



VIA VERDE DA SÉPSIS – VANTAGENS E LIMITES

MAFALDA SANTOS^[1], BRUNO OLIVEIRA^[2] E JOÃO GONÇALVES-PEREIRA^[2]

^[1] Serviço de Urgência, Hospital Beatriz Ângelo, Loures, Portugal;

^[2] Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital Vila Franca de Xira, Vila Franca de Xira, Portugal

RESUMO

A sépsis grave e choque séptico são dos diagnósticos mais frequentes de admissão hospitalar urgente e estão associados a morbilidade e mortalidade significativa. Algumas intervenções médicas estão associadas a melhoria do prognóstico entre as quais se destacam a fluidoterapia e a antibioterapia precoce. A Via Verde da Sépsis foi instituída com o propósito de melhorar a identificação dos doentes sépticos e otimizar o processo terapêutico. Para o seu óptimo funcionamento é necessário conhecer as suas vantagens mas também limitações (em particular associadas à ausência dum marcador específico de diagnóstico e às limitações de recursos humanos) bem como continuamente aperfeiçoar a abordagem do doente de acordo com a evidência entretanto publicada.

ABSTRACT

Severe sepsis and septic shock, are not only among the most common diagnoses of urgent hospital admissions but are also associated with high morbidity and mortality. Some medical interventions have been shown to be associated with prognostic improvement, especially early fluid and antibiotic therapy. The sepsis “Via Verde” was introduced to help to improve the early identification of septic patients and the process of care. To achieve maximum benefit, one has to know the advantages but also the limits of such strategy (especially related to the absence of a specific diagnostic marker and to the limitations of human resources) as well as continuously update patient treatment, accordingly with new published data.

KEYWORDS

Via Verde, Sépsis, Early Goal-Directed therapy, Choque séptico, Fluidoterapia

INTRODUÇÃO

As primeiras descrições de agentes bacterianos datam do século XVII. No entanto, só cerca de 200 anos mais tarde começou a ser estabelecida a ligação entre bactéria e infecção. Datam dessa altura os trabalhos de Koch, Pasteur, Semmelweis e Lister. Finalmente, em 1914, Schottmueller reportou que a libertação de germes patogénicos na circulação sanguínea era responsável por sinais e sintomas, actualizando assim o significado de sepsis ^[1]. Já no final do século XX foi realizada uma conferência de consenso entre o American College of Chest Physicians e a Society of Critical Care Medicine para sistematização dos conceitos relacionados com a infecção sistémica. Nesta conferência foi claramente expressa a importância da resposta do hospedeiro à infecção na expressão do quadro clínico. Sépsis/Septicémia (do grego Σήψις, *septikós*, que causa putrefação + *haíma*, sangue) seria assim as manifestações sistémicas que constituem a resposta do organismo a uma infecção ^[2].

Ao longo do tempo foram sendo estabelecidas diversas estratégias para melhorar o prognóstico dos doentes sépticos. Mas foi a descoberta da terapêutica antibiótica que o mudou de forma dramática, com redução substancial da mortalidade e morbilidade. Paralelamente, a compreensão progressiva dos mecanismos da sépsis relacionados com a resposta do hospedeiro, tem levado à introdução de diferentes intervenções destinadas a influenciar favoravelmente essa resposta.

A eficácia das intervenções com maior impacto na melhoria do prognóstico dos doentes sépticos, em particular a terapêutica antibiótica adequada ^[3,4] e a fluidoterapia ^[5], está directamente relacionada com a precocidade da sua instituição ^[6]. Assim, à semelhança do politrauma, do enfarte agudo do miocárdio ou do acidente vascular cerebral, a rapidez de início e a terapêutica adequada nas primeiras horas após início dos sintomas influenciam o prognóstico.

Apesar de todas essas estratégias, a sepsis grave e o choque séptico continuam a ser dos maiores problemas

de saúde pública, afectando milhões de pessoas em todo o mundo. A sua incidência é elevada, continua a aumentar, e está associada a uma mortalidade de cerca de 25%.

VIA VERDE DA SEPSIS

Desta forma surgiu a necessidade de criar sistemas para a identificação precoce do doente séptico e para sistematizar o seu tratamento imediato, ou seja para influenciar o próprio processo de tratamento, baseados na adopção de uma medicina progressivamente mais fundamentada na melhor evidência científica disponível.

A Surviving Sepsis Campaign é uma iniciativa que procura colectar a informação disponível sobre o tratamento da infecção grave e da sépsis, sistematizar a abordagem desta patologia, com o objectivo de diminuir a morbi-mortalidade. A introdução sistemática das estratégias preconizadas tem permitido reduzir a mortalidade de forma significativa [7, 8], ainda que a adesão às orientações seja relativamente baixa [7, 9], o que demonstra a potencialidade para melhoria do processo terapêutico e do prognóstico destes doentes.

De facto num estudo foi demonstrado que cada hora de atraso no início de terapêutica antibiótica adequada aumenta em 7,6% a mortalidade [9]. No mesmo estudo foi identificado um hiato de tempo prolongado entre a abordagem médica do doente e o início do tratamento antibiótico. Ainda que se tratassem de doentes graves, em choque, apenas cerca de 50% tinha iniciado a antibioterapia após 6h.

O documento Surviving Sepsis Campaign [10] recomenda o rastreio de rotina da sepsis grave nos doentes admitidos, de forma a iniciar de forma precoce a terapêutica (grau de evidência 1C), através de mecanismos preferenciais, as vias verdes (VV). A VV Sepsis consiste assim na implementação de um protocolo de abordagem diagnóstica e terapêutica na sepsis, que visa a diminuição de morbimortalidade e a redução simultânea de custos para as instituições [11].

É nesta sequência que em 2009 a Administração Regional de Saúde do Norte (ARSN) apresenta a proposta de criação de uma Via Verde da Sepsis para Portugal, a qual viria a ser aceite e posteriormente alargada a todo o país pela Circular Normativa da Direcção Geral de Saúde nº 01/DQS/DQCO "Criação e implementação das VV de Sepsis" [12], a qual tinha como objectivo a cobertura nacional até ao final de 2011.

Em Portugal, cerca de 22% dos internamentos em cuidados intensivos são devidos a episódios de sépsis adquirida na comunidade [13], sendo a mortalidade hospitalar desta população de 38%, três vezes superior à mortalidade dos casos internados por AVC em 2007 [13].

De acordo com o Departamento da Qualidade na Saúde da Direcção Geral de Saúde, os 3 hospitais portugueses com dados reportados em 2010 referentes à VVS referiram uma mortalidade associada ao choque séptico muito baixa, de apenas 21,9%. Embora estes valores sejam dificilmente credíveis, mais nos parecendo traduzir um viés de selecção, demonstram que é possível melhorar a actuação nesta área através de medidas de processo.

VIA VERDE SÉPSIS NUMA URGÊNCIA CENTRAL

Entre 2013 e 2014 foi activada a VV Sépsis numa urgência central em Lisboa 387 vezes. A média de idade foi 68 anos (19-100), sendo 50,1% do sexo masculino.

Os principais elementos discriminadores de activação foram:

- dispneia 117 (30.2%);
- dor abdominal ou pleurítica 86 (22.2%);
- pulso anormal 54 (14.0%);
- alteração da temperatura 51 (13.2%);
- alteração do estado de consciência 33 (8.2%);
- instalação súbita do quadro 13
- outros (retenção urinária, disúria, vômitos ou desidratação) em 33.

O tempo médio de activação da VV Sepsis desde a admissão hospitalar foi de 3,12 min e até ao primeiro registo médico de 16,2 min. No entanto apenas 7,2% receberam antibióticos na primeira hora.

Em 86,1% foi doseado o lactato sérico, sendo o valor médio de 2,0mmol/dL. Apenas 5,2% dos doentes morreram ainda no serviço de urgência. Cerca de 62% dos doentes foram internados no hospital sendo os restantes encaminhados para ambulatório.

O foco respiratório foi o principal foco de infecção identificado (53,5%), o que está em concordância com a prevalência de dispneia. Os restantes doentes apresentaram suspeita de infecção:

- urinária 58 (15.0%);
- intraabdominal 23 (5.9%);
- pele e tecidos moles 11 (2.8%);
- sistema nervoso central 5 (1.3%);
- malária 3 (0.8%).

Em 78 doentes (20,2%) não foi identificado qualquer foco de infecção no serviço de urgência.

Estes resultados traduzem algumas das dificuldades e limitações da própria criação duma estrutura de VV Sépsis, em particular a dificuldade no diagnóstico (pois não existe um discriminador específico para a sépsis), o enviesamento de selecção de doentes com melhor prognóstico, a dificuldade de alocar recursos (em detrimento de doentes com outro tipo de patologia).

Também a inércia e resistência dos profissionais de Saúde [14], e a escassez de espaço físico podem dificultar a instituição de abordagens sistematizadas dos doentes com sépsis.

LIMITES À UTILIZAÇÃO DA VIA VERDE DE SÉPSIS DIAGNÓSTICO

As estratégias de alteração do processo terapêutico e instituição de protocolos baseiam-se no pressuposto da homogeneidade da população estudada e na validação

externa dos resultados dos estudos que a fundamentam. Nestas condições, as intervenções estudadas, quando aplicadas a uma população similar, permitiriam reproduzir o benefício anteriormente verificado.

Numa patologia como a sépsis grave e o choque séptico, associada a taxa de mortalidade elevada, estes benefícios seriam ainda mais evidentes, diminuição da mortalidade, da morbidade (traduzida em progressão de insuficiência orgânica) e da demora média hospitalar.

A primeira limitação é a própria dificuldade no diagnóstico. Ao contrário do que acontece no enfarte agudo do miocárdio, em que as alterações electrocardiográficas e um marcador laboratorial (troponina) permitem o diagnóstico e orientação terapêutica, ou do que acontece no acidente vascular cerebral, em que o diagnóstico clínico é na generalidade dos casos evidente, as alterações relacionadas com a sépsis são inespecíficas e, muitas vezes, de instalação insidiosa [15]. De facto, os sinais clínicos e analíticos habitualmente utilizados (febre, leucocitose) são pouco sensíveis e específicos, em particular nos quadros mais precoces (quando as intervenções descritas seriam mais eficazes). Tem sido proposta a utilização de biomarcadores para ajuda ao diagnóstico, em particular a proteína C reactiva (PCR) e a procalcitonina (PCT), os quais podem facilitar a identificação precoce dos doentes infectados e, pelo seu valor preditivo negativo, identificar sub-grupos nos quais a terapêutica antibiótica poderia ser protelada [16]. Por último, a utilização de scores de probabilidade de infecção [17], que utilizam elementos da observação clínica e laboratoriais, embora nos pareçam potencialmente interessantes, só estão validados em ambiente de cuidados intensivos.

TERAPÊUTICA ANTIBIÓTICA

Embora a terapêutica antibiótica precoce seja um elemento crucial da estratégia da VV Sepsis, a sua utilização excessiva pode ter efeitos indesejáveis.

Particularmente relevante pode ser o impacto do aumento do consumo de antimicrobianos em doentes com um diagnóstico errado de infecção, particularmente quando idosos e com mais comorbilidades.

Embora esta população apresente tipicamente manifestações infecciosas mais inespecíficas, são igualmente o grupo que apresenta o maior risco associado à terapêutica antibiótica inadequada (ou ausente), pelo que são habitualmente medicados com estes fármacos, mesmo quando a sua indicação é duvidosa. Este aumento do consumo de antimicrobianos acompanha-se inevitavelmente do aumento da resistência aos mesmos [18].

Também a exposição do indivíduo a antibióticos pode associar-se a outros efeitos adversos, nomeadamente interferência com o metabolismo mitocondrial [19], alteração da flora simbiótica, o microbioma e, logo, da sua função imunitária. Na realidade toda a superfície do organismo (incluindo o intestino) está preenchida por microrganismos comensais em equilíbrio com o hospedeiro, os quais são influenciados e contribuem para a imunidade do organismo. A presença desta flora polimicrobiana impede a proliferação de clones virulentos, limita a formação de biofilmes e contribui para a defesa contra as infecções [20]. A terapêutica antibiótica

altera a composição deste microsistema, facilitando o aparecimento de doenças inflamatórias e também de novas infecções, particularmente causadas por flora resistente [21].

FLUIDOTERAPIA

Associada à sépsis grave e ao choque séptico, verifica-se aumento da permeabilidade capilar e da capacitância venosa que contribuem para a diminuição do volume efectivo circulante. A ressuscitação volumétrica é assim crítica para o equilíbrio hemodinâmico do hospedeiro com infecção grave [22].

No entanto a própria fluidoterapia pode ser excessiva e contribuir paradoxalmente para o aumento da mortalidade [23]. Como se irá referir mais à frente, a própria reavaliação da estratégia de ressuscitação mais preconizada, a Early Goal-Directed Therapy, revelou que a mesma não traz vantagens adicionais sobre o tratamento convencional (actual) dos doentes sépticos [24, 25].

Também a interpretação de quadros clínicos inespecíficos como sépticos pode atrasar a orientação diagnóstica de várias outras doenças e levar à instituição de terapêuticas não só não benéficas como inclusivamente prejudiciais.

Para melhorar a eficiência da VV Sepsis é assim crítico reforçar a eficácia do diagnóstico da sépsis, criar estratégias que permitam estratificar as medidas terapêuticas pela gravidade do quadro clínico e pelo risco do indivíduo. É igualmente importante criar sistemas de reavaliação que permitam limitar os efeitos das medidas iniciadas, particularmente nos doentes não sépticos.

Finalmente é importante criar sistemas flexíveis que permitam incorporar rapidamente a evidência entretanto publicada relativa à melhor abordagem destes doentes.

NOVIDADES NA TERAPÊUTICA DA SÉPSIS

A abordagem inicial do doente com sépsis, sépsis grave ou choque séptico é periodicamente revista pela comunidade científica e publicada nas indicações da *Surviving Sepsis Campaign*. A última publicação foi estruturada e discutida em 2012 e publicada no início do ano seguinte [10], pelo que a investigação entretanto realizada permitiu a aquisição de novos dados, os quais nos parecem relevantes para o tratamento inicial do doente séptico.

Dentro destes destacamos pela sua importância a estabilização hemodinâmica e fluidoterapia inicial, bem como o suporte transfusional.

ESTABILIZAÇÃO HEMODINÂMICA

Num estudo marcante publicado em 2001, Rivers e col. [26] demonstraram a diminuição significativa da mortalidade nos doentes com sépsis grave ou choque séptico, admitidos no Serviço de Urgência, que foram submetidos a um protocolo de ressuscitação hemodinâmica baseado na determinação da saturação venosa central para gerir a administração de fluidos, de vasopressores e de concentrado de eritrócitos. Vários elementos dessa estratégia foram postos em causa ao longo do tempo, nomeadamente a liberalidade do suporte transfusional [27] e a necessidade de determinação da pressão venosa central, a qual poderia ser substituída pela monitorização da concentração sérica

de lactato [28]. Tornou-se portanto imprescindível rever o benefício deste conceito para o que foram desenhados 3 estudos multicêntricos, dois deles publicados em 2014: o estudo ProCESS (Protocol-based Care for Early Septic Shock) [24] e o estudo ARISE (Australasian Resuscitation in Sepsis Evaluation) [25].

No seu conjunto, estes estudos randomizaram cerca de 3000 doentes para receberem diferentes estratégias de ressuscitação hemodinâmica inicial: a estratégia original de Early Goal-Directed Therapy [26] versus terapêutica convencional, não estandardizada (no estudo ProCESS foi ainda incluído um terceiro grupo de tratamento protocolado mas menos intensivo). Em qualquer destes estudos não se verificaram diferenças de mortalidade a 60 a 90 dias ou a um ano (objectivo primário) ou de falências orgânicas de novo (objectivo secundário). Salienta-se no entanto que em qualquer destes estudos a mortalidade foi muito menor do que o esperado (entre 15 e 20%) e que a adesão à antibio-terapia precoce foi muito alta (cerca de 90%), traduzindo melhorias progressivas no processo de tratamento com impacto no prognóstico [8].

A Surviving Sepsis Campaign emitiu um comunicado em que sugere que o conjunto de indicações para a ressuscitação inicial (*bundle*) irá brevemente sofrer alterações à luz destes estudos (*Surviving Sepsis Campaign Statement Regarding Hemodynamic and Oximetric Monitoring in Response to the ProCESS and ARISE Trials*).

SUPORTE TRANSFUSIONAL

A utilização de suporte transfusional, para manutenção de hematócrito acima de 30%, nos doentes com sépsis grave ou choque séptico, foi um tema controverso desde a sua aplicação inicial [26]. No estudo TRISS (Transfusion-requirements in Septic Shock) [29], recentemente publicado, foram randomizados cerca de 1000 doentes para receberem transfusões de acordo com limiares de hemoglobina de 7 g/dL ou 9 g/dL.

Neste estudo não houve qualquer benefício associado à utilização de suporte transfusional para manter a hemoglobina superior a 9 g/dL, embora também não se tenha verificado maior necessidade de suporte de órgão (ventilação, suporte vasopressor, técnicas de substituição renal).

FLUIDOS DE RESSUSCITAÇÃO

Outro aspecto controverso na abordagem inicial do doente crítico é o tipo de fluidos a utilizar: cristalóides, colóides ou albumina humana.

O uso de colóides sintéticos tem sido progressivamente posto em causa após diversas publicações. Quer o estudo CHEST (Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care) [30], envolvendo 7000 doentes críticos, quer o estudo 6S (Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis) [31], que recrutou 804 doentes, demonstraram maior incidência de lesão renal nos doentes que receberam colóides, sendo que neste segundo estudo houve mesmo aumento da mortalidade aos 90 dias com essa estratégia de ressuscitação.

Uma meta-análise recente avaliou 38 estudos publicados que compararam cristalóides e colóides para ressuscitação

na doença crítica [32], incluindo cerca de 38000 doentes. O uso de colóides associou-se a maior mortalidade e disfunção de órgão.

O uso de albumina enquanto fluido de ressuscitação foi igualmente avaliado. O estudo SAFE, publicado em 2004 [33], mostrou que a albumina, enquanto fluido de ressuscitação, se associou a mortalidade similar aos cristalóides. Esses resultados foram contestados num estudo piloto unicêntrico [34], no qual foi sugerido um benefício clínico de manter a albuminemia superior a 31 g/dL em doentes sépticos.

Consequentemente, em 2014 foi publicado o estudo ALBIOS [35], incluindo cerca de 900 doentes, que comparou a albumina a 20% (para manter albuminemia superior a 30 g/dL) com cloreto de sódio a 0,9%. Embora tivesse havido menos disfunção de órgão de novo no grupo que recebeu albumina, não houve diferença na mortalidade quer aos 28 quer aos 90 dias.

MENSAGENS FINAIS

Para tirar o máximo benefício da VV Sepsis existe ainda um longo caminho a percorrer, o qual passa por melhorar o processo de diagnóstico e de referenciação de doentes, criar medidas de monitorização da eficiência e da segurança do processo. É também necessário criar sistemas que facilitem a abordagem do doente, reduzindo a carga de trabalho associada (registos e pedidos automáticos, por exemplo) de forma a facilitar a sua implementação sem roubar recursos a doentes com outras patologias.

Pensamos também que é importante conhecer melhor dados de cada hospital, através dum registo nacional que permita perceber os benefícios e limitações de cada estratégia, pensando sempre em melhorar a abordagem de cada doente.

BIBLIOGRAFIA

- [1] Vincent JL, Abraham E. The last 100 years of sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2006;173:256-63.
- [2] Bone RC, Balk RA, Cerra FB, 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;101:1644-55.
- [3] Kumar A, Roberts D, Wood KE, 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;34:1589-96.
- [4] Iregui M, Ward S, Sherman G, Fraser VJ, Kollef MH. Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia. *Chest* 2002;122:262-8.
- [5] Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med* 2004;32(11 Suppl):S451-4.
- [6] Nguyen HB, Rivers EP, Abrahamian FM, et al. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. *Ann Emerg Med* 2006;48:28-54.
- [7] Ferrer R, Artigas A, Levy MM, et al. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 2008;299:2294-303.

- [8] 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;311:1308-16.
- [9] Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care* 2010;14(3):R83.
- [10] Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013;41:580-637.
- [11] 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;35:1257-62.
- [12] Direção Geral de Saúde. Criação e Implementação da Via Verde de Sepsis (VVS). Circular Normativa [serial on the Internet]. 2010. Available at <http://www.min-saude.pt/NR/rdonlyres/051D4394-95FA-419F-98DB-7AEED26D1E3E/0/i012305.pdf>.
- [13] Povoá PR, Carneiro AH, Ribeiro OS, Pereira AC. Influence of vasopressor agent in septic shock mortality. Results from the Portuguese Community-Acquired Sepsis Study (SACiUCI study). *Crit Care Med* 2009;37:410-6.
- [14] Shiramizo SC, Marra AR, Durao MS, Paes AT, Edmond MB, Pavao dos Santos OF. Decreasing mortality in severe sepsis and septic shock patients by implementing a sepsis bundle in a hospital setting. *PLoS One* 2011;6:e26790.
- [15] Claessens YE, Dhainaut JF. Diagnosis and treatment of severe sepsis. *Crit Care* 2007;11 Suppl 5:S2.
- [16] Povoá P. Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Curr Op Infect Dis* 2008;21:157-62.
- [17] Peres Bota D, Melot C, Lopes Ferreira F, Vincent JL. Infection Probability Score (IPS): A method to help assess the probability of infection in critically ill patients. *Crit Care Med* 2003;31:2579-84.
- [18] Opal SM, Calandra T. Antibiotic usage and resistance: gaining or losing ground on infections in critically ill patients? *JAMA* 2009;302:2367-8.
- [19] Singer M, Glynn P. Treating critical illness: the importance of first doing no harm. *PLoS Med* 2005;2:e167.
- [20] Moens E, Veldhoen M. Epithelial barrier biology: good fences make good neighbours. *Immunology* 2012;135:1-8.
- [21] Stewardson AJ, Huttner B, Harbarth S. At least it won't hurt: the personal risks of antibiotic exposure. *Curr Opin Pharmacol* 2011;11:446-52.
- [22] Zanotti Cavazzoni SL, Dellinger RP. Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. *Crit Care* 2006;10 Suppl 3:S2.
- [23] Maitland K, Kiguli S, Opoka RO, et al. Mortality after fluid bolus in African children with severe infection. *N Engl J Med* 2011;364:2483-95.
- [24] Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1683-93.
- [25] Peake SL, Delaney A, Bailey M, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1496-506.
- [26] 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;345:1368-77.
- [27] Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med* 1999;340:409-17.
- [28] 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* 2010;303:739-46.
- [29] Holst LB, Haase N, Wetterslev J, et al. Lower versus higher hemoglobin threshold for transfusion in septic shock. *N Engl J Med* 2014;371:1381-91.
- [30] Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012;367:1901-11.
- [31] 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;367:124-34.
- [32] Zarychanski R, Abou-Setta AM, Turgeon AF, et al. Association of hydroxyethyl starch administration with mortality and acute kidney injury in critically ill patients requiring volume resuscitation: a systematic review and meta-analysis. *JAMA* 2013;309:678-88.
- [33] Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004;350:2247-56.
- [34] Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, et al. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med* 2006;34:2536-40.
- [35] Caironi P, Tognoni G, Masson S, et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014;370:1412-21.

AGRADECIMENTOS

- [36] Os autores agradecem à Dr^a Maria Bravo os dados relativos à experiência com a Via Verde da Sepsis.