SEPSE

UM PROBLEMA DE SAÚDE PÚBLICA

Sepse: um problema de saúde pública

Copyright© 2015, 2016 - Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS)

Conselho Federal de Medicina - CFM
SGAS 915 - Lote 72
CEP 70390-150 - Brasília/DF
Fone: 55 61 3445 5900
Fax: 55 61 3346 0231
www.portalmedico.org.br

Instituto Latino-Americano de SEPSE (ILAS)
Rua Pedro de Toledo, 980 – Conj. 94 - Vila Clementino
CEP 04 039-002 - São Paulo/SP
Fone: 55 11 37216709
www.ilas.org.br

Todos os direitos reservados. Reprodução e difusão dessa brochura de qualquer forma, impressa ou eletrônica, é livre, desde que citada fonte.

Responsável técnico:
Flavia Ribeiro Machado

Supervisão editorial:
Paulo Henrique de Souza

Copidesque:
PMOLab - Educação e Projetos Ltda.

Revisão:
Richard Sanches, Caio Ramalho | Tikinet

Projeto gráfico, capa e diagramação:
Quality Grafica e Editora

Ilustração de capa:
Leandro Rangel

Tiragem:
5.000 exemplares

Catalogação na fonte: Eliane Maria de Medeiros e Silva – CRB 1ª Região/1678

Instituto Latino-Americano de Sepse
Sepse: um problema de saúde pública / Instituto Latino-Americano de Sepse. Brasília: CFM, 2015.
90 p.

ISBN 978-85-87077-40-0

1- Sepse -prevenção e controle. 2- Síndrome Séptica. I.Título.

CDD 616.944

Conselho Federal de Medicina
Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS)

Sepse: um problema de saúde pública

Brasília, 2016

SUMÁRIO

Apresentação da primeira edição 7
Prefácio da primeira edição 9
1. Introdução 13
2. Conceitos 14
3. Fisiopatologia 19
4. Dados epidemiológicos relevantes 20
5. Quadro clínico 26
5.1. Disfunção cardiovascular 27
5.2. Disfunção respiratória 28
5.3. Disfunção neurológica 29
5.4. Disfunção renal 29
5.5. Disfunção hematológica 29
5.6. Disfunção gastrointestinal 30
5.7. Disfunção endocrinológica 31
6. Importância do diagnóstico e tratamento precoce 32
7. Principais aspectos do tratamento 35
7. 1. A importância da coleta de lactato 35
7. 2. Coleta de culturas 36
7. 3. Antibióticos e controle do foco 37
7. 4. Tratamento inicial da hipoperfusão 40
7. 5. Otimização hemodinâmica guiada por metas 43
8. A implementação de protocolos gerenciados 45
9. Estruturação do processo de implementação 50
9.1. Fase 1 – Adequação de infraestrutura e processos 52
9. 2. Fase 2 – Intervenção 63
10. Referências 67
Anexo 75

Apresentação da primeira edição

Com a aprovação da Recomendação nº 6/2014, o Conselho Federal de Medicina (CFM) lança luz sobre um tema que tem sido negligenciado no País. O aumento da incidência da sepse exige a adoção de urgentes medidas para seu enfrentamento em decorrências das implicações que traz para os pacientes, de forma individual, e para a saúde pública, do ponto de vista coletivo.

O crescimento da população idosa e do número de pacientes imunossuprimidos ou portadores de doenças crônicas está entre os fatores que facilitam o desenvolvimento de infecções graves. Esse grupo merece cuidados especiais, pois constituí um contingente mais vulnerável às complicações decorrentes desse agravo. Além disso, há aspectos que não podem ser ignorados, como a maior resistência de microorganismos e a falta de infraestrutura de atendimento em prontos-socorros e hospitais, o que facilita sua disseminação.

Estimativas indicam a existência de aproximadamente 600 mil novos casos de sepse a cada ano no Brasil. Esse cenário tem impacto direto nos indicadores de morbimortalidade, sendo que as consequências da sepse são responsáveis pelas causas de 16,5% dos atestados de óbitos emitidos, ou seja, em torno de 250 mil casos. Trata-se de um grave desafio para a saúde pública.

A Recomendação 6/2014 vem, assim, reforçar o alerta em todos os níveis de atendimento à saúde (unidades básicas de saúde, unidades de pronto atendimento, serviços de urgência e emergência, unidades de internação regulares e unidades de terapia intensiva) para que todos estabeleçam protocolos assistenciais para o reconhecimento precoce e o tratamento da sepse.

Também convida todos os médicos a se capacitarem para o reconhecimento dos sinais de gravidade em pacientes com

síndromes infecciosas, de modo a encaminhá-los para o diagnóstico e tratamento adequado, e exige das instâncias governamentais a promoção de campanhas de conscientização sobre a sepse junto ao público leigo, a capacitação de profissionais de saúde e a melhoria da infraestrutura para o atendimento, entre outras ações.

Além desse alerta, aprovado pelo Plenário, o CFM oferece aos profissionais acesso a um outro instrumento útil na luta contra a sepse. Com esta publicação (*Sepse: um problema de saúde pública*), produzida em parceria com o Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS), os médicos e outros profissionais da saúde receberão importantes dados e orientações para combater esse problema.

Assim, o esforço para que o cenário da sepse no Brasil se altere ganha reforços em diferentes áreas: no campo da ciência, pela oferta de conhecimento sobre essa doença e suas consequências; na esfera política, pela cobrança de medidas do governo proporcionais à gravidade do cenário descrito; e do ponto de vista individual, pela busca do engajamento de profissionais, instituições de saúde e mesmo leigos no que diz respeito à percepção sobre a gravidade da sepse e a importância fundamental de sua detecção logo aos primeiros sinais, o que pode ser a diferença entre a vida e a morte, a saúde e a doença.

Carlos Vital Tavares Corrêa Lima
Pres. do Conselho Federal de Medicina (CFM)

Prefácio da primeira edição

Muitas vezes, começa-se um prefácio dizendo do orgulho de introduzir um livro que se acredita ser importante e de alta qualidade. Mesmo sentindo um grande orgulho em tê-lo escrito, queremos primeiro manifestar que é com grande esperança que redigimos esse prefácio.

Manifestando-se como diferentes estádios clínicos de um mesmo processo fisiopatológico, a sepse é, para o médico, um de seus maiores desafios, uma emergência associada a elevadas taxas de morbidade e mortalidade.

O Conselho Federal de Medicina (CFM), quando toma a iniciativa de publicar esse volume em parceria com o Instituto Latino--Americano de Sepse (ILAS), estabelece um divisor de águas em nossa luta para reduzir a mortalidade de sepse em nosso país. A responsabilidade técnica do ILAS assegura-nos o rigor das informações e a experiência de um grupo que acompanha o processo de planejamento, implementação e seguimento dos protocolos de sepse em dezenas de hospitais no País.

O termo sepse origina-se do grego *sêpsis*, que significa putrefação. Citado nos poemas de Homero (700 a.C.), foi descrito por Hipócrates como perigoso, odorífero comprometimento biológico que poderia ocorrer no organismo. A sepse, como manifestação de diferentes endemias e epidemias, causou profundo impacto na história da humanidade. Um dos exemplos mais ilustrativos é a epidemia da peste, que, na sua forma septicêmica, dizimou um terço da população europeia no século XIV.

Essa alusão a um episódio do passado pode nos trazer a ilusão de que com a descoberta dos microrganismos e dos antibióticos achamos a solução para um problema tão importante. Infelizmente, não; estima-se que ocorram cerca de 24 milhões de casos anualmente, com mortalidade que, nas formas graves,

particularmente em regiões menos favorecidas, com diagnóstico tardio e carência de leitos de terapia intensiva, ultrapassa 50%.

A sepse ocorre com elevada frequência em diferentes partes do mundo. Dois estudos conduzidos nos Estados Unidos e publicados no início da década passada deram nova dimensão da epidemiologia da sepse, ao fazer projeção de incidência de casos com base populacional. Evidenciou-se que a sepse era problema de saúde pública e, importante, com incidência crescente.

Para acentuar o problema, a mortalidade por sepse diminuiu em países como Estados Unidos, Austrália e Nova Zelândia, mas permanece sem redução significativa em nosso país. É evidente que além dos custos sociais e de vidas perdidas há um enorme ônus financeiro associado à sepse. Existem diversos estudos estimando os custos associados ao tratamento da sepse entre US$26 a US$38 mil nos Estados Unidos. No Brasil, uma avaliação estimou esses custos em US$9,6 mil por paciente.

Para diminuir o número de pessoas que morrem com sepse, é importante preveni-la e, uma vez constatada, que o diagnóstico e o tratamento sejam feitos o mais rápido possível. Para isso precisamos trabalhar com o público leigo, diminuindo o tempo entre o início dos sintomas e o primeiro atendimento médico; precisamos trabalhar com a equipe médica e multiprofissional de saúde, para que o atendimento seja feito de forma coordenada e rápida no hospital; precisamos inserir a sepse dentro das políticas públicas de saúde. Por fim, é importante o esforço pela busca de novas abordagens terapêuticas e, fundamental, levar o conhecimento adquirido para a beira de leito, de forma que o paciente se beneficie do mesmo.

Na sepse, à medida que o comprometimento sistêmico avança, aumenta muito a chance de o paciente não sobreviver ao tratamento. Diagnóstico e tratamento precoces salvam vidas. Diagnósticos e tratamento tardios tornam-se ineficazes. Na sepse,

como no infarto ou no acidente vascular cerebral (ou derrame), tempo é vida.

Que esse livro leve conhecimento aos médicos e profissionais de saúde de todo o Brasil e que esse conhecimento represente firme compromisso com atitude.

Reinaldo Salomão[1]
Presidente do Instituto
Latino-Americano de Sepse (ILAS)

Flavia R. Machado[2]
Vice-Presidente do Instituto
Latino-Americano de Sepse (ILAS)

1. Professor titular da disciplina de Infectologia da Escola Paulista de Medicina (Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo), supervisor do Serviço de Infectologia do Hospital Santa Marcelina, membro do Comitê de Sepse da Sociedade Brasileira de Infectologia.

2. Professora livre-docente da disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Escola Paulista de Medicina (Hospital São Paulo, Universidade Federal de São Paulo), membro do conselho do International Sepsis Forum, membro do comitê executivo da Global Sepsis Alliance, membro do comitê da Campanha de Sobrevivência a Sepse.

1. Introdução

A sepse pode ser definida como a resposta sistêmica a uma doença infecciosa, seja ela causada por bactérias, vírus, fungos ou protozoários. Manifestando-se como diferentes estágios clínicos de um mesmo processo fisiopatológico, é um desafio para o médico de praticamente todas as especialidades, dada a necessidade de pronto reconhecimento e tratamento precoce. Assim, mesmo os profissionais não diretamente envolvidos em seu atendimento devem ser capazes de reconhecer os sintomas e sinais de gravidade e providenciar a referência imediata para que o tratamento possa ser feito.

Com o aumento de sua incidência [13], a sepse vem adquirindo crescente importância, seja pela melhoria no atendimento de emergência, fazendo com que mais pacientes graves sobrevivam ao insulto inicial; seja pelo aumento da população idosa e do número de pacientes imunossuprimidos, criando assim uma população suscetível ao desenvolvimento de infecções graves. Além disso, o crescimento da resistência bacteriana também contribui para esse aumento. Embora os números reais não sejam conhecidos e devam estar subestimados, estimam-se cerca de 17 milhões de casos anualmente em todo o mundo [4]. Um estudo recente mostrou aumento significativo do número de casos de sepse reportados nos Estados Unidos, de 415 mil em 2003 para mais de 700 mil casos reportados em 2007 [2]. Os custos associados também aumentaram significativamente: de 15,4 bilhões de dólares para 24,3 bilhões em 2007. A despeito disso, sua gravidade tem sido negligenciada. Parte desse crescimento pode ser decorrente também do aumento de notificação, secundária à melhor percepção, por parte dos profissionais de saúde, do problema. Sepse é a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva (UTIs) não cardiológicas, com elevadas taxas de letalidade. Essas taxas variam, essencialmente, de acordo com as características socioeconômicas do país. Não se deve esquecer

que esses dados podem estar subestimados, pois muitas vezes a causa da morte é atribuída à patologia de base e não propriamente à sepse.

Os dados nacionais disponíveis apontam para uma elevada letalidade, mormente em hospitais públicos vinculados ao Sistema Único de Saúde [5]. Infelizmente, o número de casos de sepse no Brasil não é conhecido. Um estudo de prevalência de um só dia em cerca de 230 UTIs brasileiras, aleatoriamente selecionadas de forma a representar de maneira adequada o conjunto de UTIs do País, aponta que 30% dos leitos de UTIs do Brasil estão ocupados por pacientes com sepse ou choque séptico. Esse estudo conduzido pelo Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS) ainda não foi publicado, mas seus resultados iniciais são alarmantes, com letalidade próxima dos 50%. Esses dois achados nos fazem perceber o custo elevado da sepse em nosso país, tanto do ponto de vidas perdidas como do ponto de vista econômico.

Isso, por si só, justifica o planejamento de ações voltadas à redução dessa mortalidade. Estudos prévios em outros países e no Brasil mostram que a efetiva implementação de protocolos assistenciais gerenciados é capaz de melhorar a evolução desses pacientes [6-9]. Assim, esta publicação tem como objetivo oferecer ao médico e aos demais profissionais de saúde informações que permitam o seu reconhecimento precoce, bem como noções básicas para seu tratamento adequado dentro das primeiras horas do diagnóstico.

2. Conceitos

Por anos, a pluralidade de definições para caracterizar o paciente com infecção grave constituiu importante limitação para o seu melhor conhecimento. As nomenclaturas anteriormente utilizadas, como septicemia, síndrome séptica ou infecção generalizada, causavam inconvenientes tanto do ponto de

vista assistencial como do ponto de vista de pesquisa. A não uniformidade dos critérios de inclusão em estudos clínicos, por exemplo, dificultava a avaliação da eficácia de tratamentos e a comparação entre diferentes estudos. Havia, assim, a necessidade de definições padronizadas para a identificação do paciente. Um esforço foi feito, em 1992, no sentido de padronizar essa nomenclatura. Essa reunião de consenso entre a Society of Critical Care Medicine (SCCM) e o American College of Chest Physicians (ACCP), publicada naquele ano, gerou uma série de definições que estão colocadas no quadro 1 [10].

Quadro 1 – Definições de síndrome de resposta inflamatória sistêmica, sepse, sepse grave e choque séptico

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS)	Presença de pelo menos 2 dos seguintes itens: a) temperatura central > 38,3ºC ou < 36ºC; b) frequência cardíaca > 90 bpm; c) frequência respiratória > 20 rpm ou $PaCO_2$ < 32 mmHg ou necessidade de ventilação mecânica; d) leucócitos totais > 12.000/mm^3 ou < 4.000/mm^3 ou presença de formas jovens > 10%.
Sepse	SRIS secundária a processo infeccioso confirmado ou suspeito, sem necessidade da identificação do agente infeccioso.
Sepse grave	Presença dos critérios de sepse associada à disfunção orgânica ou sinais de hipoperfusão. Hipoperfusão e anormalidades da perfusão podem incluir, mas não estão limitadas a: hipotensão, hipoxemia, acidose láctica, oligúria e alteração aguda do estado mental.
Choque séptico	Estado de falência circulatória aguda caracterizada pela persistência de hipotensão arterial em paciente séptico, sendo hipotensão definida como pressão arterial sistólica < 90 mmHg, redução da linha de base > 40 mmHg, ou pressão arterial média < 60 mmHg, a despeito de adequada reposição volêmica, com necessidade de vasopressores, na ausência de outras causas de hipotensão.

Essas definições, entretanto, foram alvo de críticas tanto por sua excessiva sensibilidade como pela falta de especificidade.

A diferenciação entre SRIS e sepse, por vezes, é difícil porque nem sempre é clara a presença de foco infeccioso. Esse diagnóstico diferencial torna-se um desafio, por exemplo, em pacientes com SRIS secundária a politrauma ou cirurgia de grande porte. Caso esses pacientes passem a ter um foco infeccioso, seu diagnóstico correto é dificultado pela presença dos sinais de resposta inflamatória em resposta à agressão anterior. Por outro lado, pacientes imunossuprimidos ou com idade avançada podem manifestar disfunção orgânica e mesmo choque séptico, sem a presença dos sinais clássicos de SRIS.

Em uma tentativa de deixar mais claras essas definições, as mesmas sociedades reuniram-se novamente em 2001, para a segunda conferência de consenso [11]. Elas procuraram aumentar a especificidade dessas definições acrescendo sinais e sintomas comumente encontrados em pacientes sépticos. Essa nova classificação em muito colaborou para o entendimento de diversos outros aspectos ligados às manifestações da resposta inflamatória, como a presença de balanço hídrico positivo por edema intersticial em decorrência do aumento da permeabilidade capilar, hiperglicemia ou alterações laboratoriais, como o aumento da proteína C reativa ou procalcitonina. Em 2016, a Society of Critical Care Medicine (SCCM) e a European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) publicaram novas definições baseadas em uma análise bastante robusta de grandes bancos de dados, basicamente americanos, na qual houve uma mudança conceitual [2]. A sepse passa a ser definida pela presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. Como pontos positivos das novas definições, os critérios de SIRS passam a não ser mais requeridos para o diagnóstico de sepse. A expressão "sepse grave" foi extinta, simplificando a nomenclatura, sendo que o uso da palavra "sepse" passa a ser restrito aos pacientes já com disfunção orgânica.

Entretanto, houve modificações do critério sugerido para definir a presença de disfunção orgânica. Anteriormente, a presença

de apenas uma disfunção orgânica definia a presença de sepse grave. Pelos novos critérios, definiu-se como disfunção orgânica o aumento em 2 pontos no escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) basal, em consequência da infecção. Esse novo critério baseou-se na identificação de uma curva *receiver operator characteristic* (ROC) mais acurada para essa variação de SOFA do que a da presença de SIRS. Também houve modificação na definição de choque séptico, agora conceituado como presença de hipotensão com necessidade de vasopressores para manter pressão arterial média ≥ 65 mmHg associada a lactato ≥ 2 mmol/L, após adequada ressuscitação volêmica (Quadro 2).

Foi também sugerido um novo escore, denominado *quick* SOFA (qSOFA). A presença de duas das três variáveis que compõem esse escore, a saber, rebaixamento de nível de consciência, frequência respiratória (FR) acima de 22 ipm e pressão artéria sistólica (PAS) menor que 100 mmHg, seria preditiva de maior mortalidade. Embora tenha sido sugerida a utilização desse escore no processo de triagem de pacientes com infecção, o mesmo não foi validado para esse fim. A avaliação se baseou apenas na área sob a curva ROC (AUC), sem levar em conta qual o componente preponderante a gerar essa área, seja sensibilidade ou especificidade. Provavelmente, a AUC do qSOFA observada pelos autores é determinada muito mais pela especificidade do que pela sensibilidade – o que confere a capacidade de predizer óbito. Se essa hipótese for verdadeira, a sensibilidade pode ser baixa, o que desqualifica o qSOFA como instrumento de triagem.

Houve, portanto, uma modificação na forma escolhida para definir sepse. Basear a definição de uma doença em predição de mortalidade pode fazer com que casos mais graves sejam selecionados, o que não é de interesse de instituições que ainda procuram aumentar sua sensibilidade. Diversas críticas foram publicadas, baseadas no risco de esses critérios de disfunção selecionarem uma população muito grave, reduzirem a sensibilidade e aumentarem a especificidade para o diagnóstico

de sepse, o que vai de encontro aos interesses das instituições que pretendem aumentar a percepção da equipe de saúde para com os pacientes sépticos. Por exemplo, se levarmos estritamente em consideração a variação de SOFA para definir disfunção, pacientes com hipotensão e rebaixamento de nível de consciência não preencheriam o critério de sepse pois teriam apenas 1 ponto no SOFA. O mesmo seria verdade para pacientes com hiperlactatemia, não presente no SOFA. Isso não é adequado, pois esses pacientes têm nitidamente maior mortalidade. O grau de aceitação e a real utilização prática das novas definições também não estão determinados.

Para fins práticos, o entendimento do ILAS, assim como o da Surviving Sepsis Campaign, é de que os processos de melhoria de qualidade não devem alterar suas definições de disfunção orgânica, pelo risco de desvalorização dos critérios de SIRS como parte da estratégia de triagem para suspeição precoce da presença de infecção. Uma parte do esforço atual no combate a síndrome baseia-se no diagnóstico precoce, e no aumento da percepção dos profissionais de saúde. Idealmente, esses pacientes devem ser reconhecidos em fase precoce não somente quando a disfunção já estiver instalada. Desse modo, o ILAS julga válida a nova definição *latu sensu*, ou seja, "disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção", mas sem a necessidade de calcular o escore SOFA. O escore de gravidade, o qSOFA, no nosso entendimento, é útil apenas para, após a devida identificação do paciente com sepse, selecionarmos os pacientes com maior probabilidade de óbito ou longa permanência na UTI, ou seja, que inspiram maior atenção por parte dos profissionais de saúde.

Quadro 2 – Definições de sepse e choque séptico, conforme consenso de 2016

Sepse	Disfunção orgânica ameaçadora à vida secundária à resposta desregulada do hospedeiro a uma infecção. Disfunção orgânica: aumento em 2 pontos no escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) como consequência da infecção.
Choque séptico	Anormalidade circulatória e celular/metabólica secundária a sepse o suficiente para aumentar significativamente a mortalidade. Requer a presença de hipotensão com necessidade de vasopressores para manter pressão arterial média ≥ 65mmHg e lactato ≥ 2mmol/L após adequada ressuscitação volêmica.

3. Fisiopatologia

Embora a discussão detalhada da fisiopatogenia da sepse fuja do escopo desse texto, é importante ressaltar alguns aspectos. O desencadeamento de resposta do hospedeiro à presença de um agente agressor infeccioso constitui um mecanismo básico de defesa. Dentro do contexto dessa resposta, ocorrem fenômenos inflamatórios, que incluem ativação de citocinas, produção de óxido nítrico, radicais livres de oxigênio e expressão de moléculas de adesão no endotélio. Há também alterações importantes dos processos de coagulação e fibrinólise. Deve-se entender que todas essas ações têm o intuito fisiológico de combater a agressão infecciosa e restringir o agente ao local onde ele se encontra. Ao mesmo tempo, o organismo contrarregula essa resposta com desencadeamento de resposta anti-inflamatória. O equilíbrio entre essas duas respostas é fundamental para que o paciente se recupere [13]. O desequilíbrio entre essas duas forças, inflamatória e anti-inflamatória, é o responsável pela geração de fenômenos que culminam em disfunções orgânicas.

Basicamente, temos alterações celulares e circulatórias, tanto na circulação sistêmica como na microcirculação. Entre as alterações circulatórias, os pontos mais marcantes são a vasodilatação e o aumento de permeabilidade capilar, ambos contribuindo

para a hipovolêmica relativa e hipotensão. Do ponto de vista da microcirculação, temos heterogeneidade de fluxo com redução de densidade capilar, trombose na microcirculação e alterações reológicas das células sanguíneas. Todos esses fenômenos contribuem para a redução da oferta tecidual de oxigênio e, por consequência, para o desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, com aumento de metabolismo anaeróbio e hiperlactatemia. Além disso, fazem parte dos mecanismos geradores de disfunção os fenômenos celulares de apoptose e hipoxemia citopática, quando há dificuldade na utilização de oxigênio pelas mitocôndrias. Esses achados se encontram esquematizados na Figura 1.

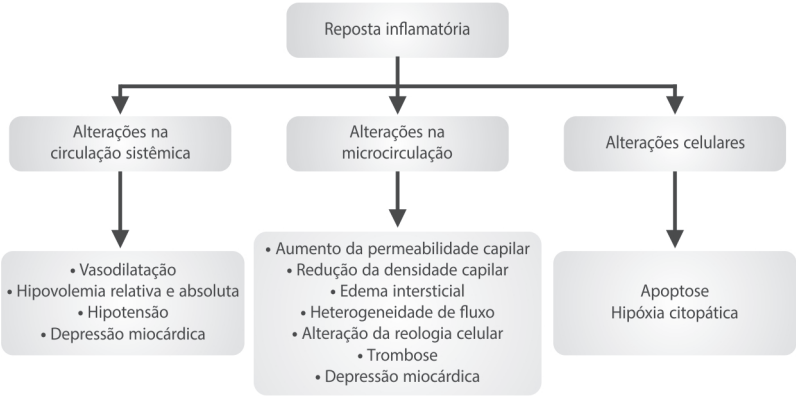

Figura 1 – Principais mecanismos de disfunção orgânica

4. Dados epidemiológicos relevantes

A despeito de a sepse poder estar relacionada a qualquer foco infeccioso, as infecções mais comumente associadas à sua ocorrência são a pneumonia, a infecção intra-abdominal e a infecção urinária. Pneumonia, na maior parte dos levantamentos epidemiológicos, é o foco responsável pela metade dos casos. São ainda focos frequentes a infecção relacionada a cateteres, abcessos de partes moles, meningites, endocardites, entre

outros. O foco infeccioso tem íntima relação com a gravidade do processo. Por exemplo, a letalidade associada à sepse de foco urinário é reconhecidamente menor do que a de outros focos [14]. Tanto infecções de origem comunitária como aquelas associadas à assistência à saúde podem evoluir para sepse ou choque. Mesmo germes amplamente sensíveis advindos da comunidade podem levar a quadros graves. Nem sempre é possível identificar o agente. As hemoculturas são positivas em cerca de 30% dos casos, e em outros 30%, a identificação é possível por meio de culturas de outros sítios [15]. O perfil de resistência do agente etiológico parece ser um fator relevante para determinar a má evolução. A multirresistência bacteriana, amplamente presente em nossas instituições, é uma das principais causas de aumento da incidência, embora sua relação direta com maior letalidade não esteja clara. Pacientes com germes multirresistentes muitas vezes trazem consigo outros determinantes de mau prognóstico.

Em termos dos agentes etiológicos, tanto bactérias Gram--negativas como Gram-positivas estão implicadas. As infecções fúngicas, mormente por espécies de *Candida*, representam uma parcela menor, embora crescente, dos casos em que o agente é identificado. Não há dados recentes disponíveis sobre a nosologia mais prevalente no Brasil. No maior estudo brasileiro já publicado, feito com 75 UTIs, os bacilos Gram-negativos representaram a maior parte dos casos em que o agente foi identificado, seguidos dos cocos Gram-positivos, especificamente *Staphylococcus aureus* [16]. Os fungos corresponderam a 5% dos casos. Em outra casuística, foram analisados pacientes com infecção, nem todos com sepse, internados em noventa UTIs brasileiras [17]. Nela, o isolamento do agente foi possível em metade dos casos, e os agentes mais encontrados foram Gram-negativos (72%), seguidos de Gram-positivos (33,9%) e fungos (14,5%).

São também elevados os custos diretos relacionados ao tratamento desses pacientes e aqueles indiretos, secundários ao capital humano. Existem vários estudos abordando esses

custos em diferentes países [18-20]. A estimativa de custo de um caso de sepse, nos Estados Unidos, é de cerca de 38 mil dólares e, na Europa, varia entre 26 mil a 32 mil dólares. A projeção desses números sugere que entre 20% a 40% do custo total das UTIs resulta de cuidados a pacientes com sepse. Esses gastos têm íntima relação com gravidade e tempo de internação. No Brasil, o estudo COSTS mostrou dados semelhantes [5]. O gasto hospitalar com cuidados aos pacientes com sepse ou choque séptico foi de 10.595 dólares, com um gasto diário médio de 1.028 dólares. É interessante notar que o custo diário de pacientes não sobreviventes foi persistentemente mais elevado, corroborando a ideia da associação entre gravidade e custos.

Os fatores determinantes de má evolução e óbito não são totalmente compreendidos. Sabe-se que, além do perfil do agente agressor, características ligadas ao hospedeiro são importantes. A presença de imunossupressão decorrente de neoplasias, infecção pelo vírus da imunodeficiência adquirida ou uso de imunossupressores são fatores clássicos. Além disso, características genéticas estão claramente associadas com a modulação da resposta inflamatória e anti-inflamatória. Notoriamente, a precocidade e adequação do tratamento estão relacionadas à evolução.

Em relação à letalidade, há inúmeras publicações com dados epidemiológicos em diversos cenários. Esses dados apontam para diferenças importantes de letalidade entre países desenvolvidos e países com menos recursos. Como já mencionado, recentemente foi publicada casuística da Austrália e Nova Zelândia [14]. Em 2012, a letalidade global da sepse era de 18%, a menor já reportada em estudos com grandes populações. Esses dados mostraram que a letalidade por sepse pode ser tão baixa quanto 5% em pacientes com sepse de foco urinário e idade menor que 44 anos. Por outro lado, casuísticas infelizmente pequenas e pouco representativas mostram letalidade muito mais elevada em países com poucos recursos [21].

Os dados brasileiros já publicados são um pouco antigos. Temos três estudos multicêntricos. O primeiro, denominado BASES, foi conduzido em cinco unidades de terapia intensiva de maio de 2001 a janeiro de 2002 [22]. Ele mostrou que a letalidade por sepse grave e choque séptico foi de 47,3% e 52,2%, respectivamente. O estudo Sepse Brasil de 2003, abrangendo 75 UTIs de dezessete estados brasileiros, mostrou que 17% dos leitos de terapia intensiva são ocupados por esses pacientes [16]. A taxa de letalidade para sepse grave e choque séptico foi de 34,4% e 65,3%, respectivamente. O COSTS, com dados colhidos entre 2003 e 2004 em 21 UTIs brasileiras, mostrou um dado de alta relevância: uma letalidade maior em hospitais ligados ao Sistema Único de Saúde (SUS) (49,1%) em relação àqueles do Sistema de Saúde Suplementar (36.7%) [5]. Posteriormente, uma análise mais detalhada desses pacientes revelou algumas diferenças importantes entre a rede privada e a pública, sugerindo que o atraso no diagnóstico e a baixa aderência aos indicadores de tratamento são mais frequentes no sistema público, o que explica, pelo menos parcialmente, a maior mortalidade nesse sistema [23]. No estudo Sepse Brasil não foi feita avaliação em separado da letalidade em hospitais públicos ou privados [16].

Essa letalidade elevada no Brasil fica ainda mais clara quando olhamos os dados do estudo PROGRESS, que apontou para importante diferença de letalidade entre outros países do mundo e o Brasil [24]. Nessa casuística global de 12.570 pacientes, a letalidade hospitalar foi de 49,6%. No Brasil, a letalidade foi de 67,4%, comparável apenas com a da Malásia (66,1%) e bem distante da letalidade de outros países (Alemanha – 43,4%; Argentina – 56,6%; Canadá – 50,4%; Índia – 39,0%; Estados Unidos – 42,9%; e Austrália – 32,6%).

A maior casuística disponível no Brasil, embora não publicada, é a do Instituto Latino-Americano de Sepse (ILAS), instituição envolvida no treinamento de hospitais no processo de implementação de protocolos gerenciados de sepse [25]. O banco de dados do ILAS, construído ao longo dos últimos dez anos,

tem hoje quase 30 mil pacientes. A despeito do viés inevitável, pois se trata de instituições envolvidas em programas que visam redução de mortalidade, os dados são bastante preocupantes. A letalidade global atualmente é de 46%. Entretanto, o que mais chama a atenção é a diferença significativa de letalidade entre instituições públicas (58,5%) e privadas (34,5%). Além disso, é algo digno de nota a elevada letalidade entre pacientes provenientes dos serviços de urgência e emergência da rede pública (58,7%) em comparação com os dados da rede privada (27,5%). Dados da literatura sobre a doença indicam uma menor letalidade nesse subgrupo de pacientes (26,5%) em comparação com pacientes que desenvolvem sepse quando já internados em unidades regulares de internação (39,8%) ou em unidades de terapia intensiva (42,8%) [9]. Essa menor letalidade se explica pela maior frequência de pacientes jovens, sem comorbidades e com infecções comunitárias em comparação com os demais cenários em que parte importante das infecções é associada à assistência à saúde em pacientes portadores de outras doenças.

Há várias possíveis razões para essa mortalidade elevada no Brasil e, particularmente, na rede pública. Não se pode afastar a possibilidade de que pelo menos parte dessa mortalidade seja decorrente de um viés de seleção. Os estudos epidemiológicos brasileiros são centrados nos pacientes que foram efetivamente admitidos em UTIs. Dada a carência de leitos de terapia intensiva, são admitidos nessas unidades os pacientes mais graves. Entretanto, parte dos dados do ILAS se refere a pacientes de todo o hospital, e a alta letalidade ali demonstrada não pode ser explicada por esse viés. Outra potencial razão é o desconhecimento entre os profissionais de saúde, principalmente médicos e enfermeiros, sobre os sinais de alerta de gravidade associados a quadros infecciosos, fazendo com que esses pacientes sejam reconhecidos tardiamente [26-27]. Além disso, a despeito da existência de diretrizes claras de tratamento [28], parte dos profissionais de saúde desconhece as medidas iniciais de tratamento, o que

retarda sua aplicação. A dificuldade em transpor diretrizes para cuidados efetivos beira-leito é bastante conhecida.

Parte dessa limitação também se deve à falta de infraestrutura e número inadequado de profissionais para atendimento. Isso é provavelmente mais significativo nos atendimentos ligados ao SUS. No Brasil, o sistema privado de saúde é geralmente considerado de melhor nível, principalmente no que tange a infraestrutura e qualidade de gestão. O sistema público apresenta déficits importantes em todos os níveis. Não estão bem definidas as razões pelas quais os pacientes em sepse têm letalidade maior nessa última categoria de hospital. Faltam dados recentes no tocante às diferenças no perfil demográfico e de gravidade dos pacientes admitidos nesses hospitais, bem como no tratamento recebido por esses pacientes. Esse melhor entendimento pode embasar ações de saúde voltadas para combate a essa doença, responsável por número significativo de óbitos no nosso país.

Por outro lado, o estudo SPREAD, recentemente conduzido pelo ILAS e ainda não publicado, avaliou 227 UTIs selecionadas aleatoriamente em todo o Brasil. Os dados, baseados em um dia de coleta, mostram que quase 30% dos leitos das UTIs brasileiras estão ocupados com pacientes em sepse ou choque. Além disso, a mortalidade foi elevada (55,4%). Entretanto, esse estudo não revelou diferenças de mortalidade entre hospitais públicos e privados. Essa inconsistência com os resultados obtidos no banco de dados do ILAS pode ser justificada por maior eficácia em termos de implementação de protocolos gerenciados em hospitais privados.

Infelizmente, o ônus da sepse não se restringe ao período de internação hospitalar. Sabe-se que os pacientes, quando sobreviventes da sepse, desenvolvem complicações decorrentes do próprio processo de saúde-doença, das medidas terapêuticas necessárias ao tratamento da afecção, bem como do prolongado período de internação [29]. Além disso, a mortalidade pós-alta

desses pacientes é elevada, não sendo facilmente explicada por eventuais doenças de base presentes antes do evento séptico [30]. O entendimento das razões para essa mortalidade ainda não é completo.

5. Quadro clínico

As manifestações clínicas da sepse incluem aquelas associadas ao foco infeccioso em questão. Entretanto, a discussão desses sinais e sintomas foge do escopo desse texto.

Como já foi detalhado, a sepse se caracteriza pela presença de sinais de disfunção orgânica, com manifestações clínicas decorrentes dos órgãos em disfunção (Quadro 3). O choque séptico é o de mais pronto diagnóstico, pois a hipotensão é facilmente perceptível. Entretanto, o diagnóstico nessa fase pode ser considerado tardio. Todos os esforços devem ser feitos no sentido de diagnosticar a sepse em seus estágios iniciais, quando a intervenção tem maiores possibilidades de evitar o óbito.

Embora não façam mais parte da definição de sepse, os sinais de resposta inflamatória são relevantes para o diagnóstico de infecção. A taquicardia é geralmente reflexa à redução da resistência vascular, objetivando garantir o débito cardíaco. Ela advém do aumento da produção de CO_2, do estímulo direto do centro respiratório por citocinas ou, quando há insuficiência respiratória, surge em consequência da hipoxemia. Em algumas subpopulações específicas, entretanto, esses sinais não são frequentes e, por vezes, o diagnóstico só é dado de forma tardia, quando já está presente a disfunção. São exemplos clássicos os pacientes imunossuprimidos ou idosos.

Por outro lado, o uso de critérios de SIRS para diagnóstico de infecção tem graves limitações decorrentes da excessiva sensibilidade, pois sinais de resposta inflamatória podem estar presentes em diversas

outras situações clínicas. Tais sinais são comuns não só aos processos infecciosos, mas também àqueles derivados de agressão ao organismo por outras causas, o que compromete sua especificidade. Como já mencionado, a diferenciação entre SRIS e infecção pode ser relativamente fácil num paciente atendido no pronto-socorro com história clássica de pneumonia. Porém, constitui um grande desafio quando se trata de diagnosticar infecção num paciente politraumatizado, em pós-operatório, grande queimado ou portador de pancreatite. Dessa forma, a busca por esses sinais tem tanto problemas de sensibilidade como de especificidade.

Da falta de especificidade e sensibilidade dos critérios supracitados surgiu a necessidade de agregar-lhes biomarcadores. Infelizmente, nenhum exame laboratorial até o momento permite o diagnóstico apropriado de infecção, ao contrário do que ocorre, por exemplo, com o infarto agudo do miocárdio. As alterações leucocitárias têm acurácia baixa para diagnosticar infecção em pacientes com SRIS por outras causas. Apesar de também serem limitados na capacidade de fazer essa diferenciação, alguns achados clínicos e laboratoriais podem ser úteis, como edema periférico ou balanço hídrico muito positivo, sugerindo aumento de permeabilidade capilar, níveis aumentados de lactato, níveis aumentados de proteína C-reativa e procalcitonina e hiperglicemia.

Como já mencionado, a redução da oferta de oxigênio e as alterações celulares levam à disfunção orgânica. As principais disfunções são cardiovascular, respiratória, neurológica, renal, hematológica, intestinal e endócrina.

5.1. Disfunção cardiovascular

A disfunção cardiovascular é a manifestação mais grave do quadro séptico. A hipotensão é secundária à vasodilatação (redução da resistência vascular sistêmica) e diminuição nas pressões de enchimento das câmaras cardíacas. Esse estado de hipovolemia pode ser agravado pelas perdas secundárias ao extravasamento

capilar característico dos quadros sépticos. Contribuem para a hipovolemia o aumento das perdas insensíveis em decorrência da febre ou taquipneia e a redução da ingestão de líquidos. O débito cardíaco pode estar aumentado, na sepse, em valores absolutos, principalmente após reposição volêmica. Entretanto, apesar de normal, esse débito pode não estar adequado ao aumento da demanda metabólica induzida pela sepse. Além disso, pode ocorrer redução de débito mesmo em termos absolutos, quadro conhecido como depressão miocárdia. Ela é induzida por mediadores inflamatórios e se caracteriza por redução da contratilidade e diminuição da fração de ejeção. Pode ocorrer elevação discreta de troponina e alterações eletrocardiográficas que simulam doença coronariana isquêmica, além de arritmias.

Em decorrência de todos esses fatores, há comprometimento da perfusão tecidual e redução da oferta tecidual de oxigênio. A redução do enchimento capilar, cianose de extremidades e livedo são marcadores de hipoperfusão. Os tecidos passam a produzir energia de forma anaeróbica e os níveis de lactato se elevam. Hiperlactatemia é um claro sinal de gravidade na sepse e é utilizada como um dos critérios de disfunção orgânica. Além disso, níveis acima de duas vezes o valor normal constituem sinal de alerta e requerem imediata atenção no sentido de otimização hemodinâmica, como será posteriormente abordado na sessão de tratamento.

5.2. Disfunção respiratória

Taquipneia, dispneia e comprometimento das trocas gasosas com hipoxemia caracterizam a lesão pulmonar na sepse. Ocorre redução na complacência pulmonar, pela presença de colapso alveolar secundário ao aumento da permeabilidade vascular e diminuição de surfactante. Consequentemente, esses pacientes apresentam oxigenação inadequada, com redução na relação PaO_2/FiO_2. Podemos definir disfunção pulmonar de causa inflamatória quando essa relação encontra-se abaixo de trezentos, na ausência de comprometimento primariamente cardíaco. Os novos conceitos

denominam Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA) leve quando essa relação está entre duzentos e trezentos, moderada quando entre cem e duzentos e grave quando abaixo de cem [31]. Tais alterações acompanham-se à radiografia de tórax, de opacificações compatíveis com infiltrado intersticial bilateral.

5.3. Disfunção neurológica

A sepse pode cursar com graus variáveis de alteração do nível de consciência, da confusão ao estupor ou coma. Delirium é bastante frequente, principalmente em pacientes idosos. A polineuropatia e as miopatias são frequentes e, embora não surjam nas fases mais agudas, exigem atenção. A resposta inflamatória parece ser o principal fator responsável pela degeneração axonal difusa motora e sensitiva característica da sepse. Ela se expressa por hiporeflexia, fraqueza e atrofia muscular, dificultando o desmame, prolongando o tempo de ventilação mecânica e aumentando o risco de pneumonia e de novos episódios sépticos. Além disso, como já mencionado, o comprometimento cognitivo persiste mesmo após meses do evento séptico [29]. O mesmo pode ocorrer com o comprometimento neuromuscular, fazendo com que a reabilitação física dos pacientes seja demorada.

5.4. Disfunção renal

A fisiopatogenia da disfunção renal na sepse é multifatorial, tanto prerenal por hipovolemia e hipotensão como por lesão direta. Pode ocorrer necrose tubular aguda e lesão por apoptose celular. Caracteriza-se pela diminuição do débito urinário e pelo aumento dos níveis séricos de ureia e creatinina.

5.5. Disfunção hematológica

Durante a tempestade inflamatória gerada por agressão, o endotélio se torna pró-coagulante, contribuindo para a geração de trombose na microcirculação, hipoperfusão e, consequentemente,

disfunção orgânica. Esse quadro denomina-se coagulação intravascular disseminada (CIVD). Na sepse, ao contrário de outras doenças, as principais manifestações clínicas da CIVD são as disfunções orgânicas, e não o sangramento. O coagulograma se mostra alterado, com alargamento do tempo de tromboplastina parcial e redução da atividade de protrombina. É frequente queda abrupta da contagem de plaquetas, com manutenção dos níveis ainda normais ou franca plaquetopenia, com clara correlação prognóstica. Esse comprometimento é secundário tanto ao consumo exacerbado como à redução da produção de plaquetas secundaria à disfunção da medula e diminuição da produção de trombopoetina.

Outra disfunção frequente no sistema hematológico é a anemia, secundária a múltiplos fatores. Ocorre perda sanguínea por sangramentos evidentes, incluindo a "anemia iatrogênica" decorrente da coleta seriada de amostras para exames, procedimentos invasivos, hemólise ou mesmo perda oculta de sangue. Deficiências nutricionais prévias podem desempenhar um papel importante nesse cenário. Além disso, existem fatores mais específicos, como alterações no metabolismo do ferro, redução na produção de eritropoietina, depressão medular pelas citocinas, levando à diminuição na eritropoiese e aumento do sequestro esplênico.

5.6. Disfunção gastrointestinal

A disfunção gastrointestinal na sepse é bastante frequente e, muitas vezes, negligenciada. Entre suas manifestações, destaca-se a colestase trans-infecciosa, secundária ao comprometimento da excreção canalicular de bilirrubina, expressando-se por elevação das enzimas canaliculares, fosfatase alcalina e gamaglutamiltransferase. O hepatócito geralmente consegue preservar suas demais funções, de sorte que a insuficiência hepática franca é rara, exceto em pacientes com comprometimento prévio da função hepática. A elevação de transaminases é, portanto, discreta.

Gastroparesia e íleo adinâmico são frequentes, dificultando a manutenção do suporte nutricional. A mucosa também pode sofrer lesões secundárias à isquemia, manifestando-se como lesão aguda da mucosa ou hemorragia. As alterações no sistema digestivo podem levar à intolerância à dieta, refluxo importante e diarreia.

Embora não claramente demonstrada, a translocação de bactérias da luz intestinal para o sistema linfático ou para o sangue através dessa mucosa lesada pode contribuir para o agravamento do quadro séptico.

5.7. Disfunção endocrinológica

O sistema endócrino também faz parte do quadro de disfunção generalizada associada à sepse. Podem ocorrer disfunção tireoidiana, alterações de suprarrenal e distúrbios glicêmicos.

A disfunção adrenal pode contribuir para o quadro de vasodilatação e hipotensão já característicos da sepse. Distúrbios eletrolíticos como hiponatremia e hipercalemia são mais dificilmente identificados, visto serem mascarados pelos líquidos infundidos no paciente no decorrer do tratamento. A reposição com doses baixas de hidrocortisona pode ser necessária em pacientes com choque séptico refratário.

A hiperglicemia faz parte da resposta inflamatória, seja ela associada ou não à sepse. Contribuem sobremaneira para hiperglicemia a resistência periférica à insulina e o aumento da produção de glicose pelo fígado.

Quadro 3 – Principais manifestações clínicas da sepse

Sistema	Sinais, sintomas e alterações laboratoriais
Cardiovascular	Taquicardia, hipotensão, hiperlactatemia, edema periférico, diminuição da perfusão periférica, livedo, elevação de enzimas cardíacas e arritmias.
Respiratória	Dispneia, taquipneia, cianose e hipoxemia.
Neurológica	Confusão, redução do nível de consciência, delirium, agitação e polineuromiopatias.
Renal	Oligúria e elevação de escórias.
Hematológica	Plaquetopenia, alterações do coagulograma, anemia, leucocitose, leucopenia e desvio à esquerda.
Gastroenterológicas	Gastroparesia, íleo adinâmico, úlceras de stress, hemorragias digestivas, diarreia e distensão abdominal.
Hepáticas	Colestase, aumento de enzimas canaliculares e elevação discreta de transaminases.
Endócrinas e metabólicas	Hiperglicemia, hipertrigliceridemia, catabolismo proteico, hipoalbuminemia, hipotensão por comprometimento suprarrenal e redução dos hormônios tireoidianos.

6. Importância do diagnóstico e tratamento precoce

Face ao problema representado pela elevada incidência, altos custos e mortalidade, o principal desafio dos prestadores de serviço à saúde é implementar, de forma institucionalmente gerenciada, programas que levem à beira do leito as melhores evidências científicas disponíveis, visando garantir a melhor prática assistencial. Na sepse, as diretrizes para tratamento são bem estabelecidas, o que teoricamente dá sustentação à implementação de processos adequados de assistência.

Entretanto, paradoxalmente, diversas atitudes que melhoram a sobrevida de pacientes sépticos não são rotineiramente empregadas. Reconhecendo esta situação, foi lançada em 2004 a

Campanha de Sobrevivência à Sepse (Surviving Sepsis Campaign – SSC), uma iniciativa de onze sociedades mundiais, primariamente a Society of Critical Care Medicine (SCCM), a European Society of Critical Care Medicine (ESCCM) e o International Sepsis Forum, que conta desde seu início com o apoio do Instituto Latino-Americano de Sepse [32]. Em 2004, foram elaboradas e publicadas diretrizes para tratamento da sepse [33], sendo as mesmas revistas em 2008 [34] e 2012 [28]. A despeito de algumas controvérsias existentes, essas medidas estão bem embasadas na literatura hoje disponível, constituindo importante arma no combate à doença.

A precocidade na identificação e no diagnóstico da disfunção orgânica e, consequentemente, seu tratamento estão diretamente relacionados com o prognóstico do paciente. Uma vez diagnosticada a sepse ou o choque séptico, condutas que visam à estabilização do paciente são prioritárias e devem ser tomadas imediatamente, dentro das primeiras horas. Uma vez que inúmeros motivos podem atrasar sua adoção na prática clínica, a campanha recorreu ao Institute for Healthcare Improvement para elaborar um programa educacional no sentido de acelerar esse processo. Foram então criados os pacotes (*bundles*) da sepse. Conceitualmente, o pacote se refere a um conjunto de intervenções baseadas em evidências científicas sólidas oriundas de estudos publicados na literatura sobre o tema e que, quando praticadas em conjunto, apresentam maior eficácia do que quando aplicadas individualmente. Inicialmente foram criados os pacotes de seis e 24 horas. Os pacotes atuais, de três e seis horas, contêm sete intervenções diagnósticas e terapêuticas selecionadas entre as diretrizes, criando assim prioridades no tratamento inicial da doença [28]. Eles enfatizam a importância do tratamento no tempo adequado.

Esses pacotes devem ser implementados em bloco. O primeiro deles deve ser implementado nas primeiras três horas. Após essa primeira fase, no grupo de pacientes mais graves, com choque séptico ou hiperlactatemia, devem ser tomadas medidas

adicionais em termos de ressuscitação hemodinâmica, ainda dentro das primeiras seis horas. Os pacotes estão sumarizados no quadro 4.

Quadro 4 – Pacotes de três e de seis horas para manejo dos pacientes com sepse ou choque séptico

Pacote de três horas
Coleta de lactato sérico para avaliação do estado perfusional.
Coleta de hemocultura antes do início da antibioticoterapia.
Início de antibióticos, de largo espectro, por via endovenosa, nas primeiras horas do tratamento.
Reposição volêmica agressiva precoce em pacientes com hipotensão ou lactato acima de duas vezes o valor de referência.
Pacote de seis horas (para pacientes com hiperlactatemia ou hipotensão persistente)
Uso de vasopressores para manter pressão arterial média acima de 65 mmHg.
Reavaliação da volemia e perfusão tecidual.
Reavaliação dos níveis de lactato em pacientes com hiperlactatemia inicial.

Fonte: Adaptado de Dellinger *et al.* [28]

Dentro do programa educacional é possível mensurar a aderência a esses pacotes, gerando indicadores de qualidade reprodutíveis e confiáveis. Por meio da auditoria de dados de aderência a cada intervenção individual e a aderência ao pacote como um todo, além das taxas de letalidade, é possível medir o progresso de implantação e direcionar as políticas institucionais de melhoria assistencial. A maior casuística já publicada, mostrando a eficácia das medidas, é da própria campanha [9]. Diversos outros autores também avaliaram o impacto da implementação de protocolos gerenciados de sepse baseados na Campanha na morbimortalidade desses pacientes [35-41] e no custo [18, 20, 42-43], inclusive no Brasil [44]. Esses aspectos serão tratados posteriormente.

7. Principais aspectos do tratamento

Abordaremos agora cada um dos itens dos pacotes de forma mais detalhada, procurando explicar as razões de sua inclusão no pacote e a melhor forma de executar todos os passos. É necessário enfatizar que as medidas aqui discutidas referem-se apenas às primeiras horas de atendimento. Embora essas sejam consideradas as "horas de ouro", a qualidade do atendimento durante toda a internação do paciente é fundamental para garantir bons desfechos. Esses pacientes devem ser transferidos o quanto antes para unidades de cuidados intermediários ou UTIs para seguimento do tratamento.

7. 1. A importância da coleta de lactato

A determinação do lactato sérico é obrigatória nos casos suspeitos de sepse. Essa dosagem deve fazer parte dos exames coletados em pacientes com infecção, mesmo sem clara disfunção orgânica, visto que níveis acima do normal por si são considerados como disfunção e definem a presença de sepse. A hiperlactemia na sepse é atribuída ao metabolismo anaeróbio secundário à má perfusão tecidual. Apesar de haver outras possíveis razões para sua elevação, como a redução da depuração hepática e hipoxemia citopática (Figura 2), é considerado o melhor marcador de hipoperfusão disponível à beira-leito. A lactatemia reflete a gravidade desses pacientes e tem valor prognóstico bem estabelecido, principalmente se os níveis persistirem elevados. Alguns estudos mostraram que pacientes cujos níveis se reduzem com as intervenções terapêuticas, ou seja, em quem há clareamento do lactato, têm menor mortalidade [45]. Níveis iguais ou superiores a 4 mM/L (36 mg/dL) na fase inicial da sepse indicam a necessidade das medidas terapêuticas de ressuscitação [28]. Nesse caso, novas mensurações, a cada duas a três horas, estão indicadas para acompanhamento do seu clareamento, como definido no

pacote de seis horas. Essas medidas devem visar à normalização do lactato, como será posteriormente abordado.

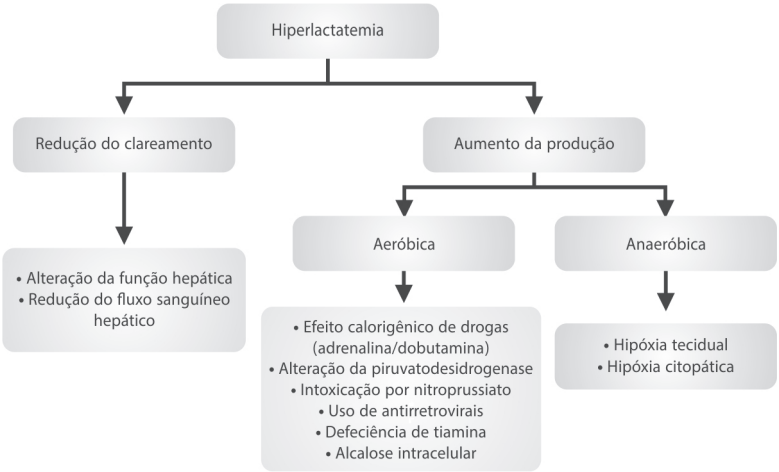

Figura 2 – Causas de hiperlactatemia

7. 2. Coleta de culturas

Juntamente com os exames iniciais em pacientes com suspeita de sepse devem ser colhidas culturas. Como existe indicação de antimicrobianos de amplo espectro, é fundamental que todos os esforços sejam feitos para a identificação do agente causador, de forma a permitir que o desescalonamento dos antimicrobianos seja feito de maneira adequada. A coleta deve ser idealmente feita antes da administração da primeira dose de antimicrobianos, visando aumentar a sensibilidade. Em todos os pacientes, independente do foco infeccioso suspeito, devem ser colhidas hemoculturas. Entre 30% e 50% dos pacientes têm hemoculturas positivas, principalmente os acometidos de pneumonia e infecção intra-abdominal. Devem ser colhidos pelo menos dois pares de hemoculturas de sítios diferentes, com volume de sangue suficiente, de sorte a garantir maior sensibilidade. Trata-se de urgência, pois os antimicrobianos devem ser administrados na primeira hora após o diagnóstico. Embora a coleta durante o pico

febril aumente a sensibilidade, não se deve aguardar o pico febril nem manter intervalos de tempo entre as coletas.

Além da coleta de hemoculturas, deve-se colher culturas de todos os sítios pertinentes ao foco suspeito de infecção, como espécimes de secreção do trato respiratório, urocultura, secreções de abcessos ou coleções, líquidos articulares, pontas de cateteres, liquor etc.

Embora seja importante a questão do aumento da sensibilidade, não se deve aguardar a coleta por tempo excessivo para o início da antibioticoterapia. Além disso, as boas práticas em relação aos espécimes colhidos devem ser observadas. A antissepsia da pele e técnicas adequadas de coleta para evitar contaminação, o pronto envio e processamento das amostras devem ser observados.

7. 3. Antibióticos e controle do foco

Após obtenção de culturas apropriadas, deve-se administrar antibióticos de largo espectro, por via intravenosa, o mais rapidamente possível e, idealmente, na primeira hora após o diagnóstico. A redução da carga bacteriana ou fúngica é fundamental para o controle da resposta inflamatória. A Campanha de Sobrevivência à Sepse considera essa recomendação como forte, tanto para pacientes com sepse como para aqueles com choque séptico. Nesse sentido, é fundamental viabilizar em todos os setores do hospital a rápida disponibilidade das principais drogas utilizadas. Sabe-se que o tratamento antimicrobiano inadequado ao agente em questão está associado ao aumento da mortalidade [46], mas existem evidências claras de que a demora no início da antibioticoterapia também aumenta o risco de óbito [47]. Assim sendo, não se deve aguardar a identificação do agente infeccioso para instituir a terapêutica. A antibioticoterapia inicial deve ser ampla o suficiente para alcançar os prováveis agentes infecciosos, incluindo uma ou mais drogas com atividade contra todos os patógenos prováveis, bactérias

Gram-negativas, Gram-positivas e/ou fungos. Deve-se entender claramente esse conceito. Ser amplo não significa administrar os mais potentes antimicrobianos a todos os casos, mas sim cobrir amplamente os agentes potencialmente envolvidos. A escolha da terapia baseia-se na característica da infecção (comunitária ou associada à assistência a saúde), no sítio provável da infecção, no uso prévio de antimicrobianos e na presença de fatores de risco para infecções por germes multirresistentes ou fungos. São ainda consideradas as condições clínicas do paciente (doença de base, história de intolerância a medicamentos etc.). Nesse sentido, é de fundamental importância a definição, pelos grupos de controle de infecção hospitalar, do esquema antimicrobiano a ser utilizado empiricamente para cada um dos principais focos de infeção, tanto para aquelas de origem comunitária como as associadas à assistência à saúde. Quando identificado o agente infeccioso causal, ajusta-se o tratamento, estreitando o espectro antimicrobiano. Essa estratégia visa diminuir o desenvolvimento de infecções multirresistentes, a toxicidade e os custos.

Além do espectro antimicrobiano específico, devem ser considerados os aspectos de farmacocinética e farmacodinâmica. O médico deve ter atenção para a penetração dos antibióticos de acordo com o sítio de infecção, a forma correta de diluição e tempo de administração para otimização da concentração inibitória mínima. Todos os pacientes devem receber inicialmente doses máximas dos antimicrobianos escolhidos. Isso é ainda mais relevante no caso de antibióticos hidrofílicos, pois os pacientes sépticos apresentam volume de distribuição aumentado tanto pela maior permeabilidade capilar como pela reposição volêmica. As doses nas primeiras 24 horas não devem ser corrigidas para disfunção renal ou hepática.

Assim como a rápida administração de antimicrobianos, o controle do foco infeccioso, com consequente redução da carga bacteriana, é fundamental para que se interrompa a ativação da cascata inflamatória. Apesar do termo controle de foco ser utilizado

frequentemente como tratamento cirúrgico, os procedimentos de remoção de cateteres, próteses e corpos estranhos também estão associados a esse conceito. Faz-se necessário, diante de indícios infecciosos, a realização do diagnóstico anatômico específico para verificar se há necessidade emergencial de remoção do foco. São exemplos de focos a serem abordados cirurgicamente os abscessos, infecção intra-abdominal, empiemas torácicos, artrite séptica, pielonefrite obstrutivas, colangites, necrose pancreática infectada e mediastinite. Outros focos requerem apenas a sua retirada, como, por exemplo, cateteres vasculares ou dispositivo contraceptivo intrauterino infectados.

As principais recomendações da Campanha de Sobrevivência à Sepse no tocante ao diagnóstico do agente infeccioso e a antibioticoterapia estão disponíveis nos Quadros 5 e 6.

Quadro 5 – Principais recomendações da Campanha de Sobrevivência à Sepse no tocante ao diagnóstico e controle de foco infeccioso

Diagnóstico do agente infeccioso
Colher hemoculturas e culturas de outros sítios pertinentes para todos os pacientes com suspeita de sepse antes do início da antibioticoterapia, desde que não haja retardo significativo nesse início. Boa prática clínica.
Colher pelo menos duas amostras de hemoculturas.
Controle do foco infeccioso
Recomenda-se que um foco infeccioso passível de controle deva ser procurado e afastado o mais rapidamente possível. Intervenções visando o controle de foco devem ser feitas assim que clínica e logisticamente possível após o diagnóstico ter sido feito – boa prática clínica.
Se cateteres vasculares são fonte possível da infecção, os mesmos devem ser rapidamente retirados após o estabelecimento de novo acesso – boa prática clínica.

Fonte: Adaptado de Rhodes *et al*., 2017

Quadro 6 – Principais recomendações da Campanha de Sobrevivência à Sepse no tocante ao tratamento antimicrobiano

Recomenda-se terapia empírica de amplo espectro com um ou mais antimicrobianos em pacientes com sepse ou choque séptico para cobrir todos os agentes prováveis (incluindo bactérias, possíveis fungos ou vírus) – recomendação forte.
Recomenda-se que o espectro da terapia antimicrobiana empírica seja reduzido assim que o patógeno seja identificado e a sensibilidade for estabelecida e/ou que seja percebida melhora clínica – boa prática clínica.
Recomenda-se contra o uso de antimicrobianos profiláticos em pacientes com quadros inflamatórios graves de origem não infecciosa, como, por exemplo, pancreatite e grandes queimaduras – boa prática clínica.
Recomenda-se a otimização das doses de antimicrobianos baseadas em princípios de farmacocinética e farmacodinâmica e nas propriedades específicas das drogas em pacientes com sepse ou choque séptico – boa prática clínica.
Sugere-se o uso de terapia empírica combinada (com pelo menos dois antibióticos de classes diferentes) no manejo inicial de pacientes com choque séptico, tendo como alvo as bactérias mais prováveis – recomendação fraca.
Sugere-se não usar terapia combinada de rotina para o tratamento da maioria das demais infecções graves, incluindo bacteremia e sepse sem choque – recomendação fraca.
Recomenda-se contra o uso de terapia combinada de rotina para o tratamento de sepse e bacteremia em pacientes neutropênicos – recomendação forte.
Se terapia combinada for inicialmente utilizada no choque séptico, recomenda-se desescalonar com descontinuação da terapia combinada dentro dos primeiros dias se houver melhora clínica e/ou evidência de resolução da infecção. Isso se aplica tanto a terapia combinada dirigida (para infecção com culturas positivas) como empírica (para infecções com culturas negativas) – boa prática clínica.
Sugere-se duração de tratamento de 7-10 dias para a maioria das infecções graves associadas a sepse e choque séptico – recomendação fraca.
Sugere-se terapias mais prolongadas em pacientes com resposta clínica lenta, focos não drenados, bacteremia por *S. aureus*, infecções fúngicas ou virais ou deficiências imunológicas, incluindo neutropenia – recomendação fraca.
Sugere-se terapias mais curtas em alguns pacientes, particularmente aqueles com resolução clínica rápida após adequado controle de foco intra-abdominal ou sepse de foco urinário – recomendação fraca.
Recomenda-se avaliação diária para desescalonamento da terapia antimicrobiana em pacientes com sepse ou choque séptico – boa prática clínica.
Sugere-se dosagem de procalcitonina para auxiliar na redução do tempo de terapia antimicrobiana em pacientes com sepse – recomendação fraca.
Sugere-se que os níveis de procalcitonina possam ser usados para auxiliar na descontinuação de antibióticos empíricos em pacientes que inicialmente pareciam estar sépticos, mas que, subsequentemente, tinham evidência limitada de infecção – recomendação fraca.

Fonte: Adaptado de Rhodes *et al*., 2017

7. 4. Tratamento inicial da hipoperfusão

Nos casos de sepse com hipotensão arterial ou hiperlactatemia significativa, com níveis duas vezes acima do valor de referência, a principal intervenção terapêutica nas primeiras horas é a reposição volêmica agressiva, visando restabelecer o fluxo sanguíneo adequado e a oferta tecidual de oxigênio. A hipovolemia na sepse é multifatorial, sendo decorrente da venodilatação, do aumento da permeabilidade capilar, da redução da ingestão hídrica oral e aumento das perdas insensíveis por febre e taquipneia, por exemplo. Em decorrência disso, há redução do conteúdo intravascular e do enchimento do ventrículo direito, com consequente redução do débito cardíaco. Além disso, como já mencionado, pode haver disfunção miocárdica com redução da contratilidade ventricular. Assim, a medida central para normalização da oferta de oxigênio é a reposição volêmica.

Esses pacientes devem receber 30 ml/kg de cristaloides nas primeiras horas de atendimento. Podem ser usados tanto ringer lactato como soro fisiológico ou soluções balanceadas. O uso excessivo de solução fisiológica, pelo alto conteúdo de cloro, tem sido associado à acidose hiperclorêmica. Já as soluções balanceadas, a despeito de seu conteúdo eletrolítico mais adequado, têm como principal desvantagem seu custo excessivo em comparação as demais opções, sem vantagens claramente definidas em termos de desfechos clínicos até o presente momento. Com relação aos coloides não sintéticos, a recomendação atual é evitar seu uso nesses pacientes, pois o mesmo parece estar associado ao aumento da incidência de lesões renais e aumento de mortalidade [48]. Já a albumina, usualmente a 4%, pode ser utilizada como parte dessa reposição inicial, pois há evidência, embora fraca, de seu benefício nesse subgrupo de pacientes [49].

Caso os pacientes permaneçam hipotensos mesmo após a reposição volêmica inicial, com pressão arterial média menor que

65 mmHg, deve ser iniciado vasopressor. Não se deve aguardar a passagem de acesso central para o seu início, haja vista o efeito deletério da hipotensão no fluxo circulatório. Assim, uma pressão arterial mínima precisa ser rapidamente obtida, ainda que a infusão seja em veia periférica, mesmo antes da reposição volêmica ter sido finalizada. O paciente deve receber vasopressor a despeito de ainda estar hipovolêmico caso haja hipotensão ameaçadora à vida. Assim que houver correção da hipotensão, deve-se iniciar a retirada dos vasopressores.

A droga de escolha atualmente é a noradrenalina. O uso de dopamina em doses beta ou alfa adrenérgicas não se mostrou superior ao uso de noradrenalina, além de ter sido associado à maior incidência de arritmias. A droga de segunda escolha é a adrenalina, em adição ou substituição a noradrenalina. A adrenalina tem como efeito adicional o excelente inotropismo, necessário nos pacientes com depressão miocárdica mais grave e que não toleram o uso de dobutamina. Em casos selecionados, pode-se utilizar vasopressina. As principais recomendações da Campanha de Sobrevivência à Sepse no tocante à reposição volêmica e uso de vasopressores estão disponíveis nos Quadros 7 e 8.

Quadro 7 – Principais recomendações da Campanha de Sobrevivência à Sepse no tocante a reposição volêmica

Recomenda-se a utilização de uma técnica de desafio volêmico se a administração de fluidos for continuada, desde que as variáveis hemodinâmicas continuem a melhorar – boa prática clínica.
Recomenda-se cristaloides como fluidos de escola para a ressuscitação inicial e para a reposição volêmica subsequente em pacientes com sepse ou choque séptico – recomendação forte.
Sugere-se o uso tanto de cristaloides balanceados como de solução salina na ressuscitação volêmica de pacientes com sepse ou choque séptico – recomendação fraca.
Sugere-se o uso de albumina em adição a cristaloides na ressuscitação inicial e na reposição volêmica adicional em pacientes com sepse ou choque séptico quando quantidades substanciais de cristaloides são requeridas – recomendação fraca.
Recomenda-se contra o uso de amidos para a reposição de volume intravascular em pacientes com sepse ou choque séptico – recomendação forte.
Sugere-se o uso de cristaloides ao invés de gelatinas para a ressuscitação de pacientes com sepse ou choque séptico – recomendação fraca.

Fonte: Adaptado de Rhodes *et al*., 2017

Quadro 8 – Principais recomendações da Campanha de Sobrevivência à Sepse no tocante ao uso de drogas vasoativas

Recomenda-se noradrenalina como vasopressor de primeira escolha – recomendação forte.
Sugere-se adicionar vasopressina (recomendação fraca) ou adrenalina (recomendação fraca) à noradrenalina com a intenção de aumentar a pressão arterial média para atingir o alvo, ou adicionar vasopressina (recomendação fraca) para reduzir a dose de noradrenalina.
Sugere-se usar dopamina como vasopressor alternativo à noradrenalina somente em pacientes altamente selecionados, por exemplo com baixo risco de taquiarritmia ou bradicardia absoluta ou relativa – recomendação fraca.
Recomenda-se contra o uso de doses baixas de dopamina para proteção renal – recomendação forte.
Sugere-se usar dobutamina em pacientes com evidências de hipoperfusão persistente, apesar de adequada volemia e uso de vasopressores – recomendação fraca.

Fonte: Adaptado de Rhodes *et al*., 2017

7. 5. Otimização hemodinâmica guiada por metas

A atual recomendação da Campanha para os pacientes que persistem hipotensos a despeito da adequada reposição volêmica (choque séptico) ou naqueles em quem, desde o início, o lactato sérico ultrapassava 4 mmol/L (> 36 mg/dL) é a continuação da otimização hemodinâmica. Para isso, pode ser necessária a passagem de cateter venoso central, continuação da reposição volêmica, utilização de inotrópicos ou transfusão sanguínea.

A $SvcO_2$ reflete a extração tecidual de O_2 que, por sua vez, exprime o equilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio. Em um estudo publicado em 2001, a inclusão desse parâmetro entre os objetivos terapêuticos associou-se à significativa redução de letalidade dos pacientes com sinais de hipoperfusão [50]. Essa estratégia, conhecida como terapia precoce guiada por metas, foi um grande passo na história do combate à sepse. Se hoje as metas em si podem ser questionadas, o grande mérito desse estudo foi alertar para a necessidade da terapia precoce nas primeiras horas de diagnóstico da hipoperfusão.

Entretanto, um estudo recente denominado PROCESS, bem desenhado e com número adequado de pacientes, não mostrou vantagens na otimização da $SvcO_2$ sobre a estratégia usual de otimização hemodinâmica [51]. Se por um lado a relevância da otimização de $SvcO_2$ pode ser questionada, é importante frisar que a qualidade da assistência prestada a esses pacientes foi muito diferente do que hoje se vê no nosso país e em outros países emergentes e com menos recursos. A letalidade do grupo controle nesse estudo foi bastante baixa (18%). Os resultados de outros dois estudos similares também mostraram que a terapia guiada por $SvcO_2$ não foi superior à abordagem hemodinâmica usual [52, 53]. Novamente, a mortalidade foi muito baixa. De toda forma, o resultado desses estudos levou à modificação do pacote de seis horas já apontada no Quadro 4. Entende-se que é necessário uma reavaliação do paciente, do ponto de vista hemodinâmico, dentro das seis primeiras horas. Entretanto, ela não se limita a otimização da PVC e $SvcO_2$. Podem também ser usados parâmetros como sinais vitais, tempo de enchimento capilar, presença de livedo, diurese e nível de consciência. No tocante à avaliação de volemia, foram incluídos os métodos dinâmicos de avaliação de responsividade a volume.

Como parte da estratégia hemodinâmica, além da reposição volêmica com cristaloides (ou albumina), pode ser utilizada dobutamina (2-20 mcg/kg/min). Essa medicação é útil em pacientes com depressão miocárdica absoluta, ou seja, contratilidade reduzida e débito cardíaco baixo após a otimização volêmica. Também podem se beneficiar aqueles em que o débito cardíaco, ainda que normal ou aumentado, é insuficiente para suprir a demanda tecidual de oxigênio, o que se traduz na beira de leito por uma saturação venosa de oxigênio baixa. Além da dobutamina, pode ser utilizada transfusão de hemácias para aumentar a oferta tecidual. Em razão dos potenciais efeitos adversos da transfusão sanguínea, há quem proponha conduta mais conservadora, restringindo-se o uso de transfusão apenas

em pacientes cujos níveis de hemoglobina estão abaixo de 7,0 g/dL. Essa estratégia está mais indicada quando o componente anêmico é determinante da baixa oferta de oxigênio. Assim, hoje, a transfusão está claramente indicada quando os níveis de hemoglobina estão abaixo de 7 g/dL ou quando estão entre 7 e 9 ou, em alguns casos, quando estão entre situações de acentuada hipoperfusão.

Além desses objetivos terapêuticos, atualmente se entende que em pacientes com hiperlactatemia, o clareamento do lactato não é só um sinal de melhor prognóstico, mas também um alvo terapêutico a ser perseguido [54]. Assim, mensurações seriadas e intervenções visando à sua normalização são recomendadas e devem fazer parte dos protocolos assistenciais. A principal vantagem da utilização do lactato como alvo terapêutico é o fato de não ser necessária a passagem de cateter venoso central. Pacientes com hiperlactatemia poderiam ser tratados com reposição volêmica e demais medidas hemodinâmicas, controlando-se a necessidade de novas intervenções pelos resultados seriados de lactato. Essa abordagem também fez parte do protocolo de tratamento do estudo PROCESS.

8. A implementação de protocolos gerenciados

As novas diretrizes da Campanha de Sobrevivência à Sepse recomendam fortemente que todas as instituições tenham estratégias para a detecção de pacientes com sepse e tentem instituir programas de melhoria da qualidade de atendimento baseados em indicadores bem definidos. Diversos estudos já demonstraram a eficácia de protocolos gerenciados para redução da mortalidade. Uma casuística espanhola com 2.319 pacientes indicou discreta redução de letalidade (44% *versus* 39,7%) associada à melhora da aderência aos pacotes da campanha. De

forma interessante, a letalidade permaneceu estável mesmo após um ano do estudo, mostrando que os resultados obtidos podem ser perenes [36]. Nyguen *et al.* (2007) também demonstraram que a aderência ao pacote de ressuscitação estava associada à redução significativa da mortalidade hospitalar (39,5% *versus* 20,8%) [8]. Outros estudos menores confirmam esses achados, com reduções relativas de mortalidade variando entre 20% e 55% [35, 38-41]. Um dos estudos mostrou não apenas redução de letalidade (70,0 para 51.7%) e do tempo de internação hospitalar, mas também diminuição significativa dos custos [43]. Por outro lado, um estudo mostrou aumento de custos, mas com ganhos inequívocos em sobrevida com qualidade de vida, mostrando que a implementação era custo-efetiva [6].

No Brasil, recentemente foi publicada a casuística de uma grande rede privada nacional, a maior casuística nacional até o momento [44]. Essas instituições, em parceria com o ILAS e utilizando a estratégia de implementação do instituto, obtiveram redução importante da letalidade ao longo dos trimestres do processo, de 55% para 26%. Além disso, uma cuidadosa análise de farmacoeconomia mostrou que o processo, além de efetivo, economizava custos em termos de anos de vida salva com qualidade. Em termos absolutos, os custos de internação de um paciente se reduziram de 29.300 dólares para 17.500 dólares no último trimestre avaliado.

A despeito desses resultados promissores, há também exemplos claros de insucesso. Estudos negativos podem ser decorrentes de casuísticas pequenas, com poder estatístico insuficiente para mostrar resultados significativos. Entretanto, não parece ser esse o problema. As dificuldades do processo de implementação de qualquer protocolo visando melhoria de qualidade assistencial são muitas. Um dos principais entraves ao processo é o diagnóstico tardio desses pacientes, com consequente atraso na intervenção e aumento de mortalidade, como já foi claramente demonstrado em hospitais públicos brasileiros [23]. A falta de estrutura dos hospitais,

a limitação de profissionais qualificados, o desconhecimento das diretrizes de tratamento também são causas potenciais.

Os atuais dados nacionais aqui pontuados e a existência clara de diretrizes bem estabelecidas para o tratamento dão sustentação ao planejamento de ações visando à detecção precoce da sepse e seu tratamento adequado nas instituições hospitalares. O ILAS é uma organização sem fins lucrativos, fundada em 2005, com o objetivo de melhorar a qualidade assistencial aos pacientes sépticos e, assim, reduzir a sua incidência e letalidade. Nesse sentido, o ILAS, desde 2005, vem auxiliando, de forma gratuita, instituições interessadas no processo de implementação de protocolos de diagnóstico e tratamento da sepse, baseados nas diretrizes da Campanha de Sobrevivência à Sepse. A implementação se baseia nas sete intervenções já mencionadas (Quadro 4) que geram nove indicadores de qualidade assistencial, os quais norteiam políticas de melhoria assistencial (Quadro 9). O ILAS emite periodicamente relatórios de desempenho dos hospitais participantes, incluindo *benchmarking* com as demais instituições.

Delinearemos aqui os principais passos nesse processo de implementação e as dificuldades esperadas. As instituições interessadas em participar devem procurar o ILAS por meio do site www.ilas.org.br.

Quadro 9 – Indicadores a serem utilizados no protocolo

Indicador	Descrição	Definição
Tempo de disfunção orgânica	Tempo decorrido entre a instalação da primeira disfunção orgânica e a formulação da hipótese diagnóstica de sepse.	Instalação da disfunção – em pacientes admitidos com sepse no pronto-socorro, deve ser utilizado o momento da triagem. Nos demais setores, deve-se procurar identificar o momento de instalação por meio da busca no prontuário. Formulação da hipótese de sepse – momento em que foi feito o diagnóstico pela equipe de saúde e iniciaram-se as medidas de intervenção para tratamento. Esse é o momento em que houve a percepção clínica pela equipe de saúde de que o paciente apresenta sepse (ou choque). O diagnóstico raramente é feito no mesmo momento da instalação da disfunção orgânica, exceto, eventualmente, quando o mesmo vem da coleta de exames laboratoriais do "kit sepse". Esse é o momento referência para todos os demais indicadores.
Lactato	Coleta de lactato dentro de três horas.	Numerador – número de pacientes que colheram lactato dentro de três horas do diagnóstico da sepse. Denominador – todos os pacientes com sepse/choque séptico.
Hemoculturas	Coleta de hemocultura antes de antibioticoterapia e em até três horas do diagnóstico da sepse.	Numerador – número de pacientes que colheram hemocultura antes do inicio da antibioticoterapia, dentro das últimas 72 horas antes do diagnóstico. Denominador – todos os pacientes com sepse/choque séptico.
Antibiótico	Administração correta de antibioticoterapia.	Numerador – número de pacientes em que a administração de antibioticoterapia de amplo espectro ocorreu dentro da primeira hora do diagnóstico da sepse nos pacientes do pronto-socorro. Denominador – todos os pacientes com sepse/choque séptico.
Tempo para antibioticoterapia	Tempo decorrido entre a formulação da hipótese diagnóstica de sepse e a infusão do primeiro antibiótico.	Formulação da hipótese de sepse – definido acima. Infusão do primeiro antibiótico – para esse indicador são considerados apenas os pacientes cujo antibiótico foi iniciado após a formulação da hipótese de sepse. Pacientes já em uso de antibióticos e que não tiveram seu esquema alterado não são considerados.

Quadro 9 continua na próxima página.

Continuação do Quadro 9.

Indicador	Descrição	Definição
Volume/ vasopressor	Infusão de 30 ml/kg peso de cristaloides nas seis primeiras horas de diagnóstico em pacientes com lactato acima de duas vezes o valor normal ou com pressão arterial média abaixo de 65 mmHg E uso de vasopressores naqueles que permanecerem hipotensos após volume.	Numerador – pacientes que receberam pelo menos 30 ml/kg de cristaloides E vasopressores (se indicado) para manter pressão arterial média acima de 65 mmHg. Denominador – pacientes com lactato acima de duas vezes o valor normal ou com pressão arterial média acima de 65 mmHg.
Reavaliação da volemia e da perfusão	Reavaliar sinais vitais, parâmetros de perfusão e de volemia.	Numerador – pacientes em que foi feita reavaliação de volemia e perfusão dentro de seis horas do diagnóstico da sepse. Denominador – pacientes com lactato acima de duas vezes o valor normal ou que necessitaram vasopressores para manter pressão arterial média acima de 65 mmHg, após receber volume e vasopressores.
Mensuração de novo lactato	Mensurar níveis de lactato nos pacientes com lactato inicial acima de duas vezes o valor normal.	Numerador – pacientes em que foi dosado um novo lactato dentro das seis horas do diagnóstico da sepse. Denominador – pacientes com lactato inicial acima de duas vezes o valor normal.
Letalidade	Óbito durante a internação hospitalar.	Numerador – pacientes com óbito durante a internação hospitalar. Denominador – todos os pacientes com sepse/ choque séptico.

9. Estruturação do processo de implementação

O processo de implementação se divide em duas fases, delineadas abaixo e disponíveis no Quadro 10. Na primeira fase, as condições para implementação do protocolo devem ser verificadas e aquelas não conformes precisam ser corrigidas. Todo o material necessário é desenvolvido nessa fase.

Após a finalização de todos esses itens, a instituição está pronta para o início da implementação e da coleta de dados (fase 2). A intervenção se baseia na instituição de programas de capacitação profissional e no processo de coleta de dados, com *feedback* aos profissionais de saúde sobre o desempenho institucional de acordo com os diferentes setores hospitalares e, eventualmente, *feedback* sobre a performance individual.

Entende-se que é necessária uma mudança na forma como as equipes envolvidas enxergam o paciente séptico, mudança cultural fundamental para o sucesso do projeto. Esse ganho não é obtido rapidamente. Assim, prevê-se duração do processo entre doze e dezoito meses após sua implementação inicial.

Como em qualquer processo de melhoria de qualidade, os dados auxiliam na tomada de decisão e na avaliação das medidas implementadas. Há instituições que não conseguem operar as mudanças culturais necessárias. Nesse caso, há risco da coleta de dados se transformar numa atividade-fim e não atividade-meio.

Quadro 10 – Delineamento das fases necessárias à implementação

Fase	Definição	Detalhamento	Duração
Fase 1	Avaliação e preparo da infraestrutura e processos.	Criação do grupo de sepse da instituição. Definição de estratégias de ação setoriais. Instrumentos para detecção precoce. Elaboração de protocolo de tratamento. Elaboração do guia de antibioticoterapia empírica. Adequação da rotina para coleta de exames. Adequação da dispensação da primeira dose de antibiótico. *Checklist* de ações. Rotina para priorização de atendimento no centro cirúrgico. Adequação do banco de sangue. Produção do material gráfico para divulgação e condução da campanha. Planejamento do processo de coleta de dados.	Variável
Fase 1b (opcional)	Estabelecimento da aderência e letalidade basais.	Coleta de dados basais de aderência e mortalidade.	3 meses
Fase 2	Instituição do programa de educação continuada e ações para melhora da aderência ao tratamento.	Coleta de dados. Lançamento da campanha na instituição. Treinamento continuado dos profissionais envolvidos. Divulgação dos resultados coletivos. *Feedback* individual de performance. Acompanhamento dos casos de sepse.	12-18 meses

9.1. Fase 1 – Adequação de infraestrutura e processos

Criação da comissão local de sepse

Cada instituição deverá criar localmente a comissão encarregada da condução do projeto. Sugere-se que, além do coordenador local, sejam incluídos representantes da diretoria; coordenação geral de enfermagem; chefias médicas e de enfermagem dos serviços de emergência, das principais unidades de internação regulares, das unidades de terapia intensiva, times de resposta rápida e equipes de hospitalistas. Também devem fazer parte representantes da comissão de controle de infecção hospitalar (CCIH); laboratório, farmácia e, eventualmente, centro cirúrgico. Em hospitais com equipes de qualidade ou de educação continuada bem estruturadas, a participação desses profissionais é fundamental.

É importante que os formadores de opinião e detentores das decisões sejam envolvidos no processo de planejamento desde os estágios iniciais e também durante toda a implantação. O grupo de sepse tem a responsabilidade de criar os diversos protocolos necessários ao andamento do projeto, motivar as equipes participantes, iniciar e conduzir o processo de implementação, analisar e divulgar os dados coletados e, posteriormente, sugerir e implementar as mudanças necessárias para que as não conformidades apontadas sejam devidamente sanadas. A comissão deve se reunir periodicamente, com registro adequado dos pontos discutidos e das decisões tomadas.

Definição de estratégias de ação setoriais

O atendimento à sepse não se restringe às unidades de terapia intensiva. Na verdade, quando consideramos apenas o primeiro evento séptico de um determinado paciente, entre 30% e 50% dos casos dão entrada na instituição via unidades de urgência/emergência, enquanto de 25% a 35% desenvolvem sepse

quando estão nas unidades de internação regulares e somente entre 15% e 20% durante a internação em unidades de terapia intensiva. Assim, o protocolo institucional deverá ser disponibilizado para todas as áreas do hospital. Em cada uma delas é necessário estabelecer a forma como os pacientes sépticos serão detectados e qual será o fluxo de atendimento. Algumas instituições adotam um kit sepse no qual podem ser encontrados todos os materiais necessários para o atendimento inicial: fichas de triagem, *checklists*, solicitação de exames, material para coleta desses exames e uma dose de cada um dos principais antimicrobianos. Esses kits são distribuídos em todas as áreas de interesse.

Uma parcela variável dos pacientes se apresenta com critérios de hipoperfusão, caracterizada pela presença de hipotensão ou elevação do lactato acima de duas vezes o valor normal. Dada a necessidade de rápida intervenção, na impossibilidade de imediata transferência para as unidades de terapia intensiva, essas metas devem ser cumpridas ainda nos setores de urgência e internação regular. Para isso, o delineamento dos passos necessários é fundamental. Pode ser preciso equacionar impedimentos estruturais, como a falta de monitores nesses setores ou deficiências na capacitação das equipes nem sempre treinadas para a passagem de cateter venoso central e os passos necessários para a otimização hemodinâmica. Deve-se ressaltar que nas unidades de terapia intensiva outras formas de monitorização hemodinâmica podem ser preferíveis.

Instrumentos para detecção precoce

Todos os setores do hospital devem utilizar instrumentos de triagem contendo os principais critérios de SRIS e disfunção orgânica (Quadro 4). Essa ficha caracterizaria a abertura do protocolo de sepse para um determinado paciente. Esse é o momento onde se configura a "abertura do protocolo", ou seja, o acionamento das ações a serem executadas em casos com suspeita de sepse. O treinamento deve basear-se na detecção

pela enfermagem desses critérios. Sugestões de fichas de triagem podem ser encontradas no ícone ferramentas no site do ILAS (www.ilas.org.br) e na Figura 3.

Instituto Latino Americano de Sepse

PROTOCOLO GERENCIADO DE SEPSE
FICHA DE TRIAGEM

LOCAL DE INTERNAÇÃO:
_____

DADOS DO PACIENTE:
Nome completo: _____
Idade:_____ RH:_____ Leito:_____

ENFERMAGEM 1 – PACIENTE APRESENTA UM OU MAIS DOS SINAIS DE SIRS?

( ) Hipertermia > 37,8º C ou hipotermia <35º C
( ) Leucocitose > 12000, leucopenia <4000 ou desvio esquerdo > 10%
( ) Taquicardia > 90 bpm
( ) Taquipneia > 20 ipm

ENFERMAGEM 2 – PACIENTE APRESENTA UM OU MAIS DOS SINAIS ABAIXO?

( ) Oligúria
( ) Hipotensão
( ) Rebaixamento do nível de consciência
( ) Dispnéia ou dessaturação

Acionamento equipe médica: Nome do médico chamado _____ **Hora:** ____:____

AVALIAÇÃO MÉDICA 1 – PACIENTE APRESENTA HISTORIA SUGESTIVA DE INFECÇÃO?

( ) Pneumonia/Empiema
( ) Infecção urinária
( ) Infecção abdominal aguda
( ) Meningite
( ) Endocardite
( ) Pele e partes moles
( ) Infecção de prótese
( ) Infecção óssea/articular
( ) Infecção de ferida operatória
( ) Infecção de corrente sanguínea associada ao cateter
( ) Sem foco definido
( ) Outras infecções: _____

AVALIAÇÃO MÉDICA 2 – O PACIENTE APRESENTA CRITÉRIOS PARA:

( ) Infecção (ainda sem disfunção clínica, necessita coleta de exames para descartar disfunção orgânica laboratorial)
( ) Sepse
( ) Choque séptico
( ) Afastado infecção/sepse/choque séptico
( ) Sepse/choque séptico em cuidados de fim de vida sem conduta no momento

CONDUTA MÉDICA:

( ) coletar exames do kit sepse **E** — **Data e hora da coleta:** ___/___/____ **às** __:___
( ) prescrever antimicrobiano **OU** — **Data e hora da primeira dose:** ___/___/____ **às** __:___
( ) encerrar o atendimento — **Data e hora do atendimento médico:** __/__/____ **às** __:___

AVALIAÇÃO MÉDICA 3 – APÓS EXAMES, HÁ NOVAS DISFUNÇÕES ORGÂNICAS? ( ) NÃO

( ) Paciente não tinha disfunção orgânica, somente infecção
( ) PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg ou queda de PA > 40 mmHg
( ) Relação PaO_2/FiO_2 <300 ou necessidade de O_2 para manter SpO_2 > 90
( ) Rebaixamento do nível de consciência
( ) Creatinina > 2,0 mg/dL ou diurese menor que 0,5mL/Kg/h nas últimas 2 horas
( ) Bilirrubina > 2mg/dL
( ) Contagem de plaquetas < $100.000mm^3$
( ) Lactato acima do valor de referência
( ) Coagulopatia (INR > 1,5 ou TTPA > 60 seg)

Data e hora da primeira disfunção orgânica: __/__/____ **às** __:___

O caso ficou confirmado como:
( ) Infecção ( ) Sepse ( ) Sepse com lactato alterado ( ) Choque séptico ( ) Afastado infecção

MÉDICO RESPONSÁVEL: _____ CRM: _____
ENFERMEIRO: _____ COREN: _____

Revisado em: novembro de 2016

Figura 3 – Modelo de ficha de triagem baseada em dois critérios de síndrome de resposta inflamatória sistêmica

Um ponto crucial a definir é o critério para acionamento da equipe médica. Idealmente, para aumentar a sensibilidade da detecção, o médico deve ser acionado na presença de dois critérios de SRIS ou, logicamente, na presença de uma disfunção orgânica. A instituição pode optar por aumentar a especificidade ao não considerar, como um dos critérios, a taquicardia na presença de febre. Outras estratégias para reduzir a sensibilidade podem ser adotadas: uma delas é restringir a abertura com base nesses critérios apenas a pacientes de grupos de risco, idosos e portadores de comorbidades. A ficha de triagem deve contemplar esses critérios. Ela deve ser aplicada tanto na triagem dos serviços de urgência/emergência, acoplada as estratégias já existentes de estratificação de risco, como nas unidades regulares de internação e mesmo nas unidades de terapia intensiva. Nessas últimas, eventualmente, são necessárias adaptações para que a sensibilidade não seja excessiva. O uso de critérios de SRIS nas unidades de terapia intensiva como estratégia de triagem não é recomendado. Nestas, a suspeita de sepse deve-se basear na discussão entre a equipe de plantão e na presença de disfunção orgânica. A enfermagem, ao identificar um paciente potencial, procederia a "abertura do protocolo" com o preenchimento da ficha e acionamento da equipe médica. A avaliação médica define se há ou não foco infeccioso suspeito como causador da SRIS. Ou seja, o médico define se deve haver continuidade no atendimento com base no diagnóstico de possível sepse ou se esse diagnóstico foi afastado. Assim, em uma instituição bem treinada, onde as equipes estão atentas ao diagnóstico de sepse e, portanto, temos alta sensibilidade, ocorreria abertura de diversos "protocolos de sepse", muitos deles encerrados com o afastamento do diagnóstico.

À medida que a suspeita de sepse (dois critérios de SRIS + foco infeccioso em situações compatíveis com sepse) for confirmada, os exames laboratoriais são colhidos. A coleta de exames em todos os pacientes com suspeita de sepse é fundamental, pois nesse

processo pode-se diagnosticar tanto a presença de disfunção orgânica (elevação de bilirrubinas, creatinina ou plaquetopenia) como a presença de hipoperfusão (hiperlactatemia). Dessa forma, pacientes sob suspeita de sepse serão identificados e precocemente tratados. Essa estratégia também aumenta a detecção de hipoperfusão oculta, ou seja, pacientes que embora possam não apresentar disfunção clinicamente perceptível (dispneia, hipotensão, rebaixamento de nível de consciência ou oligúria) efetivamente possuem níveis elevados de lactato e necessitam de ressuscitação hemodinâmica.

Outro aspecto importante dessa precocidade de acionamento, na presença de SRIS, é a possibilidade de se iniciar antibioticoterapia o mais rápido possível. Ou seja, embora haja controvérsia, a primeira dose de antimicrobianos poderia ser administrada assim que se confirmar a possível etiologia infecciosa como causa da SRIS, mesmo antes da confirmação da presença de disfunção. Embora as evidências para a administração de antibióticos em termos de redução de letalidade sejam apenas para pacientes com sepse ou choque, a administração precoce de antibióticos em pacientes apenas com infecção potencialmente reduz a evolução para formas mais graves da doença. Pacientes com diagnóstico de infecção devem receber antimicrobianos de toda forma e essa estratégia apenas otimiza o tempo para recebimento.

O risco dessa estratégia é o emprego excessivo de antimicrobianos. O aumento da utilização de antibióticos de espectro muito amplo pode acarretar elevação de custos e aumento de resistência bacteriana. Nesse sentido, é importante que os médicos envolvidos suspendam o antimicrobiano caso se prove mais tarde não ser um quadro infeccioso. Além disso, é fundamental a parceria com as CCIH, para que o descalonamento após a identificação do agente seja feito de forma apropriada. A recente publicação do estudo multicêntrico brasileiro utilizando essa estratégia mostrou redução de custos [44], assim, a sobrecarga na coleta de exames e no uso de

antimicrobianos não parece levar ao aumento de gastos.

Entretanto, em diversas instituições, principalmente naquelas de grande porte e vinculadas ao Sistema Único de Saúde, não é possível o disparo do protocolo em pacientes apenas com sinais de SRIS, pois isso leva a sobrecarga da equipe assistencial. Nessas instituições, como estratégia alternativa, pode-se colocar o disparo do protocolo, ou seja, o chamado da equipe médica na presença de critérios de disfunção perceptíveis clinicamente pela enfermagem já citados (dispneia/hipoxemia, hipotensão, rebaixamento do nível de consciência/agitação, oligúria). Embora o benefício em termos de prevenção da ocorrência de sepse seja perdido, pode-se ainda tratar mais precocemente esses pacientes e, eventualmente, contribuir para a redução das formas mais graves com múltiplas disfunções orgânicas e choque.

Elaboração de protocolo de tratamento

A instituição deve elaborar protocolo para atendimento dos pacientes com base nas diretrizes da Campanha de Sobrevivência à Sepse. A ênfase do protocolo deverá ser dada aos pacotes de três e seis horas, tendo em vista a importância dos mesmos para melhora da sobrevida dos pacientes. Sugestão de protocolo de tratamento pode ser encontrada no ícone ferramentas no site do ILAS (www.ilas.org.br), assim como diversos materiais para a divulgação institucional do mesmo. Sugere-se a formulação de procedimentos operacionais padrão (POPs) em que o papel de cada uma das equipes seja claramente definido.

Elaboração do guia de antibioticoterapia empírica

Um dos itens considerados prioritários dentro do pacote de seis horas é a administração precoce de antibioticoterapia adequada. Para tal, é importante que a CCIH defina quais são os esquemas antimicrobianos para os principais focos de infecção, tanto os de origem comunitária quanto aqueles associados à assistência

à saúde. O conhecimento da flora bacteriana da instituição é fundamental para que o antibiótico correto seja administrado. A elaboração desse guia evita as hesitações no momento da prescrição, bem como a inadequação do esquema escolhido. Logicamente, o protocolo deve prever a independência de julgamento do médico responsável para a conveniência ou não da utilização de outros esquemas. Sugestão de protocolo de antibioticoterapia empírica pode ser encontrada no ícone ferramentas no site do ILAS (www.ilas.org.br).

Adequação da rotina para coleta de exames

A coleta de lactato é o primeiro item do pacote de três horas. Para orientação terapêutica é fundamental que o resultado esteja disponibilizado rapidamente, idealmente dentro de trinta minutos. Para que isso seja possível, é necessária a criação de rotina para agilização da coleta, encaminhamento e processamento prioritário da amostra. Os responsáveis por cada um desses passos devem ser bem definidos em cada um dos setores do hospital.

Além do lactato, o laboratório está envolvido também na coleta de espécimes para pesquisa microbiológica e de exames para detecção de outras disfunções orgânicas relacionadas à sepse. É obrigatória a coleta de hemocultura, além das culturas dos sítios pertinentes ao local da infecção. Assim, a rotina de coleta desses espécimes de forma prioritária também precisa ser definida. Deve-se lembrar que a recomendação é a coleta antes da administração da primeira dose de antibiótico e que essa deve ser feita dentro da primeira hora da instalação da disfunção. Isso torna o tempo exíguo para a obtenção das mesmas.

Sugere-se a criação de "kit de sepse" ou "perfil laboratorial sepse". Nesse kit devem estar incluídos: hemograma, gasometria arterial, coagulograma, lactato, creatinina, bilirrubinas e hemocultura (duas amostras). Além do lactato, a coleta de creatinina, bilirrubinas e plaquetas permite a identificação da presença de disfunção orgânica.

Vale mencionar que nas instituições que optarem pelo disparo do protocolo de sepse na presença de dois critérios de SRIS e não na disfunção orgânica, a coleta de exames de laboratório deve necessariamente ser feita após a avaliação médica com confirmação da presença de suspeita de foco infeccioso como causa da resposta inflamatória. O número de exames tende a aumentar e, com isso, sobrecarregar a rotina laboratorial de atendimento ao protocolo, principalmente em instituições de grande porte ou com intenso movimento nos setores de emergência. Existe discussão em relação à coleta de hemoculturas nesse momento. O custo do exame é elevado e nem sempre o diagnóstico de sepse será confirmado. Entretanto, como a recomendação é para coleta antes da antibioticoterapia, a espera por eventuais resultados laboratoriais pode comprometer a sensibilidade do exame. Isso prejudicaria o descalonamento posterior dos antimicrobianos prescritos, o que não é desejável e pode, inclusive, aumentar custos.

Adequação da dispensação da primeira dose de antibiótico

Além da importância em se prescrever o antibiótico correto, é importante que a primeira dose desse antibiótico seja administrada dentro da primeira hora de disfunção orgânica. Como já mencionado, embora as evidências venham de estudos clínicos com pacientes em sepse ou choque, o benefício potencial dessa terapia precoce para pacientes que se apresentem somente com infecção, sem disfunção, é intuitivo. Além disso, apesar dos eventuais riscos associados à prescrição excessiva de antimicrobianos em termos de surgimento de resistência e custos, é difícil encontrar possíveis eventos adversos associados à administração precoce de antibióticos. Vale mencionar que, nas instituições que optarem pelo disparo do protocolo de sepse na presença de dois critérios de SRIS e não na disfunção orgânica, a administração da antibioticoterapia deve aguardar a orientação médica, com confirmação da presença de suspeita de foco infeccioso como causa da resposta inflamatória. Essa conduta é fundamental para minimizar o risco de aumento da utilização de

antimicrobianos em casos em que, posteriormente, o diagnóstico de sepse não é confirmado.

Para que a administração dentro da primeira hora seja possível, é imprescindível disponibilizar de forma ágil essa primeira dose, sem necessidade de preenchimento de formulários ou de liberação pela CCIH. A forma mais adequada de viabilizar essa administração deverá ser definida para cada instituição individualmente ou mesmo para cada setor dentro de uma determinada instituição, pois as características operacionais são diversas. São soluções possíveis a manutenção de estoque mínimo de uma dose de cada antibiótico definido no guia de antibioticoterapia empírica em cada unidade ou a identificação diferenciada da prescrição médica (carimbo, por exemplo) para facilitação do fluxo de dispensação pela farmácia. Além disso, é de suma importância que práticas como o aprazamento da infusão sejam abandonadas. Todo antibiótico prescrito deve ser entendido como medicação de urgência e prontamente administrado. Além disso, em instituições onde a prescrição é totalmente eletrônica, devem ser implementados mecanismos para agilização. A possibilidade de ordem verbal deve ser entendida no mesmo contexto de outras urgências médicas.

Checklist *de ações*

Sugere-se fortemente que, além da ficha de triagem, sejam disponibilizados, em todos os setores, *checklists,* de forma que os diversos passos do tratamento sejam seguidos pela equipe que atende ao paciente. Sugestões de *checklist* do atendimento podem ser encontradas no ícone ferramentas no site do ILAS (www.ilas.org.br).

Rotina para priorização de atendimento no centro cirúrgico

O controle de foco, quando pertinente, faz parte das medidas iniciais a serem tomadas em pacientes sépticos nas primeiras

horas de atendimento. Como pode ser necessária intervenção em centro cirúrgico, as instituições devem prever fluxo diferenciado, com priorização desses pacientes.

Adequação do banco de sangue

Como parte da ressuscitação hemodinâmica, pode ser necessária a transfusão de hemácias. O banco de sangue deverá estar capacitado a atender esses pacientes com prioridade, pois o tempo disponível para otimização é de seis horas.

Produção do material gráfico para divulgação da campanha

Para realização da campanha serão necessários materiais gráficos, como cartazes explicativos e motivacionais, fluxograma de atendimento e diretrizes, além do guia de bolso para atendimento. Esse material deve estar pronto ao final da Fase 1 para dar início a campanha. Sugestões de materiais gráficos podem encontradas no ícone ferramentas no site do ILAS (www.ilas.org.br).

Planejamento do processo de coleta de dados

Na Fase 2 do projeto será também iniciada a coleta dos dados de aderência e mortalidade, com monitoramento dos resultados de desempenho de cada uma das equipes envolvidas. É fundamental que a estratégia de coleta seja extensamente debatida, pois modificações nesse perfil podem levar a mudanças nos resultados obtidos.

Em instituições de grande porte, pode ser inviável a coleta em todos os setores, principalmente se houver apenas um profissional designado para a mesma. Assim, pode ser necessário selecionar as áreas de maior incidência de sepse para serem monitoradas. Necessariamente, deve-se coletar dados nas unidades de urgência/emergência e nas unidades de terapia intensiva. As principais unidades de internação regular também precisam ser monitoradas.

A oscilação no formato de coleta pode interferir de forma radical nos resultados. Sabe-se, por exemplo, que a letalidade nos pacientes advindos dos setores de urgência é menor do que a daqueles internados em unidades regulares de internação. Por sua vez, esses também têm letalidade inferior a dos pacientes já internados em unidades de terapia intensiva. Assim, caso a coleta inicialmente se restrinja às UTIs e ao longo do tempo se difunda pelo restante da instituição, ocorrerá necessariamente redução da mortalidade, embora não em consequência de intervenções, mas sim pela modificação do padrão de coleta.

Da mesma forma, todo o cuidado também deve ser tomado para que o processo de coleta inclua, desde o início, pacientes com as formas menos graves e não foque somente nos pacientes mais críticos ou com choque, pois isso também falsearia os resultados de desempenho. Naturalmente, com o sucesso da intervenção, espera-se que a instituição passe a detectar maior número de pacientes com sepse e, cada vez mais, em seus estágios iniciais. Com o progredir da implementação, mais "protocolos de sepse" (leia-se fichas de triagem) são abertos e cada vez mais são também "fechados" em virtude do afastamento desse diagnóstico pelo médico. Para evitar esse viés que leva à interpretação errônea dos dados, é fundamental que, desde o início, o processo de coleta seja feito por meio de busca ativa de casos e não apenas pelos "protocolos abertos", ou seja, casos reportados como sepse/choque pelos profissionais. Formas sugeridas para aumentar a sensibilidade da coleta de dados são: fazer diariamente a auditoria de novos antimicrobianos prescritos, resultados de culturas no laboratório e o contato pessoal com as chefias dos setores. Com o progredir da campanha, espera-se que cada vez menos pacientes sejam identificados por esse processo de busca ativa, até que instituição se julgue madura o suficiente para basear a coleta apenas nos "protocolos abertos".

Para tal, são fundamentais a seleção e o treinamento de profissional específico para essas ações. O treinamento do profissional para

o processo de coleta de dados deve ser feito ainda na Fase 1. Entretanto, como será visto posteriormente, o papel desse profissional é mais abrangente do que a simples coleta. Ele deve ser o responsável pela monitoração de todo o treinamento da equipe bem como pelo seguimento desses pacientes, funcionando como um *case manager* do protocolo.

9. 2. Fase 2 – Intervenção

A fase de intervenção se baseia na instituição de programas de capacitação profissional e no processo de coleta de dados, com *feedback* institucional dos dados de desempenho obtidos por cada um dos setores e também *feedback* individual de performance.

Coleta de dados

A coleta de dados deve ser mantida durante todo o processo. Idealmente, todos os pacientes com sepse/choque séptico das unidades de urgência, internação e terapia intensiva devem ser incluídos. Todos os indicadores utilizados são coletados somente dentro das 24 primeiras horas do diagnóstico da sepse, com exceção dos dados de letalidade. O principal indicador de desfecho é a letalidade hospitalar. O ILAS disponibiliza para as instituições interessadas o acesso ao software para coleta de dados. A critério da instituição, a ficha de coleta online pode ser impressa para facilitar a coleta em áreas onde terminais de computadores não estejam disponíveis. A versão da ficha para impressão pode ser encontrada no ícone ferramentas no site do ILAS (www.ilas.org.br).

Opcionalmente, a instituição pode decidir coletar dados antes do início da intervenção (Fase 1b). O objetivo dessa coleta inicial é determinar qual é o desempenho institucional tanto em termos de aderência como de mortalidade, antes do início do processo.

Lançamento da campanha na instituição

O lançamento da campanha na instituição deve ser aproveitado para divulgar o protocolo e motivar as equipes. Estratégias para melhor divulgação poderão ser utilizadas, como a distribuição de material informativo para profissionais de saúde e público leigo nas entradas do hospital, encenações e visitas em áreas-chaves.

Sugere-se definir uma data específica a ser repetida anualmente. Se houver possibilidade, uma data apropriada seria o dia 13 de setembro, Dia Mundial da Sepse. Independente da data escolhida, anualmente as instituições envolvidas deveriam promover atividades nesse dia.

Treinamento continuado dos profissionais envolvidos

O programa de educação continuada deverá estar voltado para treinamento das diversas categorias de profissionais de saúde envolvidos no protocolo. Todo o corpo médico e de enfermagem das áreas selecionadas deverá ser treinado. Outros profissionais necessários à adequada condução do processo também precisam ser treinados. São exemplos as equipes de laboratório e farmácia. Para isso, sugere-se mapear todos os profissionais por setores. Além disso, as instituições que contam com residentes deverão elaborar intervenção específica voltada a esses profissionais. É importante que o treinamento faça parte da rotina admissional de novos residentes e funcionários, haja vista a alta rotatividade característica das instituições de saúde.

Basicamente, pode-se ter uma abordagem coletiva ou individualizada dos profissionais a serem treinados. Na abordagem coletiva, sugere-se que, nos locais onde haja reuniões clínicas de serviços, o protocolo de sepse seja discutido ou reuniões sejam conduzidas nos diferentes turnos de trabalho.

Para o corpo de enfermagem, o treinamento deve, idealmente, ser coletivo, em cada um dos turnos de trabalho de cada uma

das áreas selecionadas. Esse módulo deve focar nos aspectos de detecção dos sinais de resposta inflamatória e de disfunção orgânica. Ao final do treinamento, o profissional de enfermagem deverá estar habilitado a reconhecer esses sinais de forma a possibilitar que o profissional médico possa ser acionado. Aulas de treinamento e outras estratégias podem ser encontradas no site do ILAS (www.ilas.org.br).

O treinamento médico deve ser planejado de acordo com a realidade de cada instituição. Notadamente, os médicos estão menos disponíveis para treinamentos coletivos. Assim, estratégias individuais de treinamento para aqueles que não participarem de nenhuma das atividades em grupo são alternativas interessantes. A simples explicação da existência do protocolo gerenciado e entrega do protocolo institucional pode trazer resultados positivos. Assim, o mapeamento prévio das áreas envolvidas prioritariamente na campanha irá possibilitar que a cobertura dos profissionais seja otimizada. Nessa abordagem, o *case manager* da sepse abordará cada um dos profissionais identificados, alertando para a existência do protocolo institucional e distribuindo o material da campanha.

Divulgação dos resultados coletivos

A divulgação dos resultados de *performance* é fundamental para o planejamento de ações e para motivação das equipes envolvidas. As instituições que optarem pela coleta de dados no sistema disponibilizado gratuitamente pelo ILAS via web receberão trimestralmente relatórios com indicadores de qualidade referentes à própria instituição e um comparativo com o restante dos hospitais do país e do mundo. Nesses relatórios, é possível acompanhar a tendência da aderência a essas diretrizes ao longo do tempo em cada um dos principais setores do hospital (emergência, unidades de internação e terapia intensiva). O profissional responsável pela coleta deverá também ser responsável pela difusão dos resultados da campanha dentro do hospital, dos progressos obtidos e das limitações ainda presentes, por meio da divulgação dos dados presentes nos relatórios.

Sugere-se fortemente que o grupo de sepse tenha reuniões periódicas em que esses resultados possam ser discutidos, de forma a basear novas estratégias visando à resolução dos pontos negativos ainda encontrados.

Feedback *individual de performance*

Outra estratégia possível é a divulgação individualizada de desempenho. O *case manager* do protocolo pode entregar individualmente ao profissional médico e de enfermagem que realizou o atendimento uma análise de seu desempenho, sempre que possível. Sugestões desse instrumento podem ser encontradas no ícone ferramentas no site do ILAS (www.ilas.org.br).

Acompanhamento dos casos de sepse

As instituições devem possibilitar o acompanhamento contínuo desses pacientes pelo grupo de sepse. Uma alternativa interessante é o acionamento do profissional responsável pela coleta de dados em todos os momentos em que há "abertura de protocolo". A adoção dessa conduta torna o indivíduo muito mais do que um simples coletador de dados. Ele passa a desempenhar plenamente a função de *case manager*, acompanhando o protocolo em todos os seus níveis. A presença desse profissional ao lado do caso em questão aumenta as chances de bom desempenho e de tratamento adequado. Cabe ao mesmo preencher o *ckecklist*, garantido que todos os passos do tratamento sejam adequadamente cumpridos. A cobertura integral por esse profissional de todos os turnos de trabalho é, usualmente, inviável. Assim, sugere-se que, fora dos horários de trabalho pré-definidos, seja possível registrar o chamado para que, assim que possível, o profissional possa entrar em contato com a equipe solicitante e verificar o desfecho do caso. Embora inicialmente na fase de adaptação à coleta de dados e de treinamento da equipe seja difícil a instituição dessa rotina, recomenda-se fortemente que ela seja iniciada assim que possível.

10. Referências

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001 Jul;29(7):1303-10. PubMed PMID: 11445675. Epub 2001/07/11. eng.

2. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. Crit Care Med. 2012 Mar;40(3):754-61. PubMed PMID: 21963582.

3. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. Crit Care Med. 2013 Jun;41(6):1450-7. PubMed PMID: 23507718. Pubmed Central PMCID: 3780984.

4. Adhikari NK, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. Lancet. 2010 Oct 16;376(9749):1339-46. PubMed PMID: 20934212.

5. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. Pharmacoeconomics. 2008;26(5):425-34. PubMed PMID: 18429658. Epub 2008/04/24. eng.

6. Talmor D, Greenberg D, Howell MD, Lisbon A, Novack V, Shapiro N. The costs and cost-effectiveness of an integrated sepsis treatment protocol. Crit Care Med. 2008 Apr;36(4):1168-74. PubMed PMID: 18379243. Epub 2008/04/02. eng.

7. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, Azkarate I, Garnacho-Montero J, Goma G, et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. Intensive Care Med. 2011 Mar;37(3):444-52. PubMed PMID: 21152895. Epub 2010/12/15. eng.

8. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. Crit Care Med. 2007 Apr;35(4):1105-12. PubMed PMID: 17334251. Epub 2007/03/06. eng.

9. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Crit Care Med. Feb;38(2):367-74. PubMed PMID: 20035219. Epub 2009/12/26. eng.

10. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/ Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992 Jun;101(6):1644-55. PubMed PMID: 1303622. Epub 1992/06/01. eng.

11. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003 Apr;31(4):1250-6. PubMed PMID: 12682500.

12. Rubulotta F, Marshall JC, Ramsay G, Nelson D, Levy M, Williams M. Predisposition, insult/infection, response, and organ dysfunction: a new model for staging severe sepsis. Crit Care Med. 2009 Apr;37(4):1329-35. PubMed PMID: 19242329.

13. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. N Engl J Med. 2003 Jan 9;348(2):138-50. PubMed PMID: 12519925. Epub 2003/01/10. eng.

14. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA. 2014 Apr 2;311(13):1308-16. PubMed PMID: 24638143.

15. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2013 Nov 21;369(21):2063. PubMed PMID: 24256390.

16. Sales Jr HR, Souza PC, Japiassu A. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidade de terapia intensiva. Revista Brasileira de Terapia Intensiva 2006;18:9-17.

17. Silva E, Dalfior Junior L, Fernandes HD, Moreno R, Vincent JL. Prevalence and outcomes of infections in Brazilian ICUs: a subanalysis of EPIC II study. Rev Bras Ter Intensiva. 2012 Jun;24(2):143-50. PubMed PMID: 23917761. Prevalência e desfechos clínicos de infecções em UTIs brasileiras: subanálise do estudo EPIC II.

18. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, Durand-Zaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. Intensive Care Med. 2003 Sep;29(9):1464-71. PubMed PMID: 12856120.

19. Lee H, Doig CJ, Ghali WA, Donaldson C, Johnson D, Manns B. Detailed cost analysis of care for survivors of severe sepsis. Crit Care Med. 2004 Apr;32(4):981-5. PubMed PMID: 15071389.

20. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. Intensive Care Med. 2002 Oct;28(10):1440-6. PubMed PMID: 12373469.

21. Becker JU, Theodosis C, Jacob ST, Wira CR, Groce NE. Surviving sepsis in low-income and middle-income countries: new directions for care and research. Lancet Infect Dis. 2009 Sep;9(9):577-82. PubMed PMID: 19695494. Epub 2009/08/22. eng.

22. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). Crit Care. 2004 Aug;8(4):R251-60. PubMed PMID: 15312226. Epub 2004/08/18. eng.

23. Conde KA, Silva E, Silva CO, Ferreira E, Freitas FG, Castro I, et al. Differences in sepsis treatment and outcomes between public and private hospitals in Brazil: a multicenter observational study.

PLoS One. 2013;8(6):e64790. PubMed PMID: 23762255. Pubmed Central PMCID: 3675193.

24. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. Infection. 2009 Jun;37(3):222-32. PubMed PMID: 19404580. Epub 2009/05/01. eng.

25. Latin America Sepsis Institute 2014 [cited 2014]. Available from: http://www.ilas.org.br

26. Freitas FG, Salomão R, Tereran N, Mazza BF, Assunção M, Jackiu M, et al. The impact of duration of organ dysfunction on the outcome of patients with severe sepsis and septic shock. Clinics (São Paulo). 2008 Aug;63(4):483-8. PubMed PMID: 18719759. Epub 2008/08/23. eng.

27. Assunção M, Akamine N, Cardoso GS, Mello PV, Teles JM, Nunes AL, et al. Survey on physicians' knowledge of sepsis: do they recognize it promptly? J Crit Care. 2010 Dec;25(4):545-52. PubMed PMID: 20646902. Epub 2010/07/22. eng.

28. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. Crit Care Med. 2017 Jan 17. doi: 10.1097/CCM.0000000000002255. [Epub ahead of print].

29. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. JAMA. 2010 Oct 27;304(16):1787-94. PubMed PMID: 20978258. Pubmed Central PMCID: 3345288.

30. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. Crit Care Med. 2010 May;38(5):1276-83. PubMed PMID: 20308885.

31. Ferguson ND, Fan E, Camporota L, Antonelli M, Anzueto A, Beale R, et al. The Berlin definition of ARDS: an expanded rationale, justification, and supplementary material. Intensive Care Med. 2012 Oct;38(10):1573-82. PubMed PMID: 22926653.

32. Surviving Sepsis Campaign [cited 2011 October 22th 2011]. Available from: www.survivingsepsis.org.

33. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med. 2004 Apr;30(4):536-55. PubMed PMID: 14997291. Epub 2004/03/05. eng.

34. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Crit Care Med. 2008 Jan;36(1):296-327. PubMed PMID: 18158437. Epub 2007/12/26. eng.

35. El Solh AA, Akinnusi ME, Alsawalha LN, Pineda LA. Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis "bundle". J Am Geriatr Soc. 2008 Feb;56(2):272-8. PubMed PMID: 18047494. Epub 2007/12/01. eng.

36. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. JAMA. 2008 May 21;299(19):2294-303. PubMed PMID: 18492971. Epub 2008/05/22. eng.

37. Ferrer R, Artigas A, Suarez D, Palencia E, Levy MM, Arenzana A, et al. Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study. Am J Respir Crit Care Med. 2009 Nov 1;180(9):861-6. PubMed PMID: 19696442. Epub 2009/08/22. eng.

38. Kortgen A, Niederprum P, Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. Crit Care Med. 2006 Apr;34(4):943-9. PubMed PMID: 16484902. Epub 2006/02/18. eng.

39. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent JL. Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: we could go faster. J Crit Care. 2008 Dec;23(4):455-60. PubMed PMID: 19056006. Epub 2008/12/06. eng.

40. Lin SM, Huang CD, Lin HC, Liu CY, Wang CH, Kuo HP. A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. Shock. 2006 Dec;26(6):551-7. PubMed PMID: 17117128. Epub 2006/11/23. eng.

41. Jones AE, Focht A, Horton JM, Kline JA. Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. Chest. 2007 Aug;132(2):425-32. PubMed PMID: 17573521. Epub 2007/06/19. eng.

42. Jones AE, Troyer JL, Kline JA. Cost-effectiveness of an emergency department-based early sepsis resuscitation protocol. Crit Care Med. 2011 Jun;39(6):1306-12. PubMed PMID: 21336115. Epub 2011/02/22. eng.

43. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL, Jr., Kollef MH. Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can we improve outcomes and lower costs? Crit Care Med. 2007 May;35(5):1257-62. PubMed PMID: 17414080. Epub 2007/04/07. eng.

44. Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Leibel F, et al. Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. Intensive Care Med. 2014 Feb;40(2):182-91. PubMed PMID: 24146003.

45. Nguyen HB, Loomba M, Yang JJ, Jacobsen G, Shah K, Otero RM, et al. Early lactate clearance is associated with biomarkers of inflammation, coagulation, apoptosis, organ dysfunction and

mortality in severe sepsis and septic shock. J Inflamm (Lond). 2010;7:6. PubMed PMID: 20181046. Epub 2010/02/26. eng.

46. Valles J, Rello J, Ochagavia A, Garnacho J, Alcala MA. Community-acquired bloodstream infection in critically ill adult patients: impact of shock and inappropriate antibiotic therapy on survival. Chest. 2003 May;123(5):1615-24. PubMed PMID: 12740282.

47. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. Crit Care Med. 2006 Jun;34(6):1589-96. PubMed PMID: 16625125. Epub 2006/04/21. eng.

48. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. N Engl J Med. 2012 Nov 15;367(20):1901-11. PubMed PMID: 23075127.

49. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. Crit Care Med. 2011 Feb;39(2):386-91. PubMed PMID: 21248514.

50. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med. 2001 Nov 8;345(19):1368-77. PubMed PMID: 11794169. Epub 2002/01/17. eng.

51. Pro CI, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. N Engl J Med. 2014 May 1;370(18):1683-93. PubMed PMID: 24635773. Pubmed Central PMCID: 4101700.

52. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, Higgins AM, Holdgate A, Howe BD, Webb SA, Williams P. Goal-directed

resuscitation for patients with early septic shock. N Engl J Med. 2014 Oct 16;371(16):1496-506.

53. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. New Eng J Med. Mar 17, 2015, published ahead of print.

54. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. JAMA. Feb 24;303(8):739-46. PubMed PMID: 20179283. Epub 2010/02/25. eng.

ANEXO

RECOMENDAÇÃO CFM Nº 6/2014

Recomendar que em todos os níveis de atendimento à saúde sejam estabelecidos protocolos assistenciais para o reconhecimento precoce e o tratamento de pacientes com sepse; a capacitação dos médicos para o enfrentamento desse problema; e a promoção de campanhas de conscientização do público leigo, entre outras providências.

O CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA, no uso das atribuições conferidas pela Lei nº 3.268, de 30 de setembro de 1957, regulamentada pelo Decreto nº 44.045, de 19 de julho de 1958, alterada pela Lei nº 11.000, de 15 de dezembro de 2004, e pelo Decreto nº 6.821, de 14 de abril de 2009, e

CONSIDERANDO que qualquer processo infeccioso pode evoluir para gravidade, caracterizando o quadro de sepse, sepse grave ou choque séptico;

CONSIDERANDO que complicações infecciosas ocorrem em uma ampla gama de especialidades médicas;

CONSIDERANDO a elevada incidência de sepse e sua grande prevalência em instituições de saúde, sendo a principal causa de internação em unidades de terapia intensiva;

CONSIDERANDO a alta mortalidade a ela associada e os dados epidemiológicos brasileiros que apontam para mortalidade acima da esperada para os padrões de desenvolvimento de nosso país;

CONSIDERANDO os elevados custos para seu tratamento;

CONSIDERANDO que existem diretrizes para seu tratamento bem estabelecidas, amparadas por diversas sociedades médicas nacionais e internacionais;

CONSIDERANDO que há claras evidências na literatura científica mostrando que a implementação de protocolos para seu reconhecimento precoce pela equipe de saúde e a pronta instituição das medidas iniciais está associada à redução de mortalidade;

CONSIDERANDO que a sepse pode ocorrer em qualquer ambiente da comunidade ou em serviços de assistência à saúde e, portanto, o atendimento aos pacientes deve ser prestado por todas as portas de entrada dos serviços de saúde, possibilitando a resolução integral da demanda ou transferindo-a para um serviço de maior complexidade;

CONSIDERANDO que para reverter a realidade brasileira de alta mortalidade é necessária a ação conjunta de gestores, prestadores de serviço e profissionais de saúde,

RECOMENDA-SE:

Art. 1º Em todos os níveis de atendimento à saúde (unidades básicas de saúde, unidades de pronto atendimento, serviços de urgência e emergência, unidades de internação regulares e unidades de terapia intensiva) deve-se estabelecer protocolos assistenciais visando o reconhecimento precoce e a pronta instituição das medidas iniciais de tratamento aos pacientes com sepse;

Art. 2º Todos os médicos devem se capacitar para o reconhecimento dos sinais de gravidade presentes em pacientes com síndromes infecciosas, suspeitas ou confirmadas, de modo a encaminhá-los para o diagnóstico e tratamento adequados;

Art. 3º As instâncias governamentais pertinentes devem promover campanhas de conscientização do público leigo, além de desenvolver instrumentos para capacitação dos profissionais de saúde e prover condições de infraestrutura para o atendimento a esses pacientes.

Art. 4º Esta recomendação entra em vigor na data de sua publicação.

Brasília, 30 de setembro de 2014.

ROBERTO LUIZ D'AVILA
Presidente

HENRIQUE BATISTA E SILVA
Secretário-geral

EXPOSIÇÃO DE MOTIVOS DA RECOMENDAÇÃO CFM Nº 6/2014

A sepse vem adquirindo crescente importância, devido ao aumento de sua incidência [1-6]. Essa incidência crescente está relacionada a diversos fatores, entre eles o aumento da população idosa e do número de pacientes imunossuprimidos ou portadores de doenças crônicas, criando uma população suscetível para o desenvolvimento de infecções graves.

Além disso, a melhoria no atendimento ao trauma, levando a melhor sobrevida após o insulto inicial, e o melhor manejo de pacientes graves fazem com que as complicações infecciosas também aumentem. O crescimento da resistência bacteriana também é um fator contribuinte. Os números reais não são conhecidos e as estimativas atuais são, provavelmente, subestimadas.

Há estimativas, baseadas em estudos populacionais americanos, de que haja trezentos casos a cada 100 mil habitantes todo ano [1]. A transposição dessa estimativa para o Brasil resulta em aproximadamente 600 mil novos casos a cada ano. O aumento da incidência e a progressiva gravidade desses pacientes fazem com que os custos de tratamento também se elevem. Existem diversos estudos estimando os custos associados ao tratamento da sepse entre 26 mil e 38 mil dólares nos Estados Unidos [2, 7-12]. No Brasil, uma avaliação estimou esses custos em 9.632 dólares [13].

Os dados sobre letalidade apontam para diferenças importantes entre países desenvolvidos e países com menos recursos. Dados recentes mostram mortalidade de 18% na Austrália [14] e taxas entre 15% e 30% nos Estados Unidos [5]. Por outro lado, casuísticas infelizmente pequenas e pouco representativas mostraram letalidade tão elevada quanto 80% a 90% em países com menos recursos, como Paquistão [15], Turquia [16], e Tailândia [17].

No Brasil, mostrou-se que a sepse foi identificada como uma das causas de óbito em 16,5% dos atestados emitidos em 2010, identificando-se mais de 250 mil óbitos naquele ano [18]. Alguns estudos de caráter multicêntrico em nosso país também apontam para uma elevada mortalidade, variando entre 35% e 47% para sepse grave e de 52% a 65% para choque séptico [13, 19, 20].

Um estudo multicêntrico internacional revelou diferença importante de letalidade entre outros países do mundo (49,6%) e o Brasil (67,4%) [21]. O banco de dados do Instituto Latino--Americano de Sepse (ILAS), com mais de 22 mil pacientes, mostra letalidade de 46%, com diferença significativa de letalidade entre instituições ligadas ao SUS (58,5%) e aquelas ligadas à saúde suplementar (34,5%) [22]. Além disso, chama a atenção a elevada letalidade entre pacientes provenientes dos serviços de urgência e emergência da rede SUS (58,7%), em comparação com os dados da rede de saúde suplementar (27,5%).

Recentemente, foi conduzido o estudo SPREAD ainda não publicado. Uma amostra aleatória de 229 UTIs brasileiras mostrou prevalência de 29,6%. Isso demonstra a pesada carga que a sepse representa para o Brasil, em termos de recursos alocados, incluindo disponibilidade de leitos. Além disso, a letalidade global foi de 55%. Como já mencionado, essa letalidade está muito acima da reportada em países desenvolvidos.

Esses fatos justificam o planejamento de ações voltadas à redução dessa mortalidade. Face ao problema representado

pela elevada incidência, altos custos e mortalidade, o principal desafio dos prestadores de serviço à saúde é implementar, de forma institucionalmente gerenciada, programas que levem à beira do leito as melhores evidências científicas disponíveis, visando garantir a melhor prática assistencial. Estudos prévios, em outros países e no Brasil, mostraram que a efetiva implementação de protocolos assistenciais gerenciados é capaz de melhorar a evolução desses pacientes [11, 12, 23-31].

As novas diretrizes da Campanha de Sobrevivência à Sepse recomendam fortemente que todas as instituições tenham estratégias para a detecção de pacientes com sepse e tentem instituir programas de melhoria da qualidade do atendimento baseados em indicadores bem definidos. No Brasil, já foi demostrado que esse tipo de intervenção associou-se com redução de mortalidade (55% para 26%) e de custos [24]. Os custos de internação de um paciente reduziram-se de 29.300 dólares para 17.500 dólares.

Há diversas razões para essa elevada mortalidade. Existem deficiências no atendimento primário à saúde, tendo como consequência uma população menos saudável, com doenças crônicas mal controladas e medidas inadequadas para prevenção de doenças, como cuidados sanitários e vacinação. Por outro lado, a falta de infraestrutura na rede hospitalar (principalmente nos setores de urgência e emergência) e o número inadequado de profissionais para atendimento também são fatores relevantes.

Um dos fatores fundamentais para o atraso no atendimento a esses pacientes é o desconhecimento entre os profissionais de saúde, principalmente médicos e enfermeiros, sobre os sinais de alerta de gravidade associados a quadros infecciosos, fazendo com que esses pacientes sejam reconhecidos tardiamente [32, 33]. Há limitação de recursos básicos em muitas instituições brasileiras ao mesmo tempo que os processos são inadequados, fazendo com que as medidas iniciais de tratamento muitas vezes não sejam adequadamente executadas.

Outra potencial razão é o desconhecimento do público leigo a respeito dos sinais de alerta e da potencial gravidade associada a processos infecciosos. Esse desconhecimento, aliado à dificuldade de acesso aos sistemas de urgência e emergência brasileiros, faz com que haja retardo na procura de auxílio.

Há, basicamente, três frentes de atuação para que o cenário da sepse no Brasil se altere. A primeira, no campo da ciência, procurando conhecer melhor a doença e suas consequências. A segunda frente se refere a ações políticas que visam aumentar a atenção do governo, em suas esferas federal, estadual e municipal, para a gravidade do problema. A última diz respeito a ações voltadas para aumentar a percepção sobre a gravidade da sepse, tanto entre profissionais e instituições de saúde como entre leigos.

Na terceira frente, o aumento da percepção sobre a gravidade da sepse é fundamental entre os médicos de todas as especialidades, para que a detecção seja precoce e o paciente possa ser adequadamente encaminhado para os serviços nos quais os cuidados possam ser prestados. Nesse sentido, estratégias de divulgação entre a classe médica são fundamentais para que a situação possa ser controlada.

DESIRÉ CARLOS CALLEGARI
Conselheiro relator

Referências

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001 Jul;29(7):1303-10. PubMed PMID: 11445675. Epub 2001/07/11. eng.

2. Lagu T, Rothberg MB, Shieh MS, Pekow PS, Steingrub JS, Lindenauer PK. Hospitalizations, costs, and outcomes of severe sepsis in the United States 2003 to 2007. Crit Care Med. 2012 Mar;40(3):754-61. PubMed PMID: 21963582.

3. Walkey AJ, Wiener RS, Lindenauer PK. Utilization patterns and outcomes associated with central venous catheter in septic shock: a population-based study. Crit Care Med. 2013 Jun;41(6):1450-7. PubMed PMID: 23507718. Pubmed Central PMCID: 3780984.

4. Wilhelms SB, Huss FR, Granath G, Sjoberg F. Assessment of incidence of severe sepsis in Sweden using different ways of abstracting International Classification of Diseases codes: difficulties with methods and interpretation of results. Crit Care Med. 2010 Jun;38(6):1442-9. PubMed PMID: 20400903.

5. Gaieski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. Crit Care Med. 2013 May;41(5):1167-74. PubMed PMID: 23442987.

6. Shen HN, Lu CL, Yang HH. Epidemiologic trend of severe sepsis in Taiwan from 1997 through 2006. Chest. 2010 Aug;138(2):298-304. PubMed PMID: 20363844.

7. Brun-Buisson C, Roudot-Thoraval F, Girou E, Grenier-Sennelier C, DurandZaleski I. The costs of septic syndromes in the intensive care unit and influence of hospital-acquired sepsis. Intensive Care Med. 2003 Sep;29(9):1464-71. PubMed PMID: 12856120.

8. Lee H, Doig CJ, Ghali WA, Donaldson C, Johnson D, Manns B. Detailed cost analysis of care for survivors of severe sepsis. Crit Care Med. 2004 Apr;32(4):981-5. PubMed PMID: 15071389.

9. Moerer O, Schmid A, Hofmann M, Herklotz A, Reinhart K, Werdan K, et al. Direct costs of severe sepsis in three German intensive care units based on retrospective electronic patient record analysis of resource use. Intensive Care Med. 2002 Oct;28(10):1440-6. PubMed PMID: 12373469.

10. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL, Jr., Kollef MH. Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can we improve outcomes and lower costs? Crit Care Med. 2007 May;35(5):1257-62. PubMed PMID: 17414080. Epub 2007/04/07. eng.

11. Suarez D, Ferrer R, Artigas A, Azkarate I, Garnacho-Montero J, Goma G, et al. Cost-effectiveness of the Surviving Sepsis Campaign protocol for severe sepsis: a prospective nation-wide study in Spain. Intensive Care Med. 2011 Mar;37(3):444-52. PubMed PMID: 21152895. Epub 2010/12/15. eng.

12. Talmor D, Greenberg D, Howell MD, Lisbon A, Novack V, Shapiro N. The costs and cost-effectiveness of an integrated sepsis treatment protocol. Crit Care Med. 2008 Apr;36(4):1168-74. PubMed PMID: 18379243. Epub 2008/04/02. eng.

13. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. Pharmacoeconomics. 2008;26(5):425-34. PubMed PMID: 18429658. Epub 2008/04/24. eng.

14. Kaukonen KM, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000-2012. JAMA. 2014 Apr 2;311(13):1308-16. PubMed PMID: 24638143.

15. Siddiqui S. Not "surviving sepsis" in the developing countries. Journal of the Indian Medical Association. 2007 Apr;105(4):221. PubMed PMID: 17822195.

16. Tanriover MD, Guven GS, Sen D, Unal S, Uzun O. Epidemiology and outcome of sepsis in a tertiary-care hospital in a developing country. Epidemiology and infection. 2006 Apr;134(2):315-22. PubMed PMID: 16490136. Pubmed Central PMCID: 2870389.

17. Cheng AC, Limmathurotsakul D, Chierakul W, Getchalarat N, Wuthiekanun V, Stephens DP, et al. A randomized controlled trial of granulocyte colony-stimulating factor for the treatment of severe sepsis due to melioidosis in Thailand. Clin Infect Dis. 2007 Aug 1;45(3):308-14. PubMed PMID: 17599307.

18. Taniguchi LU BA, Toscano CM, Schettino GP, Azevedo LCP. Sepsis-related deaths in an emerging country: an analysis of the Brazilian Nationall Mortality Registry from 2002 to 2010. Critical Care. 2014; accepted for publication.

19. Sales Jr HR, Souza PC, Japiassu A. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidade de terapia intensiva. Revista Brasileira de Terapia Intensiva. 2006; 18:9-17.

20. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). Crit Care. 2004 Aug;8(4):R251-60. PubMed PMID: 15312226. Epub 2004/08/18. eng.

21. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, et al. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. Infection. 2009 Jun;37(3):222-32. PubMed PMID: 19404580. Epub 2009/05/01. eng.

22. Institute LAS. Relatório Nacional 2014 [October 2014]. Available from: http://www.ilas.org.br/upfiles/fckeditor/file/Relat%C3%B3rio%20Nacional%20fev%202014.pdf

23. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, et al. Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. Crit Care Med. 2007 Apr;35(4):1105-12. PubMed PMID: 17334251. Epub 2007/03/06. eng.

24. Noritomi DT, Ranzani OT, Monteiro MB, Ferreira EM, Santos SR, Leibel F, et al. Implementation of a multifaceted sepsis education program in an emerging country setting: clinical outcomes and cost-effectiveness in a long-term follow-up study. Intensive Care Med. 2014 Feb;40(2):182-91. PubMed PMID: 24146003.

25. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. Crit Care Med. 2006 Nov;34(11):2707-13. PubMed PMID: 16943733. Epub 2006/09/01. eng.

26. El Solh AA, Akinnusi ME, Alsawalha LN, Pineda LA. Outcome of septic shock in older adults after implementation of the sepsis "bundle". J Am Geriatr Soc. 2008 Feb;56(2):272-8. PubMed PMID: 18047494. Epub 2007/12/01. eng.

27. Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. JAMA. 2008 May 21;299(19):2294-303. PubMed PMID: 18492971. Epub 2008/05/22. eng.

28. Kortgen A, Niederprum P, Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. Crit Care Med. 2006 Apr;34(4):943-9. PubMed PMID: 16484902. Epub 2006/02/18. eng.

29. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. Crit Care Med. 2006 Apr;34(4):1025-32. PubMed PMID: 16484890. Epub 2006/02/18. eng.

30. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Intensive Care Med. Feb;36(2):222-31. PubMed PMID: 20069275. Epub 2010/01/14. eng.

31. Levy MM, Rhodes A, Phillips GS, Townsend SR, Schorr CA, Beale R, et al. Surviving Sepsis Campaign: Association Between Performance Metrics and Outcomes in a 7.5-Year Study. Crit Care Med. 2014 Oct 1. PubMed PMID: 25275252.

32. Freitas FG, Salomao R, Tereran N, Mazza BF, Assuncao M, Jackiu M, et al. The impact of duration of organ dysfunction on the

outcome of patients with severe sepsis and septic shock. Clinics (São Paulo). 2008 Aug;63(4):483-8. PubMed PMID: 18719759. Epub 2008/08/23. eng.

33. Assunção M, Akamine N, Cardoso GS, Mello PV, Teles JM, Nunes AL, et al. Survey on physicians' knowledge of sepsis: do they recognize it promptly? J Crit Care. 2010 Dec;25(4):545-52. PubMed PMID: 20646902. Epub 2010/07/22. eng.

EXPEDIENTES INSTITUCIONAIS

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

DIRETORIA

Presidente: Carlos Vital Tavares Corrêa Lima

1º vice-presidente: Mauro Luiz de Britto Ribeiro

2º vice-presidente: Jecé Freitas Brandão

3º vice-presidente: Emmanuel Fortes Silveira Cavalcanti

Secretário-geral: Henrique Batista e Silva

1º secretário: Hermann A. V. von Tiesenhausen

2º secretário: Sidnei Ferreira

Tesoureiro: José Hiran da Silva Gallo

2º tesoureiro: Dalvélio de Paiva Madruga

Corregedor: José Fernando Maia Vinagre

Vice-corregedor: Celso Murad

Conselheiros efetivos
Abdon José Murad Neto (Maranhão), Aldemir Humberto Soares (AMB), Anastácio Kotzias Neto (Santa Catarina), Carlos Vital Tavares Corrêa Lima (Pernambuco), Celso Murad (Espírito Santo), Cláudio Balduíno Souto Franzen (Rio Grande do Sul), Dalvélio de Paiva Madruga (Paraíba), Dilza Teresinha Ambros Ribeiro (Acre), Donizetti Dimer Giamberardino Filho (Paraná), Emmanuel Fortes S. Cavalcanti (Alagoas), Henrique Batista e Silva (Sergipe), Hermann Alexandre Vivacqua von Tiesenhausen (Minas Gerais), Hideraldo Luís Souza Cabeça (Pará), Jeancarlo Fernandes Cavalcante (Rio Grande do Norte), Jecé Freitas Brandão (Bahia), Jorge Carlos Machado Curi (São Paulo), José Fernando Maia Vinagre (Mato Grosso), José Hiran da Silva Gallo (Rondônia), Júlio Rufino Torres (Amazonas), Leonardo Sérvio Luz (Piauí), Lúcio Flávio Gonzaga Silva (Ceará), Maria das Graças Creão Salgado (Amapá), Mauro Luiz de Britto Ribeiro (Mato Grosso do Sul), Nemésio Tomasella de Oliveira (Tocantins), Rosylane Nascimento das Mercês Rocha (Distrito Federal), Salomão Rodrigues Filho (Goiás), Sidnei Ferreira (Rio de Janeiro), Wirlande Santos da Luz (Roraima).

Conselheiros suplentes
Ademar Carlos Augusto (Amazonas), Adriana Scavuzzi Carneiro da Cunha (Pernambuco), Alberto Carvalho de Almeida (Mato Grosso), Alceu José Peixoto Pimentel (Alagoas), Alexandre de Magalhães Marques (Roraima), Alexandre de Menezes Rodrigues (Minas Gerais), Antônio Celso Koehler Ayub (Rio Grande do Sul), Dorimar dos Santos Barbosa (Amapá), José Albertino Souza (Ceará), Léa Rosana Viana de Araújo e Araújo (Pará), Lia Cruz Vaz da Costa Damásio (Piauí), Lisete Rosa e Silva Benzoni (Paraná), Lueiz Amorim Canedo (Goiás), Luís Eduardo Barbalho de Melo (Rio Grande do Norte), Luís Henrique Mascarenhas Moreira (Mato Grosso do Sul), Luiz Antônio de Azevedo Accioly (Rondônia), Márcia Rosa de Araújo (Rio de Janeiro), Nailton José Ferreira Lyra (Maranhão), Newton Monteiro de Barros (AMB), Norberto José da Silva Neto (Paraíba), Otávio Marambaia dos Santos (Bahia), Paulo Antônio de Mattos (Espírito Santo), Pedro Eduardo Nader (Tocantins), Renato Moreira Fonseca (Acre), Rosa Amélia Andrade Dantas (Sergipe), Ruy Yukimatsu Tanigawa (São Paulo), Sérgio Tamura (Distrito Federal), Wilmar de Athayde Gerent (Santa Catarina).

Conselho editorial
Abdon José Murad Neto, Carlos Vital Tavares Corrêa Lima, Celso Murad, Henrique Batista e Silva, Hermann Alexandre Vivacqua von Tiesenhausen, Jorge Carlos Machado Curi, Mauro Luiz de Britto Ribeiro, Sidnei Ferreira, Wirlande Santos da Luz.

INSTITUTO LATINO-AMERICANO DE ESTUDOS DA SEPSE (ILAS)

DIRETORIA

Presidente: Reinaldo Salomão (SP)

Vice Presidente: Flávia Ribeiro Machado (SP)

Secretário: Rubens Carmo Costa Filho (RJ)

Tesoureiro: Luciano Azevedo (SP)

Conselho de Administração:
Fernando Cunha (SP)
Fernando Augusto Bozza (RJ)
Felipe Dal Pizzol (SC)

Conselho Fiscal:
Francisco Soriano (SP)
Thiago Lisboa (RS)
Bruno Franco Mazza (SP)
Jamil Assreuy (SC)
Otelo Rigato (SP)

Parceiros:
AMB - Associação Médica Brasileira
AMIB - Associação de Medicina Intensiva Brasileira
SBI - Sociedade Brasileira de Infectologia
ABRAMURGEM - Associação Brasileira de Medicina de Urgência e Emergência
ABENTI - Associação Brasileira de Enfermagem em Terapia Intensiva

Parceiros internacionais:
GSA - Global Sepsis Alliance
INFACT - International Forum for Acute Care Trialists

CFM

CONSELHO FEDERAL DE MEDICINA

Defendendo princípios, aperfeiçoando práticas.

Latin American Sepsis Institute

Instituto Latino-Americano de Sepse

ISBN 978-85-87077-40-0

CFM

Sepse: um problema de saúde pública