



Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto
Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde

Andréa Regina Lopes Cunha

**Tempo de Recuperação do Choque é
Determinante do Balanço Hídrico Positivo
em Pacientes com Choque Séptico**

São José do Rio Preto
2013

Andréa Regina Lopes Cunha

**Tempo de Recuperação do Choque é
Determinante do Balanço Hídrico Positivo
em Pacientes com Choque Séptico**

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto para obtenção do Título de Mestre no Curso de Pós-graduação em Ciências da Saúde, Eixo Temático: Medicina Interna.

Orientadora: Prof. Dra. Suzana Margareth Ajeje Lobo

São José do Rio Preto
2013

Cunha, Andréa Regina Lopes

Tempo de Recuperação do Choque é Determinante do
Balanço Hídrico Positivo em Pacientes com Choque Séptico /

Andréa Regina Lopes Cunha

São José do Rio Preto, 2013

41 p.;

Dissertação (Mestrado) – Faculdade de Medicina de São José
do Rio Preto – FAMERP

Eixo Temático: Medicina Interna

Orientadora: Prof. Dra. Suzana Margareth Ajeje Lobo

1. Sepsis; 2. Choque Séptico; 3. Fluidos; 4. Balanço Hídrico
Acumulado.

Andréa Regina Lopes Cunha

**Tempo de Recuperação do Choque é
Determinante do Balanço Hídrico Positivo
em Pacientes com Choque Séptico**

Banca Examinadora

Dissertação para Obtenção do Grau de Mestre

Presidente e Orientadora: **Profa. Dra. Suzana M. Ajeje Lobo**

2º Examinador: **Prof. Dra. Luciana Coelho Sanches**

3º Examinador: **Prof. Dr. Irineu Luiz Maia**

Suplentes: **Prof. Dr. Jorge Luis Valiatti**

Prof. Dr. Aldenis Albanese Borim

São José do Rio Preto, 09/12/2013.

SUMÁRIO

Dedicatória.....	i
Agradecimentos	ii
Epígrafe	iii
Lista de Figuras.....	iv
Lista de Tabelas.....	v
Lista de Abreviaturas e Símbolos.....	vi
Resumo.....	viii
Abstract.....	x
1. Introdução	01
2. Casuística e Método	09
2.1. Análise Estatística	12
3. Resultados	14
4. Discussão.....	22
5. Conclusões	28
6. Referências Bibliográficas.....	30
7. Anexo.....	38
8. Apêndices	40

Dedico este trabalho

- ✓ Àqueles que se dedicam a Medicina com paixão, fazendo de sua profissão um sacerdócio, mas não no sentido das privações e sacrifícios, mas no sentido do verdadeiro amor ao próximo.

- ✓ E ainda aos tesouros da minha vida, **João Vítor** e **Beatriz**, meus maiores desafios... por quem me esforço para transformá-los em pessoas do bem, éticas e honestas; **André**, meu grande amor, companheiro incansável na busca da minha felicidade e meus pais, **Lourdes** e **Francisco**, meus exemplos de dignidade, por quem tenho eterna gratidão.

Agradecimentos

- ✓ Agradeço ao **Hospital de Base** a oportunidade de desenvolver o trabalho aqui proposto, às famílias dos pacientes que confiantes em mim e na equipe de Terapia Intensiva desta Instituição, autorizaram a participação de seus familiares no estudo e, aos pacientes que dessa forma se imortalizaram, propiciando a melhora da prática clínica.

- ✓ Em especial, agradeço à minha orientadora, **Prof. Dra. Suzana Lobo**, minha sempre fada madrinha, pessoa que tanto admiro e que desde o princípio de minha carreira pegou na minha mão para meus primeiros passos. Confiou a mim parte de seus conhecimentos, seu nome e seu precioso tempo.

“Todas as substâncias são venenos; não há nenhuma que não seja veneno. A dose correta a diferencia de um veneno...”

(Phillipus Aureolus Theophrastus Bombastus Von Hoenheim - Paracelsus)

Lista de Figuras

Figura 1.	Fluxograma do estudo.....	11
Figura 2.	Balanço hídrico acumulado de 7 dias após zerar o balanço no dia.....	20

Lista de Tabelas

Tabela 1.	Características dos dois grupos.....	18
Tabela 2.	Variáveis fisiológicas nos dois grupos.....	19
Tabela 3.	Tipos de fluidos, balanço hídrico e uso de furosemida e dobutamina nos dois grupos.....	20
Tabela 4.	Análise de regressão logística com balanço hídrico alto (grupo 2) como variável dependente.....	21
Tabela 5.	Desfechos nos dois grupos.....	21

Lista de Abreviaturas e Símbolos

cm H ₂ O	- centímetro de água
D	- Dia
<i>et al</i>	- e outros
H	- Hora
IC	- intervalo de confiança
L	- Litro
mEq/L	- miliequivalente de soluto por litro de solvente
mg/dl	- miligramas por decilitro
mL/Kg/h	- mililitro/ Kilograma/ hora
mm Hg	- milímetro de mercúrio
N	- Número
OR	- odds ratios
P	- Probabilidade
PAM	- pressão arterial média
PO ₂ /FiO ₂	- relação entre pressão parcial de oxigênio arterial e fração de oxigênio inspirada
PVC	- pressão venosa central
SARA:	- síndrome de angústia respiratória aguda
SIRS	- síndrome da resposta inflamatória sistêmica
USD	- dólar Americano

UTI - unidade de terapia intensiva

VS - Versus

Introdução: O excesso de líquidos pode ser prejudicial para pacientes gravemente enfermos. Nosso objetivo foi avaliar o balanço hídrico acumulado durante sete dias em pacientes com choque séptico após a recuperação de choque. **Casuística e Método:** Estudo de coorte prospectivo e observacional em pacientes com choque séptico. Os pacientes com PAM \geq 65 mm Hg e lactato $<$ 2,0 mEq / L foram incluídos num período de até 12 horas após o desmame de vasopressores. O balanço hídrico diário foi registrado durante sete dias após a inclusão. Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a mediana do balanço hídrico acumulado durante todo o período de choque (uso de vasopressores) da coorte completa, calculado no dia 1 do estudo: Grupo 1 \leq 4,4 L (n = 20) e Grupo 2 $>$ 4,4 L (n = 20). **Resultados:** No dia 1 do estudo, o balanço hídrico acumulado foi de 1,1 [0,6-3,4] L no grupo 1 e 9,0 [6,7-13,8] L no grupo 2 (p $<$ 0,001). No dia 7 do estudo, o balanço hídrico acumulado foi de 8,0 [4,5-12,4] L no grupo 1 e 14,7 [12,7-20,6] L no grupo 2 (p $<$ 0,001). O tempo para recuperação do choque foi preditivo para receber maior volume de líquidos (OR: 1,38, IC 95%: 1,08-1,75 p = 0,009). Após zerar o balanço de fluidos no dia 2 do estudo, o balanço acumulado de sete dias continuou aumentando em ambos os grupos. Os pacientes do grupo 2 tiveram tempo mais prolongado de permanência na UTI e no hospital do que os pacientes do Grupo 1. **Conclusão:** Após a recuperação de choque séptico, notamos um balanço hídrico acumulado muito positivo, o que foi associado

com um tempo prolongado de permanência na UTI e no hospital. O tempo de recuperação do choque foi preditivo para receber maiores volumes de líquidos.

Palavras-chave: 1. Sepsis; 2. Choque Séptico; 3. Fluidos; 4. Balanço Hídrico Acumulado.

Introduction: Excess fluids may be harmful in critically ill patients. We aimed to evaluate the cumulative fluid balance during 7 days in patients with septic shock after recovery from shock. **Methods:** A prospective and observational study in septic shock patients. Patients with MAP \geq 65 mmHg and lactate $<$ 2.0 mEq/L were included $<$ 12 hours after weaning from vasopressors. Daily fluid balance was registered during 7 days after the enrollment. Patients were divided into two groups according to the full cohort's median cumulative fluid balance administered during the period of shock (use of vasopressors) calculated on study day 1: Group 1 \leq 4.4 L (n = 20) and Group 2 $>$ 4.4 L (n = 20). **Results:** On study day 1, the cumulative fluid balance was 1.1 [0.6-3.4] L in group 1 and 9.0 [6.7-13.8] L in group 2 (p $<$ 0.001). On study day 7, cumulative fluid balance was 8.0 [4.5-12.4] L in group 1 and 14.7 [12.7-20.6] L in group 2 (p $<$ 0.001). Time for recovery from shock was predictive of receiving larger volume of fluids (OR: 1.38, 95% CI: 1.08 to 1.75, p = 0.009). After zeroing fluid balance on study day 2, 7 days cumulative fluid balance continues to increase in both groups. Patients in Group 2 had more prolonged length of stay in the ICU and in hospital than patients in Group 1. **Conclusion:** After recovery from septic shock we notice a huge accumulated fluid balance. A more positive fluid balance was associated with a more prolonged length of stay in the ICU and in the hospital. Time to recover from shock was predictive of receiving larger volumes of fluids.

Key-words: 1. Septic shock; 2.Fluids; 3.Cumulative Fluid Balance; 4. Sepsis.

1. INTRODUÇÃO

1. INTRODUÇÃO

A sepse representa uma interação entre o agente infeccioso e o hospedeiro causada por mediadores pró-inflamatórios, antiinflamatórios e apoptóticos, levando agudamente a alterações hemodinâmicas.⁽¹⁾ Estas alterações acarretam um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio pelos tecidos, com consequente hipóxia tissular global e choque.⁽²⁾ Leva também a comprometimento e disfunção de órgãos distantes do foco primário.⁽¹⁾

O diagnóstico da sepse é clínico e baseia-se na presença de um foco infeccioso comprovado ou fortemente suspeito associado à síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), definida em 1991 pelo *American College of Chest Physicians e Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee*, como um conjunto de pelo menos duas das seguintes manifestações: febre ou hipotermia, taquicardia, taquipnéia, leucocitose ou leucopenia.⁽¹⁾

A SIRS reflete o grau de estresse orgânico associado a diversas condições clínicas como: trauma, queimaduras, pancreatite aguda, intervenção cirúrgica, terapia transfusional e infecção. Quando a SIRS é secundária à uma infecção, é chamada de sepse.⁽¹⁾ Pode evoluir para sepse grave e choque séptico.⁽³⁾

A sepse é considerada grave quando há pelo menos uma disfunção orgânica associada e se, concomitantemente, houver hipotensão refratária à

reposição de fluidos, e a necessidade de uso de vasopressores, é chamada de choque séptico.⁽¹⁾

A abordagem do paciente séptico é um grande desafio para a Medicina e para médicos de todas as especialidades. Ao longo dos últimos 25 anos, a comunidade científica mundial passou a conhecer melhor a fisiopatologia dos complexos mecanismos de lesão tecidual e a partir disso, desenvolveu medidas terapêuticas para interromper processos-chave da cascata inflamatória, visando à redução da mortalidade.⁽⁴⁾ Durante décadas, a mortalidade destes pacientes se mantém extremamente elevada, apesar do tratamento instituído, variando de 40% a 50%.⁽⁵⁾

Estima-se que os Estados Unidos tenham, aproximadamente, 750.000 casos/ ano de sepse grave, com 215.000 mortes anuais por sepse. Para se comparar, há aproximadamente, 180.000 e 200.000 mortes anuais por infarto agudo do miocárdio e câncer de pulmão nos Estados Unidos, respectivamente. Os custos são elevadíssimos, girando em torno de 16.7 bilhões de dólares ao ano, somente nos Estados Unidos.^(6,7) No Brasil, a média total de custo por paciente séptico foi de USD 9.632 de acordo com pesquisa publicada em 2008.⁽⁸⁾ O custo do tratamento em terapia intensiva do paciente séptico é seis vezes maior que aquele sem sepse.⁽⁹⁾

O estudo epidemiológico Brasileiro BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*) demonstrou que aproximadamente 25% dos pacientes nas unidades de terapia intensiva apresentam critérios diagnósticos de sepse grave e choque séptico, com aumento progressivo das taxas de mortalidade de sepse, sepse grave e choque séptico (34,7%, 47,3% e 52,2%

respectivamente).⁽¹⁰⁾ E quando se analisa pacientes cirúrgicos não cardíacos, sepse é a complicação mais frequente, ocorrendo em 23% e causa de 73% dos falecimentos desta população.⁽¹¹⁾

Nas primeiras horas da sepse grave, venodilatação, transudação de fluidos do espaço vascular para os tecidos, redução da ingesta de líquidos e perdas insensíveis levam à hipovolemia. Prossegue-se com disfunção ventricular, dilatação arteriolar, obstrução vascular, depleção volumétrica levando a menor perfusão global, influenciando de forma crítica a função dos órgãos.⁽¹²⁾

O padrão hemodinâmico da sepse grave e choque séptico é, inicialmente, caracterizado por componentes hipovolêmico, cardiogênico e distributivo. O aumento da permeabilidade capilar e a diminuição do tônus vasomotor resultarão numa diminuição do retorno venoso para o coração que, por conseguinte, diminui o débito cardíaco. A resposta hemodinâmica normal seria um aumento do tônus simpático resultando em taquicardia e tentativa de restabelecimento da pressão arterial média a níveis normais por meio do aumento do tônus vasomotor arterial. A completa restauração do tônus vasomotor arterial na sepse não ocorre pela perda da responsividade vascular. Portanto, níveis pressóricos normais não garantem estabilidade hemodinâmica e adequada perfusão tecidual, e a necessidade de vasopressores se faz necessária.^(13,14)

A capacidade do hospedeiro para responder ao insulto séptico com um aumento do débito cardíaco está ainda comprometida por citocinas liberadas secundariamente à resposta inflamatória da sepse, causando depressão do

miocárdio. O resultado final dessas mudanças é uma diminuição no volume sistólico e fração de ejeção.⁽¹³⁾

O choque séptico é também chamado de choque distributivo, em virtude de hipoperfusão regional e/ou sistêmica, com desequilíbrio na distribuição do fluxo sanguíneo e perda do controle motor de leitos vasculares.^(12,15) Nestes pacientes, a microcirculação está marcadamente prejudicada com baixa velocidade de fluxo e perfusão mais heterogênea.⁽¹⁵⁻¹⁸⁾

A hipovolemia exacerba a alteração perfusional da microcirculação, resultando em inadequada disponibilidade de oxigênio para fosforilação oxidativa mitocondrial. A principal meta da terapêutica, portanto, é tratar a hipovolemia e restaurar a perfusão tissular.⁽¹²⁾ Perfusão tecidual pode ser conceituada como o produto do fluxo capilar pelo conteúdo de oxigênio. Portanto, duas variáveis são importantes: fluxo e conteúdo de oxigênio. Fluxo pode ser entendido como débito cardíaco e sua distribuição, enquanto que a análise do conteúdo leva em consideração a concentração sérica de hemoglobina, a saturação e a pressão parcial de oxigênio arterial.⁽¹⁴⁾

Por fim, com a evolução do processo, as células se tornam incapazes de extrair oxigênio e utilizá-lo. É a chamada de hipóxia citopática, evidente clinicamente pela maior saturação de oxigênio no sangue venoso misto, além de acidose láctica. Pode ocorrer também independente da normalização de parâmetros hemodinâmicos, como pressão arterial, sendo critério de gravidade de evolução da síndrome séptica.⁽¹³⁾ Nas primeiras horas da sepse, metas terapêuticas foram propostas para guiar a ressuscitação volêmica e são

amplamente aceitas.^(12,19) As diretrizes correntes recomendam ressuscitação liberal nesta fase.

Tratar a hipovolemia e estabelecer equilíbrio hemodinâmico para manter a perfusão tecidual é o ponto central do tratamento precoce da sepse.^(12,15) Já em 1995, Gattinoni *et al.* tentaram demonstrar que terapêuticas dirigidas para a ressuscitação volêmica diminuiria morbidade e mortalidade. Porém, foi apenas em 2001 que Rivers conseguiu demonstrar por meio de um protocolo de condutas instituído logo na sala de emergência, disseminando o conceito de que o tratamento deve ser otimizado desde a sua detecção, precocemente.^(2,12,18,20,21)

A Campanha Sobrevivendo à Sepse foi iniciada em outubro de 2002 com a Declaração de Barcelona. A idéia da campanha foi baseada no sucesso da Declaração de Milão, realizada pela Associação Européia para o Estudo da Obesidade. A Campanha Sobrevivendo à Sepse é um projeto de colaboração das três maiores organizações de tratamento intensivo: a Sociedade Européia de Medicina Intensiva (ESICM), a Sociedade de Medicina Intensiva (SCCM) e o Fórum Internacional de Sepse (ISF). O objetivo da campanha era a redução de mortalidade por sepse em 25%, nos cinco anos consecutivos.⁽⁹⁾

Em 2003, especialistas em terapia intensiva e em doenças infecciosas representando 11 organizações internacionais, desenvolveram diretrizes para um tratamento precoce do paciente séptico.^(3,18) A terapia guiada por objetivos é uma ferramenta de auxílio à beira do leito, em que metas pré- estabelecidas de ressuscitação são definidas para guiar a ressuscitação do paciente grave, especialmente em choque. Essas metas variam entre os estudos, refletem

parâmetros de pré- carga, pressões de enchimento, pressão arterial média, débito cardíaco e oferta de oxigênio. Valores de hematócrito/ hemoglobina e saturação venosa de oxigênio, central ou mista também são empregados.⁽²²⁾

Estudos recentes demonstram que a terapia guiada por metas diminui mortalidade,^(17,23,24) são pragmáticas para uso no departamento de emergência e provocam mudanças no comportamento médico no que se refere aos cuidados hospitalares de forma geral, como a preocupação com o tempo de início da reposição volêmica e de antibióticos.^(25,26) Dessa forma, os princípios básicos e recomendações de ressuscitação volêmica e estabilização hemodinâmica estão publicados nos mais importantes documentos de sepse como *Guidelines da Surviving Sepsis Campaign* e *Practice Parameters for Hemodynamic Support da Society of Critical Care Medicine*, porém, com metas específicas de ressuscitação volêmica que não discutem os efeitos deletérios do excesso de administração de fluidos após a ressuscitação hemodinâmica inicial.^(3,27)

Após a estabilização clínica, volume adicional é frequentemente administrado.⁽¹²⁾ O excesso de fluidos pode ser danoso ao paciente gravemente enfermo e correlaciona-se com mortalidade e várias complicações como insuficiência cardíaca, edema de pulmão, pneumonia, coagulopatia diluicional, diminuição da motilidade gastrointestinal, síndrome compartimental abdominal e outras.^(12,28-30) Presumimos que pacientes em choque séptico recebem volume em excesso, inclusive após a retirada do vasopressor e resolução do choque.

O objetivo deste trabalho é avaliar o balanço hídrico por sete dias nos pacientes com choque séptico após a retirada do vasopressor e procurar preditores para o balanço positivo durante este período.

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

2. CASUÍSTICA E MÉTODO

Este é um estudo prospectivo e observacional realizado entre maio de 2009 e outubro de 2010, em unidade de terapia intensiva de 10 leitos num hospital universitário. O estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética Institucional local e o consentimento livre e esclarecido foi obtido do parente próximo.

Choque séptico foi definido de acordo com critérios previamente descritos na literatura.⁽³¹⁾ Pacientes maiores de 18 anos com choque séptico foram incluídos após desmame das drogas vasopressoras e num período de até 12 horas se tivessem pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg e lactato sérico $< 2,0$ mEq/L (Figura 1). Os critérios de exclusão foram gravidez, se o paciente fosse considerado com pouca chance de sobrevivência hospitalar e se não fosse autorizada a participação no estudo pela família ou médico assistente.

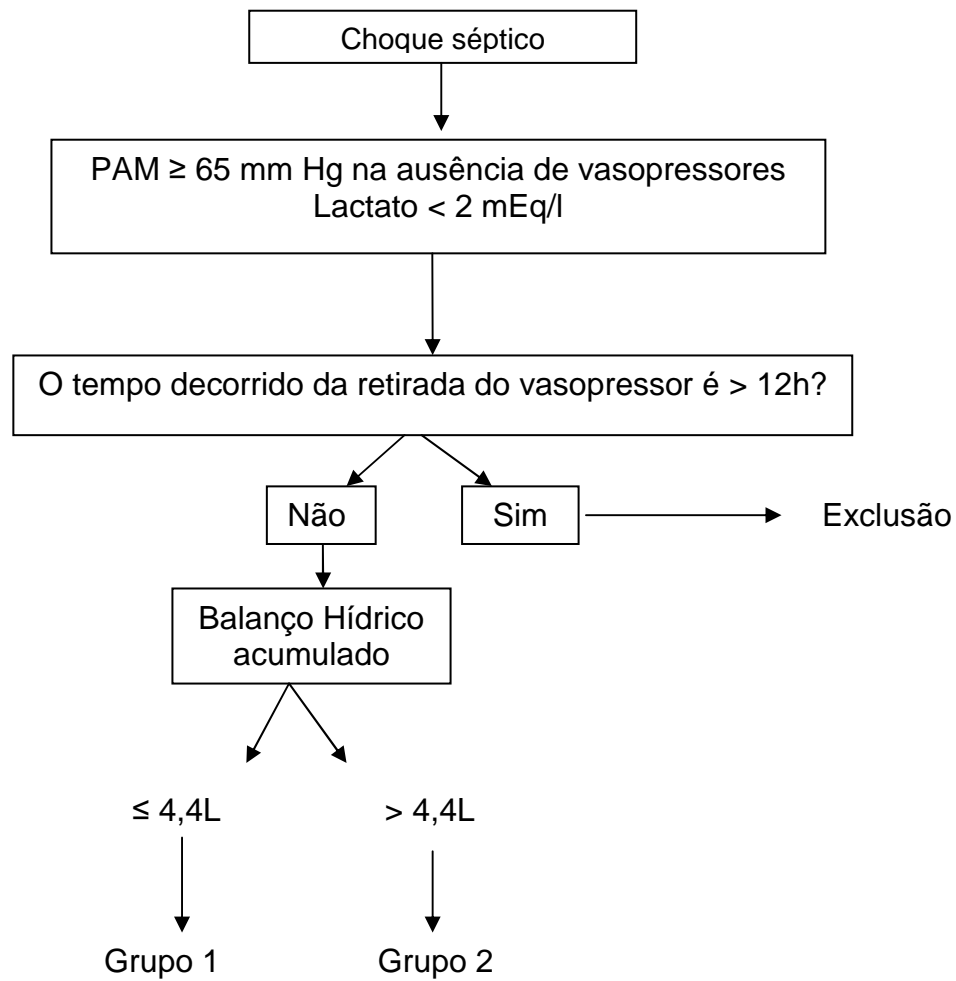


Figura 1. Fluxograma do estudo.

Os dados coletados prospectivamente à admissão incluíam idade, sexo, classificação do paciente em clínico ou cirúrgico, história de tabagismo (ativo no último ano), consumo de álcool e comorbidades (baseado na Classificação Internacional de Doenças – 10, anamneses e registros médicos eletrônicos do paciente). Cálculos diários do balanço hídrico, o uso de vasopressores, dobutamina e furosemida, sinais vitais, PAM, PVC e débito urinário foram registrados por sete dias após a inclusão no estudo. No dia da admissão na UTI, o escore APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*) e

o escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*) foram utilizados para avaliar a severidade da doença.^(32,33)

Os pacientes foram divididos em dois grupos de acordo com a mediana do balanço hídrico acumulado no período de choque, o que foi calculado no dia 1 do estudo. O dia 1 foi considerado o dia da inclusão do paciente no estudo (D1: o tempo decorrido entre desmame do vasopressor até no máximo 12 horas).

Consideramos como complicação grave, qualquer evento com risco de vida ou evento médico inesperado que prolongasse a estadia hospitalar. Infecção nosocomial foi definida como uma infecção adquirida 48 horas após hospitalização.⁽³⁴⁾ Consideramos *Diabetes Mellitus* em pacientes com uso regular de hipoglicemiantes orais ou insulina. Insuficiência Respiratória Aguda e Síndrome de Angústia Respiratória Aguda (SARA) foram definidas de acordo com as definições da Conferência de Consenso Européia- Americana de 1994. Injúria Renal Aguda foi definida como o aumento na creatinina $\geq 0,3$ mg/dL ou um aumento dos valores basais ≥ 150 -200% e ou débito urinário $< 0,5$ mL/kg/h por período maior que seis horas.⁽³⁵⁾

2.1. Análise Estatística

Os resultados são expressos como média \pm desvio padrão e mediana (intervalo interquartil). Os testes de Mann-Whitney, Kruskal-Wallis, Chi-square e Fisher foram usados quando apropriado. Foi considerado $p < 0,05$ estatisticamente significativa. Usamos um modelo de análise de regressão

logística para identificar as variáveis dependentes. As variáveis testadas no modelo incluíram idade, escore APACHE II, tempo para recuperação do choque e classificação do paciente em clínico ou cirúrgico. O teste de Hosmer-Lemeshow foi usado para testar o mérito de competência do modelo final. *Odds ratios* (OR) e intervalo de confiança (IC) 95% foram calculados.

3. RESULTADOS

3. RESULTADOS

Novecentos pacientes foram admitidos na Unidade de Terapia Intensiva entre maio de 2009 e outubro de 2010. Destes, 95 pacientes que tiveram choque séptico foram estudados após a recuperação do choque, 55 foram excluídos (5 por terminalidade, 13 estavam fora da janela de tempo de inclusão, 32 morreram antes da inclusão no estudo e 5 refutaram a participação). Portanto, 40 pacientes foram incluídos no estudo.

O balanço hídrico acumulado variou de -1,9 a 17,4 L (mediana: 4,4 L) no dia 1 do estudo. Os pacientes foram divididos em 2 grupos de acordo com o balanço hídrico acumulado no dia 1 do estudo: grupo1 $\leq 4,4$ L (n=20) e grupo 2 $>4,4$ L (n=20).

A média de idade dos pacientes foi $61,6 \pm 16$ anos; *SOFA* score foi $7,4 \pm 3,5$ e *APACHE II* score foi $23,4 \pm 8,9$. O tempo médio de recuperação do choque (duração do uso de vasopressores) antes da inclusão no estudo foi cinco dias.

A tabela 1 demonstra as características clínicas e dados epidemiológicos dos dois grupos. O sítio mais frequente de infecção foi o trato respiratório (67%). O tempo de choque prévio à inclusão no estudo foi significativamente maior no grupo 2 que no grupo 1 ($8,5 \pm 4,0$ dias vs. $4,4 \pm 3,3$ dias, respectivamente, $p < 0,001$).

As variáveis fisiológicas e as análises laboratoriais estão demonstradas na tabela 2. No dia 5 do estudo, o pacientes do grupo 2 tiveram valores de PVC (12 ± 5 mm Hg vs. 9 ± 4 mm Hg, $p = 0,04$) e PAM (86 ± 15 mmHg vs. 76 mm

Hg \pm 14, p= 0,03) significativamente maiores que no grupo 1. Comparado ao grupo 1, o grupo 2 teve níveis de uréia significativamente mais baixo no dia 7 do estudo (81 \pm 40 mg/dL vs. 138 \pm 78 mg/dL, p =0,006) e maiores volumes de diurese nos dias 6 e 7 do estudo. O grupo 2 teve níveis mais baixos de hemoglobina que o grupo 1 no dia 1 e nos dias 4 e 7 do estudo (p<0,05 para todos). A relação PO₂/FiO₂ foi mais baixa no grupo 2 que no grupo 1 nos dias 1 e 6.

No dia 1 do estudo, o balanço hídrico acumulado foi 1,1 [0,6-3,4] L no grupo 1 e 9,0 [6,7-13,8] L no grupo 2 (p<0,001). No dia 7 do estudo, o balanço hídrico acumulado foi 8,0 [4,5-12,4] L no grupo 1 e 14,7 [12,7-20,6] L no grupo 2 (p<0,001). O grupo 2 recebeu mais cristalóides (12,4 [6,0-15,7] L vs. 8,6 [3,2-12,0] L, p=0,051), mais colóides (2 [1,8-2,0] L vs. 0,5 [0,5-0,9] L, p <0,001) e mais transfusão sanguínea (2,3 [1,4-2,3] L vs. 0,5 [0,4-0,6] L, p <0,001) que o grupo 1 (Tabela 3). Diuréticos e dobutamina foram usados mais frequentemente no grupo 2 (Tabela 3).

Pacientes de ambos os grupos tiveram duas ou mais complicações por paciente. O grupo 2 apresentou maiores tempos de permanência em UTI (21 vs. 11 dias, p = 0,02) e no hospital (29 vs. 16,5 dias; p = 0,028) que os apresentados pelo grupo 1 (Tabela 5).

Na análise de regressão logística, o tempo para recuperação do choque foi preditivo para receber maior quantidade de fluidos (OR: 1,38, IC 95% 1,08-1,75; p=0,009) (Tabela 4).

Realizamos outra análise, zerando o balanço hídrico e reiniciando os cálculos no dia 2 do estudo (primeiro dia completo sem nenhum vasopressor).

O balanço hídrico acumulado variou de -16,9 a 20,8 L (mediana: 4,3 L) (Figura 2). O balanço hídrico acumulado foi; dia 2: (n=40), 1,0 L (0,05-1,6 L); dia 3 (n=40): 1,7 L (0,3 – 3,5 L); dia 4 (n= 38): 3,4 L (0,05 – 4,8 L); dia 5 (n=31): 4,4 L (-0,12 – 6,2 L); dia 6 (n=28): 5,4 L (2,0 – 8,6 L) e dia 7 (n=26): 5,1 L (2,8 – 9,2 L). O aumento diário do balanço hídrico teve mediana de 0,64 L/dia.

Tabela 1. Características dos dois grupos.

Variável	Grupo 1 (n=20)	Grupo 2 (n=20)
Idade, anos	64,2 ± 15	59,1 ± 17
Gênero, masculino (%)	12 (60)	11 (55)
Clínico/Cirúrgico (%)	(85/15)	(95/5)
<i>APACHE II</i>	24,8 ± 9,5	21,9 ± 8,4
<i>SOFA</i>	7,2 ± 3,9	7,6 ± 3,0
Comunitária/Nosocomial infecção(%)	(80/20)	(95/5)
Tempo de choque, dias	4,4 ± 3,3	8,5 ± 4,0**
Comorbidades (%)		
Doença pulmonar obstrutiva Crônica	4 (21,0)	4 (21,0)
<i>Diabetes mellitus</i>	3 (15,8)	2 (10,5)
Síndrome da imunodeficiência adquirida	3 (15,8)	2 (10,5)
Hipertensão arterial sistêmica	3 (15,8)	0 (0)
Insuficiência Cardíaca	2 (10,5)	1 (5,3)
Imunossupressão	1 (5,3)	3 (15,8)
Câncer	1 (5,3)	0 (0)
Outras	2 (10,5)	7 (36,8)
Sítio de infecção, n (%)		
Pulmonar	9 (45)	18 (90)
Trato Urinário	4 (20)	0 (0)
Corrente sanguínea	3 (15)	0 (0)
Ferida operatória	1 (5)	0 (0)
Abdomen	1 (5)	0 (0)
Endocardite	1 (5)	0 (0)
Outras	2 (10)	4 (20)

Tabela 2. Variáveis fisiológicas nos dois grupos.

Variável	Grupo	Dias						
		1	2	3	4	5	6	7
PVC, mm Hg	1	12 ± 7	12 ± 7	11 ± 4	11 ± 3	9 ± 4	9 ± 4	9 ± 3
	2	14 ± 6	13 ± 5	12 ± 4	12 ± 4	12 ± 5*	11 ± 5	11 ± 4
PAM, mm Hg	1	82 ± 11	80 ± 16	83 ± 19	87 ± 12	76 ± 14	80 ± 12	80 ± 11
	2	84 ± 13	80 ± 10	86 ± 14	81 ± 14	86 ± 15*	80 ± 15	84 ± 15
Hemoglobina, mg%	1	12,0 ± 3,3	11,0 ± 2,7	10,1 ± 2,5	12,5 ± 2,9	11,7 ± 2,7	11,5 ± 2,2	11,9 ± 1,9
	2	9,9 ± 2,2*	9,9 ± 1,9	10,4 ± 1,7	10,0 ± 2,1**	9,5 ± 1,9**	9,8 ± 1,9*	10,4 ± 1,7*
Uréia, mg/dl	1	101 ± 46	117 ± 56	134 ± 61	108 ± 68	102 ± 70	135 ± 87	138 ± 78
	2	132 ± 87	153 ± 64	155 ± 82	120 ± 53	113 ± 53	112 ± 50	81 ± 40**
Creatinina, mg/dl	1	2,4 ± 1,9	2,2 ± 1,6	2,4 ± 2,1	2,0 ± 1,9	2,1 ± 1,8	2,5 ± 1,9	2,4 ± 1,8
	2	1,8 ± 1,4	1,7 ± 1,5	1,8 ± 1,4	1,7 ± 1,3	1,9 ± 1,5	1,7 ± 1,7	1,6 ± 1,6
Diurese, L/dia	1	1,6 ± 1,5	1,8 ± 1,3	1,8 ± 1,7	1,7 ± 1,3	1,4 ± 1,3	1,4 ± 1,4	1,1 ± 0,9
	2	1,9 ± 1,4	2,2 ± 1,8	2,1 ± 1,8	2,6 ± 2,1	2,2 ± 1,3	2,5 ± 1,3*	2,4 ± 1,7**
PaO ₂ /FiO ₂	1	347 ± 135	342 ± 131	335 ± 117	335 ± 101	297 ± 131	295 ± 99	263 ± 109
	2	258 ± 85*	276 ± 106	303 ± 129	307 ± 116	269 ± 109	216 ± 98*	273 ± 117

PVC: Pressão venosa central; PAM: Pressão arterial média; *: p<0,05 vs grupo 1; **: p< 0,001 vs. grupo 1.

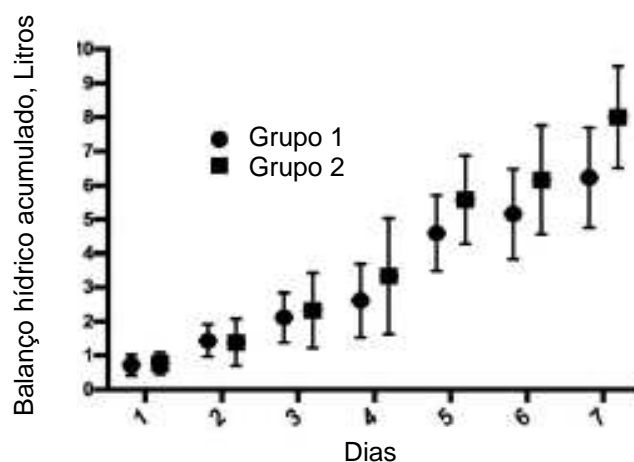


Figura 2. Balanço hídrico acumulado de sete dias (em Litros) após zerar o balanço no dia 2. Os valores são apresentados como média e desvio padrão. ANOVA: $p < 0,0001$.

Tabela 3. Tipo de fluido, balanço hídrico e uso de furosemida e dobutamina nos dois grupos.

	Grupo 1 (n=20)	Grupo 2 (n=20)	Valor p
Balanço hídrico acumulado no D1, L	1,1 [0,6-3,4]	9,0 [6,7-13,8]	<0,001
Balanço hídrico acumulado no D2, L	0,1 [1,3-3,5]	11,0 [7,4-14,7]	<0,001
Balanço hídrico acumulado no D3, L	0,9 [1,2-3,5]	11,2 [7,8-14,5]	<0,001
Balanço hídrico acumulado no D4, L	3,0 [2,0-4,9]	12,3 [0,3-16,0]	<0,001
Balanço hídrico acumulado no D5, L	4,3 [2,0-6,1]	14,0 [11,5-16,6]	<0,001
Balanço hídrico acumulado no D6, L	7,2 [4,5-10,2]	16,1 [11,4-18,7]	<0,001
Balanço hídrico acumulado no D7, L	8,0 [4,5-12,4]	14,7 [12,7-20,6]	<0,001
Cristalóides, L	8,6 [3,2-12,0]	12,4 [6,0-15,7]	0,051
Colóides, L	0,5 [0,5-0,9]	2 [1,8-2,0]	<0,001
Hemácias, L	0,5 [0,4-0,6]	2,3[1,4-2,3]	0,001
Furosemida, MG	82 ± 102	242 ± 318	0,039
Dobutamina, µg/k/min	3,5 ± 1,04	4,3 ± 1,15	0,027

Tabela 4. Análise de regressão logística com balanço hídrico alto (grupo 2) como variável dependente.

	Risco Relativo	IC 95%	Valor p
Tempo de recuperação do choque, dias	1,38	1,08 - 1,75	0,009
APACHE II	0,97	0,89 - 1,05	0,427
Idade, anos	1,01	0,96 - 1,05	0,890
Tipo de admissão (cirúrgica)	1,56	0,14 - 17,2	0,710

Hosmer-Lemeshow Chi square = 11,6 (p=0,169).

Tabela 5. Desfechos nos dois grupos.

	Group 1 N =20	Group 2 N= 20
Complicações (%)		
Novo episódio de sepse	9 (45)	10 (50)
Infecção nosocomial	11 (55)	5 (25,0)
Arritmia	1 (5)	0
SARA	2 (10)	4 (8,4)
Insuficiência renal aguda (%)	18 (90)	12 (60)
Outras	4 (12,8)	9 (18,9)
Número de complicações	45	47
Pacientes com as principais complicações (%)	14 (70,0)	17 (85,0)
Permanência em UTI (dias), mediana [25%-75]	11 [7,7-20,3]	21 [13-30,5]*
Permanência Hospitalar (dias), mediana [25%-75]	16,5 [11-22,5]	29 [17-36,5]*
Dias livres de ventilador	3 [0-8]	2 [0-10]
Necessidade de diálise (%)	6 (30,0)	6 (30,0)
Mortalidade (%)	7 (35,0)	9 (45,0)

4. DISCUSSÃO

4. DISCUSSÃO

A principal conclusão quanto à administração de fluidos nos pacientes com choque séptico após uma mediana de 5 dias de choque, sob o uso de vasopressores, foi que estes pacientes tinham um balanço hídrico acumulado muito positivo. Além disso, após a retirada do vasopressor, o balanço hídrico continuou tendo um aumento diário, com uma mediana de 0,64L por dia. O balanço hídrico mais positivo relacionou-se com um tempo maior de estadia em UTI e hospitalar e maior frequência de complicações. O tempo para recuperação do choque foi preditivo para receber maior quantidade de fluidos.

Muitos estudos relacionam balanços hídricos mais positivos com piores resultados. Boyd *et al.* realizaram um estudo retrospectivo do uso de fluidos endovenosos durante quatro dias nos pacientes incluídos no estudo randomizado e controlado sobre o uso de vasopressina no choque séptico.^(36,37) Observaram um balanço hídrico mais positivo, tanto precocemente na fase de ressuscitação, como acumulado em quatro dias, associado com aumento de risco de morte. Neste estudo, o balanço hídrico acumulado nas primeiras 12 horas foi +4,2 L e, no quarto dia, +11 L. Estes resultados são comparáveis aos observados em nosso estudo.

Um grande estudo europeu relatou idade e balanço hídrico positivo como os fatores prognósticos de maior relevância para morte.⁽³⁸⁾ Simmons *et al.* demonstraram correlação entre menor balanço hídrico e maior sobrevivência em SARA.⁽³⁹⁾ Sakka *et al.* e Shuller *et al.* relataram balanço hídrico positivo como um fator independente de risco para morte em pacientes com lesão

pulmonar aguda e SARA.^(40,41) Os pacientes que tiveram aumento menor que 1 litro de líquido em 36 horas, tiveram uma melhor taxa de sobrevivência, passaram menos tempo no ventilador e tiveram menos dias de internação do que os outros pacientes.⁽⁴¹⁾ Alsous *et al.* demonstraram, em um pequeno estudo retrospectivo, realizado em 36 pacientes em choque séptico, que um balanço hídrico negativo obtido em qualquer um dos três primeiros dias após a internação está associado com melhores taxas de sobrevivência.⁽⁴²⁾

O déficit de volume intravascular em pacientes sépticos varia em decorrência da vasodilatação venosa e extravasamento capilar contínuo. Além de ressuscitação hemodinâmica inicial com fluidos, com o objetivo de manter uma PVC entre 8-12 cm H₂O, mesmo em anasarca e/ou com balanço hídrico acumulado positivo, fluidos adicionais são administrados diariamente, por diversas razões, incluindo hipotensão, desafios de volume e fluidos de diluição de medicamentos e de manutenção.⁽⁴³⁾ A duração do choque é importante na determinação da intensidade do balanço hídrico acumulado; entretanto, apesar da retirada do vasopressor, balanço hídrico positivo diário é comum. No nosso estudo, o tempo de recuperação do choque (mediana de 5 dias) foi preditor para um maior balanço hídrico acumulado na análise de regressão logística.

A recuperação do choque séptico depende de vários fatores como o número de sistemas orgânicos afetados, tempo de tratamento efetivo, idade, comorbidades. Estudos de pacientes com choque séptico frequentemente não relatam o tempo de choque. Roman-Marchant *et al.* relataram a duração do choque de aproximadamente 42 horas nos pacientes diagnosticados com choque séptico nas primeiras 24h de admissão em terapia intensiva e, para

aqueles que desenvolveram choque tardiamente a admissão em terapia intensiva, 93 horas; os desfechos clínicos foram melhores nos de tempo de choque menor.⁽⁴⁴⁾ Estudos sugerem que nos pacientes sem hipotensão refratária, a quantidade de vasopressor acumulada, independentemente, está associada com mortalidade.⁽⁴⁵⁾

Observamos maiores valores de PVC e PAM no grupo 2. Este grupo também recebeu mais diuréticos e dobutamina. Não podemos afirmar, mas é possível que nesse grupo tivesse mais pacientes com sinais de congestão pulmonar ou disfunção miocárdica. Boyd *et al.* demonstraram que PVC correlaciona-se com volemia somente nas primeiras 12h.⁽³⁶⁾ Após este período, não é um marcador confiável de volemia.^(36,46) Mitchell *et al.* relataram que pacientes monitorados pela PVC tendem a receber uma quantidade muito maior de fluidos que aqueles monitorados pelo catéter de artéria pulmonar.⁽⁴⁷⁾

Comparados com o grupo 1, os pacientes do grupo 2 tiveram níveis significativamente menores de uréia e maiores volumes de diurese no dia 7 do estudo. Os valores de creatinina foram maiores no grupo 1, embora esta diferença não tenha sido estatisticamente significativa. É sabido que fluidos administrados em excesso podem aumentar a diurese, mas não há evidências sugerindo que este aumento acelera a recuperação da função renal ou prognóstico. Na verdade, o balanço hídrico positivo pode ser decorrente da insuficiência renal.⁽⁴⁸⁾ O estudo FACTT (*Fluid and Catheter Treatment Trial*) demonstrou que a restrição de fluidos após a recuperação do choque não estava associada com o desenvolvimento de insuficiência renal aguda.⁽⁴⁹⁾

Payen *et al.* demonstraram que a média do balanço hídrico de pacientes com injúria renal foi significativamente maior que nos pacientes sem injúria renal durante sete dias de internação em terapia intensiva.⁽⁵⁰⁾ Van Biesen *et al.* demonstraram que o uso liberal de fluidos nos primeiros três dias de tratamento da insuficiência renal aguda pode ser danoso para o paciente.⁽⁵¹⁾

Apesar da crescente evidência de que o balanço hídrico acumulado positivo correlaciona-se com piores resultados, não há uma padronização para administração de fluidos além da fase inicial de ressuscitação da sepse, na qual o desempenho do miocárdio e a função renal podem estar prejudicados. Em unidades de terapia intensiva de adultos, o peso é frequentemente negligenciado quando se trata de calcular as necessidades de fluidos de manutenção.⁽⁵²⁾ Pacientes com pesos muito diferentes recebem quantidade de fluidos similares. Varon e Fromm Jr relataram que seria vantajoso para os pacientes uma terapia de administração de fluidos que reproduzisse o estado fisiológico.⁽⁵³⁾ Embora, isto seja intuitivamente óbvio, é muito difícil de reproduzir na prática clínica.⁽⁵²⁾ Nossa abordagem terapêutica tende a administrar grandes quantidades de líquidos para os doentes com baixo peso corporal do que para os de maior peso.⁽⁵¹⁾

Na fase inicial da sepse, recomendações para terapia com fluidos foram propostas para guiar a ressuscitação volêmica e freqüentemente, os fluidos são infundidos de forma liberal durante esta fase. Entretanto, após a monitorização e manejo inicial e a estabilização da PAM com vasopressores, fluidos adicionais são administrados freqüentemente baseados em dados subjetivos do exame clínico, débito urinário e medidas de pressão de preenchimento

ventricular.⁽¹²⁾ Nossos resultados demonstram a necessidade de uma avaliação diária mais cuidadosa do volume intravascular e da necessidade de fluidos de manutenção e fluidos para diluição de drogas. Uma mudança no comportamento médico para prescrição mais individualizada de fluidos, com mais atenção ao peso do paciente é fundamental para melhorar o atendimento ao paciente. Na presença de um novo episódio de hipotensão ou sinais de hipovolemia, o uso de preditores dinâmicos de fluido responsividade pode ser mais seguro e ajudar guiar a administração de fluido com um menor risco de sobrecarga.⁽⁵³⁾ Quando os riscos associados com volumes extras de fluido de um desafio de volume padronizado são altos, por exemplo nos pacientes com oligúria, disfunção ventricular ou lesão pulmonar aguda e SARA, a ressuscitação volêmica guiada por ecocardiografia, a elevação passiva das pernas ao invés de desafio de volume, os desafios de fluidos com menor volume (mini-desafios) e o uso de preditores dinâmicos de fluidoresponsividade, parecem ser métodos mais seguros e eficazes para guiar a ressuscitação volêmica.

A mais importante limitação deste estudo foi o tamanho pequeno da amostra. Além disso, é possível que os registros do balanço hídrico sejam imprecisos. A falta de pessoal ou de treinamento podem levar a registros inadequados. Por estas razões, a utilização do balanço hídrico que mostra de forma cumulativa os ganhos e perdas de fluidos é debatida e seu uso questionado.^(54,55)

5. CONCLUSÕES

5. CONCLUSÕES

Balanço hídrico positivo é frequentemente observado em pacientes com choque séptico e tem sido relacionado com piores resultados. Atenção cuidadosa com o balanço hídrico é particularmente importante nos pacientes com uso de vasopressores por períodos prolongados. O tempo para recuperação do choque foi preditivo para receber maior quantidade de fluidos.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Westphal GA, Feijó J, Andrade DS, Trindade L, Suchard C, Andrei M, *et al.* Estratégia de detecção precoce e redução de mortalidade na sepse grave. *Rev Bras Ter Intensiva* 2009; 21:113-23.
2. Otero R, Nguyen HB, Hang DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, *et al.* Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies and contemporary findings. *Chest* 2006; 130:1579-95.
3. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Djillali A, Gerlach H, Opal SM, *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637.
4. Silva E. A história do tratamento da sepse: criando um interstício entre fisiopatologia e estudos clínicos. *Einstein* 2004; 2:231.
5. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J. Septic shock: current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit* 2005; 11:76-85.
6. 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 associate costs of care. *Crit Care Med* 2001; 29:1303-10.
7. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med* 2001; 29:109-16.

8. Sogayar AMC, Machado FR, Réa-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SMA, *et al.* A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics* 2008; 26:425-34.
9. Slade E, Tamber PS, Vicent JL. The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care Med* 2003; 7:1-2.
10. Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CLO, Janiszewski M, *et al.* Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care Med* 2004; 8:251-60.
11. Lobo SM, Rezende E, Knibel MF, Silva NB, Páramo JAM, Nácul FM, *et al.* Epidemiologia e desfecho de pacientes cirúrgicos não cardíacos em unidades de terapia intensiva no Brasil. *Rev Bras Ter Intensiva* 2008; 20:376-84.
12. Durairaj L, Schmidt GA: Fluid therapy in resuscitated sepsis. *Chest* 2008; 133:252-63.
13. Casserly B, Read R, Levy MM. Hemodynamic Monitoring in Sepsis. *Crit Care Nurs Clin North Am* 2011; 23:149-69.
14. Silva E, Garrido AG, Assunção MSC. Avaliação da perfusão tecidual no choque. *Medicina, Ribeirão Preto* 2001; 34:27-35.
15. Réa-Neto A, Rezende E, Mendes CL, David CD, Dias FS, Schettino G, *et al.* Consenso brasileiro de monitorização e suporte hemodinâmico. *Rev Bras Ter Intensiva* 2006; 18:154-60.
16. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166:98-104.

17. Trzeciak S, Dellinger RP, Parrillo JE, Gugliemi M, Bajaj J, Abate NL, *et al.* Early microcirculatory perfusion derangements in patients with severe sepsis and septic shock: relationship to hemodynamics, oxygen transport, and survival. *Ann Emerg Med* 2007; 49:88-98.
18. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Parker MM, Jaeschke R, *et al.* Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001; 345:1368-77.
19. Smith SH, Perner A. Higher vs. lower fluid volume for septic shock: clinical characteristics and outcome in unselected patients in a prospective, multicenter cohort. *Crit Care* 2012;16:R76.
20. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, *et al.* A Trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critical ill patients. *N Engl J Med* 1995; 333:1025-32.
21. Machado FS, Figueiredo LFP. Tratamento inicial otimizado da sepse grave e choque séptico. *Rev Assoc Med Bras* 2002; 48:186-7.
22. Sevransky JE, Seema N, Susla GM, Needham DM, Hollenberg S, Pronovost P. Hemodynamic goals in randomized clinical trials in patients with sepsis: a systematic review of the literature. *Crit Care Med* 2007; 11:R67.
23. Puskarich MA, Marchick MR, Kline JA, Steuerwald MT, Jones AE. One year mortality of patients treated with an emergency department based early goal direct therapy protocol for severe sepsis and septic shock: a before and after study. *Crit Care Med* 2009;13:R167.

24. 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; 26: 551-7.
25. Kern JW, Shoemaker WC. Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients. *Crit Care Med* 2002; 30:1686-92.
26. 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; 35:1105-12.
27. Hollenberg SM, Ahrens TS, Annane D, Astiz ME, Chalfin DB, Dasta JF, *et al.* Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med* 2004; 32:1928-48.
28. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. *Br J Anaesth* 2002; 89:622-32.
29. Garrido AP, Cruz RJJr, Figueiredo LFP, Silva MR. Small volume of hypertonic saline as the initial fluid replacement in experimental hypodynamic sepsis. *Crit Care* 2006; 10:R62.
30. Singer M. The Key advance in the treatment of sepsis in the last 10 years. doing less. *Crit Care Med* 2006; 10:122.
31. 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; 31:1250-6.
32. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med* 1985; 13:818-29.

33. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, *et al.* The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 1996; 22:707-10.
34. Levy CE. Manual de Microbiologia Clínica para o Controle de infecção em Serviços de Saúde. Brasília: Agência Nacional de Vigilância Sanitária; 2004.
35. Mehta RL, Kellum JA, Shah SV, Molitoris BA, Ronco C, Warnock DG, *et al.* Acute Kidney Injury Network: report of an initiative to improve outcomes in acute kidney injury. *Crit Care* 2007; 11:R31.
36. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russel JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med* 2011; 39:259-65.
37. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, Cooper DJ, *et al.* Vasopressin versus Norepinephrine Infusion in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 2008; 358:877-87.
38. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, *et al.* Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 2006; 34:334-53.
39. Simmons RS, Berdine GG, Seidenfeld JJ, Prihoda TJ, Harris GD, Smith JD, *et al.* Fluid balance end the adult respiratory distress syndrome. *Am Rev Respir Dis* 1987; 135:924-9.
40. Sakka SG, Klein M, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Prognostic Value of extravascular lung water in critically ill patients. *Chest* 2002;122:2080-6.

41. Shuller D, Mitchell JP, Calandrino FS, Shuster DP. Fluid balance during pulmonary edema. Is fluid gain a marker or a cause of poor outcome? *Chest* 1991; 100:1068-75.
42. Alsous F, Khamiees M, Degirolarno A, Amoateng-Adjepong Y, Manthous CA. Negative fluid balance predicts survival in patients with septic shock. *Chest* 2000; 117:1749-54.
43. 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. *Intensive Care Med* 2008; 34:17-60.
44. Roman-Marchant O, Orellana-Jimenez CEA, De Backer D, Melot C, Vincent JL. Septic shock of early or late onset: does it matter? *Chest* 2004; 126:173-8.
45. Takala J. Should we target blood pressure in sepsis? *Crit Care Med* 2010; 38Supl10:613-9.
46. Marik PE: Surviving sepsis: going beyond the guidelines. *Ann Intensive Care* 2011; 1:17.
47. Mitchell JP, Shuller D, Calandrino FS, Shuster DP. Improved outcome based on fluid management in critically ill patients requiring pulmonary artery catheterization. *Am Rev Respir Dis* 1992;145:988-9.
48. Dirkes S. Acute Kidney Injury: not just acute renal failure anymore? *Crit Care Nurse* 2011; 31:37-50.
49. National Heart, Lung, and Blood Institute Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS) Clinical Trials Network. Comparison of two fluid-

- management strategies in acute lung injury. *N Engl J Med* 2006; 354:2564-75.
50. Payen D, Pont AC, Sakr Y, Spies C, Reinhart K, Vincent JL, *et al.* A positive fluid balance is associated with a worse outcome in patients with acute renal failure. *Crit Care* 2008; 12:R74.
51. Van Biesen W, Yegenaga I, Vanholder R, Verbeke F, Hoste E, Colardyn F, *et al.* Relationship between fluid status and its management on acute renal failure (ARF) in intensive care unit (ICU) patients with sepsis: a prospective analysis. *J Nephrol* 2005; 18:54-60.
52. Vazquez AR, Masevicius FD, Giannoni R, Dubin A. Fluids in the postoperative period: effects of lack of adjustment to body weight. *Rev Bras Ter Intensiva* 2011; 23:170-5.
53. Varon J, Formm RE Jr. Fluid Balance in sepsis: are we ready for a negative balance? *Chest* 2000; 117:1535-6.
54. Lobo SM, Oliveira NE. What are the best hemodynamic targets for surgical patients? *Crit Care* 2013; 17:210.
55. Perren A, Markmann M, Merlani G, Marone C, Merlani P. Fluid balance in critically ill patients. Should we really rely on it? *Minerva Anestesiol* 2011; 77:802-11.

7. ANEXO

Anexo 1. Parecer do Comitê de Ética em Pesquisa.



FACULDADE DE MEDICINA DE SÃO JOSÉ DO RIO PRETO

Autarquia Estadual - Lei n.º 8899 de 27/09/94
(Reconhecida pelo Decreto Federal n.º 74.179 de 14/06/74)

Parecer n.º 426/2008

COMITÊ DE ÉTICA EM PESQUISA

O Protocolo n.º 5910/2008 sob a responsabilidade de Suzana Margareth Ajeje Lobo com o título "Avaliação do controle de fluidoterapia em pacientes sépticos" está de acordo com a resolução CNS 196/96 e foi aprovado por esse CEP.

Lembramos ao senhor(a) pesquisador(a) que, no cumprimento da Resolução 251/97, o Comitê de Ética em Pesquisa em Seres Humanos (CEP) deverá receber relatórios semestrais sobre o andamento do Estudo, bem como a qualquer tempo e a critério do pesquisador nos casos de relevância, além do envio dos relatos de eventos adversos, para conhecimento deste Comitê. Salientamos ainda, a necessidade de relatório completo ao final do Estudo.

São José do Rio Preto, 31 de outubro de 2008.


Prof. Dr. Antonio Carlos Pires
Coordenador do CEP/FAMERP

8. APÊNDICES

8. APÊNDICES

Apêndice 1. Modelo do Termo do Consentimento Livre e Esclarecido.

AVALIAÇÃO DO CONTROLE DE FLUIDOTERAPIA EM PACIENTES SÉPTICOS Termo de consentimento livre e esclarecido

Nome do paciente ou responsável: _____

Eu certifico que fui completamente informado pela equipe de UTI sobre a importância da minha participação na avaliação do controle de fluidoterapia em pacientes sépticos. O projeto tem como objetivo avaliar o balanço hídrico acumulado por sete dias nos pacientes graves, observando-se a incidência de complicações, tempo de internação e mortalidade.

Fui assegurado que não há exposição a qualquer risco, uma vez que o protocolo permite administração de fluidos mediante avaliação e indicação do médico assistente a qualquer tempo.

Fui notificado que posso não concordar em participar do estudo e que isso não implica em prejuízo para meu tratamento.

Em caso de dúvida entrar em contato com Dra. Andréa Regina Lopes Cunha, no telefone (17) 3201 5000, ramal 1644/ 1645 ou com o Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, localizado na Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416. Telefone (17) 32015700, ramal 5813.
Concordo,

Paciente ou responsável

Investigador principal: Dra Susana M. A. Lobo

São José do Rio Preto, ____/____/____