

Eduardo Kattan<sup>1</sup>, Jan Bakker<sup>2</sup>, Elisa Estenssoro<sup>3</sup>, Gustavo Adolfo Ospina-Tascón<sup>4</sup>, Alexandre Biasi Cavalcanti<sup>5</sup>, Daniel De Backer<sup>6</sup>, Antoine Vieillard-Baron<sup>7</sup>, Jean-Louis Teboul<sup>8</sup>, Ricardo Castro<sup>1</sup>, Glenn Hernández<sup>1</sup>; The ANDROMEDA-SHOCK-2 Study Investigators

1. Departamento de Medicina Intensiva, Facultad de Medicina, Pontificia Universidad Católica de Chile - Santiago, Chile.
2. Departamento de Pneumologia e Cuidados Intensivos, Columbia University Medical Center - Nova York, Estados Unidos.
3. Serviço de Terapia Intensiva, Hospital Interzonal de Agudos San Martin de La Plata - Buenos Aires, Argentina.
4. Departamento de Medicina Intensiva, Universidad ICESI, Fundación Valle del Lili - Cali, Colômbia.
5. Instituto de Pesquisa, HCor-Hospital do Coração - São Paulo (SP), Brasil.
6. Departamento de Cuidados Intensivos, CHIREC Hospitals, Université Libre de Bruxelles - Bruxelas, Bélgica
7. Unidade de Medicina Intensiva, Assistance Publique-Hôpitaux de Paris, University Hospital Ambroise Paré - Boulogne-Billancourt, França.
8. Serviço de Medicina Intensiva-Reanimação, Hôpital de Bicêtre, Université Paris-Saclay - Le Kremlin-Bicêtre, França.

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 1 de Novembro de 2021

Aceito em 20 de Dezembro de 2021

**Autor correspondente:**

Eduardo Kattan  
Departamento de Medicina Intensiva,  
Facultad de Medicina  
Pontificia Universidad Católica de Chile.  
Avenida Diagonal Paraguay 362,  
CEP: 8330077, Santiago, Chile  
E-mail: e.kattan@gmail.com

**Editor responsável:** Bruno Adler Maccagnan  
Pinheiro Besen

**DOI:** 10.5935/0103-507X.20220004-pt

## Ressuscitação direcionada ao tempo de enchimento capilar baseada em fenótipo hemodinâmico no choque séptico precoce: protocolo de estudo do ensaio clínico randomizado ANDROMEDA-SHOCK-2

### RESUMO

**Introdução:** A reversão precoce da hipoperfusão tecidual induzida é essencial para a sobrevida no choque séptico. No entanto, falta consenso sobre a melhor estratégia de ressuscitação inicial, uma vez que intervenções destinadas a toda a população com choque séptico podem produzir administração desnecessária de líquidos. Este artigo relata a justificativa, o delineamento e o plano de análise do estudo ANDROMEDA-2, que visa determinar se uma estratégia guiada por perfusão periférica, que consiste na ressuscitação guiada pelo tempo de enchimento capilar com base em fenótipos clínicos e hemodinâmicos, está associada a uma diminuição no desfecho composto de mortalidade, tempo até a interrupção ao suporte de órgãos e tempo de internação em comparação com o atendimento padrão em pacientes com choque séptico precoce (< 4 horas do diagnóstico).

**Metódos:** O estudo ANDROMEDA-2 é um ensaio clínico randomizado controlado multinacional e multicêntrico. No grupo de intervenção, o tempo de enchimento capilar será medido a cada hora, durante 6 horas. Se estiver anormal, os pacientes serão alocados em um algoritmo, começando com a avaliação da pressão de pulso. Pacientes

com pressão de pulso inferior a 40mmHg serão testados quanto à capacidade de resposta a líquidos e receberão líquidos de acordo. Em pacientes com pressão de pulso > 40mmHg, norepinefrina será titulada para manter a pressão arterial diastólica > 50mmHg. Os pacientes que não normalizarem o tempo de enchimento capilar após as etapas anteriores serão submetidos à ecocardiografia de cuidados intensivos para avaliação da disfunção cardíaca e posterior manejo. Por fim, serão realizados testes com vasopressores e inodilatadores para otimizar ainda mais a perfusão. Um tamanho de amostra de 1.500 pacientes fornecerá 88% de poder para demonstrar a superioridade da estratégia direcionada ao tempo de enchimento capilar.

**Conclusão:** Se for demonstrado que o direcionamento ao tempo de enchimento capilar é uma estratégia melhor, os processos de atendimento na ressuscitação do choque séptico podem ser otimizados com ferramentas usadas à beira do leito.

**Descritores:** Sepsis; Choque séptico; Tempo de enchimento capilar; Fenótipo; Cuidados intensivos; Tempo de internação; Perfusão; Norepinefrina; Ecocardiografia; Algoritmo

**Identificador ClinicalTrials.gov:** NCT05057611

**Número EudraCT:** 2021-005358-28

### INTRODUÇÃO

O reconhecimento precoce e a pronta reversão da hipoperfusão tecidual induzida são fatores-chave na determinação da sobrevida do paciente com choque séptico.<sup>(1,2)</sup> Apesar de extensas pesquisas, a mortalidade por choque séptico permanece substancialmente alta, e não há consenso sobre a melhor estratégia inicial de ressuscitação. De fato, as intervenções de ressuscitação que pressupõem o



princípio de abordagem única correm o risco de administração desnecessária de líquidos e acúmulo de volume prejudicial.<sup>(3)</sup>

Evidências recentes sugerem que estratégias guiadas por perfusão periférica durante os estágios iniciais do choque séptico podem estar associadas à menor mortalidade, recuperação mais rápida da disfunção orgânica e menor intensidade de intervenções terapêuticas em comparação com ressuscitação guiada pelo lactato.<sup>(4,5)</sup> De fato, guiar a ressuscitação utilizando a avaliação da perfusão periférica com o tempo de enchimento capilar (TEC) resultou em uma redução significativa nos líquidos administrados e nas intervenções relacionadas a medicamentos vasoativos.<sup>(6)</sup> Essa estratégia de ressuscitação também pode limitar intervenções terapêuticas desnecessárias realizadas na presença de níveis persistentemente elevados de lactato.<sup>(6)</sup> Assim, o TEC foi proposto para orientar a ressuscitação em unidades de terapia intensiva (UTI) e, potencialmente, em ambientes pré-UTI ou com recursos limitados.<sup>(2,7)</sup>

Os mecanismos envolvidos na insuficiência circulatória são complicados e frequentemente se sobrepõem no choque séptico. Consequentemente, as intervenções de ressuscitação devem ser integrativas e individualizadas de acordo com características macro-hemodinâmicas particulares detectadas durante a avaliação clínica.<sup>(8)</sup> Por exemplo, alguns pacientes podem permanecer hipovolêmicos mesmo após a carga inicial de líquido, o que sugere um benefício potencial da administração de volume adicional.<sup>(9)</sup> Outros que exibem pressões arteriais diastólicas (PADs) muito baixas podem se beneficiar do aumento da dose de vasopressor, em vez da administração de uma carga de líquido adicional e potencialmente prejudicial.<sup>(10-12)</sup> Da mesma forma, a identificação precoce de disfunção ventricular esquerda/direita pode levar a um ajuste hemodinâmico precoce, para limitar ou evitar intervenções deletérias.<sup>(13)</sup> Assim, uma caracterização desses fenótipos cardiovasculares no choque séptico pode levar a uma ressuscitação mais personalizada e a melhores resultados. Apesar de extensas pesquisas, ainda não se chegou a um consenso sobre um método universal para a identificação desses fenótipos.<sup>(13-15)</sup>

Em um esforço para caracterizar os fenótipos clínicos e hemodinâmicos em pacientes com choque séptico precoce e, assim, direcionar as abordagens terapêuticas mais adequadas, o estudo ANDROMEDA-SHOCK-2 (A2) integrará diferentes variáveis, como avaliação sistemática da responsividade a líquidos, pressão de pulso como substituto do volume sistólico, PAD para avaliação do tônus vascular e ecocardiograma seletivo para avaliação da disfunção miocárdica.<sup>(10,13,16-18)</sup>

Nossa hipótese é a de que a ressuscitação guiada pelo TEC com base na fenotipagem hemodinâmica clínica de pacientes com choque séptico melhorará um desfecho

composto hierárquico de mortalidade, tempo para interrupção do suporte vital e tempo de internação hospitalar em 28 dias em comparação com o atendimento padrão.

## MÉTODOS

### Objetivo principal

Determinar se a ressuscitação guiada pelo TEC com base na fenotipagem hemodinâmica clínica está associada a uma diminuição em um desfecho composto hierárquico dentro de 28 dias após a randomização, que inclui mortalidade, tempo até a interrupção do suporte vital e tempo de internação hospitalar em comparação com o atendimento padrão em pacientes com choque séptico precoce.

### Objetivo secundário

Determinar se a ressuscitação guiada pelo TEC com base na fenotipagem hemodinâmica clínica está associada a uma diminuição em mortalidade por todas as causas em até 28 dias após a randomização, mais dias sem suporte a órgãos em até 28 dias após a randomização e tempo de internação hospitalar reduzido em até 28 dias após a randomização, em comparação com o atendimento padrão em pacientes com choque séptico precoce.

### Desfecho primário

O desfecho primário é um composto hierárquico de mortalidade por todas as causas, tempo até a interrupção do suporte vital (truncado em 28 dias) e tempo de internação hospitalar em até 28 dias após a randomização.

### Desfechos secundários

Os desfechos secundários são: mortalidade por todas as causas em até 28 dias após a randomização; dias sem suporte a órgãos em até 28 dias; e tempo de internação hospitalar (truncado em 28 dias).

### Outros desfechos clínicos terciários

Outros desfechos clínicos são: mortalidade por todas as causas em 90 dias após a randomização; tempo de internação hospitalar; tempo de permanência na UTI; tempo até a interrupção do suporte vasopressor; tempo até a interrupção da ventilação mecânica (VM); tempo até a interrupção da terapia de substituição renal (TSR); dias sem suporte vasopressor; dias sem VM; dias sem TSR; variação no *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA);<sup>(19)</sup> variação na doença renal baseada em creatinina: estágio *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO);<sup>(20)</sup> volume de líquidos de ressuscitação; equilíbrio de líquidos; evolução do TEC; evolução dos níveis de lactato; evolução da pressão venosa central (PVC); evolução da saturação venosa central do oxigênio (SVcO<sub>2</sub>); e evolução da diferença venoarterial da pressão parcial de dióxido de carbono (Pv-aCO<sub>2</sub>).

## Delineamento do estudo

O ANDROMEDA-SHOCK-2 será um estudo multicêntrico, aberto, controlado e randomizado, gerado por pesquisadores, conduzido sob a supervisão de um Comitê de Monitoramento de Dados de Segurança (CMDS) independente. Os pacientes recrutados serão randomizados para intervenção (Grupo TEC-P) ou para atendimento padrão.

## Pacientes

### Critérios de inclusão

Pacientes adultos consecutivos ( $\geq 18$  anos) com choque séptico de acordo com o consenso Sepsis-3 serão considerados elegíveis. Choque séptico é definido como infecção suspeita ou confirmada e necessidade de norepinefrina devido à hipotensão persistente após uma carga de líquidos de pelo menos 1.000mL em 1 hora, mais a presença de hiperlactatemia ( $> 2\text{mmol/L}$ ).<sup>(21)</sup>

### Os pacientes serão excluídos com base nos seguintes critérios

Serão excluídos pacientes com mais de 4 horas desde o diagnóstico de choque séptico, cirurgia prevista ou procedimento de hemodiálise aguda a ser iniciado durante o período de intervenção de 6 horas; sangramento ativo; ordem de não reanimar; cirrose B-C infantil; processo de doença de base com expectativa de vida  $< 90$  dias e/ou o médico responsável considerar a ressuscitação agressiva inadequada; gravidez; síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA) grave concomitante; e pacientes nos quais o TEC não pode ser avaliado com precisão.

A triagem será conduzida na UTI. Os pesquisadores clínicos de cada centro participante serão responsáveis pela triagem de todos os pacientes que preencham os critérios de inclusão. Um registro de triagem será gerado para registrar todos os pacientes com choque séptico, independentemente de serem elegíveis para inclusão no estudo.

### Randomização e cegamento

Uma sequência de randomização com alocação 1:1 será gerada usando um programa de computador e registrada usando um sistema eletrônico de gerenciamento de dados. A designação dos grupos de estudo será realizada por meio de blocos aleatórios permutados de tamanho variável. A ocultação da alocação será mantida por meio de randomização central.

Como a intervenção será administrada a pacientes críticos (principalmente sedados), não é necessário cegar esses pacientes. Por se tratar de uma intervenção não farmacológica, o cegamento da equipe médica não é viável.

## Intervenções

### Manejo geral para ambos os grupos

A identificação da fonte de sepse e o tratamento devem ser buscados como prioridade do tratamento de primeira linha. Um cateter venoso central e uma linha arterial serão inseridos em todos os casos. O uso de um cateter de artéria pulmonar ou um dispositivo de débito cardíaco contínuo de contorno de pulso não faz parte do protocolo TEC-P, mas pode ser usado em condições em que os médicos responsáveis o considerem por razões de segurança.

A noradrenalina será o vasopressor de escolha e será ajustada para atingir e manter uma pressão arterial média (PAM)  $\geq 65\text{mmHg}$  em todos os pacientes. As concentrações de hemoglobina serão mantidas em  $7 - 8\text{g/dL}$  ou mais para otimizar o conteúdo arterial de oxigênio. Profilaxia de úlcera de estresse, controle glicêmico, profilaxia de trombose venosa profunda e configurações de VM serão gerenciadas de acordo com as recomendações atuais.<sup>(2)</sup> Terapias de resgate, como epinefrina, análogos de vasopressina e esteroides, ou diferentes técnicas de purificação do sangue, como hemofiltração de alto volume, em pacientes em evolução, serão administradas de acordo com a prática padrão de cada centro.

### Protocolo do estudo

Uma abordagem sequencial para ressuscitação será seguida no Grupo TEC-P, conforme mostrado na figura 1. O momento zero é o ponto de partida após a randomização quando um cateter venoso central e uma linha arterial já estão posicionados, e são realizadas as medidas basais, incluindo monitoramento hemodinâmico e coleta de sangue. O período do estudo terá a duração de 6 horas. Depois disso, os médicos responsáveis podem continuar a tratar os pacientes de acordo com sua prática padrão ou o protocolo do departamento.

### Exames e procedimentos durante o período do estudo

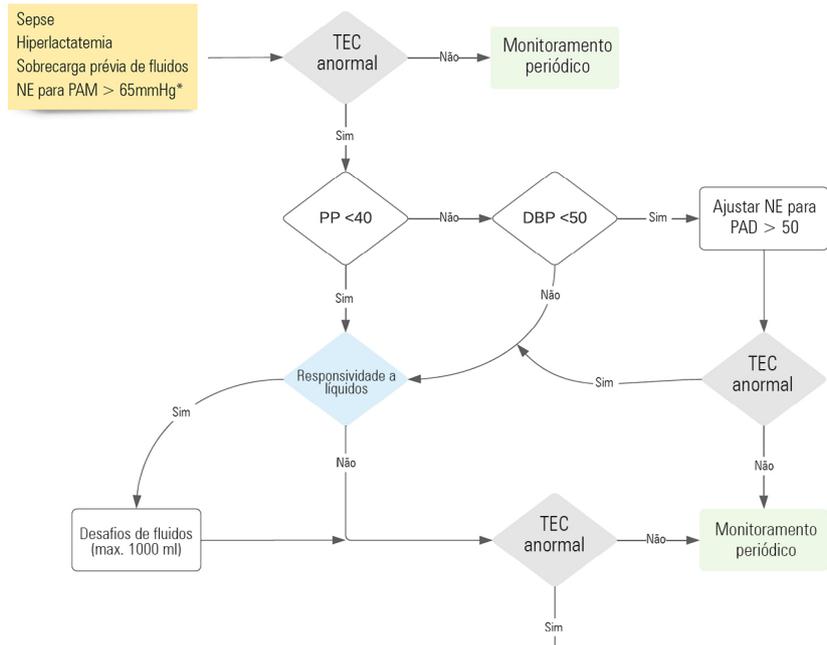
#### Grupo de intervenção (TEC-P)

Esses pacientes devem seguir um algoritmo de gerenciamento, conforme descrito na figura 1.

Pacientes com TEC normal no início do estudo serão submetidos ao monitoramento periódico (a cada hora, por 6 horas) e iniciarão o algoritmo se o TEC se tornar anormal em qualquer um desses pontos de tempo. Pacientes com TEC anormal seguirão o ciclo ao preencherem a definição de choque séptico do consenso Sepsis-3. A primeira categorização será realizada de acordo com a pressão de pulso.<sup>(16,17,22)</sup> Pacientes com pressão de pulso  $< 40\text{mmHg}$  serão submetidos à avaliação da responsividade a líquidos.

As avaliações de responsividade a líquidos serão realizadas usando a técnica preferida por cada centro, mas recomendações complementares com detalhes técnicos

**Nível 1**

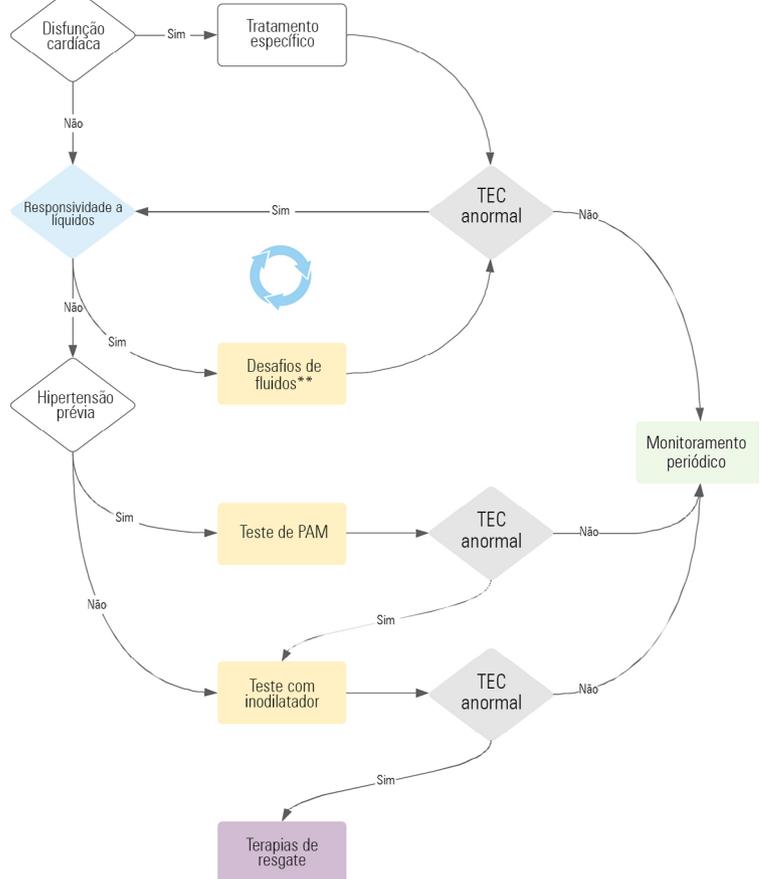


**Nível 2**

\* A terapia com vasopressores deve ser continuamente titulada para manter PAM >65 mmHg durante todo o período do estudo

\*\* Realizar desafios de fluidos sucessivamente até que o TEC se normalize, a RL se torne negativa ou os limites de segurança sejam alcançados

\*\*\* Se o paciente já está recebendo dobutamina devido a tratamento para disfunção cardíaca, ignorar essa etapa



**Figura 1 - Diagrama de fluxo do protocolo do estudo.**

NE - norepinefrina; PAM - pressão arterial média; TEC - tempo de enchimento capilar; PAD - pressão arterial diastólica; RL - responsividade a líquidos.

serão fornecidas no Manual de Operações.<sup>(9,23-26)</sup> A elevação passiva da perna com medição da pressão de pulso pode ser aceitável em pacientes com respiração espontânea. No entanto, considerando a possibilidade de falsos-negativo, não é a técnica preferencial.<sup>(9,26,27)</sup>

Pacientes com responsividade negativa a líquidos ou aqueles com *status* indeterminado devem proceder à ecocardiografia de cuidados intensivos obrigatória para descartar disfunção cardíaca significativa (Figura 1) e proceder de acordo.<sup>(28,29)</sup> Bólus de líquidos (500mL de cristaloides ou 5% de albumina) serão administrados em intervalos de 30 minutos, com um máximo de 1.000cc (dois desafios de fluidos), desde que o paciente permaneça com resposta positiva a líquidos e não surjam problemas de segurança (aumento da PVC > 5mmHg ou outros sinais de congestão). Pacientes com sinais relativos à segurança devem ser submetidos imediatamente à ecocardiografia de cuidados intensivos (Figura 1).

Pacientes com pressão de pulso  $\geq 40$ mmHg seguirão o braço direito do algoritmo (Figura 1), que prosseguirá de acordo com a PAD. Se PAD  $\geq 50$ mmHg, o paciente passará para a avaliação da responsividade a líquidos.<sup>(10,30,31)</sup> Se PAD < 50 mmHg, a norepinefrina será aumentada para atingir PAM > 65mmHg e PAD  $\geq 50$ mmHg. O TEC será avaliado 1 hora depois. A norepinefrina será aumentada em incrementos de 0,1mics/kg/minuto, até 0,5mcs/kg/minuto. Ao atingir 0,5mcs/kg/minuto, apenas um incremento adicional de 25% será aceitável, se a meta de PAD ainda não tiver sido atingida (máximo de 0,625mcs/kg/minuto). A norepinefrina pode ser interrompida mais cedo se forem observados potenciais efeitos adversos, como frequência cardíaca (FC) > 130 bpm, arritmias ou isquemia cardíaca evidente. Em centros em que a vasopressina faz parte do padrão de atendimento, ela pode ser adicionada quando norepinefrina > 0,3mcs/kg/minuto, mas até o limite de 0,04U/minuto para obter PAD  $\geq 50$ mmHg.

Se o TEC estiver normal, os pacientes serão submetidos a monitoramento periódico. Pacientes com TEC anormal persistente ou que atingiram o limite de segurança de norepinefrina ou vasopressina serão diretamente submetidos a ecocardiografia de cuidados intensivos de acordo com os resultados. Os pacientes que corrigem o TEC com intervenções de primeira linha (bólus de líquidos, por um lado, e ajuste de norepinefrina, por outro) não serão submetidos à ecocardiografia de cuidados intensivos obrigatória, mas simplesmente serão submetidos a monitoramento periódico.

Quando um paciente não consegue corrigir o TEC após todo o procedimento do algoritmo, terapias de resgate devem ser consideradas pelos médicos responsáveis. Essas terapias não serão padronizadas, pois o protocolo é interrompido nesse ponto; no entanto, o monitoramento e o registro durante o período de intervenção de 6 horas e posteriormente continuam até o final do estudo.

## Definições de disfunção cardíaca

- **A disfunção sistólica do ventrículo esquerdo (VE)** é a associação de uma alteração da área fracionária do VE inferior a 40% mais uma integral velocidade-tempo (IVT) da aorta inferior a 14.<sup>(13,28)</sup>
- **A insuficiência do ventrículo direito (VD)** é a associação de dilatação do VD (área VD/VE > 1 mais PVC no mínimo maior que 8mmHg).<sup>(13,28)</sup>

## Manejo sugerido para disfunção cardíaca

- No caso de disfunção sistólica do VE, uma dose baixa de dobutamina pode ser considerada, iniciando com 2,5mcs/kg/minuto até 7,5mcs/kg/minuto. A dobutamina deve ser interrompida se a FC aumentar > 20% acima de 120bpm ou se ocorrerem arritmias, isquemia ou hipotensão.<sup>(13,28)</sup>
- No caso de insuficiência do VD, as configurações de VM devem ser ajustadas para diminuir a pressão expiratória positiva final (PEEP) para menos de 10cmH<sub>2</sub>O e limitar a pressão de platô abaixo de 28cmH<sub>2</sub>O. Se os pacientes desenvolverem SDR grave, a posição prona deve ser considerada. Do ponto de vista hemodinâmico, não é recomendada nenhuma administração adicional de líquidos.<sup>(13,28)</sup>

## Desafios de fluidos adicionais

Em pacientes com TEC anormal persistente e para os quais a disfunção cardíaca é excluída pela ecocardiografia de cuidados intensivos, é necessária uma avaliação adicional da responsividade a líquidos. Se os pacientes apresentarem responsividade a líquidos + *status*, desafios de fluidos adicionais serão administrados seguindo as mesmas regras de segurança já descritas.

## Teste vasopressor

Em pacientes com história prévia de hipertensão crônica e TEC persistentemente anormal após seguir todas as etapas de ressuscitação anteriores, será realizado um teste aberto com medicamento vasopressor, aumentando a PAM até 80 – 85mmHg, usando doses incrementais progressivas de norepinefrina. Os parâmetros serão reavaliados após 1 hora. Se o TEC melhorar, a norepinefrina será titulada para manter essa nova meta de PAM durante todo o período do estudo. Se as metas não forem alcançadas apesar do aumento da PAM ou forem observados efeitos adversos (FC > 130bpm, arritmias ou isquemia cardíaca evidente), a dose de norepinefrina será reduzida ao nível anterior ao teste com medicamento vasopressor, e o protocolo passará para a próxima etapa.<sup>(4,32,33)</sup>

## Teste com medicamento inodilatador

Um teste aberto com dobutamina na dose fixa de 5mcs/kg/minuto (a critério do médico responsável) será iniciado em pacientes

hipertensos não crônicos com TEC anormal persistente e estado de responsividade negativa a líquidos. O TEC será controlado após 1 hora, conforme observado no teste com medicamento vasopressor. Se ainda estiver anormal, a dobutamina será descontinuada, e nenhuma ação adicional será realizada durante o período do estudo. A dobutamina será mantida durante todo o período do estudo naqueles que responderam favoravelmente ao teste aberto com medicamento inodilatador. Como medida de segurança, os inodilatadores serão interrompidos se a FC aumentar > 20% acima de 120bpm ou se ocorrerem arritmias, isquemia ou hipotensão.<sup>(4)</sup> Pacientes em que a dobutamina foi iniciada mais precocemente por disfunção do VE não devem ser submetidos ao teste com medicamento inodilatador.<sup>(4,32,33)</sup>

### Avaliação do tempo de enchimento capilar

O TEC será medido aplicando-se uma pressão firme na superfície ventral da falange distal do dedo indicador direito com uma lâmina de microscópio de vidro. A pressão será aumentada até que a pele fique branca e, então, seja mantida por 10 segundos. O tempo de retorno da cor normal da pele será registrado com um cronômetro. Um TEC > 3 segundos será considerado anormal.<sup>(4,32,33)</sup>

### Grupo de atendimento padrão

Os pacientes alocados no grupo de atendimento padrão serão manejados pela equipe clínica de acordo com a prática padrão em seus centros, incluindo decisões sobre monitoramento hemodinâmico e de perfusão, além de todos os tratamentos, mas devem seguir as recomendações gerais da *Surviving Sepsis Campaign* para evitar extremos de prática clínica.<sup>(2)</sup> Essas recomendações incluem metas hemodinâmicas básicas, como PAM > 65mmHg, FC < 120bpm, saturação de oxigênio (SatO<sub>2</sub>) > 94%, hemoglobina (Hb) > 7 - 8gr/dL e uso de norepinefrina como primeiro vasopressor e cristaloides como líquido de escolha. Todos os dados sobre a inserção de dispositivos de monitoramento invasivos, ressuscitação volêmica intravenosa, suporte vasoativo, VM e outras terapias de suporte serão coletados pelo coordenador ou pelos monitores do estudo. Os pesquisadores líderes de um centro não atuarão como médicos de tratamento à beira do leito para os pacientes do grupo de atendimento padrão.

### Medidas de segurança

O protocolo pode ser interrompido a qualquer momento por questões de segurança durante o período de estudo de 6 horas se o intensivista responsável considerar que o paciente desenvolveu complicações ou quadros clínicos inesperados e graves que, de acordo com o julgamento do médico, exigem liberação do manejo. Essa ação deve ser relatada no formulário de relato de caso, e o paciente será acompanhado com relação aos principais desfechos e incluído na análise de intenção de tratar. Medidas de segurança específicas para administração

de líquidos, testes com vasopressores e inodilatadores são fornecidas acima e no Manual de Operações.

Além disso, mesmo que a ressuscitação seja interrompida após atingir a meta de TEC no Grupo TEC-P, outras intervenções hemodinâmicas podem ser decididas pelos médicos responsáveis por interpretar e abordar variáveis circulatórias instáveis ou gravemente anormais, como FC > 130bpm, PAM < 60mmHg com norepinefrina > 0,5mcg/kg/minuto, entre outras.

### Suspeita de reação adversa grave inesperada

Qualquer evento adverso que ocorra em um participante de estudo clínico e seja avaliado pelo pesquisador do estudo como inesperado, grave e com possibilidade razoável de relação causal com o procedimento do estudo será relatado. As notificações dessas reações estão sujeitas à apresentação rápida às autoridades de saúde. As suspeitas de reações adversas graves inesperadas serão analisadas pelo Comitê Diretivo Científico (CDC) e CMDS.

### Coleta e gerenciamento de dados

O acompanhamento do estudo e as variáveis que serão coletadas estão descritas na tabela 1.

**Tabela 1** - Variáveis relevantes a serem registradas no período do estudo

Início do estudo
Demografia, comorbidades, pontuação APACHE II e pontuação SOFA
Origem da sepse, tratamento, adequação do tratamento, tempo desde o início do choque até os primeiros antibióticos
Líquido administrado na ressuscitação pré-UTI e equilíbrio de fluidos e critérios IRA-KDIGO <sup>(19,20)</sup>
Hemodinâmica: FC, PAS, PAM, PAD, PVC, dose de NE
Variáveis de perfusão: lactato, ScvO <sub>2</sub> , delta Pv-aCO <sub>2</sub> , hemoglobina, TEC e grau de lúcido
Evolução
Pontuação SOFA em 8, 24, 48 e 72 horas e em 4, 5 e 7 dias
Critérios de LRA em 8, 24, 48 e 72 horas
Hemodinâmica a cada hora, até 6 horas
Administração de fluidos e equilíbrio em 6, 24, 48 e 72 horas
Avaliação completa da perfusão em 6, 24, 48 e 72 horas
Registro de medicamento vasoativos e uso de dobutamina/milrinona
Registro de ECI
Registro de status e técnicas de RL
Registro de técnicas de VM e TRS
Terapias adjuvantes: hemofiltração de alto volume, uso de vasopressina, epinefrina, outros
Acompanhamento até 28 dias para uso de VM, TRS e vasopressores
Mortalidade por todas as causas na alta hospitalar e aos 28 e 90 dias
Causa do óbito

APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment*; UTI - unidade de terapia intensiva; IRA - insuficiência renal aguda; KDIGO - *Kidney Disease: Improving Global Outcomes*; FC - frequência cardíaca; PAS - pressão arterial sistólica; PAM - pressão arterial média; PAD - pressão arterial diastólica; PVC - pressão venosa central; NE - norepinefrina; SvCO<sub>2</sub> - saturação venosa central do oxigênio; Pv-aCO<sub>2</sub> - diferença venoarterial da pressão parcial de dióxido de carbono; TEC - tempo de enchimento capilar; LRA - lesão renal aguda; ECI - ecocardiografia de cuidados intensivos; RL - responsividade a líquidos; VM - ventilação mecânica; TRS - terapia renal substitutiva.

## Manejo de dados e manutenção de registros

Os dados individuais dos pacientes serão tratados como registros de prontuários comuns e mantidos de acordo com a legislação (por exemplo, agências de proteção de dados) de cada país participante. Os dados serão registrados diretamente no formulário de relato de caso eletrônico que é compatível com o *Health Insurance Portability and Accountability Act* (HIPAA). Os dados serão registrados e armazenados no *Erasmus Medical Center*, para posterior controle de qualidade e análise estatística.

Todos os registros originais (incluindo formulários de consentimento, formulários de relato de caso, relatórios de eventos adversos graves e correspondência relevante) serão mantidos nos centros de estudo para permitir a inspeção pelas autoridades relevantes. O banco de dados do estudo será mantido e anonimizado se solicitado para revisão.

## Controle de qualidade

Vários procedimentos garantirão a qualidade dos dados, incluindo protocolo de estudo *on-line* e treinamento de registro de formulário eletrônico, além de disponibilidade do CDC para resolver questões ou problemas que possam surgir. Uma equipe de qualidade de dados (EQD) garantirá a adequação do registro *on-line*, identificará valores ausentes e inconsistências e entrará em contato com centros de estudos e o CDC, para resolver prontamente esses problemas.

## Gerenciamento de falta de dados

Os dados ausentes serão relatados na publicação. Se análises posteriores revelarem ausências substanciais, a imputação múltipla será considerada.

## Tamanho amostral

Assumimos mortalidade de 39% no grupo controle, que se baseia na mortalidade de toda a coorte no ANDROMEDA-SHOCK.<sup>(4)</sup> Como o grupo de intervenção inclui várias novas etapas destinadas a adequar melhor a administração de líquidos, esperamos uma diminuição do uso de líquidos adicionais. Com base nos dados do ANDROMEDA-SHOCK, esse novo algoritmo, baseado em pressão de pulso, PAD e ecocardiografia, poderia reduzir a administração de fluidos em pelo menos 60% desses pacientes. Estudos anteriores mostraram que uma redução na administração de líquidos está associada a melhores desfechos. Assim, estima-se redução de 6% na mortalidade. As estimativas do número de dias com necessidade de suporte de vida truncado em 28 dias e tempo de internação hospitalar no grupo controle foram baseadas em dados do grupo controle do ANDROMEDA-SHOCK.

Para o grupo controle, presumiu-se mortalidade em 28 dias de 39%, número de dias com necessidade de suporte de vida truncado em 28 dias de 5,6 (desvio-padrão - DP - de 6,7) e

tempo de internação hospitalar truncado em 28 dias de 15,6 dias (DP de 10,1). Considerou-se que o tratamento do grupo experimental reduziria a mortalidade para 33% (redução absoluta de 6%), encurtaria os dias com suporte de vida para 4,3 (DP de 6,2) e diminuiria o tempo de internação hospitalar para 14 dias (DP de 9,9). O tempo de internação hospitalar e o número de dias com necessidade de suporte de vida foram simulados presumindo distribuição beta-binomial em 28 dias usando parâmetros adquiridos no estudo ANDROMEDA-SHOCK.<sup>(4)</sup>

Com 1.500 pacientes inscritos, o estudo terá um poder de 88% para mostrar superioridade no resultado da proporção de vitórias para um alfa bilateral de 0,05.

## Análise estatística

Um plano detalhado de análise estatística será elaborado e publicado antes que o banco de dados do estudo seja bloqueado, e os dados sejam analisados. As características fundamentais do plano de análise estatística são descritas a seguir.

Todos os pacientes serão analisados nos grupos aos quais foram designados independentemente da adesão ao protocolo do estudo, ou seja, a análise seguirá o princípio da intenção de tratar. Para pacientes com dados ausentes para o desfecho primário, serão atribuídos dados de desfecho primário ausentes, usando várias cadeias de imputação. As variáveis a serem usadas para imputação serão especificadas no plano de análise estatística e, provavelmente, incluirão idade, centro de inclusão e *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (APACHE) II. As medianas dos resultados imputados (ou a categoria mais frequente) serão utilizadas para a análise. As variáveis categóricas serão apresentadas como números e porcentagens. As variáveis contínuas serão apresentadas como média e DP ou mediana e amplitude interquartil, se a distribuição for assimétrica.

O efeito do tratamento experimental será avaliado em comparação com o tratamento do grupo controle no desfecho primário hierárquico usando o método da razão de ganho proposto por Dong et al.,<sup>(34)</sup> que é baseado na razão de ganho de Pocock et al.,<sup>(35)</sup> usando o tratamento como um efeito fixo. Todos os pacientes do grupo de tratamento serão comparados com todos os pacientes do grupo controle, um par de cada vez, seguindo o desfecho primário hierárquico: mortalidade por todas as causas em 28 dias, tempo para interrupção do suporte vital em 28 dias e duração da internação hospitalar (truncada no Dia 28).

Assim, em cada par, a mortalidade será comparada. Se apenas um dos pacientes morreu, um ganho será contado para o grupo de pacientes sobreviventes. Se ambos os pacientes do par morreram, isso será considerado um empate (e não serão feitas mais comparações para esse par). Se ambos os pacientes sobreviverem após 28 dias, o tempo até a interrupção do suporte vital será comparado. Um ganho será contabilizado para o grupo

de tratamento que tiver o paciente com o menor tempo de interrupção do suporte vital. Se o número de dias até a interrupção do suporte vital for o mesmo dentro do par, o terceiro desfecho na hierarquia, a saber, o tempo de internação, será comparado. Um ganho será contabilizado para o grupo de tratamento que tiver o paciente com o menor tempo de internação. Se o tempo de internação (em número de dias) for idêntico, será contabilizado como empate.

A razão de ganho é calculada como o número total de ganhos no grupo experimental dividido pelo número total de ganhos no grupo controle. Um valor maior que 1 indica melhores desfechos no grupo experimental. O método de reamostragem *bootstrap* será utilizado para calcular o intervalo de confiança de 95% (IC95%) para a razão de ganhos e o valor de *p* para o teste de hipóteses.

Avaliaremos o efeito do tratamento no desfecho primário composto hierárquico, de acordo com os seguintes subgrupos: idade (< ou ≥ 65 anos); APACHE II (< ou ≥ 25 pontos); SOFA (< ou ≥ 10 pontos); lactato basal (< ou ≥ 4mmol/L); TEC basal (< ou ≥ 3 segundos); fonte de choque séptico (pulmão *versus* abdominal *versus* urinário *versus* tecidos moles *versus* bacteremia *versus* outros) e VM na inclusão.

Os valores de *p* serão relatados para a análise do desfecho primário, e os valores de *p* para interação serão relatados para as análises de subgrupo; os demais desfechos serão relatados com o efeito médio e IC95%. Dado o potencial de erro tipo I devido a múltiplas comparações, os achados para as análises dos desfechos secundários e terciários devem ser interpretados como exploratórios. Todos os testes são bilaterais com um nível alfa de 0,05. Todas as análises serão realizadas com a versão mais recente do software R (R Foundation for Statistical Computing).

### Ética e termo de consentimento livre e esclarecido

Cada centro pesquisador submeterá o protocolo do estudo ao seu Comitê de Ética em Pesquisa (CEP). O estudo só terá início após ser aprovado pelo CEP. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por escrito será obtido de um representante legal de todos os participantes. Este estudo segue declarações locais e internacionais. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido será traduzido para todos os idiomas envolvidos (países).

### Organização e gerenciamento de ensaio clínico

**Comitê Diretivo:** o Comitê Diretivo é responsável pela supervisão geral do estudo, auxiliando no desenvolvimento do protocolo do estudo e na preparação do manuscrito final. Todos os outros comitês do estudo se reportam a esse comitê. Seus membros são pesquisadores treinados

no delineamento e na condução de ensaios clínicos randomizados em pacientes críticos.

**Conselho Consultivo:** o Conselho Consultivo é um comitê de especialistas na área que aconselhará o Comitê Diretivo em diferentes aspectos solicitados, além de promover e organizar subestudos.

**Centro Coordenador do Estudo:** é o comitê executivo que conduz o estudo em todos os aspectos organizacionais, logísticos e processuais, bem como o controle da EQD.

**Comitê de Monitoramento dos Dados de Segurança:** o CMDS é composto de epidemiologistas e intensivistas independentes que supervisionam o estudo.

As análises interinas serão realizadas após o recrutamento dos primeiros 200 pacientes e em 75% da amostra pelo CMDS. A primeira análise interina terá duas etapas:

- Uma análise de segurança, em que a mortalidade em 28 dias será comparada entre grupos anônimos mascarados como A ou B para detectar riscos potenciais associados à intervenção. De acordo com os resultados, o CMDS pode recomendar a interrupção do estudo por questões de segurança.
- Uma segunda análise cega para o desfecho será realizada para comparar o uso de intervenções processuais selecionadas, como líquidos de ressuscitação, durante o período de estudo de 6 horas entre os grupos, para demonstrar um gradiente. Se nenhuma diferença ou gradiente for encontrado, o CMDS pode recomendar a interrupção do estudo por motivos de futilidade.

A segunda análise interina se concentrará nas diferenças no desfecho primário entre os grupos para potencialmente recomendar uma interrupção precoce do estudo, no caso de uma diferença já estatisticamente significativa.

### Centros de estudo

Aproximadamente cem centros serão recrutados na Europa Ocidental, Ásia, América do Norte e América Latina. O processo terá início com um levantamento dos recursos profissionais e técnicos, bem como dos processos de atendimento. Os centros serão contatados para tornar esse processo representativo em hospitais públicos, privados e universitários, diferentes países e culturas e tamanhos de hospitais.

### Financiamento

O estudo não é financiado por nenhuma bolsa importante, mas uma campanha de arrecadação de fundos entre as universidades envolvidas na Europa e na América Latina fornecerá os meios financeiros para cobrir os custos,

incluindo seguro, quando necessário, e logística/recursos humanos do EQD.

## DISCUSSÃO

O ANDROMEDA-SHOCK-2 é um estudo relevante em choque séptico por vários motivos: propõe uma estratégia de ressuscitação baseada em fenótipos clínicos e TEC como alvo de ressuscitação, permitindo individualizar a terapia de acordo com o quadro clínico do paciente; avaliará seu impacto em desfechos clinicamente relevantes; e será realizado em uma ampla gama de UTIs em aproximadamente quatro continentes, registrando diferentes realidades e ampliando sua aplicabilidade externa. Se nossa hipótese se mostrar correta, os processos de atendimento à ressuscitação do choque séptico podem ser otimizados com ferramentas à beira do leito.

### Aprovação ética e consentimento para participar:

Cada centro pesquisador submeterá o protocolo do estudo ao seu CEP. O estudo só terá início após ser aprovado pelo CEP. O Termo de Consentimento Livre e Esclarecido por escrito será obtido de um representante legal de todos os participantes. Este estudo será realizado em conformidade com as declarações locais e internacionais.

**Contribuições dos autores:** Todos os autores ajudaram no delineamento e na redação final do manuscrito. Todos os autores leram e aprovaram este manuscrito final.

### PESQUISADORES DO ANDROMEDA-SHOCK-2:

**Comitê Diretivo:** Glenn Hernández (presidente), Jan Bakker (presidente), Gustavo Ospina-Tascón (presidente), Daniel de Backer, Antoine Vieillard-Baron, Jean-Louis Teboul, Alexandre Biasi Cavalcanti, Eduardo Kattan.

**Comitê Consultivo:** Elie Azoulay, Maurizio Cecconi, Elisa Estenssoro, Lucas Petri Damiani, Arnaldo Dubin, Olfa Hamzaoui, Fernando Ramasco, Ricardo Castro, Luis Gorodoro.

**Centro Coordenador do Estudo:** Olfa Hamzaoui, Fernando Ramasco, Glenn Hernández, Luis Gorodoro-Delsol, Mario Pozo, Juan Nicolas Medel, Eduardo Kattan, Leyla Alegría, Sebastián Morales.

**Comitê de Monitoramento e Dados de Segurança:** Pendente.

### CENTROS DE ESTUDO

**Itália:** *Humanitas Research Hospital:* Maurizio Cecconi, Antonio Messina, Elena Constantini, Fabio Piccirillo, Alessandro Santini, Massimo Vanoni, Giacomo Iapichino. *Policlinico Paolo Giaccone:* Andrea Cortegiani, Mariachiara Ippolito, Giulia Catalisano, Giulia Ingoglia. *Azienda Ospedaliera Universitaria Policlinico Vittorio Emanuele:* Filippo

SanFilippo, Marinella Astuto, Luigi La Via, Veronica Dezio, Bruno Lanzafame, Simone Messina, Eleonora Tringali, Cesare Cassisi, Maria Rita Valenti, Francesco Perna. **Espanha:** *Hospital Universitario y Politécnico La Fe:* Paula Carmona García, Iratxe Zarragoikoetxea Jauregui, Marta Lopez Cantero, Miguel Angel Rodenas, Ignacio Albero, Azucena Pajares, José García Canto, Clara Pascual, Victoria Johannesen, Daniel Pérez Ajami, Pedro Martínez Pérez. *Hospital Universitario de León:* Rafael Gonzalez de Castro. *Hospital General Universitario Gregorio Marañón:* Patricia Piñeiro. *Hospital Clínic de Barcelona:* Adrian Tellez. *Hospital Universitario Puerta del Mar:* Francisco Miralles Aguiar, Rafael Garcia Hernandez. *Hospital Universitario de La Princesa:* Fernando Ramasco. *Hospital Clínic Universitari de València:* Gerardo Aguilar. *Hospital Universitario de Cruces:* Gonzalo Tamayo. *Hospital Universitario Central de Asturias:* Cristina Iglesias. *Hospital Universitario de Cáceres:* Fernando Montoto. *Hospital General Universitario de Albacete:* Jose Maria Jimenez Vizuete. *Hospital Clínico Universitario Virgen de la Arrixaca:* Carlos Garcia Palenciano. *Hospital Clínico Universitario de Valladolid:* Jose Ignacio Gomez Herreras. *Hospital Universitario Río Hortega:* Cesar Aldecoa. *Complexo Hospitalario Universitario de Ourense:* Conchi Alonso. *Hospital General Universitario de Valencia:* Carolina Ferrer. *Hospital Universitario Marqués de Valdecilla:* Emilio Maseda. *Hospital Povisa:* Sonsoles Leal Ruiloba. *Hospital Meixoeiro:* Elena Vilas. *Hospital Universitario Puerta de Hierro:* Reyes Iranzo. *Hospital General Universitario de Alicante:* Maria Galiana. *Hospital Clínico Universitario de Santiago:* Valentin Caruezo. *Hospital Universitario 12 de Octubre:* Eloisa Lopez. *Hospital Universitario Ramón y Cajal:* David Pestaña. *Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria:* David Dominguez. *Hospital Universitario de Gran Canaria Doctor Negrín:* Oto Padron. *Hospital General Universitario de Elche:* Ana Pérez. *Hospital del Mar:* Adela Benítez-Cano, Ramón Adalia Bartolomé, Lorena Román Rosa, Mireia Chanzá Albert, Isabel Ramos Delgado. *Hospital Universitario Vall d'Hebron:* Mirian de Nadal. *Hospital Universitario de Mostoles:* Raquel Fernandez. *Hospital de Pontevedra:* Marina Varela. *Hospital Can Mises:* Gaspar Tuero. *Hospital Universitario de Girona:* Marc Vives, Fina Parramon, Maria Diaz, Guillem Pla, Judit Lopez, Nadejda Cuznetova, Neus Sargatal, Berta Baca, Ana Ricart, Iñaki Gascón, Eva Díaz, Cristina Rodríguez. **França:** *Hôpital Bicêtre:* Jean-Louis Teboul. *Hôpital Antoine-Béclère:* Olfa Hamzaoui. *Hôpital Ambroise-Paré:* Antoine Vieillard-Baron, Cyril Charron, Matthieu Petit. *Hôpital Saint-Antoine:* Hafid Ait-Oufella, Jeremie Joffre. *Hôpital Saint Louis:* Elie Azoulay. *Hôpital Raymond-Poincaré:* Djillali Annane. *Hôpitaux Universitaires Henri Mondor:* Armand Mekontso Dessap. *Hospices Civils de Lyon:* Matthias Jacquet-Lagrèze, Martin Ruste, Arnaud Ferraris, Delphine Chesnel. *Centre Hospitalier Universitaire de Nancy:* Philippe Guerci. *Centre Hospitalier Universitaire de*

*Nancy*: Mathieu Jozwiak, Jean Dellamonica, Denis Doyen. **Reino Unido**: *King's College Hospital*: Sam Hutchings, Adrian Wong. **Alemanha**: *University Hospital Düsseldorf*: Christian Jung. **Bélgica**: *Intensive Care Department of the CHIREC Hospitals*: Daniel de Backer. **Holanda**: *Erasmus Medical Center*: Alexandre Lima. **Emirados Árabes Unidos**: *Cleveland Clinic Abu Dhabi*: Jihad Mallat, Fadi Hamed, Baraa Abduljawad, Bruno de Oliveira, Nahla Aljaberi, Yeldho Varghese, Dnyaseshwar Munde, Mohammad Helal, Mohamed Askaleny, Khaled Ismail. **Israel**: *Rambam Health Care Campus*: Michael Roimi, Danny Epstein, Yaron Bar-Lavie, Roy Ilan. **India**: *Fortis Escorts Hospital*: Supradip Ghosh. **Canadá**: *Hôpital Santa Cabrini*: Philippe Rola. University of Manitoba: Asher Mendelson. **Estados Unidos**: *New York University*: Jan Bakker. *Cleveland Clinic*: Matthew Siuba. *University of Pennsylvania*: John C. Greenwood, Cameron Baston. *Columbia University*: Vivek Moitra. *Wake Forest School of Medicine*: Ashish K Khanna.

**Latin American Intensive Care Network (LIVEN):**

**México**: *Hospital Juárez de México*: Luis Gorordo-Delsol, Jessica Garduño-López, Marcos Amezcua-Gutiérrez, Guillermo Hernández-López. *Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán*: Thierry Hernández-Gisoul, José Vidal Mayo, Nielzer Rodríguez-Almendros, Gerardo Mercado-Leal, Adrián Valdespino-Trejo, Gabriela Pérez-de los Reyes, Rosario Hernández-Ortega, Fabiola López-Cruz, Eduardo Ríos-Argaiz. *Hospital Civil Fray Antonio Alcalde*: Miguel Ibarra-Estrada, Guadalupe Aguirre-Ávalos, Diego Jiménez-Pérez, Carlos Gómez-Partida. *Hospital General San Juan del Río*: Orlando Pérez-Nieto, Ernesto Deloya-Tomas, Jorge Carrión-Moya, Jorge López-Fermín, Carlos Mendiola-Villalobos, Gabriela Bautista-Aguilar. *Hospital H+ Querétaro*: Job Rodríguez-Guillén, Manuel Díaz-Carrillo, Lizzeth Torres-López. *Hospital de Especialidades N° 14 IMSS*: Jesus Salvador Sanchez-Diaz, Carla Gabriela Peniche-Moguel, Maria Verónica Calyecá-Sanchez, Gustavo Martínez-Mier. **Brasil**: *HCor-Hospital do Coração*: Alexandre Biasi Cavalcanti, Marcela Lopes, Leticia Galvao Barbante, Eliana Vieira Santucci, Erica Regina Ribeiro Sady, Lucas Martins de Lima. *BP - A Beneficência Portuguesa de São Paulo*: Viviane Cordeiro Veiga. **Equador**: *Hospital San Francisco de Quito*: Vladimir Granda. *Hospital General IESS Santo Domingo*: Javier Casas Rodriguez. *Hospital IESS Ibarra*: Pedro Torres Cabezas. **Colômbia**: *Hospital Universitario Fundación Valle del Lili*: Gustavo Adolfo Ospina-Tascón, Gustavo Andres Garcia Gallardo, Nicolás Orozco Echeverri. *Hospital Santa Clara*: Guillermo Ortiz, Carlos Celemin, Manuel Garay. *Clínica Universitaria Bolivariana*: Francisco Molina Saldarriaga, Álvaro Ochoa,

Carlos Blandón, Daniel Rodas, Stella Navarro, Andrés Rivera. *Clínica Las Américas AUNA*: Bladimir Gil Valencia, Rodrigo Murillo Arboleda, David Yepes, Ricardo Orozco, Esteban Aragon, Mario Izaquita. *Hospital Universitario Departamental de Nariño*: Héctor Sánchez Galvez, Álvaro Portilla Cabrera, Mercedes Solarte, Pablo Córdova. *Clínica IPS Universitaria León XIII - Universidad De Antioquia*: Horacio Atehortúa, Diego Patiño, Andrés Hernández, Luis Felipe Atehortua, Oscar Ramos. *Clínica Universidad La Sabana*: Luis Felipe Reyes, Eder Leonardo Cáceres, Katherine Carvajal, Christian Serrano, Yuli Viviana Fuentes, Ana María Crispin. *Hospital Universitario Fundación Santa Fe de Bogotá*: Carlos Santacruz, Amanda Quintairo. *Fundación Clínica Shaio*: Claudia Marcela Poveda, Julián Casallas, Michel Pérez, Lina Saucedo, Ricardo Buitrago. *Hospital Pablo Tobon Uribe*: Nelson Giraldo Ramírez, Gisela de la Rosa Chávez, Carlos Cadavid Gutiérrez, Alex García. **Argentina**: *Hospital Provincial del Centenario*: Juan Carlos Pendino, Lisandro Bettini, Valentín Torres, Juan Ibarzabal. *Clínica La Pequeña Familia*: Fabio German Repetto, David Maria Banegas Litardo, Rocío Castor, Gisela Gómez, Belen Tiseyra, Lucas Flores, Irupe Ramirez, María Luz Campassi. *Sanatorio Otamendi*: Arnaldo Dubín, Vanina Kanoore Edul. *Clínica Bazterrica*: Fernando Pálizas, Bernardo Lattanzio. *Sanatorio Parque*: Cecilia Gonzalez, Jesica Rodriguez Louzan, Santiago Calabrono, Giuliana Sterzer, Luisina Finos, Antonella Lopipi. *Hospital Británico*: Mario Pozo, Gastón Murias, Facundo Gutierrez, Santiago Sac. *Hospital CEMIC*: Martín Hunter, Ignacio Bonelli, María Fernanda Lurbet. **Uruguay**: *Hospital Español*: Nicolás Nin, Jordan Tenzi, Carlos Quiroga, Pablo Lacuesta, Javier Hurtado. **Chile**: *Pontificia Universidad Católica de Chile*: Glenn Hernández, Eduardo Kattan, Sebastián Morales, Ricardo Castro, Eduardo Espíndola, Leyla Alegria, Vanessa Oviedo, Emilio Daniel Valenzuela Espinoza, Roberto Contreras, Sebastián Bravo, Karla Ramos, Javier Ramírez, Maximiliano Rovegno, Patricio Vásquez, Pablo Born, Magdalena Vera, Rodrigo Ulloa. *Hospital Clínico Regional de Concepción Dr. Guillermo Grant Benavente*: Nicolás Pavez Paredes, Paula Fernández Andrade, Marcos Hernández, Daniela Ponce Holgado, Fabrizio Fasce Villaseñor, Barbara Nahuelpan. *Hospital San Juan de Dios*: David Gallardo, Juan Eduardo Sanchez, José Miguel Arancibia, Alex Muñoz Morales, Florencia Aravena Ibañez, Nelson Lobo Villarroel, German Ramírez Machuca, Gonzalo Galván Escobar, Javier Rojas Vargas. *Hospital Barros Luco Trudeauau*: Ronald Pairumani, Carla Araya Armijo, Edward Petruska, Cesar Santis. *Hospital Hernan Henríquez Aravena*: Leandro Ortega, Valentina Toledo. *Complejo Asistencial Dr. Victor Ríos Ruiz*: Monica

Silva Pantoja, Fernando Tirapegui Sanhueza. *Hospital Clínico de la Universidad de Chile*: Juan Nicolás Medel,

Rodrigo Cornejo, Jorge Montoya, Nicolás Carreño, César Cortés.

## REFERÊNCIAS

- Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet*. 2018;392(10141):75-87.
- Evans L, Rhodes A, Alhazzani W, Antonelli M, Coopersmith CM, French C, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Med*. 2021;47(11):1181-247.
- Sakr Y, Rubatto Birri PN, Koffis K, Nanchal R, Shah B, Kluge S, Schroeder ME, Marshall JC, Vincent JL; Intensive Care Over Nations Investigators. Higher fluid balance increases the risk of death from sepsis: results from a large international audit. *Crit Care Med*. 2017;45(3):386-94.
- Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, Estenssoro E, Dubin A, Hurtado J, et al. Effect of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status vs Serum Lactate Levels on 28-Day Mortality Among Patients With Septic Shock: The ANDROMEDA-SHOCK Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2019;321(7):654-64.
- Zampieri FG, Damiani LP, Bakker J, Ospina-Tascón GA, Castro R, Cavalcanti AB, et al. Effects of a Resuscitation Strategy Targeting Peripheral Perfusion Status versus Serum Lactate Levels among Patients with Septic Shock. A Bayesian Reanalysis of the ANDROMEDA-SHOCK Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2020;201(4):423-9.
- Kattan E, Hernández G, Ospina-Tascón G, Valenzuela ED, Bakker J, Castro R; ANDROMEDA-SHOCK Study Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN). A lactate-targeted resuscitation strategy may be associated with higher mortality in patients with septic shock and normal capillary refill time: a post hoc analysis of the ANDROMEDA-SHOCK study. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):114.
- Lara B, Enberg L, Ortega M, Leon P, Kripper C, Aguilera P, et al. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactatemia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One*. 2017;12(11):e0188548.
- Daulasim A, Vieillard-Baron A, Geri G. Hemodynamic clinical phenotyping in septic shock. *Curr Opin Crit Care*. 2021;27(3):290-7.
- Kattan E, Ospina-Tascón GA, Teboul JL, Castro R, Cecconi M, Ferri G, Bakker J, Hernández G; ANDROMEDA-SHOCK Investigators. Systematic assessment of fluid responsiveness during early septic shock resuscitation: secondary analysis of the ANDROMEDA-SHOCK trial. *Crit Care*. 2020;24(1):23.
- Hamzaoui O, Teboul JL. Importance of diastolic arterial pressure in septic shock: PRO. *J Crit Care*. 2019;51:238-40.
- Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Alvarez I, Calderón-Tapia LE, Manzano-Nunez R, Sánchez-Ortiz AI, et al. Effects of very early start of norepinephrine in patients with septic shock: a propensity score-based analysis. *Crit Care*. 2020;24(52):52.
- Ospina-Tascón GA, Teboul JL, Hernandez G, Alvarez I, Sánchez-Ortiz AI, Calderón-Tapia LE, et al. Diastolic shock index and clinical outcomes in patients with septic shock. *Ann Intensive Care*. 2020;10(1):41.
- Geri G, Vignon P, Aubry A, Fedou AL, Charron C, Silva S, et al. Cardiovascular clusters in septic shock combining clinical and echocardiographic parameters: a post hoc analysis. *Intensive Care Med*. 2019;45(5):657-67.
- Seymour CW, Kennedy JN, Wang S, Chang CC, Elliott CF, Xu Z, et al. Derivation, validation, and potential treatment implications of novel clinical phenotypes for sepsis. *JAMA*. 2019;321(20):2003-17.
- Hernández G, Kattan E, Ospina-Tascón G, Bakker J, Castro R; ANDROMEDA-SHOCK Study Investigators and the Latin America Intensive Care Network (LIVEN). Capillary refill time status could identify different clinical phenotypes among septic shock patients fulfilling Sepsis-3 criteria: a post hoc analysis of ANDROMEDA-SHOCK trial. *Intensive Care Med*. 2020;46(4):816-8.
- Marquez J, McCurry K, Severyn DA, Pinsky MR. Ability of pulse power, esophageal Doppler, and arterial pulse pressure to estimate rapid changes in stroke volume in humans. *Crit Care Med*. 2008;36(11):3001-7.
- Convertino VA, Cooke WH, Holcomb JB. Arterial pulse pressure and its association with reduced stroke volume during progressive central hypovolemia. *J Trauma*. 2006;61(3):629-34.
- Monnet X, Teboul JL. Assessment of fluid responsiveness: recent advances. *Curr Opin Crit Care*. 2018;24(3):190-5.
- 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(7):707-10.
- Kellum JA, Lameire N; KDIGO AKI Guideline Work Group. Diagnosis, evaluation, and management of acute kidney injury: a KDIGO summary (Part 1). *Crit Care*. 2013;17(1):204.
- Singer M, Deuschman C, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
- Rosen IT, White HL. The relation of Pulse pressure to stroke volume. *Am J Physiol*. 1926;78(1):168-84.
- Teboul JL, Monnet X, Chemla D, Michard F. Arterial pulse pressure variation with mechanical ventilation. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(1):22-31.
- Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121(6):2000-8.
- Malbrain ML, Van Regenmortel N, Saugel B, De Tavernier B, Van Gaal PJ, Joannes-Boyau O, et al. Principles of fluid management and stewardship in septic shock: it is time to consider the four D's and the four phases of fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):66.
- Teboul J, Monnet X. Prediction of volume responsiveness in critically ill patients with spontaneous breathing activity. *Curr Opin Crit Care*. 2008;14(3):334-9.
- Monnet X, Marik P, Teboul JL. Passive leg raising for predicting fluid responsiveness: a systematic review and meta-analysis. *Intensive Care Med*. 2016;42(12):1935-47.
- Vieillard-Baron A, Millington SJ, Sanfilippo F, Chew M, Diaz-Gomez J, McLean A, et al. A decade of progress in critical care echocardiography: a narrative review. *Intensive Care Med*. 2019;45(6):770-88.
- Sanfilippo F, Huang S, Herpain A, Balk M, Chew MS, Clau-Terré F, et al. The PRICES statement: an ESICM expert consensus on methodology for conducting and reporting critical care echocardiography research studies. *Intensive Care Med*. 2021;47(1):1-13.
- Ospina-Tascón GA, Hernandez G, Bakker J. Should we start vasopressors very early in septic shock? *J Thorac Dis*. 2020;12(7):38936.
- Permpikul C, Tongyoo S, Viarasilpa T, Trainarongsakul T, Chakorn T, Udompanturak S. Early Use of Norepinephrine in Septic Shock Resuscitation (CENSER). A Randomized Trial. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019;199(9):1097-105.
- Hernández G, Cavalcanti AB, Ospina-Tascón G, Zampieri FG, Dubin A, Hurtado FJ, Friedman G, Castro R, Alegría L, Cecconi M, Teboul JL, Bakker J; ANDROMEDA-SHOCK Study Investigators. Early goal-directed therapy using a physiological holistic view: the ANDROMEDA-SHOCK-a randomized controlled trial. *Ann Intensive Care*. 2018;8(1):52.
- Hernández G, Cavalcanti AB, Ospina-Tascón G, Dubin A, Hurtado FJ, Damiani LP, et al. Statistical analysis plan for early goal-directed therapy using a physiological holistic view - the ANDROMEDA-SHOCK: a randomized controlled trial. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2018;30(3):253-63.
- Dong G, Qiu J, Wang D, Vandemeulebroecke M. The stratified win ratio. *J Biopharm Stat*. 2018;28(4):778-96.
- Pocock SJ, Ariti CA, Collier TJ, Wang D. The win ratio: a new approach to the analysis of composite endpoints in clinical trials based on clinical priorities. *Eur Heart J*. 2012;33(2):176-82.