdu M, Wilson A, Mhango C et al (2018) Resource availability for the management of maternal sepsis in Malawi, other low-income countries, and lower-middle-income countries. *Int J Gynaecol Obstet* 140(2):175–183
55. Baelani I, Jochberger S, Laimer T et al (2011) Availability of critical care resources to treat patients with severe sepsis or septic shock in Africa: a self-reported, continent-wide survey of anaesthesia providers. *Crit Care* 15(1):R10
56. Baelani I, Jochberger S, Laimer T et al (2012) Identifying resource needs for sepsis care and guideline implementation in the Democratic Republic of the Congo: a cluster survey of 66 hospitals in four eastern provinces. *Middle East J Anaesthesiol* 21(4):559–575
57. Bataar O, Lundeg G, Tsenddorj G et al (2010) Nationwide survey on resource availability for implementing current sepsis guidelines in Mongolia. *Bull World Health Organ* 88(11):839–846
58. Hernandez G, Ospina-Tascon GA, Damiani LP et al (2019) Effect of a resuscitation strategy targeting peripheral perfusion status vs serum lactate levels on 28-day mortality among patients with septic shock: the ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA* 321(7):654–664
59. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA et al (2017) The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis* 17(11):1180–1189
60. Shrestha GS, Kwizera A, Lundeg G et al (2017) International Surviving Sepsis Campaign guidelines 2016: the perspective from low-income and middle-income countries. *Lancet Infect Dis* 17(9):893–895
61. Taniguchi LU, Azevedo LCP, Bozza FA et al (2019) Availability of resources to treat sepsis in Brazil: a random sample of Brazilian institutions. *Rev Bras Ter Intensiva* 31(2):193–201

62. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR et al (2010) The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 36(2):222–231
63. Kuttub HI, Lykins JD, Hughes MD et al (2019) Evaluation and predictors of fluid resuscitation in patients with severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 47(11):1582–1590
64. Investigators P, Yealy DM, Kellum JA et al (2014) A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 370(18):1683–1693
65. Peake SL, Delaney A, Bellomo R et al (2015) Goal-directed resuscitation in septic shock. *N Engl J Med* 372(2):190–191
66. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS et al (2015) Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med* 372(14):1301–1311
67. Rowan KM, Angus DC, Bailey M et al (2017) Early, goal-directed therapy for septic shock—a patient-level meta-analysis. *N Engl J Med* 376(23):2223–2234
68. Ehrman RR, Gallien JZ, Smith RK et al (2019) Resuscitation guided by volume responsiveness does not reduce mortality in sepsis: a meta-analysis. *Crit Care Explor.* 1(5):e0015
69. Andrews B, Semler MW, Muchemwa L et al (2017) Effect of an early resuscitation protocol on in-hospital mortality among adults with sepsis and hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 318(13):1233–1240
70. Aya HD, Rhodes A, Chis Ster I et al (2017) Hemodynamic effect of different doses of fluids for a fluid challenge: a quasi-randomized controlled study. *Crit Care Med* 45(2):e161–e168
71. Cherpanath TG, Hirsch A, Geerts BF et al (2016) Predicting fluid responsiveness by passive leg raising: a systematic review and meta-analysis of 23 clinical trials. *Crit Care Med* 44(5):981–991
72. Misango D, Pattnaik R, Baker T et al (2017) Haemodynamic assessment and support in sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Trans R Soc Trop Med Hyg* 111(11):483–489
73. Levy B (2006) Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care* 12(4):315–321
74. Gu WJ, Zhang Z, Bakker J (2015) Early lactate clearance-guided therapy in patients with sepsis: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Intensive Care Med* 41(10):1862–1863
75. Simpson SQ, Gaines M, Hussein Y et al (2016) Early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: a living systematic review. *J Crit Care* 36:43–48
76. Cecconi M, Hernandez G, Dunser M et al (2019) Fluid administration for acute circulatory dysfunction using basic monitoring: narrative review and expert panel recommendations from an ESICM task force. *Intensive Care Med* 45(1):21–32
77. Lara B, Enberg L, Ortega M et al (2017) Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One* 12(11):e0188548
78. Shrestha GS, Dunser M, Mer M (2017) The forgotten value of the clinical examination to individualize and guide fluid resuscitation in patients with sepsis. *Crit Care* 21(1):306
79. LeDoux D, Astiz ME, Carpati CM et al (2000) Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med* 28(8):2729–2732
80. Asfar P, Meziani F, Hamel JF et al (2014) High versus low blood-pressure target in patients with septic shock. *N Engl J Med* 370(17):1583–1593
81. Hylands M, Moller MH, Asfar P et al (2017) A systematic review of vasopressor blood pressure targets in critically ill adults with hypotension. *Can J Anaesth* 64(7):703–715
82. Lamontagne F, Meade MO, Hebert PC et al (2016) Higher versus lower blood pressure targets for vasopressor therapy in shock: a multicentre pilot randomized controlled trial. *Intensive Care Med* 42(4):542–550
83. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K et al (2020) Effect of reduced exposure to vasopressors on 90-day mortality in older critically ill patients with vasodilatory hypotension: a randomized clinical trial. *JAMA* 323(10):938–949
84. Mohr NM, Wessman BT, Bassin B et al (2020) Boarding of critically ill patients in the emergency department. *Crit Care Med* 48(8):1180–1187
85. Cardoso LT, Grion CM, Matsuo T et al (2011) Impact of delayed admission to intensive care units on mortality of critically ill patients: a cohort study. *Crit Care* 15(1):R28
86. Groenland CNL, Termorshuizen F, Rietdijk WJR et al (2019) Emergency department to ICU time is associated with hospital mortality: a registry analysis of 14,788 patients from six University Hospitals in The Netherlands. *Crit Care Med* 47(11):1564–1571
87. Chalfin DB, Trzeciak S, Likourezos A et al (2007) Impact of delayed transfer of critically ill patients from the emergency department to the intensive care unit. *Crit Care Med* 35(6):1477–1483
88. Harris S, Singer M, Sanderson C et al (2018) Impact on mortality of prompt admission to critical care for deteriorating ward patients: an instrumental variable analysis using critical care bed strain. *Intensive Care Med* 44(5):606–615
89. Montgomery A, Panagopoulou E, Kehoe I et al (2011) Connecting organisational culture and quality of care in the hospital: is job burnout the missing link? *J Health Organ Manag* 25(1):108–123
90. Klein Klouwenberg PM, Cremer OL, van Vught LA et al (2015) Likelihood of infection in patients with presumed sepsis at the time of intensive care unit admission: a cohort study. *Crit Care* 19:319
91. Levin PD, Idrees S, Sprung CL et al (2012) Antimicrobial use in the ICU: indications and accuracy—an observational trial. *J Hosp Med* 7(9):672–678
92. Minderhoud TC, Spruyt C, Huisman S et al (2017) Microbiological outcomes and antibiotic overuse in Emergency Department patients with suspected sepsis. *Neth J Med* 75(5):196–203
93. Heffner AC, Horton JM, Marchick MR et al (2010) Etiology of illness in patients with severe sepsis admitted to the hospital from the emergency department. *Clin Infect Dis* 50(6):814–820
94. Tidswell R, Parker T, Brealey D, et al (2020) Sepsis—the broken code how accurately is sepsis being diagnosed? *J Infect* 81(6):e31–e32.
95. Deuster S, Roten I, Muehlebach S (2010) Implementation of treatment guidelines to support judicious use of antibiotic therapy. *J Clin Pharm Ther* 35(1):71–78
96. Ferrer R, Artigas A, Suarez D et al (2009) Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. *Am J Respir Crit Care Med* 180(9):861–866
97. Kalil AC, Johnson DW, Lisco SJ et al (2017) Early goal-directed therapy for sepsis: a novel solution for discordant survival outcomes in clinical trials. *Crit Care Med* 45(4):607–614
98. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC et al (2017) Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med* 376(23):2235–2244
99. Klompas M, Calandra T, Singer M (2018) Antibiotics for sepsis—finding the equilibrium. *JAMA* 320(14):1433–1434
100. Prescott HC, Iwashyna TJ (2019) Improving sepsis treatment by embracing diagnostic uncertainty. *Ann Am Thorac Soc* 16(4):426–429
101. Baggs J, Jernigan JA, Halpin AL et al (2018) Risk of subsequent sepsis within 90 days after a hospital stay by type of antibiotic exposure. *Clin Infect Dis* 66(7):1004–1012

102. Branch-Elliman W, O'Brien W, Strymish J et al (2019) Association of duration and type of surgical prophylaxis with antimicrobial-associated adverse events. *JAMA Surg* 154(7):590–598
103. Hranjec T, Rosenberger LH, Swenson B et al (2012) Aggressive versus conservative initiation of antimicrobial treatment in critically ill surgical patients with suspected intensive-care-unit-acquired infection: a quasi-experimental, before and after observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 12(10):774–780
104. Ong DSY, Frencken JF, Klein Klouwenberg PMC et al (2017) Short-course adjunctive gentamicin as empirical therapy in patients with severe sepsis and septic shock: a prospective observational cohort study. *Clin Infect Dis* 64(12):1731–1736
105. Tamma PD, Avdic E, Li DX et al (2017) Association of adverse events with antibiotic use in hospitalized patients. *JAMA Intern Med* 177(9):1308–1315
106. Teshome BF, Vouri SM, Hampton N et al (2019) Duration of exposure to antipseudomonal beta-lactam antibiotics in the critically ill and development of new resistance. *Pharmacotherapy* 39(3):261–270
107. Contou D, Roux D, Jochmans S et al (2016) Septic shock with no diagnosis at 24 hours: a pragmatic multicenter prospective cohort study. *Crit Care* 20(1):360
108. Rhee C, Kadri SS, Danner RL et al (2016) Diagnosing sepsis is subjective and highly variable: a survey of intensivists using case vignettes. *Crit Care* 20:89
109. Kumar A, Roberts D, Wood KE et al (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34(6):1589–1596
110. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD et al (2017) The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 196(7):856–863
111. Peltan ID, Brown SM, Bledsoe JR et al (2019) ED door-to-antibiotic time and long-term mortality in sepsis. *Chest* 155(5):938–946
112. Abe T, Kushimoto S, Tokuda Y et al (2019) Implementation of earlier antibiotic administration in patients with severe sepsis and septic shock in Japan: a descriptive analysis of a prospective observational study. *Crit Care* 23(1):360
113. Gaijeski DF, Mikkelsen ME, Band RA et al (2010) Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Crit Care Med* 38(4):1045–1053
114. Ko BS, Choi SH, Kang GH et al (2020) Time to antibiotics and the outcome of patients with septic shock: a propensity score analysis. *Am J Med* 133(4):485–91e4
115. Puskarich MA, Trzeciak S, Shapiro NI et al (2011) Association between timing of antibiotic administration and mortality from septic shock in patients treated with a quantitative resuscitation protocol. *Crit Care Med* 39(9):2066–2071
116. Rothrock SG, Cassidy DD, Barneck M, et al (2020) Outcome of immediate versus early antibiotics in severe sepsis and septic shock: a systematic review and meta-analysis. *Ann Emerg Med* 76(4):427–441
117. Ryoo SM, Kim WY, Sohn CH et al (2015) Prognostic value of timing of antibiotic administration in patients with septic shock treated with early quantitative resuscitation. *Am J Med Sci* 349(4):328–333
118. Weinberger J, Rhee C, Klompas M (2020) A critical analysis of the literature on time-to-antibiotics in suspected sepsis. *J Infect Dis* 222(Supplement_2):S110–S118
119. Alam N, Oskam E, Stassen PM et al (2018) Prehospital antibiotics in the ambulance for sepsis: a multicentre, open label, randomised trial. *Lancet Respir Med* 6(1):40–50
120. Bloos F, Ruddel H, Thomas-Ruddel D et al (2017) Effect of a multi-faceted educational intervention for anti-infectious measures on sepsis mortality: a cluster randomized trial. *Intensive Care Med* 43(11):1602–1612
121. Chalya PL, Mabula JB, Koy M et al (2012) Typhoid intestinal perforations at a University teaching hospital in Northwestern Tanzania: a surgical experience of 104 cases in a resource-limited setting. *World J Emerg Surg* 7:4
122. Phua J, Koh Y, Du B et al (2011) Management of severe sepsis in patients admitted to Asian intensive care units: prospective cohort study. *BMJ* 342:d3245
123. Thwaites CL, Lundeg G, Dondorp AM et al (2016) Recommendations for infection management in patients with sepsis and septic shock in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 42(12):2040–2042
124. Urayeneza O, Mujuarugamba P, Rukemba Z et al (2018) Increasing evidence-based interventions in patients with acute infections in a resource-limited setting: a before-and-after feasibility trial in Gitwe, Rwanda. *Crit Care Med* 46(8):1357–1366
125. Urayeneza O, Mujuarugamba P, Rukemba Z et al (2018) Increasing evidence-based interventions in patients with acute infections in a resource-limited setting: a before-and-after feasibility trial in Gitwe, Rwanda. *Intensive Care Med* 44(9):1436–1446
126. Yokota PK, Marra AR, Martino MD et al (2014) Impact of appropriate antimicrobial therapy for patients with severe sepsis and septic shock—a quality improvement study. *PLoS One* 9(11):e104475
127. Peng F, Chang W, Xie JF et al (2019) Ineffectiveness of procalcitonin-guided antibiotic therapy in severely critically ill patients: a meta-analysis. *Int J Infect Dis* 85:158–166
128. Wacker C, Prkno A, Brunkhorst FM et al (2013) Procalcitonin as a diagnostic marker for sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 13(5):426–435
129. Jensen JU, Hein L, Lundgren B et al (2011) Procalcitonin-guided interventions against infections to increase early appropriate antibiotics and improve survival in the intensive care unit: a randomized trial. *Crit Care Med* 39(9):2048–2058
130. Layios N, Lambermont B, Canivet JL et al (2012) Procalcitonin usefulness for the initiation of antibiotic treatment in intensive care unit patients. *Crit Care Med* 40(8):2304–2309
131. Najafi A, Khodadadian A, Sanatkar M et al (2015) The comparison of procalcitonin guidance administer antibiotics with empiric antibiotic therapy in critically ill patients admitted in intensive care unit. *Acta Med Iran* 53(9):562–567
132. Metlay JP, Waterer GW, Long AC et al (2019) Diagnosis and treatment of adults with community-acquired pneumonia. An Official Clinical Practice Guideline of the American Thoracic Society and Infectious Diseases Society of America. *Am J Respir Crit Care Med* 200(7):e45–e67
133. Vincent JL, Sakr Y, Singer M, et al (2020) Prevalence and outcomes of infection among patients in intensive care units in 2017. *JAMA* 323(15):1478–1487
134. Jernigan JA, Hatfield KM, Wolford H et al (2020) Multidrug-resistant bacterial infections in U.S. hospitalized patients, 2012–2017. *N Engl J Med* 382(14):1309–1319
135. Jones M, Jernigan JA, Evans ME et al (2019) Vital Signs: trends in Staphylococcus aureus infections in veterans affairs medical centers—United States, 2005–2017. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 68(9):220–224
136. Aliberti S, Reyes LF, Faverio P et al (2016) Global initiative for meticillin-resistant Staphylococcus aureus pneumonia (GLIMP): an international, observational cohort study. *Lancet Infect Dis* 16(12):1364–1376

137. Rhee C, Kadri SS, Dekker JP et al (2020) Prevalence of antibiotic-resistant pathogens in culture-proven sepsis and outcomes associated with inadequate and broad-spectrum empiric antibiotic use. *JAMA Netw Open* 3(4):e202899
138. Callejo-Torre F, Eiros Bouza JM, Olaechea Astigarraga P et al (2016) Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* colonisation or infection in intensive care units and their reliability for predicting MRSA on ICU admission. *Infez Med* 24(3):201–209
139. Epstein L, Mu Y, Belflower R et al (2016) Risk factors for invasive methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* infection after recent discharge from an acute-care hospitalization, 2011–2013. *Clin Infect Dis* 62(1):45–52
140. Shorr AF, Myers DE, Huang DB et al (2013) A risk score for identifying methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients presenting to the hospital with pneumonia. *BMC Infect Dis* 13:268
141. Torre-Cisneros J, Natera C, Mesa F et al (2018) Clinical predictors of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in nosocomial and healthcare-associated pneumonia: a multicenter, matched case-control study. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 37(1):51–56
142. Wooten DA, Winston LG (2013) Risk factors for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in patients with community-onset and hospital-onset pneumonia. *Respir Med* 107(8):1266–1270
143. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA et al (2013) Predictive factors for early mortality among patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 68(6):1423–1430
144. Gasch O, Camoez M, Dominguez MA et al (2013) Predictive factors for mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bloodstream infection: impact on outcome of host, microorganism and therapy. *Clin Microbiol Infect* 19(11):1049–1057
145. Lodise TP, McKinnon PS, Swiderski L et al (2003) Outcomes analysis of delayed antibiotic treatment for hospital-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Clin Infect Dis* 36(11):1418–1423
146. Paul M, Kariv G, Goldberg E et al (2010) Importance of appropriate empirical antibiotic therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 65(12):2658–2665
147. Schramm GE, Johnson JA, Doherty JA et al (2006) Methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* sterile-site infection: the importance of appropriate initial antimicrobial treatment. *Crit Care Med* 34(8):2069–2074
148. Fang CT, Shau WY, Hsueh PR et al (2006) Early empirical glycopeptide therapy for patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia: impact on the outcome. *J Antimicrob Chemother* 57(3):511–519
149. Gomez J, Garcia-Vazquez E, Banos R et al (2007) Predictors of mortality in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) bacteraemia: the role of empiric antibiotic therapy. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 26(4):239–245
150. Griffin AT, Peyrani P, Wiemken TL et al (2013) Empiric therapy directed against MRSA in patients admitted to the intensive care unit does not improve outcomes in community-acquired pneumonia. *Infection* 41(2):517–523
151. Kett DH, Cano E, Quartin AA et al (2011) Implementation of guidelines for management of possible multidrug-resistant pneumonia in intensive care: an observational, multicentre cohort study. *Lancet Infect Dis* 11(3):181–189
152. Khatib R, Saeed S, Sharma M et al (2006) Impact of initial antibiotic choice and delayed appropriate treatment on the outcome of *Staphylococcus aureus* bacteremia. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 25(3):181–185
153. Kim SH, Park WB, Lee KD et al (2004) Outcome of inappropriate initial antimicrobial treatment in patients with methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteraemia. *J Antimicrob Chemother* 54(2):489–497
154. Yoon YK, Park DW, Sohn JW et al (2016) Effects of inappropriate empirical antibiotic therapy on mortality in patients with healthcare-associated methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* bacteremia: a propensity-matched analysis. *BMC Infect Dis* 16:331
155. Jones BE, Ying J, Stevens V, et al (2020) Empirical anti-MRSA vs standard antibiotic therapy and risk of 30-day mortality in patients hospitalized for pneumonia. *JAMA Intern Med* 180(4):552–560
156. Webb BJ, Sorensen J, Jephson A, et al (2019) Broad-spectrum antibiotic use and poor outcomes in community-onset pneumonia: a cohort study. *Eur Respir J* 54(1):1900057
157. Baby N, Faust AC, Smith T, et al (2017) Nasal methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* (MRSA) PCR testing reduces the duration of MRSA-targeted therapy in patients with suspected MRSA pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 61(4):e02432-16
158. Cowley MC, Ritchie DJ, Hampton N et al (2019) Outcomes associated with de-escalating therapy for methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in culture-negative nosocomial pneumonia. *Chest* 155(1):53–59
159. Paonessa JR, Shah RD, Pickens CI et al (2019) Rapid detection of methicillin-resistant *Staphylococcus aureus* in BAL: a pilot randomized controlled trial. *Chest* 155(5):999–1007
160. Sjøvall F, Perner A, Hylander MM (2017) Empirical mono- versus combination antibiotic therapy in adult intensive care patients with severe sepsis—a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *J Infect* 74(4):331–344
161. Brunkhorst FM, Oppert M, Marx G et al (2012) Effect of empirical treatment with moxifloxacin and meropenem vs meropenem on sepsis-related organ dysfunction in patients with severe sepsis: a randomized trial. *JAMA* 307(22):2390–2399
162. Alevizakos M, Karanika S, Detsis M et al (2016) Colonisation with extended-spectrum beta-lactamase-producing Enterobacteriaceae and risk for infection among patients with solid or haematological malignancy: a systematic review and meta-analysis. *Int J Antimicrob Agents* 48(6):647–654
163. Rottier WC, Bamberg YR, Dorigo-Zetsma JW et al (2015) Predictive value of prior colonization and antibiotic use for third-generation cephalosporin-resistant enterobacteriaceae bacteremia in patients with sepsis. *Clin Infect Dis* 60(11):1622–1630
164. Rottier WC, van Werkhoven CH, Bamberg YRP et al (2018) Development of diagnostic prediction tools for bacteraemia caused by third-generation cephalosporin-resistant enterobacteria in suspected bacterial infections: a nested case-control study. *Clin Microbiol Infect* 24(12):1315–1321
165. Arulkumaran N, Routledge M, Schlebusch S et al (2020) Antimicrobial-associated harm in critical care: a narrative review. *Intensive Care Med* 46(2):225–235
166. Bassetti M, Righi E, Ansaldi F et al (2014) A multicenter study of septic shock due to candidemia: outcomes and predictors of mortality. *Intensive Care Med* 40(6):839–845
167. Kollef M, Micek S, Hampton N et al (2012) Septic shock attributed to *Candida* infection: importance of empiric therapy and source control. *Clin Infect Dis* 54(12):1739–1746
168. Magill SS, Edwards JR, Bamberg W et al (2014) Multistate point-prevalence survey of healthcare-associated infections. *N Engl J Med* 370(13):1198–1208
169. Mean M, Marchetti O, Calandra T (2008) Bench-to bedside review: *Candida* infections in the intensive care unit. *Crit Care* 12(1):204

170. Pappas PG, Kauffman CA, Andes DR et al (2016) Clinical practice guide- line for the management of candidiasis: 2016 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 62(4):e1-50
171. Garey KW, Rege M, Pai MP et al (2006) Time to initiation of fluconazole therapy impacts mortality in patients with candidemia: a multi-institu- tional study. *Clin Infect Dis* 43(1):25-31
172. Marriott DJ, Playford EG, Chen S et al (2009) Determinants of mortality in non-neutropenic ICU patients with candidaemia. *Crit Care* 13(4):R115
173. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH (2005) Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: a potential risk factor for hospital mortality. *Antimicrob Agents Chemother* 49(9):3640-3645
174. Timsit JF, Azoulay E, Schwebel C et al (2016) Empirical micafungin treatment and survival without invasive fungal infection in adults with ICU-acquired sepsis, candida colonization, and multiple organ failure: the EMPIRICUS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 316(15):1555-1564
175. Freifeld AG, Bow EJ, Sepkowitz KA et al (2011) Clinical practice guideline for the use of antimicrobial agents in neutropenic patients with cancer: 2010 update by the infectious diseases society of america. *Clin Infect Dis* 52(4):e56-93
176. Taplitz RA, Kennedy EB, Bow EJ et al (2018) Outpatient management of fever and neutropenia in adults treated for malignancy: American Society of Clinical Oncology and Infectious Diseases Society of America Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol* 36(14):1443-1453
177. Clancy CJ, Nguyen MH (2018) Diagnosing invasive candidiasis. *J Clin Microbiol* 56(5):e01909-17
178. Kullberg BJ, Arendrup MC (2015) Invasive candidiasis. *N Engl J Med* 373(15):1445-1456
179. Sandven P, Qvist H, Skovlund E et al (2002) Significance of Candida recovered from intraoperative specimens in patients with intra-abdominal perforations. *Crit Care Med* 30(3):541-547
180. Hachem R, Hanna H, Kontoyiannis D et al (2008) The changing epidemi- ology of invasive candidiasis: Candida glabrata and Candida krusei as the leading causes of candidemia in hematologic malignancy. *Cancer* 112(11):2493-2499
181. Horn DL, Neofytos D, Anaissie EJ et al (2009) Epidemiology and outcomes of candidemia in 2019 patients: data from the prospective antifungal therapy alliance registry. *Clin Infect Dis* 48(12):1695-1703
182. Andes DR, Safdar N, Baddley JW et al (2012) Impact of treatment strategy on outcomes in patients with candidemia and other forms of invasive candidiasis: a patient-level quantitative review of randomized trials. *Clin Infect Dis* 54(8):1110-1122
183. Kett DH, Azoulay E, Echeverria PM et al (2011) Candida bloodstream infections in intensive care units: analysis of the extended prevalence of infection in intensive care unit study. *Crit Care Med* 39(4):665-670
184. Cleveland AA, Harrison LH, Farley MM et al (2015) Declining incidence of candidemia and the shifting epidemiology of Candida resistance in two US metropolitan areas, 2008-2013: results from population-based surveillance. *PLoS One* 10(3):e0120452
185. Zhang AY, Shrum S, Williams S et al (2020) The changing epidemiology of candidemia in the United states: injection drug use as an increasingly common risk factor-active surveillance in selected sites, United States, 2014-2017. *Clin Infect Dis* 71(7):1732-1737
186. Blumberg HM, Jarvis WR, Soucie JM et al (2001) Risk factors for candidal bloodstream infections in surgical intensive care unit patients: the NEMIS prospective multicenter study. The National Epidemiology of Mycosis Survey. *Clin Infect Dis* 33(2):177-186
187. Fan D, Coughlin LA, Neubauer MM et al (2015) Activation of HIF-1alpha and LL-37 by commensal bacteria inhibits Candida albicans coloniza- tion. *Nat Med* 21(7):808-814
188. Chow JK, Golan Y, Ruthazer R et al (2008) Risk factors for albicans and non-albicans candidemia in the intensive care unit. *Crit Care Med* 36(7):1993-1998
189. Ostrosky-Zeichner L, Pappas PG (2006) Invasive candidiasis in the inten- sive care unit. *Crit Care Med* 34(3):857-863
190. Vergidis P, Clancy CJ, Shields RK et al (2016) Intra-abdominal candidiasis: the importance of early source control and antifungal treatment. *PLoS One* 11(4):e0153247
191. Ballard N, Robley L, Barrett D et al (2006) Patients' recollections of thera- peutic paralysis in the intensive care unit. *Am J Crit Care* 15(1):86-94 (quiz 5)
192. Horvath EE, Murray CK, Vaughan GM et al (2007) Fungal wound infec- tion (not colonization) is independently associated with mortality in burn patients. *Ann Surg* 245(6):978-985
193. Murray CK, Loo FL, Hospenthal DR et al (2008) Incidence of systemic fungal infection and related mortality following severe burns. *Burns* 34(8):1108-1112
194. Baughman RP, Rhodes JC, Dohn MN et al (1992) Detection of crypto- coccal antigen in bronchoalveolar lavage fluid: a prospective study of diagnostic utility. *Am Rev Respir Dis* 145(5):1226-1229
195. Ford N, Shubber Z, Jarvis JN et al (2018) CD4 cell count threshold for cryptococcal antigen screening of HIV- infected individuals: a system- atic review and meta- analysis. *Clin Infect Dis* 66(2):S152-S159
196. Hage CA, Ribes JA, Wengenack NL et al (2011) A multicenter evaluation of tests for diagnosis of histoplasmosis. *Clin Infect Dis* 53(5):448-454
197. Clumeck N, Sonnet J, Taelman H et al (1984) Acquired immunodeficiency syndrome in African patients. *N Engl J Med* 310(8):492-497
198. Hajjeh RA, Conn LA, Stephens DS et al (1999) Cryptococcosis: population-based multistate active surveillance and risk factors in human immunodeficiency virus-infected persons. Cryptococcal Active Surveillance Group. *J Infect Dis* 179(2):449-454
199. Maziarz EK, Perfect JR (2016) Cryptococcosis. *Infect Dis Clin N Am* 30(1):179-206
200. McCarthy KM, Morgan J, Wannemuehler KA et al (2006) Population- based surveillance for cryptococcosis in an antiretroviral-naive South African province with a high HIV seroprevalence. *AIDS* 20(17):2199-2206
201. Husain S, Wagener MM, Singh N (2001) Cryptococcus neoformans infection in organ transplant recipients: variables influencing clinical characteristics and outcome. *Emerg Infect Dis* 7(3):375-381
202. Pappas PG, Alexander BD, Andes DR et al (2010) Invasive fungal infec- tions among organ transplant recipients: results of the Transplant- Associated Infection Surveillance Network (TRANSNET). *Clin Infect Dis* 50(8):1101-1111
203. Singh N, Gayowski T, Wagener MM et al (1997) Clinical spectrum of invasive cryptococcosis in liver transplant recipients receiving tacroli- mus. *Clin Transplant* 11(1):66-70
204. Kontoyiannis DP, Marr KA, Park BJ et al (2010) Prospective surveillance for invasive fungal infections in hematopoietic stem cell transplant recipients, 2001-2006: overview of the Transplant-Associated Infec- tion Surveillance Network (TRANSNET) Database. *Clin Infect Dis* 50(8):1091-1100
205. Nath DS, Kandaswamy R, Gruessner R et al (2005) Fungal infections in transplant recipients receiving alemtuzumab. *Transplant Proc* 37(2):934-936
206. Tsiodras S, Samonis G, Boumpas DT et al (2008) Fungal infections complicating tumor necrosis factor alpha blockade therapy. *Mayo Clin Proc* 83(2):181-194
207. Nsenga L, Kajjimu J, Olum R et al (2021) Cryptococcosis compli- cating diabetes mellitus: a scoping review. *Ther Adv Infect Dis* 8:20499361211014770
208. Wald A, Leisenring W, van Burik JA et al (1997) Epidemiology of Aspergillus infections in a large cohort of patients undergoing bone marrow transplantation. *J Infect Dis* 175(6):1459-1466

209. Mengoli C, Cruciani M, Barnes RA et al (2009) Use of PCR for diagnosis of invasive aspergillosis: systematic review and meta-analysis. *Lancet Infect Dis* 9(2):89–96
210. White PL, Bretagne S, Klingspor L et al (2010) Aspergillus PCR: one step closer to standardization. *J Clin Microbiol* 48(4):1231–1240
211. White PL, Wingard JR, Bretagne S et al (2015) Aspergillus polymerase chain reaction: systematic review of evidence for clinical use in comparison with antigen testing. *Clin Infect Dis* 61(8):1293–1303
212. Meersseman W, Lagrou K, Maertens J et al (2007) Invasive aspergillosis in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 45(2):205–216
213. Barnes PD, Marr KA (2006) Aspergillosis: spectrum of disease, diagnosis, and treatment. *Infect Dis Clin N Am*. 20(3):545–561 (vi)
214. Gavalda J, Len O, San Juan R et al (2005) Risk factors for invasive aspergillosis in solid-organ transplant recipients: a case-control study. *Clin Infect Dis* 41(1):52–59
215. Fukuda T, Boeckh M, Carter RA et al (2003) Risks and outcomes of invasive fungal infections in recipients of allogeneic hematopoietic stem cell transplants after nonmyeloablative conditioning. *Blood* 102(3):827–833
216. Pagano L, Busca A, Candoni A et al (2017) Risk stratification for invasive fungal infections in patients with hematological malignancies: SEIFEM recommendations. *Blood Rev* 31(2):17–29
217. Baddley JW (2011) Clinical risk factors for invasive aspergillosis. *Med Mycol* 49(Suppl 1):S7–S12
218. Ruiz-Camps I, Aguilar-Company J (2021) Risk of infection associated with targeted therapies for solid organ and hematological malignancies. *Ther Adv Infect Dis* 8:2049936121989548
219. Cantan B, Luyt CE, Martin-Loeches I (2019) Influenza infections and emergent viral infections in intensive care unit. *Semin Respir Crit Care Med* 40(4):488–497
220. Legoff J, Zucman N, Lemiale V et al (2019) Clinical significance of upper airway virus detection in critically ill hematology patients. *Am J Respir Crit Care Med* 199(4):518–528
221. Muscedere J, Ofner M, Kumar A et al (2013) The occurrence and impact of bacterial organisms complicating critical care illness associated with 2009 influenza A(H1N1) infection. *Chest* 144(1):39–47
222. van Someren GF, Juffermans NP, Bos LDJ et al (2018) Respiratory viruses in invasively ventilated critically ill patients—a prospective multicenter observational study. *Crit Care Med* 46(1):29–36
223. Aziz S, Arabi YM, Alhazzani W, et al (2020) Managing ICU surge during the COVID-19 crisis: rapid guidelines. *Intensive Care Med* 46(7):1303–1325
224. Wiersinga WJ, Rhodes A, Cheng AC et al (2020) Pathophysiology, transmission, diagnosis, and treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): a review. *JAMA* 324(8):782–793
225. Muthuri SG, Venkatesan S, Myles PR et al (2014) Effectiveness of neuraminidase inhibitors in reducing mortality in patients admitted to hospital with influenza A H1N1pdm09 virus infection: a meta-analysis of individual participant data. *Lancet Respir Med* 2(5):395–404
226. Alhazzani W, Moller MH, Arabi YM et al (2020) Surviving Sepsis Campaign: guidelines on the management of critically ill adults with Coronavirus Disease 2019 (COVID-19). *Intensive Care Med* 46(5):854–887
227. Tunkel AR, Glaser CA, Bloch KC et al (2008) The management of encephalitis: clinical practice guidelines by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 47(3):303–327
228. Uyeki TM, Bernstein HH, Bradley JS et al (2019) Clinical Practice Guidelines by the Infectious Diseases Society of America: 2018 Update on Diagnosis, Treatment, Chemoprophylaxis, and Institutional Outbreak Management of Seasonal Influenza. *Clin Infect Dis* 68(6):895–902
229. Lin GL, McGinley JP, Drysdale SB et al (2018) Epidemiology and immune pathogenesis of viral sepsis. *Front Immunol* 9:2147
230. Goncalves-Pereira J, Povoas P (2011) Antibiotics in critically ill patients: a systematic review of the pharmacokinetics of beta-lactams. *Crit Care* 15(5):R206
231. Mohd Hafiz AA, Staatz CE, Kirkpatrick CM et al (2012) Continuous infusion vs. bolus dosing: implications for beta-lactam antibiotics. *Minerva Anesthesiol* 78(1):94–104
232. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Davis JS et al (2016) Continuous versus intermittent beta-lactam infusion in severe sepsis. A meta-analysis of individual patient data from randomized trials. *Am J Respir Crit Care Med* 194(6):681–691
233. Vardakas KZ, Voulgaris GL, Maliaros A et al (2018) Prolonged versus short-term intravenous infusion of antipseudomonal beta-lactams for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis of randomised trials. *Lancet Infect Dis* 18(1):108–120
234. De Waele JJ, Lipman J, Carlier M et al (2015) Subtleties in practical application of prolonged infusion of beta-lactam antibiotics. *Int J Antimicrob Agents* 45(5):461–463
235. Roberts JA, Paratz J, Paratz E et al (2007) Continuous infusion of beta-lactam antibiotics in severe infections: a review of its role. *Int J Antimicrob Agents* 30(1):11–18
236. Lipman J, Brett SJ, De Waele JJ et al (2019) A protocol for a phase 3 multicentre randomised controlled trial of continuous versus intermittent beta-lactam antibiotic infusion in critically ill patients with sepsis: BLING III. *Crit Care Resusc* 21(1):63–68
237. Roberts JA, Abdul-Aziz MH, Lipman J et al (2014) Individualised antibiotic dosing for patients who are critically ill: challenges and potential solutions. *Lancet Infect Dis* 14(6):498–509
238. Roberts JA, Paul SK, Akova M et al (2014) DALI: defining antibiotic levels in intensive care unit patients: are current beta-lactam antibiotic doses sufficient for critically ill patients? *Clin Infect Dis* 58(8):1072–1083
239. Veiga RP, Paiva JA (2018) Pharmacokinetics-pharmacodynamics issues relevant for the clinical use of beta-lactam antibiotics in critically ill patients. *Crit Care* 22(1):233
240. Nelson NR, Morbitzer KA, Jordan JD et al (2019) The impact of capping creatinine clearance on achieving therapeutic vancomycin concentrations in neurocritically ill patients with traumatic brain injury. *Neurocrit Care* 30(1):126–131
241. Gregoire N, Marchand S, Ferrandiere M et al (2019) Population pharmacokinetics of daptomycin in critically ill patients with various degrees of renal impairment. *J Antimicrob Chemother* 74(1):117–125
242. Ulldemolins M, Roberts JA, Rello J et al (2011) The effects of hypoalbuminaemia on optimizing antibacterial dosing in critically ill patients. *Clin Pharmacokinet* 50(2):99–110
243. Choi G, Gomersall CD, Tian Q et al (2009) Principles of antibacterial dosing in continuous renal replacement therapy. *Crit Care Med* 37(7):2268–2282
244. Roberts JA, Joynt G, Lee A, et al (2020) The effect of renal replacement therapy and antibiotic dose on antibiotic concentrations in critically ill patients: data from the multinational SMARRT Study. *Clin Infect Dis* 72(8):1369–1378
245. Bougle A, Dujardin O, Lepere V et al (2019) PHARMECMO: Therapeutic drug monitoring and adequacy of current dosing regimens of antibiotics in patients on Extracorporeal Life Support. *Anaesth Crit Care Pain Med* 38(5):493–497
246. Cheng V, Abdul-Aziz MH, Roberts JA et al (2019) Overcoming barriers to optimal drug dosing during ECMO in critically ill adult patients. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* 15(2):103–112

247. Guilhaumou R, Benaboud S, Bennis Y et al (2019) Optimization of the treatment with beta-lactam antibiotics in critically ill patients- guidelines from the French Society of Pharmacology and Therapeutics (Societe Francaise de Pharmacologie et Therapeutique-SFPT) and the French Society of Anaesthesia and Intensive Care Medicine (Société Française d'Anesthésie et Réanimation-SFAR). *Crit Care* 23(1):104
248. Turner RB, Kojiro K, Shephard EA et al (2018) Review and validation of bayesian dose-optimizing software and equations for calculation of the vancomycin area under the curve in critically ill patients. *Pharmacotherapy* 38(12):1174–1183
249. Rybak M, Lomaestro B, Rotschafer JC et al (2009) Therapeutic monitoring of vancomycin in adult patients: a consensus review of the American Society of Health-System Pharmacists, the Infectious Diseases Society of America, and the Society of Infectious Diseases Pharmacists. *Am J Health Syst Pharm* 66(1):82–98
250. McKinnon PS, Paladino JA, Schentag JJ (2008) Evaluation of area under the inhibitory curve (AUC) and time above the minimum inhibitory concentration ($T > MIC$) as predictors of outcome for cefepime and ceftazidime in serious bacterial infections. *Int J Antimicrob Agents* 31(4):345–351
251. Rayner CR, Forrest A, Meagher AK et al (2003) Clinical pharmacodynamics of linezolid in seriously ill patients treated in a compassionate use programme. *Clin Pharmacokinet* 42(15):1411–1423
252. Rubino CM, Bhavnani SM, Forrest A et al (2012) Pharmacokinetics-pharmacodynamics of tigecycline in patients with community-acquired pneumonia. *Antimicrob Agents Chemother* 56(1):130–136
253. Wong G, Taccone F, Villosio P et al (2020) beta-Lactam pharmacodynamics in Gram-negative bloodstream infections in the critically ill. *J Antimicrob Chemother* 75(2):429–433
254. Fleuren LM, Roggeveen LF, Guo T et al (2019) Clinically relevant pharmacokinetic knowledge on antibiotic dosing among intensive care professionals is insufficient: a cross-sectional study. *Crit Care* 23(1):185
255. Ehmman L, Zoller M, Minichmayr IK et al (2019) Development of a dosing algorithm for meropenem in critically ill patients based on a population pharmacokinetic/pharmacodynamic analysis. *Int J Antimicrob Agents* 54(3):309–317
256. Wong G, Briscoe S, McWhinney B et al (2018) Therapeutic drug monitoring of beta-lactam antibiotics in the critically ill: direct measurement of unbound drug concentrations to achieve appropriate drug exposures. *J Antimicrob Chemother* 73(11):3087–3094
257. Williams P, Beall G, Cotta MO et al (2020) Antimicrobial dosing in critical care: a pragmatic adult dosing nomogram. *Int J Antimicrob Agents* 55(2):105837
258. Williams P, Cotta MO, Roberts JA (2019) Pharmacokinetics/Pharmacodynamics of beta-Lactams and Therapeutic Drug Monitoring: From Theory to Practical Issues in the Intensive Care Unit. *Semin Respir Crit Care Med* 40(4):476–487
259. Nation RL, Garonzik SM, Thamlikitkul V et al (2017) Dosing guidance for intravenous colistin in critically-ill patients. *Clin Infect Dis* 64(5):565–571
260. Roberts JA, Taccone FS, Udy AA et al (2011) Vancomycin dosing in critically ill patients: robust methods for improved continuous-infusion regimens. *Antimicrob Agents Chemother* 55(6):2704–2709
261. Sinnollareddy M, Peake SL, Roberts MS et al (2012) Using pharmacokinetics and pharmacodynamics to optimise dosing of antifungal agents in critically ill patients: a systematic review. *Int J Antimicrob Agents* 39(1):1–10
262. Jimenez MF, Marshall JC, International Sepsis F (2001) Source control in the management of sepsis. *Intensive Care Med* 27(Suppl 1):S49-62
263. Kim H, Chung SP, Choi SH et al (2019) Impact of timing to source control in patients with septic shock: a prospective multicenter observational study. *J Crit Care* 53:176–182
264. Martinez ML, Ferrer R, Torrents E et al (2017) Impact of Source Control in Patients With Severe Sepsis and Septic Shock. *Crit Care Med* 45(1):11–19
265. Azuhata T, Kinoshita K, Kawano D et al (2014) 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* 18(3):R87
266. Bloos F, Thomas-Ruddel D, Ruddel H et al (2014) Impact of compliance with infection management guidelines on outcome in patients with severe sepsis: a prospective observational multi-center study. *Crit Care* 18(2):R42
267. Buck DL, Vester-Andersen M, Moller MH (2013) Surgical delay is a critical determinant of survival in perforated peptic ulcer. *Br J Surg* 100(8):1045–1049
268. Chao WN, Tsai CF, Chang HR et al (2013) Impact of timing of surgery on outcome of *Vibrio vulnificus*-related necrotizing fasciitis. *Am J Surg* 206(1):32–39
269. Karvellas CJ, Abraldes JG, Zepeda-Gomez S et al (2016) The impact of delayed biliary decompression and antimicrobial therapy in 260 patients with cholangitis-associated septic shock. *Aliment Pharmacol Ther* 44(7):755–766
270. Moss RL, Musmeche CA, Kosloske AM (1996) Necrotizing fasciitis in children: prompt recognition and aggressive therapy improve survival. *J Pediatr Surg* 31(8):1142–1146
271. Wong CH, Chang HC, Pasupathy S et al (2003) Necrotizing fasciitis: clinical presentation, microbiology, and determinants of mortality. *J Bone Joint Surg Am* 85(8):1454–1460
272. Solomkin JS, Mazuski JE, Bradley JS et al (2010) Diagnosis and management of complicated intra-abdominal infection in adults and children: guidelines by the Surgical Infection Society and the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 50(2):133–164
273. Mermel LA, Allon M, Bouza E et al (2009) Clinical practice guidelines for the diagnosis and management of intravascular catheter-related infection: 2009 Update by the Infectious Diseases Society of America. *Clin Infect Dis* 49(1):1–45
274. Rijnders BJ, Peetermans WE, Verwaest C et al (2004) Watchful waiting versus immediate catheter removal in ICU patients with suspected catheter-related infection: a randomized trial. *Intensive Care Med* 30(6):1073–1080
275. Garnacho-Montero J, Aldabo-Pallas T, Palomar-Martinez M et al (2008) Risk factors and prognosis of catheter-related bloodstream infection in critically ill patients: a multicenter study. *Intensive Care Med* 34(12):2185–2193
276. Lorente L, Martin MM, Vidal P et al (2014) Should central venous catheter be systematically removed in patients with suspected catheter related infection? *Crit Care* 18(5):564
277. Tabah A, Bassetti M, Kollef MH et al (2020) Antimicrobial de-escalation in critically ill patients: a position statement from a task force of the European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) and European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases (ESCMID) Critically Ill Patients Study Group (ESGCIP). *Intensive Care Med* 46(2):245–265
278. Leone M, Bechis C, Baumstarck K et al (2014) De-escalation versus continuation of empirical antimicrobial treatment in severe sepsis: a multicenter non-blinded randomized noninferiority trial. *Intensive Care Med* 40(10):1399–1408
279. Tabah A, Cotta MO, Garnacho-Montero J et al (2016) A systematic review of the definitions, determinants, and clinical outcomes of antimicrobial de-escalation in the intensive care unit. *Clin Infect Dis* 62(8):1009–1017
280. De Bus L, Depuydt P, Steen J, et al (2020) Antimicrobial de-escalation in the critically ill patient and assessment of clinical cure: the DIANA study. *Intensive Care Med* 46(7):1404–1417
281. Fernandez-Lazaro CI, Brown KA, Langford BJ et al (2019) Late-career physicians prescribe longer courses of antibiotics. *Clin Infect Dis* 69(9):1467–1475

282. Hanretty AM, Gallagher JC (2018) Shortened courses of antibiotics for bacterial infections: a systematic review of randomized controlled trials. *Pharmacotherapy* 38(6):674–687
283. Royer S, DeMerle KM, Dickson RP et al (2018) shorter versus longer courses of antibiotics for infection in hospitalized patients: a systematic review and meta-analysis. *J Hosp Med* 13(5):336–342
284. Spellberg B (2016) The new antibiotic mantra—"Shorter Is Better". *JAMA Intern Med* 176(9):1254–1255
285. Wald-Dickler N, Spellberg B (2019) Short-course antibiotic therapy- replacing constantine units with "Shorter Is Better." *Clin Infect Dis* 69(9):1476–1479
286. Chastre J, Wolff M, Fagon JY et al (2003) Comparison of 8 vs 15 days of antibiotic therapy for ventilator-associated pneumonia in adults: a randomized trial. *JAMA* 290(19):2588–2598
287. Choudhury G, Mandal P, Singanayagam A et al (2011) Seven-day antibiotic courses have similar efficacy to prolonged courses in severe community-acquired pneumonia—a propensity-adjusted analysis. *Clin Microbiol Infect* 17(12):1852–1858
288. Kalil AC, Metersky ML, Klompas M et al (2016) Management of adults with hospital-acquired and ventilator-associated pneumonia: 2016 clinical practice guidelines by the infectious diseases society of America and the American Thoracic Society. *Clin Infect Dis* 63(5):e61–e111
289. Vaughn VM, Flanders SA, Snyder A et al (2019) Excess antibiotic treatment duration and adverse events in patients hospitalized with pneumonia: a multihospital cohort study. *Ann Intern Med* 171(3):153–163
290. Eliakim-Raz N, Yahav D, Paul M et al (2013) Duration of antibiotic treatment for acute pyelonephritis and septic urinary tract infection—7 days or less versus longer treatment: systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *J Antimicrob Chemother* 68(10):2183–2191
291. Runyon BA, McHutchison JG, Antillon MR et al (1991) Short-course versus long-course antibiotic treatment of spontaneous bacterial peritonitis. A randomized controlled study of 100 patients. *Gastroenterology* 100(6):1737–1742
292. Yahav D, Franceschini E, Koppel F et al (2019) Seven versus 14 days of antibiotic therapy for uncomplicated gram-negative bacteremia: a non-inferiority randomized controlled Trial. *Clin Infect Dis* 69(7):1091–1098
293. Sawyer RG, Claridge JA, Nathens AB et al (2015) Trial of short-course antimicrobial therapy for intraabdominal infection. *N Engl J Med* 372(21):1996–2005
294. Corona A, Bertolini G, Ricotta AM et al (2003) Variability of treatment duration for bacteraemia in the critically ill: a multinational survey. *J Antimicrob Chemother* 52(5):849–852
295. Burnham JP, Olsen MA, Stwalley D et al (2018) Infectious diseases consultation reduces 30-day and 1-year all-cause mortality for multidrug-resistant organism infections. *Open Forum Infect Dis* 5(3):ofy06
296. Macheda G, Dyar OJ, Luc A et al (2018) Are infection specialists recommending short antibiotic treatment durations? An ESCMID international cross-sectional survey. *J Antimicrob Chemother* 73(4):1084–1090
297. Madaline T, Wadskier Montagne F, Eisenberg R et al (2019) Early infectious disease consultation is associated with lower mortality in patients with severe sepsis or septic shock who complete the 3-hour sepsis treatment bundle. *Open Forum Infect Dis* 6(10):ofz408
298. Schmitt S, McQuillen DP, Nahass R et al (2014) Infectious diseases specialty intervention is associated with decreased mortality and lower healthcare costs. *Clin Infect Dis* 58(1):22–28
299. Turner RB, Valcarlos E, Won R et al (2016) Impact of infectious diseases consultation on clinical outcomes of patients with staphylococcus aureus bacteremia in a community health system. *Antimicrob Agents Chemother* 60(10):5682–5687
300. Viale P, Tedeschi S, Scudeller L et al (2017) Infectious diseases team for the early management of severe sepsis and septic shock in the emergency department. *Clin Infect Dis* 65(8):1253–1259
301. Pugh R, Grant C, Cooke RP et al (2015) Short-course versus prolonged-course antibiotic therapy for hospital-acquired pneumonia in critically ill adults. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD007577
302. Havey TC, Fowler RA, Daneman N (2011) Duration of antibiotic therapy for bacteremia: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care* 15(6):R267
303. Dimopoulos G, Matthaiou DK, Karageorgopoulos DE et al (2008) Short- versus long-course antibacterial therapy for community-acquired pneumonia: a meta-analysis. *Drugs* 68(13):1841–1854
304. Tansarli GS, Andreatos N, Pliakos EE, et al (2019) a systematic review and meta-analysis of antibiotic treatment duration for bacteremia due to enterobacteriaceae. *Antimicrob Agents Chemother* 63(5):e02495-18
305. Montravers P, Tubach F, Lescot T et al (2018) Short-course antibiotic therapy for critically ill patients treated for postoperative intra-abdominal infection: the DURAPOP randomised clinical trial. *Intensive Care Med* 44(3):300–310
306. Mazuski JE, Sawyer RG, Nathens AB et al (2002) The Surgical Infection Society guidelines on antimicrobial therapy for intra-abdominal infections: evidence for the recommendations. *Surg Infect (Larchmt)* 3(3):175–233
307. van Engelen TSR, Wiersinga WJ, Scicluna BP et al (2018) Biomarkers in Sepsis. *Crit Care Clin* 34(1):139–152
308. Annane D, Maxime V, Faller JP, et al (2013) Procalcitonin levels to guide antibiotic therapy in adults with non-microbiologically proven apparent severe sepsis: a randomised controlled trial. *BMJ Open* 3(2):e002186
309. Bloos F, Trips E, Nierhaus A et al (2016) Effect of Sodium Selenite Administration and Procalcitonin-Guided Therapy on Mortality in Patients With Severe Sepsis or Septic Shock: A Randomized Clinical Trial. *JAMA Intern Med* 176(9):1266–1276
310. Bouadma L, Luyt CE, Tubach F et al (2010) Use of procalcitonin to reduce patients' exposure to antibiotics in intensive care units (PRORATA trial): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 375(9713):463–474
311. de Jong E, van Oers JA, Beishuizen A et al (2016) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment in critically ill patients: a randomised, controlled, open-label trial. *Lancet Infect Dis* 16(7):819–827
312. Deliberato RO, Marra AR, Sanches PR et al (2013) Clinical and economic impact of procalcitonin to shorten antimicrobial therapy in septic patients with proven bacterial infection in an intensive care setting. *Diagn Microbiol Infect Dis* 76(3):266–271
313. Hochreiter M, Kohler T, Schweiger AM et al (2009) Procalcitonin to guide duration of antibiotic therapy in intensive care patients: a randomized prospective controlled trial. *Crit Care* 13(3):R83
314. Liu BH, Li HF, Lei Y et al (2013) Clinical significance of dynamic monitoring of procalcitonin in guiding the use of antibiotics in patients with sepsis in ICU. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 25(11):690–693
315. Nobre V, Harbarth S, Graf JD et al (2008) Use of procalcitonin to shorten antibiotic treatment duration in septic patients: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 177(5):498–505
316. Oliveira CF, Botoni FA, Oliveira CR et al (2013) Procalcitonin versus C-reactive protein for guiding antibiotic therapy in sepsis: a randomized trial. *Crit Care Med* 41(10):2336–2343
317. Qu R, Ji Y, Ling Y et al (2012) Procalcitonin is a good tool to guide duration of antibiotic therapy in patients with severe acute pancreatitis. A randomized prospective single-center controlled trial. *Saudi Med J* 33(4):382–387

318. Schroeder S, Hochreiter M, Koehler T et al (2009) Procalcitonin (PCT)-guided algorithm reduces length of antibiotic treatment in surgical intensive care patients with severe sepsis: results of a prospective randomized study. *Langenbecks Arch Surg* 394(2):221–226
319. Shehabi Y, Sterba M, Garrett PM et al (2014) Procalcitonin algorithm in critically ill adults with undifferentiated infection or suspected sepsis. A randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 190(10):1102–1110
320. Stolz D, Smyrniotis N, Eggmann P et al (2009) Procalcitonin for reduced antibiotic exposure in ventilator-associated pneumonia: a randomised study. *Eur Respir J* 34(6):1364–1375
321. Xu XL, Yan FD, Yu JQ et al (2017) Efficacy and safety of procalcitonin guidance in reducing the duration of antibiotic treatment of sepsis patients. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi* 97(5):343–346
322. Arulkumaran N, Khpal M, Tam K et al (2020) Effect of antibiotic discontinuation strategies on mortality and infectious complications in critically ill septic patients: a meta-analysis and trial sequential analysis. *Crit Care Med* 48(5):757–764
323. Collins CD, Brockhaus K, Sim T et al (2019) Analysis to determine cost-effectiveness of procalcitonin-guided antibiotic use in adult patients with suspected bacterial infection and sepsis. *Am J Health Syst Pharm* 76(16):1219–1225
324. Lewis SR, Pritchard MW, Evans DJ et al (2018) Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill people. *Cochrane Database Syst Rev* 8:CD000567
325. Awad S, Allison SP, Lobo DN (2008) The history of 0.9% saline. *Clin Nutr* 27(2):179–188
326. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST et al (2012) A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte(R) 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg* 256(1):18–24
327. Kellum JA (2002) Fluid resuscitation and hyperchloremic acidosis in experimental sepsis: improved short-term survival and acid-base balance with Hextend compared with saline. *Crit Care Med* 30(2):300–305
328. Kellum JA, Song M, Almasri E (2006) Hyperchloremic acidosis increases circulating inflammatory molecules in experimental sepsis. *Chest* 130(4):962–967
329. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P et al (2001) Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg* 93(4):817–822
330. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA et al (1999) The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg* 88(5):999–1003
331. Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A et al (2014) Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med* 161(5):347–355
332. Young P, Bailey M, Beasley R et al (2015) Effect of a buffered crystalloid solution vs saline on acute kidney injury among patients in the intensive care unit: the SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA* 314(16):1701–1710
333. Semler MW, Wanderer JP, Ehrenfeld JM et al (2017) Balanced crystalloids versus saline in the intensive care unit. The SALT Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med* 195(10):1362–1372
334. Semler MW, Self WH, Wanderer JP et al (2018) Balanced crystalloids versus saline in critically ill adults. *N Engl J Med* 378(9):829–839
335. Brown RM, Wang L, Coston TD et al (2019) Balanced crystalloids versus saline in sepsis. A secondary analysis of the SMART clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 200(12):1487–1495
336. Myburgh J (2018) Patient-Centered Outcomes and Resuscitation Fluids. *N Engl J Med* 378(9):862–863
337. Zampieri FG, Azevedo LCP, Correa TD et al (2017) Study protocol for the Balanced Solution versus Saline in Intensive Care Study (BaSICS): a factorial randomised trial. *Crit Care Resusc* 19(2):175–182
338. Institute G (2020) Plasma-Lyte 148® versus Saline Study (PLUS). *ClinicalTrials.gov*. Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT02721654>
339. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L (2014) Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 371(1):84
340. Martin GS, Bassett P (2019) Crystalloids vs. colloids for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit: a systematic review and meta-analysis. *J Crit Care* 50:144–154
341. Park CHL, de Almeida JP, de Oliveira GQ et al (2019) Lactated ringer's versus 4% albumin on lactated ringer's in early sepsis therapy in cancer patients: a pilot single-center randomized trial. *Crit Care Med* 47(10):e798–e805
342. Kakaei FHS, Asheghvatan A, Zarrintan S, Asvadi T, Beheshtirouy S, Mohajer A (2017) Albumin as a resuscitative fluid in patients with severe sepsis: a randomized clinical trial. *Adv Biosci Clin Med* 5(4):9–16
343. Haase N, Perner A, Hennings LI et al (2013) Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *BMJ* 346:f839
344. Annane D, Siami S, Jaber S et al (2013) Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. *JAMA* 310(17):1809–1817
345. Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A et al (2015) Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med* 41(9):1561–1571
346. Moeller C, Fleischmann C, Thomas-Rueddel D et al (2016) How safe is gelatin? A systematic review and meta-analysis of gelatin-containing plasma expanders vs crystalloids and albumin. *J Crit Care* 35:75–83
347. Avni T, Lador A, Lev S et al (2015) Vasopressors for the treatment of septic shock: systematic review and meta-analysis. *PLoS One* 10(8):e0129305
348. Regnier B, Safran D, Carlet J et al (1979) Comparative haemodynamic effects of dopamine and dobutamine in septic shock. *Intensive Care Med* 5(3):115–120
349. De Backer D, Creteur J, Silva E et al (2003) Effects of dopamine, nor-epinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? *Crit Care Med* 31(6):1659–1667
350. Cui J, Wei X, Lv H et al (2019) The clinical efficacy of intravenous IgM-enriched immunoglobulin (pentaglobin) in sepsis or septic shock: a meta-analysis with trial sequential analysis. *Ann Intensive Care* 9(1):27
351. Myburgh JA, Higgins A, Jovanovska A et al (2008) A comparison of epinephrine and norepinephrine in critically ill patients. *Intensive Care Med* 34(12):2226–2234
352. Holmes CL, Patel BM, Russell JA et al (2001) Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. *Chest* 120(3):989–1002
353. Landry DW, Levin HR, Gallant EM et al (1997) Vasopressin deficiency contributes to the vasodilation of septic shock. *Circulation* 95(5):1122–1125
354. Gordon AC, Mason AJ, Thirunavukkarasu N et al (2016) Effect of early vasopressin vs norepinephrine on kidney failure in patients with septic shock: the VANISH randomized clinical trial. *JAMA* 316(5):509–518
355. Dunser MW, Mayr AJ, Tur A et al (2003) Ischemic skin lesions as a complication of continuous vasopressin infusion in catecholamine-resistant vasodilatory shock: incidence and risk factors. *Crit Care Med* 31(5):1394–1398
356. Russell JA, Walley KR, Singer J et al (2008) Vasopressin versus nor-epinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med* 358(9):877–887
357. Ukor IF, Walley KR (2019) Vasopressin in Vasodilatory Shock. *Crit Care Clin* 35(2):247–261

358. McIntyre WF, Um KJ, Alhazzani W et al (2018) Association of vasopressin plus catecholamine vasopressors vs catecholamines alone with atrial fibrillation in patients with distributive shock: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 319(18):1889–1900
359. Nagendran M, Russell JA, Walley KR et al (2019) Vasopressin in septic shock: an individual patient data meta-analysis of randomised controlled trials. *Intensive Care Med* 45(6):844–855
360. Gamper G, Havel C, Arrich J et al (2016) Vasopressors for hypotensive shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2:CD0037709
361. Akinaga J, Lima V, Kiguti LR et al (2013) Differential phosphorylation, desensitization, and internalization of alpha1A-adrenoceptors activated by norepinephrine and oxymetazoline. *Mol Pharmacol* 83(4):870–881
362. Belletti A, Benedetto U, Biondi-Zoccai G et al (2017) The effect of vasoactive drugs on mortality in patients with severe sepsis and septic shock. A network meta-analysis of randomized trials. *J Crit Care* 37:91–98
363. Russell JA, Vincent JL, Kjolbye AL et al (2017) Selepressin, a novel selective vasopressin V1A agonist, is an effective substitute for norepinephrine in a phase IIa randomized, placebo-controlled trial in septic shock patients. *Crit Care* 21(1):213
364. Laterre PF, Berry SM, Blemings A, et al (2019) Effect of selepressin vs placebo on ventilator- and vasopressor-free days in patients with septic shock: the SEPSIS-ACT randomized clinical trial. *JAMA* 322(15):1476–1485
365. Chawla LS, Busse L, Brasha-Mitchell E et al (2014) Intravenous angiotensin II for the treatment of high-output shock (ATHOS trial): a pilot study. *Crit Care* 18(5):534
366. Khanna A, English SW, Wang XS et al (2017) Angiotensin II for the treatment of vasodilatory shock. *N Engl J Med* 377(5):419–430
367. Liu ZM, Chen J, Kou Q et al (2018) Terlipressin versus norepinephrine as infusion in patients with septic shock: a multicentre, randomised, double-blinded trial. *Intensive Care Med* 44(11):1816–1825
368. Walley KR (2018) Sepsis-induced myocardial dysfunction. *Curr Opin Crit Care* 24(4):292–299
369. Cunha-Goncalves D, Perez-de-Sa V, Larsson A et al (2009) Inotropic support during experimental endotoxemic shock: part II. A comparison of levosimendan with dobutamine. *Anesth Analg* 109(5):1576–1583
370. Dubin A, Lattanzio B, Gatti L (2017) The spectrum of cardiovascular effects of dobutamine—from healthy subjects to septic shock patients. *Rev Bras Ter Intensiva* 29(4):490–498
371. Wilkman E, Kaukonen KM, Pettila V et al (2013) Association between inotrope treatment and 90-day mortality in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand* 57(4):431–442
372. Dunser MW, Festic E, Dondorp A et al (2012) Recommendations for sepsis management in resource-limited settings. *Intensive Care Med* 38(4):557–574
373. Gordon AC, Perkins GD, Singer M et al (2016) Levosimendan for the prevention of acute organ dysfunction in sepsis. *N Engl J Med* 375(17):1638–1648
374. Bhattacharjee S, Soni KD, Maitra S et al (2017) Levosimendan does not provide mortality benefit over dobutamine in adult patients with septic shock: a meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 39:67–72
375. Araghi A, Bander JJ, Guzman JA (2006) Arterial blood pressure monitoring in overweight critically ill patients: invasive or noninvasive? *Crit Care* 10(2):R64
376. Bur A, Hirschl MM, Herkner H et al (2000) Accuracy of oscillometric blood pressure measurement according to the relation between cuff size and upper-arm circumference in critically ill patients. *Crit Care Med* 28(2):371–376
377. Kaur B, Kaur S, Yaddanapudi LN et al (2019) Comparison between invasive and noninvasive blood pressure measurements in critically ill patients receiving inotropes. *Blood Press Monit* 24(1):24–29
378. Lehman LW, Saeed M, Talmor D et al (2013) Methods of blood pressure measurement in the ICU. *Crit Care Med* 41(1):34–40
379. Riley LE, Chen GJ, Latham HE (2017) Comparison of noninvasive blood pressure monitoring with invasive arterial pressure monitoring in medical ICU patients with septic shock. *Blood Press Monit* 22(4):202–207
380. Vincent J (2019) Arterial, central venous, and pulmonary artery catheters. In: JE P (ed) *Critical care medicine: principles and diagnosis and management in the adult*, 5th edn. Elsevier, Philadelphia, pp 40–49
381. Scheer B, Perel A, Pfeiffer UJ (2002) Clinical review: complications and risk factors of peripheral arterial catheters used for haemodynamic monitoring in anaesthesia and intensive care medicine. *Crit Care* 6(3):199–204
382. Bhattacharjee S, Maitra S, Baidya DK (2018) Comparison between ultrasound guided technique and digital palpation technique for radial artery cannulation in adult patients: an updated meta-analysis of randomized controlled trials. *J Clin Anesth* 47:54–59
383. Gu WJ, Wu XD, Wang F et al (2016) Ultrasound guidance facilitates radial artery catheterization: a meta-analysis with trial sequential analysis of randomized controlled trials. *Chest* 149(1):166–179
384. O'Horo JC, Maki DG, Krupp AE et al (2014) Arterial catheters as a source of bloodstream infection: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 42(6):1334–1339
385. Delaney A, Finnis M, Bellomo R et al (2020) Initiation of vasopressor infusions via peripheral versus central access in patients with early septic shock: a retrospective cohort study. *Emerg Med Australas* 32(2):210–219
386. Ricard JD, Salomon L, Boyer A et al (2013) Central or peripheral catheters for initial venous access of ICU patients: a randomized controlled trial. *Crit Care Med* 41(9):2108–2115
387. Cardenas-Garcia J, Schaub KF, Belchikov YG et al (2015) Safety of peripheral intravenous administration of vasoactive medication. *J Hosp Med* 10(9):581–585
388. Tian DH, Smyth C, Keijzers G et al (2020) Safety of peripheral administration of vasopressor medications: a systematic review. *Emerg Med Australas* 32(2):220–227
389. Loubani OM, Green RS (2015) A systematic review of extravasation and local tissue injury from administration of vasopressors through peripheral intravenous catheters and central venous catheters. *J Crit Care* 30(3):653e9–17
390. Beck V, Chateau D, Bryson GL et al (2014) Timing of vasopressor initiation and mortality in septic shock: a cohort study. *Crit Care* 18(3):R97
391. Black LP, Puskarich MA, Smotherman C et al (2020) Time to vasopressor initiation and organ failure progression in early septic shock. *J Am Coll Emerg Physicians Open* 1(3):222–230
392. Edaigbini SAAM, Delia IZ, Ibrahim A, Okwunodulo O, Alegbejo-Olarinoye M (2017) Clinical competence with central venous lines by resident doctors in a Nigerian teaching hospital. *Sub-Saharan Afr J Med* 4:47–51
393. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al (2001) Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345(19):1368–1377
394. Alphonsus CS, Rodseth RN (2014) The endothelial glycocalyx: a review of the vascular barrier. *Anaesthesia* 69(7):777–784
395. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA et al (2011) Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 39(2):259–265
396. Marik PE, Linde-Zwirble WT, Bittner EA et al (2017) Fluid administration in severe sepsis and septic shock, patterns and outcomes: an analysis of a large national database. *Intensive Care Med* 43(5):625–632
397. Chen C, Kollef MH (2015) Targeted fluid minimization following initial resuscitation in septic shock: a pilot study. *Chest* 148(6):1462–1469

398. Corl KA, Prodomou M, Merchant RC et al (2019) The restrictive IV Fluid trial in severe sepsis and septic shock (RIFTS): a randomized pilot study. *Crit Care Med* 47(7):951–959
399. Hjortrup PB, Haase N, Bundgaard H et al (2016) Restricting volumes of resuscitation fluid in adults with septic shock after initial management: the CLASSIC randomised, parallel-group, multicentre feasibility trial. *Intensive Care Med* 42(11):1695–1705
400. Macdonald SPJ, Keijzers G, Taylor DM et al (2018) Restricted fluid resuscitation in suspected sepsis associated hypotension (REFRESH): a pilot randomised controlled trial. *Intensive Care Med* 44(12):2070–2078
401. Semler MW, Janz DR, Casey JD, et al (2019) Conservative fluid management after sepsis resuscitation: a pilot randomized trial. *J Intensive Care Med* 35(12):1374–1382. <https://doi.org/10.1177/0885066618823183>
402. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Moller MH et al (2019) Conservative vs liberal fluid therapy in septic shock (CLASSIC) trial-Protocol and statistical analysis plan. *Acta Anaesthesiol Scand* 63(9):1262–1271
403. Self WH, Semler MW, Bellomo R et al (2018) Liberal versus restrictive intravenous fluid therapy for early septic shock: rationale for a randomized trial. *Ann Emerg Med* 72(4):457–466
404. Girardis M, Busani S, Damiani E et al (2016) Effect of Conservative vs conventional oxygen therapy on mortality among patients in an intensive care unit: the oxygen-ICU randomized clinical trial. *JAMA* 316(15):1583–1589
405. Investigators I-R, the A, New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials G et al (2020) Conservative Oxygen Therapy during Mechanical Ventilation in the ICU. *N Engl J Med* 382(11):989–998
406. Panwar R, Hardie M, Bellomo R et al (2016) Conservative versus liberal oxygenation targets for mechanically ventilated patients. A pilot multicenter randomized controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 193(1):43–51
407. Chu DK, Kim LH, Young PJ et al (2018) Mortality and morbidity in acutely ill adults treated with liberal versus conservative oxygen therapy (IOTA): a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 391(10131):1693–1705
408. Young P, Mackle D, Bellomo R et al (2020) Conservative oxygen therapy for mechanically ventilated adults with sepsis: a post hoc analysis of data from the intensive care unit randomized trial comparing two approaches to oxygen therapy (ICU-ROX). *Intensive Care Med* 46(1):17–26
409. Barrot L, Asfar P, Mauny F et al (2020) Liberal or conservative oxygen therapy for acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 382(11):999–1008
410. Mauri T, Turrini C, Eronia N et al (2017) Physiologic effects of high-flow nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *Am J Respir Crit Care Med* 195(9):1207–1215
411. Frat JP, Thille AW, Mercat A et al (2015) High-flow oxygen through nasal cannula in acute hypoxemic respiratory failure. *N Engl J Med* 372(23):2185–2196
412. Ni YN, Luo J, Yu H et al (2018) The effect of high-flow nasal cannula in reducing the mortality and the rate of endotracheal intubation when used before mechanical ventilation compared with conventional oxygen therapy and noninvasive positive pressure ventilation. A systematic review and meta-analysis. *Am J Emerg Med* 36(2):226–233
413. Ou X, Hua Y, Liu J et al (2017) Effect of high-flow nasal cannula oxygen therapy in adults with acute hypoxemic respiratory failure: a meta-analysis of randomized controlled trials. *CMAJ* 189(7):E260–E267
414. Rochweg B, Granton D, Wang DX et al (2019) High-flow nasal cannula compared with conventional oxygen therapy for acute hypoxemic respiratory failure: author's reply. *Intensive Care Med* 45(8):1171
415. Demoule A, Chevret S, Carlucci A et al (2016) Changing use of noninvasive ventilation in critically ill patients: trends over 15 years in francophone countries. *Intensive Care Med* 42(1):82–92
416. Demoule A, Girou E, Richard JC et al (2006) Benefits and risks of success or failure of noninvasive ventilation. *Intensive Care Med* 32(11):1756–1765
417. Bellani G, Laffey JG, Pham T et al (2017) Noninvasive ventilation of patients with acute respiratory distress syndrome. Insights from the LUNG SAFE Study. *Am J Respir Crit Care Med* 195(1):67–77
418. Antonelli M, Conti G, Rocco M et al (1998) A comparison of noninvasive positive-pressure ventilation and conventional mechanical ventilation in patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 339(7):429–435
419. Honrubia T, Garcia Lopez FJ, Franco N et al (2005) Noninvasive vs conventional mechanical ventilation in acute respiratory failure: a multicenter, randomized controlled trial. *Chest* 128(6):3916–3924
420. Belenguer-Muncharaz A, Cubedo-Bort M, Blasco-Asensio D et al (2017) Non-invasive ventilation versus invasive mechanical ventilation in patients with hypoxemic acute respiratory failure in an Intensive Care Unit. A randomized controlled study. *Minerva Pneumologica* 56:1–10
421. Tonelli R, Fantini R, Tabbi L et al (2020) Early inspiratory effort assessment by esophageal manometry predicts noninvasive ventilation outcome in de novo respiratory failure. A pilot study. *Am J Respir Crit Care Med* 202(4):558–567
422. Bernard GR, Artigas A, Brigham KL et al (1994) The American-European Consensus Conference on ARDS definitions, mechanisms, relevant outcomes, and clinical trial coordination. *Am J Respir Crit Care Med* 149(3 Pt 1):818–824
423. Force ADT, Ranieri VM, Rubenfeld GD et al (2012) Acute respiratory distress syndrome: the Berlin Definition. *JAMA* 307(23):2526–2533
424. Brower RG, Matthay MA, Acute Respiratory Distress Syndrome N et al (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1301–1308
425. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338(6):347–354
426. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E et al (1998) Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome. The Multicenter Trial Group on Tidal Volume reduction in ARDS. *Am J Respir Crit Care Med* 158(6):1831–1838
427. Brower RG, Shanholtz CB, Fessler HE et al (1999) Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome patients. *Crit Care Med* 27(8):1492–1498
428. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM et al (2002) Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med* 166(11):1510–1514
429. Marini JJ, Gattinoni L (2004) Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: a consensus of two. *Crit Care Med* 32(1):250–255
430. Tobin MJ (2000) Culmination of an era in research on the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342(18):1360–1361
431. Hager DN, Krishnan JA, Hayden DL et al (2005) Tidal volume reduction in patients with acute lung injury when plateau pressures are not high. *Am J Respir Crit Care Med* 172(10):1241–1245
432. Checkley W, Brower R, Korpak A et al (2008) Effects of a clinical trial on mechanical ventilation practices in patients with acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 177(11):1215–1222

433. Amato MB, Meade MO, Slutsky AS et al (2015) Driving pressure and survival in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 372(8):747–755
434. Papazian L, Aubron C, Brochard L et al (2019) Formal guidelines: management of acute respiratory distress syndrome. *Ann Intensive Care* 9(1):69
435. Laffey JG, Bellani G, Pham T et al (2016) Potentially modifiable factors contributing to outcome from acute respiratory distress syndrome: the LUNG SAFE study. *Intensive Care Med* 42(12):1865–1876
436. Villar J, Martin-Rodriguez C, Dominguez-Berrot AM et al (2017) A quantile analysis of plateau and driving pressures: effects on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome receiving lung-protective ventilation. *Crit Care Med* 45(5):843–850
437. Hodgson CL, Cooper DJ, Arabi Y et al (2019) Maximal recruitment open lung ventilation in acute respiratory distress syndrome (PHARLAP). A phase II, multicenter randomized controlled clinical trial. *Am J Respir Crit Care Med* 200(11):1363–1372
438. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Writing Group for the Alveolar Recruitment for Acute Respiratory Distress Syndrome Trial 1 et al (2017) Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 318(14):1335–1345
439. Brower RG, Lanken PN, MacIntyre N et al (2004) Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 351(4):327–336
440. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH et al (2008) Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):637–645
441. Mercat A, Richard JC, Vielle B et al (2008) Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA* 299(6):646–655
442. Kacmarek RM, Villar J, Sulemanji D et al (2016) Open lung approach for the acute respiratory distress syndrome: a pilot randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 44(1):32–42
443. Briel M, Meade M, Mercat A et al (2010) Higher vs lower positive end-expiratory pressure in patients with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: systematic review and meta-analysis. *JAMA* 303(9):865–873
444. Goligher EC, Kavanagh BP, Rubenfeld GD et al (2014) Oxygenation response to positive end-expiratory pressure predicts mortality in acute respiratory distress syndrome. A secondary analysis of the LOVS and ExPress trials. *Am J Respir Crit Care Med* 190(1):70–76
445. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM et al (1995) Beneficial effects of the “open lung approach” with low distending pressures in acute respiratory distress syndrome. A prospective randomized study on mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med* 152(6 Pt 1):1835–1846
446. Gattinoni L, Caironi P, Cressoni M et al (2006) Lung recruitment in patients with the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 354(17):1775–1786
447. Beitler JR, Sarge T, Banner-Goodspeed VM et al (2019) Effect of titrating positive end-expiratory pressure (PEEP) with an esophageal pressure-guided strategy vs an empirical high PEEP-Fio₂ strategy on death and days free from mechanical ventilation among patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 321(9):846–857
448. Talmor D, Sarge T, Malhotra A et al (2008) Mechanical ventilation guided by esophageal pressure in acute lung injury. *N Engl J Med* 359(20):2095–2104
449. Turbil E, Galerneau LM, Terzi N et al (2019) Positive-end expiratory pressure titration and transpulmonary pressure: the EPVENT 2 trial. *J Thorac Dis* 11(Suppl 15):S2012–S2017
450. Serpa Neto A, Cardoso SO, Manetta JA et al (2012) Association between use of lung-protective ventilation with lower tidal volumes and clinical outcomes among patients without acute respiratory distress syndrome: a meta-analysis. *JAMA* 308(16):1651–1659
451. Pieling MR, Fan E (2010) Therapies for refractory hypoxemia in acute respiratory distress syndrome. *JAMA* 304(22):2521–2527
452. Cavalcanti AB, Suzumura EA, Laranjeira LN et al (2017) Effect of lung recruitment and titrated positive end-expiratory pressure (PEEP) vs low PEEP on mortality in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized clinical trial. *JAMA* 318(14):1335–1345
453. Fan E, Wilcox ME, Brower RG et al (2008) Recruitment maneuvers for acute lung injury: a systematic review. *Am J Respir Crit Care Med* 178(11):1156–1163
454. Munshi L, Del Sorbo L, Adhikari NKJ et al (2017) Prone position for acute respiratory distress syndrome. A systematic review and meta-analysis. *Ann Am Thorac Soc* 14(Supplement 4):S280–s8
455. Sud S, Friedrich JO, Taccone P et al (2010) Prone ventilation reduces mortality in patients with acute respiratory failure and severe hypoxemia: systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 36(4):585–599
456. Guérin C, Reignier J, Richard JC et al (2013) Prone positioning in severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 368(23):2159–2168
457. Jolliet P, Bulpa P, Chevrolet JC (1998) Effects of the prone position on gas exchange and hemodynamics in severe acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 26(12):1977–1985
458. Lamm WJ, Graham MM, Albert RK (1994) Mechanism by which the prone position improves oxygenation in acute lung injury. *Am J Respir Crit Care Med* 150(1):184–193
459. Stocker R, Neff T, Stein S et al (1997) Prone positioning and low-volume pressure-limited ventilation improve survival in patients with severe ARDS. *Chest* 111(4):1008–1017
460. Gattinoni L, Tognoni G, Pesenti A et al (2001) Effect of prone positioning on the survival of patients with acute respiratory failure. *N Engl J Med* 345(8):568–573
461. Guerin C, Gaillard S, Lemasson S et al (2004) Effects of systematic prone positioning in hypoxemic acute respiratory failure: a randomized controlled trial. *JAMA* 292(19):2379–2387
462. Klessig HT, Geiger HJ, Murray MJ et al (1992) A National Survey on the practice patterns of anesthesiologist intensivists in the use of muscle-relaxants. *Crit Care Med* 20(9):1341–1345
463. Murray MJ, Cowen J, DeBlock H et al (2002) Clinical practice guidelines for sustained neuromuscular blockade in the adult critically ill patient. *Crit Care Med* 30(1):142–156
464. Hansenflaschen JH, Brazinsky S, Basile C et al (1991) USE OF sedating drugs and neuromuscular blocking-agents in patients requiring mechanical ventilation for respiratory-failure—a National Survey. *JAMA* 266(20):2870–2875
465. Forel JM, Roch A, Marin V et al (2006) Neuromuscular blocking agents decrease inflammatory response in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 34(11):2749–2757
466. Gannier M, Roch A, Forel JM et al (2004) Effect of neuromuscular blocking agents on gas exchange in patients presenting with acute respiratory distress syndrome. *Crit Care Med* 32(1):113–119
467. Papazian L, Forel JM, Gacouin A et al (2010) Neuromuscular blockers in early acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 363(12):1107–1116
468. Alhazzani W, Alshahrani M, Jaeschke R et al (2013) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care* 17(2):R43
469. Guervilly C, Bisbal M, Forel JM et al (2017) Effects of neuromuscular blockers on transpulmonary pressures in moderate to severe acute respiratory distress syndrome. *Intensive Care Med* 43(3):408–418

470. Lyu G, Wang X, Jiang W et al (2014) Clinical study of early use of neuromuscular blocking agents in patients with severe sepsis and acute respiratory distress syndrome. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 26(5):325–329
471. National Heart Lung and Blood Institute PCTN, Moss M et al (2019) Early Neuro-muscular Blockade in the Acute Respiratory Distress Syndrome. *N Engl J Med* 380(21):1997–2008
472. Alhazzani W, Belley-Cote E, Moller MH, et al (2020) Neuromuscular blockade in patients with ARDS: a rapid practice guideline. *Intensive Care Med*
473. Tarazan N, Alshehri M, Sharif S et al (2020) Neuromuscular blocking agents in acute respiratory distress syndrome: updated systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Intensive Care Med Exp* 8(1):61
474. Johnson KL, Cheung RB, Johnson SB et al (1999) Therapeutic paralysis of critically ill trauma patients: perceptions of patients and their family members. *Am J Crit Care* 8(1):490–498
475. Munshi L, Walkey A, Goligher E et al (2019) Venovenous extracorporeal membrane oxygenation for acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Respir Med* 7(2):163–172
476. Combes A, Hajage D, Capellier G et al (2018) Extracorporeal membrane oxygenation for severe acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 378(21):1965–1975
477. Peek GJ, Mugford M, Tiruvoipati R et al (2009) Efficacy and economic assessment of conventional ventilatory support versus extracorporeal membrane oxygenation for severe adult respiratory failure (CESAR): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet* 374(9698):1351–1363
478. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C et al (2018) Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med* 378(9):809–818
479. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J et al (2018) Adjunctive glucocorticoid therapy in patients with septic shock. *N Engl J Med* 378(9):797–808
480. Rygård SL, Butler E, Granholm A et al (2018) Low-dose corticosteroids for adult patients with septic shock: a systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. *Intensive Care Med* 44(7):1003–1016
481. Dellinger RP, Bagshaw SM, Antonelli M et al (2018) Effect of targeted polymyxin B hemoperfusion on 28-day mortality in patients with septic shock and elevated endotoxin level: the EUPHRATES Randomized Clinical Trial. *JAMA* 320(14):1455–1463
482. Zhou F, Peng Z, Murugan R et al (2013) Blood purification and mortality in sepsis: a meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9):2209–2220
483. David S, Bode C, Putensen C et al (2021) Adjuvant therapeutic plasma exchange in septic shock. *Intensive Care Med* 47(3):352–354
484. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA et al (1999) a multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. *N Engl J Med* 340(6):409–417
485. Holst LB, Haase N, Wetterslev J et al (2014) Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 371(15):1381–1391
486. Hirano Y, Miyoshi Y, Kondo Y et al (2019) Liberal versus restrictive red blood cell transfusion strategy in sepsis or septic shock: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care* 23(1):262
487. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G et al (2017) Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: the transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial. *Crit Care Med* 45(5):766–773
488. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D (2013) Immunosuppression in sepsis: a novel understanding of the disorder and a new therapeutic approach. *Lancet Infect Dis* 13(3):260–268
489. Madsen MB, Hjortrup PB, Hansen MB et al (2017) Immunoglobulin G for patients with necrotising soft tissue infection (INSTINCT): a randomised, blinded, placebo-controlled trial. *Intensive Care Med* 43(11):1585–1593
490. Welte T, Dellinger RP, Ebel H et al (2018) Efficacy and safety of trimodulin, a novel polyclonal antibody preparation, in patients with severe community-acquired pneumonia: a randomized, placebo-controlled, double-blind, multicenter, phase II trial (CIGMA study). *Intensive Care Med* 44(4):438–448
491. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF et al (2013) Intravenous immunoglobulin for treating sepsis, severe sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 9:CD001090
492. Busani S, Damiani E, Cavazzuti I et al (2016) Intravenous immunoglobulin in septic shock: review of the mechanisms of action and meta-analysis of the clinical effectiveness. *Minerva Anestesiol* 82(5):559–572
493. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH et al (1994) Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 330(6):377–381
494. Krag M, Marker S, Perner A et al (2018) Pantoprazole in patients at risk for gastrointestinal bleeding in the ICU. *N Engl J Med* 379(23):2199–2208
495. D’Silva KM, Mehta R, Mitchell M, et al (2021) Proton pump inhibitor use and risk for recurrent Clostridioides difficile infection: a systematic review and meta-analysis. *Clin Microbiol Infect*
496. Granholm A, Zeng L, Dionne JC et al (2019) Predictors of gastrointestinal bleeding in adult ICU patients: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med* 45(10):1347–1359
497. Cook D, Crowther M, Meade M et al (2005) Deep venous thrombosis in medical-surgical critically ill patients: prevalence, incidence, and risk factors. *Crit Care Med* 33(7):1565–1571
498. Alhazzani W, Lim W, Jaeschke RZ et al (2013) Heparin thromboprophylaxis in medical-surgical critically ill patients: a systematic review and meta-analysis of randomized trials. *Crit Care Med* 41(9):2088–2098
499. Kahn SR, Lim W, Dunn AS et al (2012) Prevention of VTE in nonsurgical patients: antithrombotic therapy and prevention of thrombosis, 9th ed: American College of Chest Physicians Evidence-Based Clinical Practice Guidelines. *Chest* 141(2 Suppl):e195S–e226S
500. Arabi YM, Al-Hameed F, Burns KEA et al (2019) Adjunctive intermittent pneumatic compression for venous thromboprophylaxis. *N Engl J Med* 380(14):1305–1315
501. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP et al (2002) Continuous versus intermittent renal replacement therapy: a meta-analysis. *Intensive Care Med* 28(1):29–37
502. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D (2002) Acute renal failure in the intensive care unit: a systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 40(5):875–885
503. Zha J, Li C, Cheng G et al (2019) The efficacy of renal replacement therapy strategies for septic-acute kidney injury: a PRISMA-compliant network meta-analysis. *Medicine (Baltimore)* 98(16):e15257
504. Zhao Y, Chen Y (2020) Effect of renal replacement therapy modalities on renal recovery and mortality for acute kidney injury: A PRISMA-compliant systematic review and meta-analysis. *Semin Dial* 33(2):127–132
505. Zarbock A, Kellum JA, Schmidt C et al (2016) Effect of early vs delayed initiation of renal replacement therapy on mortality in critically ill patients with acute kidney injury: the ELAIN Randomized Clinical Trial. *JAMA* 315(20):2190–2199
506. Gaudry S, Hajage D, Schortgen F et al (2016) Initiation strategies for renal-replacement therapy in the intensive care unit. *N Engl J Med* 375(2):122–133
507. Barbar SD, Clere-Jehl R, Bourredjem A et al (2018) Timing of renal-replacement therapy in patients with acute kidney injury and sepsis. *N Engl J Med* 379(15):1431–1442
508. Investigators S-A, Canadian Critical Care Trials G, Australian et al (2020) Timing of Initiation of Renal-Replacement Therapy in Acute Kidney Injury. *N Engl J Med* 383(3):240–251

509. Badawi O, Waite MD, Fuhrman SA et al (2012) Association between intensive care unit-acquired dysglycemia and in-hospital mortality. *Crit Care Med* 40(12):3180–3188
510. Krinsley JS (2008) Glycemic variability: a strong independent predictor of mortality in critically ill patients. *Crit Care Med* 36(11):3008–3013
511. Siegelar SE, Hermanides J, Oudemans-van Straaten HM et al (2010) Mean glucose during ICU admission is related to mortality by a U-shaped curve in surgical and medical patients: a retrospective cohort study. *Crit Care* 14(6):R224
512. Diabetes Care in the Hospital (2018) Standards of Medical Care in Diabetes—2018. *Diabetes Care* 41(Supplement 1):S144–S151
513. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F et al (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345(19):1359–1367
514. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358(2):125–139
515. Preiser JC, Devos P, Ruiz-Santana S et al (2009) A prospective randomised multicentre controlled trial on tight glucose control by intensive insulin therapy in adult intensive care units: the Glucontrol study. *Intensive Care Med* 35(10):1738–1748
516. Griesdale DE, de Souza RJ, van Dam RM et al (2009) Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data. *CMAJ* 180(8):821–827
517. Song F, Zhong LJ, Han L, et al (2014) Intensive insulin therapy for septic patients: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Biomed Res Int* 2014:698265. <https://doi.org/10.1155/2014/698265>
518. The NICE-SUGAR Study Investigators. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283–1297
519. Yatabe T, Inoue S, Sakaguchi M et al (2017) The optimal target for acute glycemic control in critically ill patients: a network meta-analysis. *Intensive Care Med* 43(1):16–28
520. Kuhn SO, Meissner K, Mayes LM et al (2018) Vitamin C in sepsis. *Curr Opin Anaesthesiol* 31(1):55–60
521. Marik PE, Khangoora V, Rivera R et al (2017) Hydrocortisone, vitamin C, and thiamine for the treatment of severe sepsis and septic shock: a retrospective before-after study. *Chest* 151(6):1229–1238
522. Putzu A, Daems AM, Lopez-Delgado JC et al (2019) The effect of vitamin c on clinical outcome in critically ill patients: a systematic review with meta-analysis of randomized controlled trials. *Crit Care Med* 47(6):774–783
523. Fowler AA 3rd, Truitt JD, Hite RD et al (2019) Effect of vitamin C infusion on organ failure and biomarkers of inflammation and vascular injury in patients with sepsis and severe acute respiratory failure: the CITRIS-ALI Randomized Clinical Trial. *JAMA* 322(13):1261–1270
524. Fujii T, Luethi N, Young PJ et al (2020) Effect of vitamin C, hydrocortisone, and thiamine vs hydrocortisone alone on time alive and free of vasopressor support among patients with septic shock: the VITAMINS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 323(5):423–431
525. Moskowitz A, Huang DT, Hou PC et al (2020) Effect of ascorbic acid, corticosteroids, and thiamine on organ injury in septic shock: the ACTS Randomized Clinical Trial. *JAMA* 324(7):642–650
526. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR et al (1990) Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 112(7):492–498
527. Mathieu D, Nevriere R, Billard V et al (1991) Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 19(11):1352–1356
528. Jaber S, Paugam C, Futier E et al (2018) Sodium bicarbonate therapy for patients with severe metabolic acidemia in the intensive care unit (BICAR-ICU): a multicentre, open-label, randomised controlled, phase 3 trial. *Lancet* 392(10141):31–40
529. Kudsk KA (2002) Current aspects of mucosal immunology and its influence by nutrition. *Am J Surg* 183(4):390–398
530. McClave SA, Heyland DK (2009) The physiologic response and associated clinical benefits from provision of early enteral nutrition. *Nutr Clin Pract* 24(3):305–315
531. Reignier J, Boisramé-Helms J, Brisard L et al (2018) Enteral versus parenteral early nutrition in ventilated adults with shock: a randomised, controlled, multicentre, open-label, parallel-group study (NUTRIREA-2). *Lancet* 391(10116):133–143
532. Ibrahim EH, Mehringer L, Prentice D et al (2002) Early versus late enteral feeding of mechanically ventilated patients: results of a clinical trial. *J Parenter Enteral Nutr* 26(3):174–181
533. Malhotra A, Mathur AK, Gupta S (2004) Early enteral nutrition after surgical treatment of gut perforations: a prospective randomised study. *J Postgrad Med* 50(2):102–106
534. Pupelis G, Austrums E, Jansone A et al (2000) Randomised trial of safety and efficacy of postoperative enteral feeding in patients with severe pancreatitis: preliminary report. *Eur J Surg* 166(5):383–387
535. Singh G, Ram RP, Khanna SK (1998) Early postoperative enteral feeding in patients with nontraumatic intestinal perforation and peritonitis. *J Am Coll Surg* 187(2):142–146
536. Ely EW (2017) The ABCDEF Bundle: science and philosophy of how ICU liberation serves patients and families. *Crit Care Med* 45(2):321–330
537. Brinkman-Stoppelenburg A, Rietjens JA, van der Heide A (2014) The effects of advance care planning on end-of-life care: a systematic review. *Palliat Med* 28(8):1000–1025
538. White DB, Angus DC, Shields AM et al (2018) A randomized trial of a family-support intervention in intensive care units. *N Engl J Med* 378(25):2365–2375
539. Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD (2000) Impact of ethics consultations in the intensive care setting: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 28(12):3920–3924
540. Schneiderman LJ, Gilmer T, Teetzel HD et al (2003) Effect of ethics consultations on non-beneficial life-sustaining treatments in the intensive care setting: a randomized controlled trial. *JAMA* 290(9):1166–1172
541. Chen C, Michaels J, Meeker MA (2019) Family outcomes and perceptions of end-of-life care in the intensive care unit: a mixed-methods review. *J Palliat Care* 35(3):143–153. <https://doi.org/10.1177/0825859719874767>
542. Andereck WS, McGaughey JW, Schneiderman LJ et al (2014) Seeking to reduce non-beneficial treatment in the ICU: an exploratory trial of proactive ethics intervention. *Crit Care Med* 42(4):824–830
543. Carson SS, Cox CE, Wallenstein S et al (2016) Effect of palliative care-led meetings for families of patients with chronic critical illness: a randomized clinical trial. *JAMA* 316(1):51–62
544. Picker D, Dans M, Heard K et al (2017) A randomized trial of palliative care discussions linked to an automated early warning system alert. *Crit Care Med* 45(2):234–240
545. Cheung W, Aggarwal G, Fugaccia E et al (2010) Palliative care teams in the intensive care unit: a randomised, controlled, feasibility study. *Crit Care Resusc* 12(1):28–35
546. Curtis JR, Nielsen EL, Treece PD et al (2011) Effect of a quality-improvement intervention on end-of-life care in the intensive care unit: a randomized trial. *Am J Respir Crit Care Med* 183(3):348–355
547. Lautrette A, Darmon M, Megarbane B et al (2007) A communication strategy and brochure for relatives of patients dying in the ICU. *N Engl J Med* 356(5):469–478
548. Ma J, Chi S, Buettner B et al (2019) Early palliative care consultation in the medical ICU: a cluster randomized crossover trial. *Crit Care Med* 47(12):1707–1715
549. Clark E, MacCrosain A, Ward NS et al (2020) The key features and role of peer support within group self-management interventions for stroke? A systematic review. *Disabil Rehabil* 42(3):307–316

550. Govindan S, Iwashyna TJ, Watson SR et al (2014) Issues of survivorship are rarely addressed during intensive care unit stays. Baseline results from a statewide quality improvement collaborative. *Ann Am Thorac Soc* 11(4):587–591
551. Wobma R, Nijland RH, Ket JC et al (2016) Evidence for peer support in rehabilitation for individuals with acquired brain injury: a systematic review. *J Rehabil Med* 48(10):837–840
552. McPeake J, Hirshberg EL, Christie LM et al (2019) Models of peer support to remediate post-intensive care syndrome: a report developed by the Society of Critical Care Medicine Thrive International Peer Support Collaborative. *Crit Care Med* 47(1):e21–e27
553. Mikkelsen ME, Jackson JC, Hopkins RO et al (2016) Peer support as a novel strategy to mitigate post-intensive care syndrome. *AACN Adv Crit Care* 27(2):221–229
554. Halm MA (1990) Effects of support groups on anxiety of family members during critical illness. *Heart Lung* 19(1):62–71
555. Fridlund B, Stener-Bengtsson A, Wannman AL (1993) Social support and social network after acute myocardial infarction; the critically ill male patient's needs, choice and motives. *Intensive Crit Care Nurs* 9(2):88–94
556. McPeake J, Shaw M, Iwashyna TJ et al (2017) Intensive care syndrome: promoting independence and return to employment (InS:PIRE). Early evaluation of a complex intervention. *PLoS One* 12(11):e0188028
557. Sabo KA, Kraay C, Rudy E et al (1989) ICU family support group sessions: family members' perceived benefits. *Appl Nurs Res* 2(2):82–89
558. Parent N, Fortin F (2000) A randomized, controlled trial of vicarious experience through peer support for male first-time cardiac surgery patients: impact on anxiety, self-efficacy expectation, and self-reported activity. *Heart Lung* 29(6):389–400
559. Damianakis T, Tough A, Marziali E et al (2016) Therapy online: A web-based video support group for family caregivers of survivors with traumatic brain injury. *J Head Trauma Rehabil* 31(4):E12–20
560. Harvey C, Dixon M, Padberg N (1995) Support group for families of trauma patients: a unique approach. *Crit Care Nurse* 15(4):59–63
561. Jones C, Macmillan RR, Griffiths RD (1994) Providing psychological support for patients after critical illness. *Clin Intensive Care* 5(4):176–179
562. Peskett M, Gibb P (2009) Developing and setting up a patient and relatives intensive care support group. *Nurs Crit Care* 14(1):4–10
563. Sacco TL, Stapleton MF, Ingersoll GL (2009) Support groups facilitated by families of former patients: creating family-inclusive critical care units. *Crit Care Nurse* 29(3):36–45
564. Haines KJ, Beesley SJ, Hopkins RO et al (2018) Peer support in critical care: a systematic review. *Crit Care Med* 46(9):1522–1531
565. Danesh V (2019) A prospective, 2-arm, single-blind, randomized controlled clinical feasibility trial design is planned. Forty CCI survivors will be randomized (1:1) to either the PS-PICS (peer support) intervention or usual care (control) group. NCT03788096 2019 Available from: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT03788096>
566. Haines KJHC, Cranwell K, Skinner EH, Holton S, MacLeod-Smith B, Bates S, Iwashyna TJ, French C, Booth S, Carmody J (2019) Development of a peer support model using experience-based co-design to improve critical care recovery. *Crit Care Explor*. 1(3):e0006
567. Matthaeus-Kraemer CT, Thomas-Rueddel DO, Schwarzkopf D et al (2016) Crossing the handover chasm: Clinicians' perceptions of barriers to the early detection and timely management of severe sepsis and septic shock. *J Crit Care* 36:85–91
568. Parent B, LaGrone LN, Albirair MT et al (2018) Effect of standardized handoff curriculum on improved clinician preparedness in the intensive care unit: a stepped-wedge cluster randomized clinical trial. *JAMA Surg* 153(5):464–470
569. Nanchal R, Aebly B, Graves G et al (2017) Controlled trial to improve resident sign-out in a medical intensive care unit. *BMJ Qual Saf* 26(12):987–992
570. Hess DR, Tokarczyk A, O'Malley M et al (2010) The value of adding a verbal report to written handoffs on early readmission following prolonged respiratory failure. *Chest* 138(6):1475–1479
571. Hoffman RL, Saucier J, Dasani S et al (2017) Development and implementation of a risk identification tool to facilitate critical care transitions for high-risk surgical patients. *Int J Qual Health Care* 29(3):412–419
572. Chaboyer W, Lin F, Foster M et al (2012) Redesigning the ICU nursing discharge process: a quality improvement study. *Worldviews Evid Based Nurs* 9(1):40–48
573. Medlock S, Eslami S, Askari M et al (2011) Improved communication in post-ICU care by improving writing of ICU discharge letters: a longitudinal before-after study. *BMJ Qual Saf* 20(11):967–973
574. Griffiths J, Hatch RA, Bishop J et al (2013) An exploration of social and economic outcome and associated health-related quality of life after critical illness in general intensive care unit survivors: a 12-month follow-up study. *Crit Care* 17(3):R100
575. Donnelly JP, Lakkur S, Judd SE et al (2018) Association of neighborhood socioeconomic status with risk of infection and sepsis. *Clin Infect Dis* 66(12):1940–1947
576. Koch K, Norgaard M, Schonheyder HC et al (2013) Effect of socioeconomic status on mortality after bacteremia in working-age patients: A Danish population-based cohort study. *PLoS One* 8(7):e70082
577. Ho KM, Dobb GJ, Knuiman M et al (2008) The effect of socioeconomic status on outcomes for seriously ill patients: a linked data cohort study. *Med J Aust* 189(1):26–30
578. Ogundipe F, Kodadhala V, Ogundipe T et al (2019) Disparities in sepsis mortality by region, urbanization, and race in the USA: a Multiple Cause of Death Analysis. *J Racial Ethn Health Dispar* 6(3):546–551
579. Goodwin AJ, Nadig NR, McElligott JT et al (2016) Where you live matters: the impact of place of residence on severe sepsis incidence and mortality. *Chest* 150(4):829–836
580. Prescott HC, Angus DC (2018) Enhancing recovery from sepsis: a review. *JAMA* 319(1):62–75
581. Gruther W, Pieber K, Steiner I et al (2017) Can early rehabilitation on the general ward after an intensive care unit stay reduce hospital length of stay in survivors of critical illness?: A randomized controlled trial. *Am J Phys Med Rehabil* 96(9):607–615
582. Huang CY, Daniels R, Lembo A et al (2019) Life after sepsis: an international survey of survivors to understand the post-sepsis syndrome. *Int J Qual Health Care* 31(3):191–198
583. Azoulay E, Pochard F, Chevret S et al (2002) Impact of a family information leaflet on effectiveness of information provided to family members of intensive care unit patients: a multicenter, prospective, randomized, controlled trial. *Am J Respir Crit Care Med* 165(4):438–442
584. Bench S, Day T, Heelas K et al (2015) Evaluating the feasibility and effectiveness of a critical care discharge information pack for patients and their families: a pilot cluster randomised controlled trial. *BMJ Open* 5(11):e006852
585. Demircelik MB, Cakmak M, Nazli Y et al (2016) Effects of multimedia nursing education on disease-related depression and anxiety in patients staying in a coronary intensive care unit. *Appl Nurs Res* 29:5–8
586. Fleischer S, Berg A, Behrens J et al (2014) Does an additional structured information program during the intensive care unit stay reduce anxiety in ICU patients?: a multicenter randomized controlled trial. *BMC Anesthesiol* 14:48
587. Gehrke-Beck S, Bänfer M, Schilling N et al (2017) The specific needs of patients following sepsis: a nested qualitative interview study. *BJGP Open*. 1(1):bjgpopen17X100725

588. Schmidt K, Worrack S, Von Korff M et al (2016) Effect of a primary care management intervention on mental health-related quality of life among survivors of sepsis: a randomized clinical trial. *JAMA* 315(24):2703–2711
589. Oermann MH, McInerney SM (2007) An evaluation of sepsis Web sites for patient and family education. *Plast Surg Nurs* 27(4):192–196
590. Légaré F, Adekpedjou R, Stacey D et al (2018) Interventions for increasing the use of shared decision making by healthcare professionals. *Cochrane Database Syst Rev* 7(7):Cd006732
591. Anderson WG, Arnold RM, Angus DC et al (2009) Passive decision-making preference is associated with anxiety and depression in relatives of patients in the intensive care unit. *J Crit Care* 24(2):249–254
592. Bokinskie JC (1992) Family conferences: a method to diminish transfer anxiety. *J Neurosci Nurs* 24(3):129–133
593. Choi J, Lingler JH, Donahoe MP et al (2018) Home discharge following critical illness: a qualitative analysis of family caregiver experience. *Heart Lung* 47(4):401–407
594. Moss KO, Douglas SL, Baum E et al (2019) Family surrogate decision-making in chronic critical illness: a qualitative analysis. *Crit Care Nurse* 39(3):e18–e26
595. Austin CA, Mohottige D, Sudore RL et al (2015) Tools to promote shared decision making in serious illness: a systematic review. *JAMA Intern Med* 175(7):1213–1221
596. Bell CM, Brener SS, Gunraj N et al (2011) Association of ICU or hospital admission with unintentional discontinuation of medications for chronic diseases. *JAMA* 306:840–847
597. Fabes J, Seligman W, Barrett C et al (2017) Does the implementation of a novel intensive care discharge risk score and nurse-led inpatient review tool improve outcome? A prospective cohort study in two intensive care units in the UK. *BMJ Open* 7(12):e018322
598. Mekonnen AB, McLachlan AJ, Brien JA (2016) Pharmacy-led medication reconciliation programmes at hospital transitions: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Pharm Ther* 41(2):128–144
599. Morandi A, Vasilevskis E, Pandharipande PP et al (2013) Inappropriate medication prescriptions in elderly adults surviving an intensive care unit hospitalization. *J Am Geriatr Soc* 61:1128–1134
600. Scales DC, Fischer HD, Li P et al (2016) Unintentional continuation of medications intended for acute illness after hospital discharge: A population-based cohort study. *J Gen Intern Med* 31:196–202
601. Stelfox HT, Bastos J, Niven DJ et al (2016) Critical care transition programs and the risk of readmission or death after discharge from ICU. *Intensive Care Med* 42(3):401–410
602. Tomicheck JE, Stollings JL, Pandharipande PP et al (2016) Antipsychotic prescribing patterns during and after critical illness: a prospective cohort study. *Crit Care* 20:378
603. Ball C, Kirkby M, Williams S (2003) Effect of the critical care outreach team on patient survival to discharge from hospital and readmission to critical care: non-randomised population based study. *BMJ* 327(7422):1014
604. Baxter AD, Cardinal P, Hooper J et al (2008) Medical emergency teams at The Ottawa Hospital: the first two years. *Can J Anaesth* 55(4):223–231
605. Choi S, Lee J, Shin Y et al (2016) Effects of a medical emergency team follow-up programme on patients discharged from the medical intensive care unit to the general ward: a single-centre experience. *J Eval Clin Pract* 22(3):356–362
606. Elliott D, McKinley S, Alison J et al (2011) Health-related quality of life and physical recovery after a critical illness: a multi-centre randomised controlled trial of a home-based physical rehabilitation program. *Crit Care* 15:R142
607. Garcea G, Thomasset S, McClelland L et al (2004) Impact of a critical care outreach team on critical care readmissions and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 48(9):1096–1100
608. Green A, Edmonds L (2004) Bridging the gap between the intensive care unit and general wards—the ICU Liaison Nurse. *Intensive Crit Care Nurs* 20(3):133–143
609. Leary T, Ridley S (2003) Impact of an outreach team on readmissions to a critical care unit. *Anaesthesia* 58(4):328–332
610. Pittard AJ (2003) Out of our reach? Assessing the impact of introducing a critical care outreach service. *Anaesthesia* 58(9):882–885
611. Williams TA, Leslie G, Finn J et al (2010) Clinical effectiveness of a critical care nursing outreach service in facilitating discharge from the intensive care unit. *Am J Crit Care* 19(5):e63–72
612. Pronovost P, Weast B, Schwarz M et al (2003) Medication reconciliation: a practical tool to reduce the risk of medication errors. *J Crit Care* 18(4):201–205
613. Ravn-Nielsen LV, Duckert ML, Lund ML et al (2018) Effect of an in-hospital multifaceted clinical pharmacist intervention on the risk of readmission: a randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 178(3):375–382
614. Taylor SP, Chou SH, Sierra MF et al (2020) Association between Adherence to Recommended Care and Outcomes for Adult Survivors of Sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 17(1):89–97
615. Etesse B, Jaber S, Mura T et al (2010) How the relationships between general practitioners and intensivists can be improved: the general practitioners' point of view. *Crit Care* 14(3):R112
616. Kripalani S, LeFevre F, Phillips CO et al (2007) Deficits in communication and information transfer between hospital-based and primary care physicians: implications for patient safety and continuity of care. *JAMA* 297:831–841
617. Robelia PM, Kashiwagi DT, Jenkins SM et al (2017) Information transfer and the hospital discharge summary: National primary care provider perspectives of challenges and opportunities. *J Am Board Fam Med* 30(6):758–765
618. Weissman GE, Harhay MO, Lugo RM et al (2016) Natural language processing to assess documentation of features of critical illness in discharge documents of acute respiratory distress syndrome survivors. *Ann Am Thorac Soc* 13(9):1538–1545
619. Needham DM, Davidson J, Cohen H et al (2012) Improving long-term outcomes after discharge from intensive care unit: report from a stakeholders' conference. *Crit Care Med* 40:502–509
620. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM et al (2010) Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA* 304:1787–1794
621. König C, Matt B, Kortgen A et al (2019) What matters most to sepsis survivors: a qualitative analysis to identify specific health-related quality of life domains. *Qual Life Res* 28(3):637–647
622. Dietz BW, Jones TK, Small DS et al (2017) The relationship between index hospitalizations, sepsis, and death or transition to hospice care during 30-day hospital readmissions. *Med Care* 55(4):362–370
623. Ortego A, Gaieski DF, Fuchs BD et al (2015) Hospital-based acute care use in survivors of septic shock. *Crit Care Med* 43(4):729–737
624. Mayr FB, Talisa VB, Balakumar V et al (2017) Proportion and cost of unplanned 30-day readmissions after sepsis compared with other medical conditions. *JAMA* 317(5):530–531
625. Hernandez AF, Greiner MA, Fonarow GC et al (2010) Relationship between early physician follow-up and 30-day readmission among Medicare beneficiaries hospitalized for heart failure. *JAMA* 303(17):1716–1722
626. Field TS, Ogarek J, Garber L et al (2015) Association of early post-discharge follow-up by a primary care physician and 30-day rehospitalization among older adults. *J Gen Intern Med* 30(5):565–571
627. Shen E, Koyama SY, Huynh DN et al (2017) Association of a dedicated post-hospital discharge follow-up visit and 30-Day readmission risk in a Medicare Advantage population. *JAMA Intern Med* 177(1):132–135
628. Douglas SL, Daly BJ, Kelley CG et al (2007) Chronically critically ill patients: health-related quality of life and resource use after a disease management intervention. *Am J Crit Care* 16(5):447–457

629. Jónasdóttir RJ, Jónsdóttir H, Guðmundsdóttir B et al (2018) Psychological recovery after intensive care: Outcomes of a long-term quasi-experimental study of structured nurse-led follow-up. *Intensive Crit Care Nurs* 44:59–66
630. Kansagara D, Ramsay RS, Labby D et al (2012) Post-discharge intervention in vulnerable, chronically ill patients. *J Hosp Med* 7(2):124–130
631. Deb P, Murtaugh CM, Bowles KH et al (2019) Does early follow-up improve the outcomes of sepsis survivors discharged to home health care? *Med Care* 57(8):633–640
632. Annane D, Sharshar T (2015) Cognitive decline after sepsis. *Lancet Respir Med* 3(1):61–69
633. Jackson JC, Ely EW, Morey MC et al (2012) Cognitive and physical rehabilitation of intensive care unit survivors: results of the RETURN randomized controlled pilot investigation. *Crit Care Med* 40(4):1088–1097
634. Brummel NE, Girard TD, Ely EW et al (2014) Feasibility and safety of early combined cognitive and physical therapy for critically ill medical and surgical patients: the Activity and Cognitive Therapy in ICU (ACT-ICU) trial. *Intensive Care Med* 40(3):370–379
635. Zhao J, Yao L, Li M et al (2019) Effects of early intervention training on cognitive impairment in critical patients. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 31(3):298–302
636. Wong GKC, Mak JSY, Wong A et al (2017) Minimum clinically important difference of Montreal Cognitive Assessment in aneurysmal subarachnoid hemorrhage patients. *J Clin Neurosci* 46:41–44
637. Teixeira C, Rosa RG (2018) Post-intensive care outpatient clinic: is it feasible and effective? A literature review. *Rev Bras Ter Intensiva* 30(1):98–111
638. Cuthbertson BH, Rattray J, Campbell MK et al (2009) The PRaCTiCaL study of nurse-led, intensive care follow-up programmes for improving long term outcomes from critical illness: a pragmatic randomised controlled trial. *BMJ* 339:b3723
639. Jensen JF, Egerod I, Bestle MH et al (2016) A recovery program to improve quality of life, sense of coherence and psychological health in ICU survivors: a multicenter randomized controlled trial, the RAPIT study. *Intensive Care Med* 42(11):1733–1743
640. Schofield-Robinson OJ, Lewis SR, Smith AF et al (2018) Follow-up services for improving long-term outcomes in intensive care unit (ICU) survivors. *Cochrane Database Syst Rev* 11:CD012701
641. Kowalkowski M, Chou SH, McWilliams A et al (2019) Structured, proactive care coordination versus usual care for Improving Morbidity during Post-Acute Care Transitions for Sepsis (IMPACTS): a pragmatic, randomized controlled trial. *Trials* 20(1):660
642. Paratz JD, Kenardy J, Mitchell G et al (2014) IMPOSE (IMProving Outcomes after Sepsis)-the effect of a multidisciplinary follow-up service on health-related quality of life in patients post sepsis syndromes-a double-blinded randomised controlled trial: protocol. *BMJ Open* 4(5):e004966
643. Prescott HC, Iwashyna TJ, Blackwood B et al (2019) Understanding and enhancing sepsis survivorship. Priorities for research and practice. *Am J Respir Crit Care Med* 200(8):972–981
644. Batterham AM, Bonner S, Wright J et al (2014) Effect of supervised aerobic exercise rehabilitation on physical fitness and quality-of-life in survivors of critical illness: an exploratory minimized controlled trial (PIX study). *Br J Anaesth* 113:130–137
645. Battle C, James K, Temblett P et al (2019) Supervised exercise rehabilitation in survivors of critical illness: a randomised controlled trial. *J Intensive Care Soc* 20(1):18–26
646. Connolly B, Thompson A, Douiri A et al (2015) Exercise-based rehabilitation after hospital discharge for survivors of critical illness with intensive care unit-acquired weakness: a pilot feasibility trial. *J Crit Care* 30(3):589–598
647. Jones C, Skirrow P, Griffiths RD et al (2003) Rehabilitation after critical illness: a randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 31:2456–2461
648. Jones TK, Fuchs BD, Small DS et al (2015) Post-acute care use and hospital readmission after sepsis. *Ann Am Thorac Soc* 12(6):904–913
649. McDowell K, O'Neill B, Blackwood B et al (2017) Effectiveness of an exercise programme on physical function in patients discharged from hospital following critical illness: a randomised controlled trial (the REVIVE trial). *Thorax* 72(7):594–595
650. McWilliams DJ, Benington S, Atkinson D (2016) Outpatient-based physical rehabilitation for survivors of prolonged critical illness: a randomized controlled trial. *Physiother Theory Pract* 32(3):179–190
651. Walsh TS, Salisbury LG, Merriweather JL et al (2015) Increased hospital-based physical rehabilitation and information provision after intensive care unit discharge: The RECOVER randomized clinical trial. *JAMA Intern Med* 175:901–910
652. Health Nf, Excellence C (2014) Rehabilitation after critical illness in adults: NICE Reino Unido; 2014. <https://www.nice.org.uk/guidance/qs158/resources/rehabilitation-after-critical-illness-in-adults-pdf-75545546693317>. Accessed 17 Mar 2021
653. Major ME, Kwakman R, Kho ME et al (2016) Surviving critical illness: what is next? An expert consensus statement on physical rehabilitation after hospital discharge. *Crit Care* 20:354