



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Official Publication of the Brazilian Society of Anesthesiology
www.sba.com.br



ARTIGO ESPECIAL

Recomendações da SBA para Anestesia de Paciente Séptico

Fernando Schuster Battaglin^a, Getúlio Rodrigues de Oliveira Filho^b

^a Centro de Ensino e Treinamento da Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Hospital de Clínicas, Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil

^b Centro de Ensino e Treinamento da Sociedade Brasileira de Anestesiologia Integrado de Anestesiologia da Secretaria de Estado de Saúde de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil

Trabalho realizado no Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, no Centro de Ensino e Treinamento da Sociedade Brasileira de Anestesiologia do Hospital de Clínicas da Universidade Federal do Paraná, Curitiba, PR, Brasil, e no Hospital Governador Celso Ramos, Centro de Ensino e Treinamento da Sociedade Brasileira de Anestesiologia Integrado de Anestesiologia da Secretaria de Estado de Saúde de Santa Catarina, Florianópolis, SC, Brasil.

Recebido em 23 de abril de 2013; aceito em 28 de abril de 2013

Descrição do método e coleta de evidências

Foram buscados estudos referentes a anestesia, anestésicos, estratégia e manejo anestésico (indução, manutenção e adjuvantes), suporte cardiovascular, ventilação mecânica e monitoração, relacionados ou não a desfecho clínico (mortalidade, tempo de internação, tempo de ventilação mecânica e suporte vasopressor ou inotrópico). Também foram selecionados artigos referentes a drogas específicas (etomidato, cetamina, corticosteroides e outras) e aplicadas as seguintes estratégias de busca na base Medline, por meio do sistema PubMed, sem limite de data de publicação:

“Sepsis” [Mesh] OR “Shock, Septic” [Mesh] AND

- “Anesthesia” [Mesh] OR “Anesthesia, Inhalation” [Mesh] OR “Balanced Anesthesia” [Mesh] OR “Anesthesia, Intravenous” [Mesh] OR “Anesthesia, General” [Mesh] OR “Adjuvants, Anesthesia” [Mesh] OR “Anesthetics, Inhalation” [Mesh] OR “Anesthetics, General” [Mesh] OR “Anesthetics” [Mesh] OR “Anesthetics, Combined” [Mesh] OR “Midazolam” [Mesh] OR “Ketamine” [Mesh] OR “Intraoperative Care” [Mesh] OR “Etomidate” [Mesh]
- “dopamine”, “noradrenaline”, “norepinephrine”, “vasopressor agent”, “outcome” and “mortality”

- “Fluid” [Mesh] AND “colloids” [Mesh] OR “starch” [Mesh] OR “hypertonic solution” [Mesh] OR “saline” [Mesh]
- “early goal direct therapy” OR “EGDT” AND (outcome)
- “methylene blue” [Mesh]
- “cardiac output” OR “cardiac index” OR “stroke volume variation” OR “pulse pressure variation”.

Nível de evidência e grau de recomendação

O nível de evidência (NE) e o grau de recomendação (GR) de cada estudo foram atribuídos de acordo com a classificação do *Centre of Evidence Based Medicine* (CEBM).¹

- Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência, meta-análises com homogeneidade de ensaios clínicos randomizados (NE = 1);
- Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência (NE = 2 ou 3) ou extrapolações de estudos (NE = 1);
- Relatos ou séries de casos (estudos não controlados) (NE = 4) ou extrapolações de estudos (NE = 2 ou 3);

Autor para correspondência: Sociedade Brasileira de Anestesiologia, Rua Prof. Alfredo Gomes, 36, Botafogo, Rio de Janeiro, RJ, Brasil. CEP: 22251-080.

E-mail: sba@sba.com.br (S.B.A.)

0034-7094/\$ - see front matter © 2013 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Todos os direitos reservados.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.bjan.2013.04.004>

- D. Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, opiniões de especialistas, estudos fisiológicos ou modelos animais, metanálises com elevado coeficiente de heterogeneidade (NE = 5) ou estudos inconsistentes ou inconclusivos de qualquer nível.

Introdução

A sepse é a principal causa de morte em Unidade de Terapia Intensiva (UTI).² Entretanto, ainda são poucos os estudos sobre epidemiologia da síndrome da resposta inflamatória sistêmica (Sirs), sepse, sepse grave e choque séptico, de acordo com os critérios do consenso do *American College of Clinical Pharmacy (ACCP)/Society of Critical Care Medicine (SCCM)*.³ Ao longo da presente investigação, foram identificados alguns estudos que demonstram aumento na incidência⁴ (8,7% ao ano)⁵ e apenas pequena redução na mortalidade.⁴ Nos EUA, no fim da década de 1970, a mortalidade era de 27,8%, contra 17,9% em 2000.⁵ Outro estudo⁶ estimou a incidência anual de sepse, nos EUA, em três casos para cada mil pessoas, com um crescimento anual de 1,5% ao ano, e uma mortalidade global de 28,6%. Um estudo europeu⁷ em pacientes com choque séptico também encontrou aumento da incidência (de sete para 9,7 por 100 internações) e redução da mortalidade (de 62,1% para 55,9%), entre 1993 e 2000. No Brasil, de acordo com o DataSUS,⁸ entre janeiro de 2008 e agosto de 2012 houve 232.679 internações com o código internacional de doenças 10ª versão (CID10): septicemia. A permanência hospitalar média foi de 11,6 dias, com 121.103 óbitos (52,5%). Segundo o estudo Bases,⁹ na primeira coorte prospectiva epidemiológica de sepse em um país em desenvolvimento, que incluiu 1.383 pacientes internados em cinco unidades de terapia intensiva, a incidência-densidade de sepse foi de 57,9 (intervalo de 95% de confiança [IC95%]: 51,5-65,3) para cada mil pacientes-dia. As taxas de mortalidade atribuídas a Sirs, sepse, sepse grave e choque séptico foram de 24,2%, 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente. Os escores SOFA (*sequential organ failure assessment*) máximos para sepse, sepse grave e choque séptico foram 5, 8,8 e 11, respectivamente. A maioria dos diagnósticos de sepse, 67,7%, foi feita durante a admissão dos pacientes na UTI e os demais, 32,3%, nos dias subsequentes. O estudo também mostrou que incidência de sepse grave e mortalidade geral, nas unidades de terapia intensiva de hospitais públicos, é maior do que nos hospitais privados (16% contra 35% e 28,9% contra 12,5%; $p < 0,005$).

Já um estudo tipo coorte prospectivo multicêntrico¹⁰ que incluiu 3.128 pacientes, em 75 UTIs de 65 hospitais brasileiros, encontrou 16,7% de incidência de sepse, sepse grave ou choque séptico. As taxas de mortalidade em 28 dias para sepse, sepse grave, choque séptico e global foram estimadas em 16,7%, 34,4%, 65,3% e 46,6%, respectivamente. O tempo médio de permanência em terapia intensiva foi de 15 dias.

Por fim, outro estudo prospectivo, multicêntrico e observacional,² com 560 pacientes em três UTIs, encontrou incidências de sepse, sepse grave e choque séptico de 31,9%, 24,4% e 31,4%, respectivamente; e taxas de mortalidade de 10,1%, 22,6% e 64,8%, respectivamente.

Frequentemente, os pacientes sépticos são submetidos a procedimentos operatórios, em caráter de urgência ou emergência, e obrigatoriamente esses pacientes são recebidos por um médico anestesiológico.

O anestesiológico é um profissional cuja formação lhe confere habilidades para rápido manuseio de condições críticas. O conhecimento de fisiologia e fisiopatologia dos diversos sistemas orgânicos o torna apto a enfrentar o desafio terapêutico multifacetado da sepse, da cirurgia e da anestesia.¹¹

A prioridade do anestesiológico é aprimorar as condições do paciente para obter benefício máximo do procedimento cirúrgico a que é submetido e alcançar sobrevida a curto prazo.¹² Por isso, antever a maior suscetibilidade desses pacientes às drogas anestésicas é fundamental. Outro ponto de importância capital é o controle das variáveis hemodinâmicas e respiratórias, afetadas pelo processo de sepse e agravadas pela cirurgia, anestesia, pelo sangramento, pela perda de fluidos, hipotermia e por outros eventos críticos. O anestesiológico precisa aplicar seus conhecimentos para prever o comportamento farmacodinâmico e farmacocinético em pacientes sépticos, com graus variáveis de disfunção orgânica, como aumento do espaço extravascular, hipoalbuminemia e aumento dos níveis de glicoproteína ácida (GPA).¹³

Objetivo

Diversos preditores clínicos e escores de disfunção orgânica foram criados para auxiliar o médico na avaliação do grau de gravidade, risco e prognóstico a curto e longo prazo (Mods [*Multiple Organ Dysfunction Score*]; Lods [*Logistic Organ Dysfunction Score*]; SOFA [*Sequential Organ Failure Assessment*]), níveis de citocinas, vários escores de gravidade (*sepsis severity assessment score*, MPMS [*Mortality Probability Model Score*], Saps II [*Simplified Acute Physiology Score II*], Apache (*Acute Physiology and Chronic Health Disease Classification*) II, Apache III). No presente artigo foi dada maior importância aos indicadores de desfecho em curto prazo, visto o breve período que o anestesiológico tem com o paciente séptico. Os indicadores de morbimortalidade escolhidos pelos testes clínicos são ditados pelos artigos de maior impacto (dias de internamento e ventilação mecânica, mortalidade em 28 dias) e repetidos em artigos de menor impacto, a fim de uma melhor comparação entre os dados obtidos.

A presente recomendação visa a responder, baseada na melhor evidência atual (2012) resultante de revisão sistemática qualitativa, às seguintes questões clínicas.

1. Em pacientes sépticos submetidos à indução para intubação traqueal, o etomidato aumenta os indicadores de morbimortalidade?
2. Em pacientes sépticos submetidos à indução para intubação traqueal, o midazolam é superior ao etomidato nos indicadores de morbimortalidade?
3. Em pacientes sépticos submetidos à indução para intubação traqueal, a cetamina é superior ao etomidato nos indicadores de morbimortalidade?
4. Em pacientes sépticos, o suporte cardiovascular com noradrenalina é superior à dopamina nos indicadores de morbimortalidade?
5. Em pacientes sépticos, o suporte cardiovascular com noradrenalina combinada com dobutamina é superior à adrenalina nos indicadores de morbimortalidade?

6. Em pacientes sépticos, o suporte cardiovascular com fenilefrina é superior à noradrenalina nos indicadores de morbimortalidade?
7. No paciente séptico, há benefício no uso do azul de metileno nos indicadores de morbimortalidade?
8. No paciente séptico, há diferença na manutenção da anestesia geral entre os anestésicos voláteis ou venosos na morbimortalidade?
9. Em pacientes sépticos, há influência na concentração alveolar mínima (CAM) dos anestésicos inalatórios?
10. Em pacientes sépticos, a reposição volêmica com albumina é superior à infusão de cristaloides nos indicadores de morbimortalidade?
11. Em pacientes sépticos, a reposição volêmica com hidroxietilamido é superior à infusão de cristaloides nos indicadores de morbimortalidade?
12. Em pacientes sépticos, a infusão de solução salina hipertônica é superior à salina isotônica nos indicadores de morbimortalidade?
13. Em pacientes sépticos, a implementação da *early goal-directed therapy* é superior a outras abordagens?
14. Em pacientes sépticos, a monitoração do débito cardíaco pela análise não calibrada da onda de pulso é precisa?

Em pacientes sépticos submetidos à indução para intubação traqueal, o etomidato aumenta os indicadores de morbimortalidade?

Um estudo tipo coorte retrospectiva(B)¹⁴ com 224 pacientes portadores de sepse grave ou choque séptico comparou a intubação traqueal feita após indução hipnótica com etomidato ou outras drogas. Foram mensurados: Apache II, MPM II, uso de vasopressor, corticoide e a supressão adrenal (avaliada pelos testes do cortisol isolado ou teste da corticotrofina).

Entre os pacientes que receberam etomidato, os riscos relativos para mortalidade, o uso de vasopressor e corticoide foram, respectivamente: a) Risco relativo (RR): 0,92; IC: 0,74-1,14; $p = 0,51$; b) RR: 1,16; IC: 0,9-1,51; $p = 0,31$; e c) RR: 1,34; IC: 1,11-1,61; $p = 0,003$.

Não houve diferença estatisticamente significativa para os desfechos: dias de permanência em UTI, dias em ventilação mecânica, Apache II e MPM II.

Uma metanálise(D)¹⁵ comparou os efeitos em pacientes críticos de dose única de etomidato com outros agentes. Foram medidas a taxa de mortalidade em 28 dias (desfecho primário) e a incidência de insuficiência adrenal (desfecho secundário, avaliado pelo teste da corticotrofina ou cortisol sérico). Os desfechos mortalidade em 28 dias e insuficiência adrenal foram, respectivamente: a) RR: 1,19; extremos 1,10-1,30; $n = 3.516$; $p = 0,0001$; coeficiente de heterogeneidade (I^2) = 64% (valores maiores do que 30% indicam heterogeneidade dos estudos); e b) RR: 1,64; extremos: 1,52-1,77; $n = 2.854$, $p = 0,0001$; $I^2 = 88\%$. Uma reanálise que incluiu apenas pacientes sépticos ($n = 1.767$) demonstrou a mesma tendência (RR: 1,22; extremos: 1,11-1,35; $I^2 = 74\%$; $p = 0,0001$), mas não em pacientes não sépticos (RR: 1,15; extremos: 0,97-1,35; $n = 1.749$; $I^2 = 53\%$; $p = 0,1$). O estudo também concluiu que os níveis de cortisol nos pacientes expostos ao etomidato foram 50% menores do que nos não expostos e que a supressão adrenal persistiu por 12 a 24 horas após injeção única.

Outra revisão sistemática com metanálise(A)¹⁶ de estudos controlados aleatorizados e observacionais em pacientes com sepse grave ou choque séptico avaliou a mortalidade e a supressão adrenal (pelo teste da corticotrofina) após dose de etomidato para intubação traqueal em sequência rápida. Os riscos relativos para mortalidade geral, mortalidade em estudos randomizados e controlados e em 28 dias foram, respectivamente: a) RR: 1,20; IC95%: 1,02-1,42; Q: 4,20; $I^2 = 4,9\%$, $n = 865$; b) RR: 1,26; IC95%: 1,06-1,50; Q: 3,39; $I^2 = 11,6\%$, $n = 795$; e c) RR: 1,28; IC95%: 1,06-1,54; Q: 3,70; $I^2 = 46\%$. Os riscos relativos para insuficiência adrenal geral e nos estudos randomizados e controlados foram, respectivamente: a) RR: 1,33; IC95%: 1,22-1,46; Q: 10,7; $I^2 = 43,9\%$; $n = 1303$; e b) RR 1,35; IC95%: 1,24-1,47; Q: 1,24; $I^2 = 0\%$.

Recomendações: O uso do etomidato para intubação traqueal em pacientes portadores de sepse associa-se com supressão adrenal(A) persistente por 12 a 24 horas após administração(D), aumento da mortalidade(A) e consumo de corticoides(B).

Recomenda-se, portanto, que não seja usado para intubação traqueal em pacientes sépticos.

Em pacientes sépticos submetidos à indução para intubação traqueal, o midazolam é superior ao etomidato nos indicadores de morbimortalidade?

Outro estudo(A)¹⁷ prospectivo, duplamente encoberto, randomizado, com 122 pacientes com diagnóstico presuntivo de sepse, comparou etomidato ao midazolam como agente indutor para intubação traqueal na unidade de terapia intensiva. Não foi encontrada diferença entre os grupos midazolam e etomidato nos desfechos: tempo médio de permanência hospitalar (9,5 contra 7,3 dias), em UTI (4,2 contra 3,1 dias) e em ventilação mecânica (2,8 contra 2,1 dias). A mortalidade foi avaliada como desfecho secundário e não foi encontrada diferença.

Recomendações: Não existem evidências na literatura que demonstrem diferenças entre tempo de internamento hospitalar ou UTI, tempo de ventilação mecânica e mortalidade, entre o uso do midazolam ou etomidato para intubação traqueal, em pacientes em sepse grave ou choque séptico(A).

Recomenda-se que o midazolam seja uma opção ao etomidato como agente hipnótico para intubação traqueal em pacientes com diagnóstico presuntivo de sepse.

Em pacientes sépticos submetidos à indução para intubação traqueal, a cetamina é superior ao etomidato nos indicadores de morbimortalidade?

Um estudo multicêntrico prospectivo, aleatorizado, controlado e encoberto(A)¹⁸ que envolveu 469 pacientes (180 sépticos) comparou o uso de etomidato ou cetamina (dose única) para intubação traqueal. O desfecho primário foi o grau máximo do índice SOFA nos primeiros três dias. Os desfechos secundários foram: variação do índice SOFA, mortalidade, dias fora da terapia intensiva, dias sem ventilação mecânica ou drogas vasoativas nos 28 dias subsequentes. No grupo de pacientes em sepse expostos ao etomidato ou cetamina, a média do

índice máximo SOFA foi respectivamente: 12,4 (DP: 3,8) e 10,8 (DP: 4,5), com uma diferença absoluta de 1,6 (IC95%: -0,3 a 3,4), e a mortalidade, OR: 0,8; IC95%: 0,5 a 3,5. Os demais desfechos não demonstraram diferença com relação à exposição ao etomidato ou à cetamina. Também foi avaliada a supressão adrenal (pelo teste da corticotrofina) e o grupo etomidato foi relacionado com a maior incidência de supressão adrenal (OR: 6,7; IC95%: 3,5-12,7; $p = 0,01$).

Recomendações: A cetamina está associada a taxas similares de mortalidade e a menor incidência de supressão adrenal, quando comparada ao etomidato, para intubação traqueal de pacientes sépticos(A).

Recomenda-se que a cetamina pode ser uma opção ao etomidato para a intubação traqueal de pacientes sépticos.

Em pacientes sépticos, o suporte cardiovascular com noradrenalina é superior à dopamina na morbimortalidade?

Uma revisão sistemática(A)¹⁹ de artigos observacionais ($n = 1.360$) e randomizados ($n = 1.408$) em pacientes com choque séptico comparou o uso da noradrenalina ou dopamina. Tanto no grupo observacional (após a exclusão de um estudo, o que melhorou a homogeneidade da população) quanto no grupo randomizado houve significativo aumento da mortalidade em 28 dias com o uso da dopamina, respectivamente RR: 1,23; IC95%: 1,05 a 1,43; $p < 0,01$; $I^2 = 32,3\%$ e RR: 1,12; IC95%: 1,01 a 1,20; $p < 0,35$; $I^2 = 0\%$. Em dois dos estudos intervencionais, a dopamina foi relacionada com o aumento do risco de arritmias (RR: 2,34; IC95%: 1,46 a 3,77; $p = 0,001$).

Esses resultados são consonantes com outra revisão sistemática de ensaios randomizados²⁰ com 2.043 pacientes em que a noradrenalina mostrou-se superior à dopamina na mortalidade em 28 dias (RR: 0,91; IC95%: 0,83 a 0,99; $p = 0,028$, $I^2 = 0,0\%$).

Recomendações: A noradrenalina é associada à menor incidência de mortalidade e arritmias quando comparada com a dopamina no suporte hemodinâmico de pacientes sépticos.

Recomenda-se que a noradrenalina seja o agente de escolha para suporte hemodinâmico em pacientes sépticos(A).

Em pacientes sépticos, o suporte cardiovascular com noradrenalina combinada com dobutamina é superior à adrenalina na morbimortalidade?

Um estudo²¹ prospectivo, multicêntrico, aleatorizado e duplamente encoberto com 330 adultos internados em UTI comparou a combinação noradrenalina e dobutamina com adrenalina. O desfecho primário foi mortalidade em 28 dias. Os secundários foram: mortalidade durante sete e 14 dias, até a alta da UTI e até a alta hospitalar, sobrevida em 90 dias, parâmetros hemodinâmicos, pH e lactato arteriais, escore SOFA, tempo para sucesso na estabilização hemodinâmica e tempo para desmame de drogas vasoativas. O resultado não foi significativo para mortalidade aos 28 dias (RR: 0,86; IC95%: 0,65 a 1,14) e também não para os outros desfechos secundários, à exceção do pH ($p = 0,01$) e do lactato arterial ($p = 0,001$), mais altos no grupo adrenalina.

Recomendações: Não há evidências de diferença estatisticamente significativa nos desfechos mortalidade, tempo de suporte vasopressor e sobrevida em 90 dias com o uso de noradrenalina associada com dobutamina comparada com a adrenalina(A). Entretanto, os níveis de lactato são significativamente mais altos e o pH é significativamente mais baixo em pacientes tratados com adrenalina (A).

Recomenda-se uso da associação de noradrenalina com dobutamina para suporte hemodinâmico de pacientes sépticos, quando indicado.

Em pacientes sépticos, o suporte cardiovascular com fenilefrina é superior à noradrenalina na morbimortalidade?

Um estudo prospectivo, aleatorizado, controlado²² comparou a fenilefrina e a noradrenalina usadas para suporte hemodinâmico de 32 pacientes em choque séptico, em doses equipotentes. Não foram encontradas diferenças estatisticamente significativas, no desfecho primário mortalidade (RR: 1,11; IC95%: 0,63 a 1,97) e nos desfechos secundários: índice volume sistólico (49 ± 19 ; 50 ± 11 ; $p = 0,963$), pH ($7,37 \pm 0,08$; $7,34 \pm 0,08$; $p = 0,435$), *base excess* ($0,2 \pm 6,3$; $-3,0 \pm 6,4$; $p = 0,228$), saturação venosa mista (67 ± 9 ; 67 ± 10 ; $p = 0,431$) e tempo de permanência em UTI (16 dias, extremos: sete a 25; 16 dias, extremos: 10 a 24).

Recomendações: O único estudo com nível de evidência 1 que comparou noradrenalina e fenilefrina para suporte hemodinâmico de pacientes sépticos demonstrou que não há diferença entre a noradrenalina e a fenilefrina quanto a mortalidade e índices hemodinâmicos e metabólicos(A). Entretanto, trata-se de estudo que envolveu pequena amostra, destinado a detectar diferenças iguais a ou maiores do que 30%.

Recomenda-se a preferência pelo uso de noradrenalina, cujas vantagens sobre outros vasopressores já foram demonstradas.

No paciente, séptico, há benefício no uso do azul de metileno nos indicadores de morbimortalidade?

Uma revisão sistemática qualitativa²³ abordou o uso do azul de metileno associado com drogas vasoativas no tratamento de pacientes em choque séptico. Foram incluídos 14 estudos (dois prospectivos e randomizados). Por causa da grande heterogeneidade, não foi possível desenvolver metanálise. O estudo concluiu que o uso do azul de metileno reduziu significativamente a necessidade de noradrenalina (87%), adrenalina (81%) e dopamina (40%) e associou-se com aumento da resistência vascular periférica e da resistência vascular pulmonar. A heterogeneidade dos estudos impediu conclusões sobre a mortalidade. A sobrevida em 28 dias foi de 50% no grupo que recebeu azul de metileno e 30% no grupo controle. No entanto, sem significância estatística.

Recomendações: O azul de metileno está relacionado ao aumento da resistência vascular sistêmica e da pressão arterial, sem evidências de aperfeiçoar a oferta de oxigênio tecidual ou a mortalidade(D).

Recomenda-se, até que haja melhor evidência, que o azul de metileno não seja usado como adjuvante no suporte hemodinâmico de pacientes em sepse.

No paciente séptico, há diferença na manutenção da anestesia geral entre os anestésicos voláteis ou venosos na morbimortalidade?

Em modelos animais, os anestésicos voláteis têm propriedades anti-inflamatórias e diminuem o estresse oxidativo, a peroxidação lipídica e a resposta inflamatória. Esse efeito é mais evidente com o sevoflurano, quando comparado ao isoflurano. Também há evidências de que o sevoflurano esteja relacionado com a menor mortalidade se comparado com o isoflurano.²⁴ Em modelo animal de sepse, o isoflurano comparado com o pentobarbital, para manutenção de anestesia geral, confere aumento da sobrevida e menor lesão pulmonar e reação inflamatória^{25,26} e está relacionado com a proteção renal, hepática, os efeitos anti-inflamatórios e a redução da mortalidade(D).²⁷ Por outro lado, há evidências de que o isoflurano possa desencadear efeitos deletérios sobre a resposta endócrino-metabólica em modelos animais de sepse, com aumento do dano pulmonar e da cascata inflamatória, se comparado a animais não submetidos à anestesia(D).²⁸ Em modelo animal de sepse, a comparação entre cetamina, alfentanil, isoflurano e halotano demonstra que a cetamina associa-se a melhor perfil hemodinâmico, laboratorial e metabólico, quando comparada com os demais agentes. Neste estudo o halotano, comparado com os demais agentes, relacionou-se com o pior perfil hemodinâmico, laboratorial e metabólico(D).²⁹ Também há evidências oriundas de estudos em modelos animais de sepse de que o isoflurano, quando comparado com o propofol, tem efeitos protetores pulmonares segundo critérios histológicos e testes de permeabilidade capilar(D).³⁰

Recomendações: Não existem evidências da superioridade de qualquer agente usado para manutenção de anestesia em seres humanos. Considerando que os estudos em animais não têm níveis de evidências suficientes para uma recomendação, conclui-se que não existem subsídios científicos para redigir uma recomendação quanto ao uso de anestésicos para a manutenção da anestesia geral em pacientes sépticos(D).

Em pacientes sépticos, há influência na CAM dos anestésicos inalatórios?

Um ensaio em ratos(D)³¹ avaliou a influência do estado séptico na CAM do isoflurano. A CAM do isoflurano em ratos normotensos foi estimada em 0,81% (DP = 0,3%) no grupo de ratos submetidos a sepse e em 1,4% (DP: 0,12%) no grupo controle ($p < 0,003$). Os desfechos secundários não apresentaram diferenças significativas: frequência cardíaca, pressão arterial, exceto a acidose metabólica (pH: 7,35; DP: 0,02 do controle e pH 7,28; DP: 0,02 no grupo de ratos sépticos; $p < 0,05$). Em outro estudo(D)³² a CAM do sevoflurano em porcos normotensos foi estimada em 1,35% (IC 95%: 1,2-1,45, $p < 0,05$) para o grupo séptico e em 2,4% (IC 95%: 2,1-2,55, $p < 0,05$) para o grupo controle.

Recomendações: Embora evidências sugiram que em animais sépticos a CAM dos anestésicos inalatórios seja menor do que em animais não sépticos, não é possível extrapolar esses resultados para seres humanos(D).

Em pacientes sépticos, a reposição volêmica com albumina é superior à infusão de cristaloides nos indicadores de morbimortalidade?

Uma revisão sistemática com metanálise(A)³³ que incluiu 1.977 pacientes adultos e pediátricos portadores de sepse grave ou choque séptico (subgrupo do ensaio Safe) comparou o desfecho mortalidade entre os grupos que receberam soluções que continham albumina com grupos que receberam outras soluções para hidratação parenteral. A conclusão foi que em pacientes sépticos a reposição com albumina é relacionada com a menor mortalidade (OR: 0,82; IC95%: 0,67-1; I²: 0%; $p < 0,047$). No entanto, ao se reavaliarem os dados conforme um modelo de efeitos aleatórios, os efeitos sobre a mortalidade não são significantes (OR: 0,84; IC95%: 0,69-1,02; $p = 0,08$) e os estudos analisados que demonstraram benefícios com a albumina foram os que a compararam com cristaloides (1.441 pacientes; OR: 0,78; IC95%: 0,62-0,99; $p = 0,04$)(A).³⁴

Outra metanálise(A)³⁵ comparou diversas estratégias de reposição volêmica em uma população de pacientes críticos de diversas causas (queimados, sépticos, trauma, adultos e pediátricos). Uma subanálise de 7.754 pacientes submetidos a reposição com albumina ou plasma comparado com o cristalóide não encontrou diferença significativa (RR: 1,01; IC95%: 0,92-1,10; $p = 0,87$).

Recomendações: Não existem evidências de que em pacientes sépticos a reposição volêmica com albumina seja superior à com cristaloides(A).

Em pacientes sépticos, a reposição volêmica com hidroxietilamido é superior à infusão de cristaloides nos indicadores de morbimortalidade?

Em um estudo prospectivo, multicêntrico, controlado, aleatorizado, duplamente encoberto(A)³⁶ (*Scandinavian starch for severe sepsis/septic shock - 6S*) foi comparada a infusão de hidroxietilamido (HES) 130/0,42 6% com a infusão de até 33mL.kg⁻¹ de Ringer lactato em 798 pacientes portadores de choque séptico. Os desfechos primários analisados foram mortalidade e lesão renal terminal (dependência de diálise), ambos em 90 dias. Os resultados encontrados foram: mortalidade (HES/Ringer: RR: 1,17; IC95%: 1,01-1,36; $p = 0,03$); um paciente em cada grupo evoluiu para falência renal terminal. Os desfechos secundários encontrados foram necessidade de terapia renal substitutiva durante a permanência em terapia intensiva (RR: 1,35; IC95%: 1,01-1,80; $p = 0,04$) e sangramento grave (RR: 1,52; IC95%: 0,94-2,48; $p = 0,09$).

Outro estudo multicêntrico (Visep)(A)³⁷ randomizou pacientes com sepse grave para as intervenções insulino-terapia intensiva ou convencional e reposição volêmica com HES 200/0,5 10% ou Ringer lactato. O estudo foi interrompido precocemente por questões de segurança (eventos

de hipoglicemia no grupo da insulino-terapia intensiva), mas foram incluídos no estudo 537 pacientes, que foram randomizados. Os desfechos primários foram mortalidade e índice SOFA. Os secundários foram: insuficiência renal aguda (aumento de 100% nos níveis basais de creatinina), tempo de internação e de ventilação mecânica, hemotransfusão, estabilização hemodinâmica, uso de vasopressor e mortalidade em 90 dias. Os resultados do grupo HES comparado ao grupo Ringer são: a mortalidade não diferiu entre os grupos (26,7% e 24,1%, $p = 0,48$), mas houve uma tendência de aumento da mortalidade em 90 dias (41% e 33,9%, $p = 0,09$). Não houve diferença nas médias do índice SOFA (8 e 7,5, $p = 0,16$). Houve aumento na incidência de insuficiência renal aguda (34,9% contra 22,8%; OR: 1,81; IC95%: 1,22-2,71; $p = 0,002$)³⁸ e mais dias em terapia substitutiva renal (18,3% contra 9,2%). Após análise multivariada de subgrupos, foram detectados: a) aumento da mortalidade em 90 dias no subgrupo que recebeu alta dose de HES comparado com o grupo de baixa dose (57,6% contra 30,9%; OR: 3,08; IC95%: 1,78-5,37; $p = 0,001$) (A)³⁸ e b) aumento da falência renal em 90 dias e necessidade de terapia renal substitutiva, no grupo de baixa dose de HES comparado com o grupo Ringer (30,9% contra 21,7%, $p = 0,04$ e 25,9% contra 17,3%, $p = 0,03$). Os pacientes do grupo HES receberam menos volume ($p < 0,04$) e obtiveram mais rapidamente uma PVC acima de 8 ($p < 0,008$).

Recomendações: Há evidências de que a infusão de soluções de amido de diversos pesos moleculares está associada, de maneira dose dependente, com a maior incidência de lesão renal quando comparada ao Ringer lactato. Dados os aspectos positivos da administração de soluções de amido, entre eles estão o menor volume necessário para manter o volume intravascular e a maior rapidez da ressuscitação volêmica.

Recomenda-se monitoração da função renal quando do uso desses agentes em pacientes sépticos(A).

Em pacientes sépticos, a infusão de solução salina hipertônica é superior à salina isotônica nos indicadores de morbimortalidade?

Um estudo³⁹ prospectivo, controlado, aleatorizado e duplamente encoberto com 24 adultos em terapia intensiva comparou a infusão de soluções salinas hipertônica e isotônica. Os pacientes foram monitorados com PiCCO (*Pulse Contour Cardiac Output Monitoring*) e tonometria gástrica. O grupo tratamento recebeu solução HES 200 6% 250 mL em solução de cloreto de sódio 7,2% e o grupo controle, HES 200 6% 500 mL em cloreto de sódio 0,9%. O desfecho principal foi a tonometria gástrica e os desfechos secundários foram: pressão arterial mínima (PAM), infusão de noradrenalina, pressão venosa central (PVC), índice cardíaco (IC), FC, variação do volume sistólico (VVS), índice de volume sanguíneo (VBI) intratorácico (ITVBI) e diurese. Dentre os parâmetros hemodinâmicos, não houve diferença estatisticamente significativa para ITVBI, VVS, PVC, IC. A taxa de infusão de noradrenalina foi menor no grupo tratamento ($p < 0,008$), assim como a infusão de volume (hipertônica: 2,8; DP: 1,5 L/24h; isotônica: 4,1; DP: 1,6 L/24h, $p = 0,46$); a diurese foi maior no grupo tratamento ($p = 0,19$). Dentre os efeitos cardíacos, a contratilidade foi maior no grupo tratamento, com aumento no VBI ($p = 0,0012$). A tonometria gástrica demonstrou

hipoperfusão em ambos os grupos ($p = 0,17$), sem diferenças significativas após a infusão de volume entre os grupos ($p = 0,31$), assim como não houve diferença de CO_2 entre os pacientes fluido-responsivos e os não fluido-responsivos ($p = 0,64$). Na avaliação da microcirculação sublingual, não houve diferenças entre os grupos tratamento e controle e nesses, comparados com os parâmetros iniciais, apenas os fluidos responsivos de cada grupo demonstraram diferenças (inicial: 2,32; IQR: 1,63-2,79; pós-tratamento: 2,90; IQR: 2,43-2,98; $p = 0,04$). Dentre os parâmetros metabólicos, os níveis de lactato eram maiores no grupo tratamento antes ($p = 0,09$) e depois da infusão ($p = 0,04$). Os níveis de sódio e cloreto tornaram-se maiores no grupo tratamento, 30 minutos após a infusão, sem afetar os níveis de pH.

Recomendação: Há evidências de que a infusão de HES 200/6% em cloreto de sódio 7,2% associa-se, no metabolismo e na microcirculação linguais, com o aumento da contratilidade miocárdica e com outras variáveis hemodinâmicas, independentemente do efeito positivo na expansão plasmática, sem, no entanto, demonstrar superioridade em relação à solução isotônica.

Em pacientes sépticos, a implementação da *early goal-directed therapy* é superior a outras abordagens?

Uma revisão sistemática qualitativa(D)⁴⁰ avalia as evidências do impacto da implementação da *early goal-directed therapy* (EGDT). Essa revisão contabilizou 5.998 pacientes em sepse grave ou choque séptico (3.042 antes e 2.956 após a instituição da EGDT). A população estudada não apresentou diferenças quanto aos parâmetros sexo, idade, Apache II e mortalidade. A redução do risco relativo (RRR) e a redução do risco absoluto (RRA) foram, em média, respectivamente, $0,46 \pm 26\%$ e $20,3 \pm 12,7\%$, dados superiores aos do artigo original de 2001, que encontrou, respectivamente, 34% e 16%. Essa revisão também identificou diminuição nos gastos hospitalares e nos dias de internação (até 23,4%; quatro dias ou 32,4%; $p = 0,03$ em um estudo).

Em outra revisão do mesmo autor(D),⁴¹ foi avaliado o impacto da implementação da EGDT 10 anos após a publicação do estudo clássico⁴² do autor, em 2001. A população revista compreende 19.411 pacientes com sepse grave ou choque séptico (9.527 antes e 9.884 após a instituição da EGDT). O Apache II foi comparável entre os grupos, no entanto maior do que o do estudo clássico. As conclusões foram também superiores às do artigo de 2001, com uma RRR 0,37 e uma RRA 18,3% e uma redução de custos hospitalares de 20%, principalmente por causa do menor tempo de internação na UTI (cinco dias por paciente).

Recomendação: Há evidências de que, em pacientes sépticos, a abordagem *early goal-directed therapy* está relacionada com a menor mortalidade, o menor tempo de internação e a redução de custos hospitalares quando comparada com outras abordagens de ressuscitação volêmica. Entretanto, essas evidências foram derivadas de revisões não sistemáticas e não meta-analíticas, sem indicação do grau de heterogeneidade entre os estudos, embora com análise cumulativa, que incluiu redução do risco absoluto e relativo a partir de resultados de ensaios clínicos prospectivos e aleatorizados.

Recomenda-se que a EGDT pode ser usada como estratégia para a ressuscitação volêmica precoce de pacientes em sepse grave ou choque séptico(D).

Em pacientes sépticos, a monitoração do débito cardíaco pela análise não calibrada da onda de pulso é precisa?

Um estudo(B)⁴³ que incluiu 24 pacientes sépticos comparou medidas do débito cardíaco por sistemas de análise da onda de pulso (FloTrac/Vigileo, 1,07) e por termodiluição transpulmonar (PiCCO plus), antes e depois do aumento da PAM com infusão de noradrenalina. Houve correlação significativa entre as medidas.

Outro estudo(B)⁴⁴ comparou a mais nova versão (3.02) do sistema FloTrac/Vigileo com o sistema de termodiluição antes e depois de expansão volêmica e do aumento ou da diminuição da dose de noradrenalina em 60 pacientes (48 sépticos). Os coeficientes de determinação r^2 : 0,26; 0,0025; 0,16; a medida de viés 0,11; 0,36; 0,17 e os limites de concordância -1,2 a 0,98; -1,25 a 1,98; -1,26 a 0,92 obtidos para as três intervenções do estudo, respectivamente, indicam que o sistema FloTrac de terceira geração não foi confiável em detectar mudanças no DC induzidas pela noradrenalina, nem pela expansão volêmica, e que o viés foi tanto maior quanto maior a resistência vascular sistêmica.

Outro estudo(1B)⁴⁵ comparou, em 80 pacientes sépticos, estimativas de índice cardíaco por análise da onda de pulso não calibrada (FloTrac) ou análise do contorno de pulso calibrado pela termodiluição (PiCCO), submetidos a intervenção: expansão volêmica ou introdução/aumento da dose de noradrenalina. Os resultados foram respectivamente: a) viés para o IC: $-0,23 \pm 0,95 \text{ L.min.}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$, $-0,01 \pm 1,75 \text{ L.min.}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$; b) percentagem de variação: $r = 0,33$ ($p < 0,05$); $-0,03$ ($p = 0,65$); c) habilidade em detectar aumento do IC $>15\%$ pela termodiluição: sensibilidade: 56% e especificidade: 71%; sensibilidade: 23% e especificidade: 96%. Esses resultados repetem as conclusões do estudo anterior.⁴⁴

Outro estudo prospectivo, observacional, multicêntrico(1B)⁴⁶ com 58 pacientes sépticos comparou o método da termodiluição (TD) em artéria pulmonar com a segunda (G2) e a terceira geração (G3) do algoritmo do FloTrac. Os resultados encontrados, na comparação do IC pelos métodos G2 com TD e G3 com TD, foram: a) viés médio com IC95%: -10 (-15 a -5)% [$-0,8$ ($-1,1$ a $-0,4$) L.min.^{-1}], 0 (-4 a 4)% [0 ($-0,3$ a $0,3$) L.min.^{-1}]; b) erro percentual: 29% (20-37), 30% (24-37). A diferença entre as medidas do IC pelo TD e G2 foram fortemente correlacionadas com a resistência vascular sistêmica total ($r^2 = 0,37$, $p < 0,0001$) e pouco correlacionadas com G3 ($r^2 = 0,05$). Em conclusão, a terceira geração do FloTrac é mais precisa e menos influenciável pela resistência vascular sistêmica (RVS) total do que a segunda geração.

Recomendações: As medidas obtidas pelo sistema Vigileo/ FloTrac apresentam baixa correlação, alto percentual de discordância, vieses significativos e amplos limites de concordância quando comparadas com as medidas invasivas de débito cardíaco.

Recomenda-se que em pacientes sépticos a monitoração do débito cardíaco por análise da onda de pulso não calibrada não seja usada(A).

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Referências

- OCEBM Table of Evidence Working Group; Jeremy Howick IC, Paul Glasziou, Trish Greenhalgh, Carl Heneghan, Alessandro Liberati, Ivan Moschetti, Bob Phillips, Hazel Thornton, Olive Goddard, and Mary Hodgkinson: The Oxford 2001 Levels of Evidence, 2001.
- Zanon F, Caovilla JJ, Michel RS et al. - Sepse na unidade de terapia intensiva: etiologias, fatores prognósticos e mortalidade Sepsis in the intensive care unit: etiologies, prognostic factors and mortality. 2008;128-134.
- Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL - The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. Chest. 1962;101:1481-1483.
- Friedman G, Silva E, Vincent JL - Has the mortality of septic shock changed with time. Crit Care Med. 1998;26:2078-2086.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S et al. - The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med. 2003;348:1546-1554.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J et al. - Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med. 2001;29:1303-1310.
- Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC et al. - Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. Am J Respir Crit Care Med. 2003;168:165-172.
- Ministério da Saúde/Sistema de Informações Hospitalares do SUS (SIH/SUS) - Morbidade hospitalar do SUS (por local de internação). Brasil, 2012.
- Silva E, Pedro MA, Sogayar AC et al. - Brazilian sepsis epidemiological study (Bases study). Crit Care. 2004;8:R251-260.
- Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R et al. - Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. Rev Bras Terap Intens. 2006;18: 9-17.
- Hofer JE, Nunnally ME - Taking the septic patient to the operating room. Anesthesiol Clin. 2010;28:13-24.
- Eissa D, Carton EG, Buggy DJ - Anaesthetic management of patients with severe sepsis. Br J Anaesth. 2010;105:734-743.
- Roberts JA, Lipman J - Pharmacokinetic issues for antibiotics in the critically ill patient. Crit Care Med. 2009;37:840-51; quiz 859.
- Dmello D, Taylor S, O'Brien J et al. - Outcomes of etomidate in severe sepsis and septic shock. Chest. 2010;138:1327-1332.
- Albert SG, Ariyan S, Rather A - The effect of etomidate on adrenal function in critical illness: a systematic review. Intensive Care Med. 2011;37:901-910.
- Chan CM, Mitchell AL, Shorr AF - Etomidate is associated with mortality and adrenal insufficiency in sepsis: a meta-analysis. Crit Care Med. 2012.
- Tekwani KL, Watts HF, Sweis RT et al. - A comparison of the effects of etomidate and midazolam on hospital length of stay in patients with suspected sepsis: a prospective, randomized study. Ann Emerg Med. 2010;56:481-489.
- Jabre P, Combes X, Lapostolle F et al. - Etomidate versus ketamine for rapid sequence intubation in acutely ill patients: a multicentre randomised controlled trial. Lancet. 2009;374:293-300.
- De Backer D, Aldecoa C, Njimi H et al. - Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. Crit Care Med. 2012;40:725-730.

20. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A et al. - Norepinephrine or dopamine for septic shock: systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med.* 2012;27:172-178.
21. Annane D, Vignon P, Renault A et al. - Norepinephrine plus dobutamine versus epinephrine alone for management of septic shock: a randomised trial. *Lancet.* 2007;370:676-684.
22. Morelli A, Ertmer C, Rehberg S et al. - Phenylephrine versus norepinephrine for initial hemodynamic support of patients with septic shock: a randomized, controlled trial. *Crit Care.* 2008;12:R143.
23. Kwok ES, Howes D - Use of methylene blue in sepsis: a systematic review. *J Intensive Care Med.* 2006;21:359-363.
24. Bedirli N, Demirtas CY, Akkaya T et al. - Volatile anesthetic preconditioning attenuated sepsis induced lung inflammation. *J Surg Res.* 2012.
25. Mu J, Xie K, Hou L et al. - Subanesthetic dose of isoflurane protects against zymosan-induced generalized inflammation and its associated acute lung injury in mice. *Shock.* 2010;34:183-189.
26. Li QF, Zhu YS, Jiang H et al. - Isoflurane preconditioning ameliorates endotoxin-induced acute lung injury and mortality in rats. *Anesth Analg.* 2009;109:1591-1597.
27. Lee HT, Emala CW, Joo JD et al. - Isoflurane improves survival and protects against renal and hepatic injury in murine septic peritonitis. *Shock.* 2007;27:373-379.
28. Soehnlein O, Eriksson S, Hjelmqvist H et al. - Anesthesia aggravates lung damage and precipitates hypotension in endotoxemic sheep. *Shock.* 2010;34:412-419.
29. Van der Linden P, Gilbert E, Engelman E et al. - Comparison of halothane, isoflurane, alfentanil, and ketamine in experimental septic shock. *Anesth Analg.* 1990;70:608-617.
30. Zhang H, Xue ZG, Jiang H - The effect of posttreatment with isoflurane versus propofol on pulmonary alveolar capillary barrier in endotoxemic rats. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi.* 2005;85:1708-1713.
31. Gill R, Martin C, McKinnon T et al. - Sepsis reduces isoflurane MAC in a normotensive animal model of sepsis. *Can J Anaesth.* 1995;42:631-635.
32. Allaouchiche B, Duflo F, Tournadre JP et al. - Influence of sepsis on sevoflurane minimum alveolar concentration in a porcine model. *Br J Anaesth.* 2001;86:832-836.
33. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J et al. - The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med.* 2011;39:386-391.
34. Krueer RM, Ensor CR - Colloids in the intensive care unit. *Am J Health Syst Pharm.* 2012;69:1635-1642.
35. Perel P, Roberts I - Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev.* 2012;6:CD000567.
36. Perner A, Haase N, Guttormsen AB et al. - Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367:124-134.
37. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F et al. - Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358:125-139.
38. Wiedermann CJ - Systematic review of randomized clinical trials on the use of hydroxyethyl starch for fluid management in sepsis. *BMC Emerg Med.* 2008;8:1.
39. Van Haren FM, Sleigh J, Boerma EC et al. - Hypertonic fluid administration in patients with septic shock: a prospective randomized controlled pilot study. *Shock.* 2012;37:268-275.
40. Rivers EP, Coba V, Whitmill M - Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. *Curr Opin Anaesthesiol.* 2008;21:128-140.
41. Rivers EP, Katranji M, Jaehne KA et al. - Early interventions in severe sepsis and septic shock: a review of the evidence one decade later. *Minerva Anesthesiol.* 2012;78:712-724.
42. Rivers E, Nguyen B, Havstad S et al. - Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345:1368-1377.
43. Sakka SG, Kozieras J, Thuemer O et al. - Measurement of cardiac output: a comparison between transpulmonary thermodilution and uncalibrated pulse contour analysis. *Br J Anaesth.* 2007;99:337-342.
44. Monnet X, Anguel N, Jozwiak M et al. - Third-generation FloTrac/Vigileo does not reliably track changes in cardiac output induced by norepinephrine in critically ill patients. *Br J Anaesth.* 2012;108:615-622.
45. Monnet X, Anguel N, Naudin B et al. - Arterial pressure-based cardiac output in septic patients: different accuracy of pulse contour and uncalibrated pressure waveform devices. *Crit Care.* 2010;14:R109.
46. De Backer D, Marx G, Tan A et al. - Arterial pressure-based cardiac output monitoring: a multicenter validation of the third-generation software in septic patients. *Intensive Care Med.* 2011;37:233-240.