



REVISTA BRASILEIRA DE ANESTESIOLOGIA

Publicação Oficial da Sociedade Brasileira de Anestesiologia
www.sba.com.br



ARTIGO DE REVISÃO

Associação entre perfusão periférica, microcirculação e mortalidade em sepse: uma revisão sistemática



Danillo Menezes dos Santos^a, Jullyana S.S. Quintans^a,
Lucindo J. Quintans-Junior^a, Valter J. Santana-Filho^b, Cláudio Leinig Pereira da Cunha^c,
Igor Alexandre Cortes Menezes^{ib c,*} e Márcio R. Viana Santos^a

^a Universidade Federal de Sergipe, Departamento de Fisiologia, São Cristóvão, SE, Brasil

^b Universidade Federal de Sergipe, Núcleo de Fisioterapia, Aracaju, SE, Brasil

^c Universidade Federal do Paraná, Hospital de Clínicas, Curitiba, PR, Brasil

Recebido em 15 de junho de 2019; aceito em 7 de setembro de 2019

Disponível na Internet em 9 de dezembro de 2019

PALAVRAS-CHAVE

Perfusão;
Microcirculação;
Mortalidade;
Sepse;
Revisão

Resumo Embora evidências crescentes apoiem a monitoração da perfusão periférica em pacientes sépticos, nenhuma revisão sistemática foi feita para explorar a força da associação entre a má perfusão avaliada na microcirculação dos tecidos periféricos e a mortalidade. Uma busca nas bases de dados mais importantes foi feita para encontrar artigos publicados até fevereiro de 2018 que correspondessem aos critérios deste estudo, com diferentes palavras-chave: sepse, mortalidade, prognóstico, microcirculação e perfusão periférica. Os critérios de inclusão foram estudos que avaliaram a associação entre perfusão/microcirculação periférica e mortalidade em sepse. Os critérios de exclusão adotados foram os seguintes: artigos de revisão, estudos com animais/pré-clínicos, metanálises, resumos, anais de congressos, editoriais, cartas, relatos de casos, artigos duplicados e artigos que não continham resumos e/ou texto. Foram selecionados 26 artigos nos quais 2465 pacientes com sepse foram avaliados com pelo menos um método reconhecido para monitorar a perfusão periférica. A revisão demonstrou um grupo heterogêneo de pacientes gravemente enfermos com uma taxa de mortalidade entre 3% e 71% (mediana = 37% [28%-43%]). Os métodos de avaliação mais comumente usados foram a espectroscopia na região do infravermelho próximo (*Near-Infrared Spectroscopy* – NIRS) (7 artigos) e a análise de imagens em campo escuro (*Sidestream Dark-Field* – SDF) (5 artigos). O leito vascular mais avaliado foi a microcirculação sublingual/bucal (8 artigos), seguida pela ponta do dedo (4 artigos). A maioria dos estudos (23 artigos) demonstrou uma clara relação entre má perfusão periférica e mortalidade. Em conclusão, o diagnóstico de hipoperfusão/anormalidades microcirculatórias em órgãos não vitais periféricos foi associado ao aumento da mortalidade. No entanto, estudos

* Autor para correspondência.

E-mail: igoracmenezes1@gmail.com (I.A. Menezes).

KEYWORDS

Perfusion;
Microcirculation;
Mortality;
Sepsis;
Review

adicionais devem ser feitos para verificar se essa associação pode ser considerada um marcador da gravidade ou um fator desencadeante da falência de órgãos na sepse.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Publicado por Elsevier Editora Ltda. Este é um artigo Open Access sob uma licença CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Association between peripheral perfusion, microcirculation and mortality in sepsis: a systematic review

Abstract Although increasing evidence supports the monitoring of peripheral perfusion in septic patients, no systematic review has been undertaken to explore the strength of association between poor perfusion assessed in microcirculation of peripheral tissues and mortality. A search of the most important databases was carried out to find articles published until February 2018 that met the criteria of this study using different keywords: sepsis, mortality, prognosis, microcirculation and peripheral perfusion. The inclusion criteria were studies that assessed association between peripheral perfusion/microcirculation and mortality in sepsis. The exclusion criteria adopted were: review articles, animal/pre-clinical studies, meta-analyses, abstracts, annals of congress, editorials, letters, case-reports, duplicate and articles that did not present abstracts and/or had no text. In the 26 articles were chosen in which 2465 patients with sepsis were evaluated using at least one recognized method for monitoring peripheral perfusion. The review demonstrated a heterogeneous critically ill group with a mortality-rate between 3% and 71% (median = 37% [28%–43%]). The most commonly used methods for measurement were Near-Infrared Spectroscopy (NIRS) (7 articles) and Sidestream Dark-Field (SDF) imaging (5 articles). The vascular bed most studied was the sublingual/buccal microcirculation (8 articles), followed by fingertip (4 articles). The majority of the studies (23 articles) demonstrated a clear relationship between poor peripheral perfusion and mortality. In conclusion, the diagnosis of hypoperfusion/microcirculatory abnormalities in peripheral non-vital organs was associated with increased mortality. However, additional studies must be undertaken to verify if this association can be considered a marker of the gravity or a trigger factor for organ failure in sepsis.

© 2019 Sociedade Brasileira de Anestesiologia. Published by Elsevier Editora Ltda. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Introdução

A sepse é definida como uma disfunção orgânica de risco para a vida, causada por uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção, e motivo de grande preocupação em saúde pública.¹ Prever e identificar possíveis alterações em não sobreviventes de sepse precoce e tratar esses pacientes de maneira diferente persiste como uma ideia atraente para melhorar o tratamento e os resultados.

Na microcirculação de pacientes sépticos, o padrão heterogêneo do fluxo sanguíneo gera hipoperfusão tecidual e incapacidade celular de extrair e usar adequadamente o oxigênio, o que compromete o metabolismo celular aeróbico e a função orgânica.^{2–4} Portanto, a manutenção adequada da perfusão de órgãos vitais e a recuperação da homeostase continuam a ser objetivos essenciais do tratamento.^{1,4} Embora a monitoração da macrocirculação seja tradicionalmente usada para gerenciar a perfusão sistêmica,^{1,4} vários estudos demonstraram que a monitoração da microcirculação periférica, especialmente em órgãos não vitais, é capaz de prever a sobrevivência^{2,3,5} e forneceu novos *insights* sobre o entendimento da dinâmica da perfusão tecidual e da falência de órgãos.^{6–9}

A avaliação da circulação periférica tornou-se mais fácil após a introdução de novos dispositivos não invasivos, bem como de sistemas padronizados de escores clínicos. A microcirculação pode ser avaliada à beira do leito, direta ou indiretamente, na mucosa sublingual ou bucal com imagem espectral de polarização ortogonal (*Orthogonal Polarization Spectral* – OPS), análise de imagens em campo escuro (*Sidestream Dark-Field* – SDF) ou fluxometria com laser Doppler (*Laser Doppler Flowmetry* – LDF); no músculo, com espectroscopia na região do infravermelho próximo (*Near-Infrared Spectroscopy* – NIRS); nos vasos retinianos com a angiografia fluoresceínica (*Fluorescein Angiography* – FA); e na pele com o índice de perfusão (IP), o *mottling score* (que avalia a alteração da coloração da pele), o tempo de enchimento capilar (TEC), os gradientes de temperatura ou o teste de desafio do oxigênio (*Oxygen Challenge Test* – OCT).^{9,10} Embora evidências crescentes oriundas da literatura apoiem a monitoração da perfusão periférica em pacientes sépticos, normalmente com alguns desses métodos, nenhuma revisão sistemática foi feita para explorar a força da associação entre a má perfusão avaliada nos tecidos periféricos e a mortalidade na sepse. Portanto, esta revisão sistemática foi motivada precisamente com este objetivo:

verificar se há evidências claras dessa associação antes do desenvolvimento de uma futura terapia guiada com base no achado à beira do leito da perfusão periférica.

Métodos

Estratégia de busca

Os itens contidos no Prisma que orientam a descrição de revisões sistemáticas e metanálises foram usados.

A pesquisa eletrônica foi feita nas bases de dados Cochrane Central Register of Controlled Trials (Central), Medline, Embase, Scopus e Web of Science até fevereiro de 2018 para identificar estudos relevantes. Na estratégia de busca, não foram usados filtros que limitassem a data de publicação, o idioma e o tipo do artigo. Não foi usado um limite de tempo para a data inicial da pesquisa. Embora isso pareça dificultar a pesquisa por aumentar o tempo, o objetivo era justamente tornar a pesquisa a mais ampla possível. Os desenhos dos estudos não foram restritos porque, embora as "avaliações do risco de mortalidade" sejam classicamente estudadas em "estudos observacionais" (prospectivos ou retrospectivos), essa seleção foi feita na triagem manual por cada um dos autores. A estratégia de busca estruturada foi projetada para identificar qualquer documento publicado que avaliasse a perfusão periférica (com qualquer método) e a mortalidade em pacientes com sepse, ou qualquer informação sobre essas palavras, com o objetivo de tornar a revisão a mais abrangente possível.

A estratégia de busca incluiu palavras-chave e títulos de assuntos médicos para sepse, microcirculação, mortalidade e perfusão periférica.

Desfechos

O desfecho primário foi avaliar a associação entre má perfusão tecidual periférica e mortalidade na sepse.

Inicialmente, os títulos relacionados ao assunto foram selecionados. Essa seleção foi baseada nos títulos que abordaram como ideia principal o índice de perfusão periférica e a taxa de mortalidade em pacientes com sepse. No fim dessa etapa, todos os títulos duplicados foram excluídos.

Os artigos identificados pela estratégia de busca inicial foram avaliados em conjunto por dois autores. Nos casos em que não houve consenso, uma revisão independente foi feita. Os artigos foram selecionados de acordo com os seguintes critérios de inclusão: estudos que avaliaram a correlação entre o índice de perfusão periférica e a mortalidade em pacientes com sepse. Os critérios de exclusão foram artigos de revisão, estudos com animais, estudos pré-clínicos, metanálises, resumos, anais de congressos, editoriais, cartas, relatos de casos, estudos duplicados e artigos que não apresentavam resumos e/ou não tinham texto.

Subsequentemente, dois autores revisaram em conjunto os resumos dos artigos selecionados para confirmar a relevância para o estudo. Quando o título e o resumo não forneciam informações suficientes, o artigo era lido na íntegra, impediu-se assim que estudos importantes fossem deixados fora desta revisão sistemática.

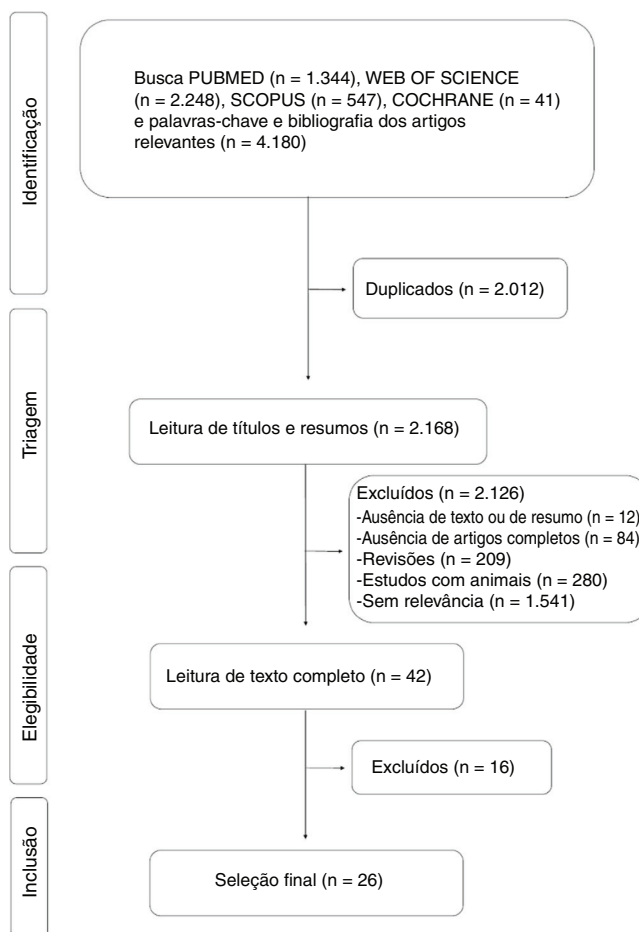


Figura 1 Fluxograma dos artigos incluídos. Os artigos que não estavam relacionados aos estudos primários de prognóstico foram excluídos de acordo com os seguintes critérios: estudos duplicados, artigos que não apresentavam resumos e/ou nenhum texto, artigos não exibidos na íntegra (resumos, relatos de conferências, apresentação em pôsteres, editoriais, cartas, relatos de caso), revisões ou metanálises, estudos com animais ou pré-clínicos e aqueles cujos temas não atenderam aos critérios deste estudo.

Extração de dados

Os dados foram extraídos por um revisor e verificados por outro. As informações a seguir foram extraídas de todos os estudos: primeiro autor, ano de publicação e país, metodologia, resultados, fonte de sepse e escores dos índices relacionados à gravidade, tais como o que avalia a gravidade da doença crônica e aguda com base na fisiologia (*Physiology and Chronic Health Evaluation – Apache*), o que faz uma avaliação sequencial da falência de órgãos (*Sequential Organ Failure Assessment – SOFA*), além de pressão arterial média (PAM), frequência cardíaca (FC), perfusão periférica, saturação de oxigênio e mortalidade por sepse. A estratégia de busca é apresentada na [figura 1](#).

Avaliação da qualidade

Para avaliar a qualidade dos estudos incluídos, a versão original (para estudos de caso-controle e de coorte) e uma

versão modificada (para estudos transversais) da escala de Newcastle-Ottawa (*Newcastle-Ottawa Scale* – NOS) foram usadas. As análises foram feitas por dois pesquisadores de forma independente. Os critérios da NOS receberam escores com base em três aspectos: (i) seleção, (ii) comparabilidade e (iii) exposição ou resultado. Os escores totais da NOS variam de 0 (mais baixo) a 9 (mais alto) para estudos de caso-controle e de coorte e de 0 a 10 para estudos transversais. Aqueles que obtiveram escores acima da mediana foram classificados como estudos de alta qualidade: cinco para estudos de caso-controle e de coorte e seis para estudos transversais. Qualquer discrepância entre os dois pesquisadores nos escores NOS dos estudos inscritos foi resolvida por discussão ou consulta a um terceiro pesquisador.

Resultados

Seleção dos estudos

Foram encontrados 1.344 artigos na PubMed, 2.248 na Web of Science, 547 na Scopus e 41 na Cochrane, total de 4.180 artigos. Após excluir 2.012 artigos duplicados, passamos à leitura de 2.168 títulos e resumos. Após o descarte de 12 artigos que não apresentavam resumos e/ou textos, também foram excluídos 84 artigos não mostrados na íntegra (resumos, relatos de conferências, pôsteres de conferências, editoriais, cartas, relatos de casos), 209 artigos por não apresentarem análises ou metanálises, 280 por serem estudos com animais ou pré-clínicos e 1.541 artigos cujo assunto não atendeu aos critérios deste estudo. No total, 42 artigos foram selecionados para uma leitura completa. No fim dessa etapa, 26 artigos foram finalmente selecionados (fig. 1). Houve um alto nível de concordância sobre a inclusão e a exclusão dos estudos entre os dois pesquisadores que examinaram os artigos encontrados na pesquisa.

Os principais métodos de monitoração da perfusão periférica encontrados nos estudos revisados estão resumidos na tabela 1.

Os pacientes avaliados eram heterogêneos e estavam gravemente enfermos, o que é típico da sepse (tabela 2). Os estudos incluíram 2.465 pacientes. Os escores Apache variaram de 4 a 28,8 (mediana = 19,5 [15,7–21,5]) para os pacientes com sepse e de 18 a 23 (mediana = 21 [20–23]) para os pacientes com sepse grave, enquanto os escores SOFA variaram de 4 a 13 (mediana = 10 [8–11]) para o grupo de pacientes com sepse e de 4 a 11 (mediana = 8,3 [6–9,5]) para o grupo de pacientes com sepse grave. A PAM variou de 67 a 89 mmHg (média = $76,77 \pm 5,94$ mmHg) para os pacientes com sepse e de 69 a 75 mmHg (média = $71 \pm 2,28$ mmHg) para os pacientes com sepse grave. A FC nos pacientes com sepse variou de 88 a 115 bpm (média = $102,9 \pm 7,35$ bpm) e nos pacientes com sepse grave de 92 a 114 bpm (média = $103,2 \pm 7,8$ bpm) (tabela 2).

Em relação à qualidade dos estudos, 77% dos estudos de caso-controle, 66% dos estudos de coorte e 64% dos estudos transversais foram considerados de alta qualidade, de acordo com os critérios usados pelos autores.

Associação entre perfusão periférica, microcirculação e mortalidade na sepse

Os métodos de mensuração da perfusão vascular mais usados foram NIRS (7 artigos) e SDF (5 artigos). O leito microvascular

mais estudado foi a microcirculação sublingual/bucal (8 artigos), seguida por circulação nos dedos (4 artigos) (tabela 3).

Os dados sobre perfusão microvascular e mortalidade em 23 dos artigos incluídos no estudo (tabela 3) mostraram claramente uma associação entre má perfusão periférica e alta mortalidade, apenas três artigos não mostraram associação.

Portanto, dos 26 artigos incluídos na revisão, cinco avaliaram pacientes em departamentos de emergência e 21 avaliaram pacientes em unidades de terapia intensiva (UTI) (tabela 3). A mortalidade variou de 3% a 71% (mediana = 37% [28,6–43,7]).

Os estudos relataram os momentos de avaliação da microcirculação ou da perfusão periférica (tabela 4). Como mostra a tabela, os momentos de avaliação variaram desde as primeiras horas durante a ressuscitação hídrica até cinco dias após a admissão e/ou inclusão dos pacientes nos estudos. Além disso, um estudo avaliou a perfusão periférica 3–6 meses após a inclusão. No entanto, essas avaliações não foram incluídas na previsão de mortalidade.

Discussão

Embora o estudo de distúrbios de fluxo/perfusão em pacientes gravemente enfermos pertença a uma área crescente de pesquisa, pelo que sabemos este é o primeiro estudo a revisar e evidenciar sistematicamente a associação entre o diagnóstico à beira do leito de má perfusão em tecidos periféricos e maior mortalidade na sepse humana. A principal força deste estudo é a aplicação de uma revisão sistemática robusta de um grande número de pacientes com graus variados de gravidade da sepse e a inclusão de estudos feitos em países de alta, média e baixa renda. Esse último ponto merece consideração especial porque a etiologia e a evolução clínica da sepse, os fatores demográficos e os recursos para o tratamento são diferentes em países diferentes,³⁵ o que leva à heterogeneidade nas características clínicas e a resultados variáveis.³⁵ Outro ponto forte foi a presença de estudos feitos em departamentos de emergência e unidades de terapia intensiva, o que significa que os resultados da revisão provavelmente independem do ambiente de tratamento. Nesta grande amostra, 23 dos 26 artigos mostraram consistentemente uma associação estatisticamente significativa entre má perfusão periférica e alta mortalidade na sepse. A evidência de que a associação prognóstica permaneceu consistente nesses 23 artigos, a despeito de uma amostra tão heterogênea, sugere um valor importante desta revisão para generalizar os resultados. Além disso, embora os três artigos restantes não tenham encontrado associação semelhante, o pequeno número de pacientes nesses estudos limita conclusões sobre uma possível relação entre as variáveis.

Apesar dos avanços nos cuidados intensivos, a sepse e o choque séptico ainda são as principais causas de morbimortalidade.¹ A monitoração da macrocirculação e a recuperação das funções vitais permanecem como os pilares do manejo da sepse.^{1,4} No entanto, a monitoração da perfusão de órgãos ou tecidos periféricos não vitais, como a mucosa sublingual, os músculos e a pele, tem adquirido crescente interesse na investigação do melhor tratamento.^{9,10} Além de esses métodos serem seguros e não invasivos,¹⁰ evidências robustas mostraram que a perfusão

Tabela 1 Principais métodos usados para a monitoração direta ou indireta da perfusão periférica em estudos de sepse com previsão de mortalidade

Métodos	Como interpretar a mensuração/estimativa da perfusão periférica ^{9,10,31}
Análises de imagem espectral obtida através da polarização ortogonal (<i>Orthogonal Polarization Spectral [OPS] imaging</i>) e de imagem em campo escuro de fluxo lateral (<i>Sidestream Dark Field [SDF] imaging</i>)	Técnicas que usam luz refletida para produzir imagens de microcirculação em tempo real. O uso de um videomicroscópio portátil (OPS ou SDF) pode avaliar a densidade e a perfusão microvascular. Um escore semiquantitativo (<i>Microcirculatory Flow Index – MFI</i>) é geralmente usado para caracterizar o fluxo microcirculatório. A densidade microcirculatória pode ser avaliada como a densidade total do vaso (<i>Total Vessel Density – TVD</i>) e a densidade do vaso perfundido (<i>Perfused Vessel Density – PVD</i>). A razão PVD/TVD é usada para expressar a proporção de vasos perfundidos (<i>Proportion of Perfused Vessels – PPV</i>). A avaliação quantitativa da microcirculação também pode ser feita.
Espectroscopia no Infravermelho Próximo (<i>Near Infrared Spectroscopy – NIRS</i>)	Técnica que usa os princípios da transmissão/absorção da luz para medir a saturação de oxigênio no tecido (StO ₂) e outros parâmetros, como concentração de mioglobina e citocromo oxidado. Essa técnica fornece uma avaliação global da oxigenação em todos os compartimentos microvasculares (arterial, venoso e capilar). A StO ₂ está parcialmente relacionada ao fluxo sanguíneo e demonstrou ser um parâmetro para determinar o equilíbrio entre o suprimento e a demanda de oxigênio. O fluxo sanguíneo também pode ser estimado com a oclusão venosa e a concentração de hemoglobina. Por outro lado, a oclusão arterial pode ser usada para estudar a reatividade microvascular.
Mensuração transcutânea de oxigênio e o teste de desafio de oxigênio (<i>Oxygen Challenge Test – OCT</i>)	A pressão parcial subcutânea de oxigênio (PtcO ₂) pode ser medida com sondas transcutâneas não invasivas. O teste de desafio de oxigênio (OCT) consiste na resposta de PtcO ₂ para aumentar a fração de oxigênio inspirado (FiO ₂) para 100% por um período de 5 a 15 minutos e está relacionado ao fornecimento global de oxigênio e à perfusão tecidual. Portanto, a PtcO ₂ aumenta com o aumento da FiO ₂ nos estados normais de perfusão, enquanto a PtcO ₂ responde mal ao aumento da FiO ₂ nos estados de hipoperfusão.
Valores e gradientes da temperatura	A temperatura da pele é um sinal tradicional de vasoconstrição periférica e de fluxo sanguíneo reduzido; a temperatura fria da pele está relacionada a um índice cardíaco menor e a um nível maior de lactato arterial. Os gradientes de temperatura podem refletir melhor o fluxo sanguíneo cutâneo que a própria temperatura da pele.
Manchas na pele	Definida como “descoloração irregular da pele”, geralmente se manifesta ao redor dos joelhos e pode se estender a outros locais, como dedos e orelhas. É resultado da vasoconstrição heterogênea de pequenos vasos e um sinal facilmente avaliável de hipoperfusão periférica. Os escores de manchas na pele variam de 0 a 5, com base na extensão dos joelhos para as áreas periféricas.
Índice de perfusão (<i>Perfusion Index – PI</i>) derivado da oximetria	Representa a razão entre o componente pulsátil e não pulsátil do sinal fotopletismográfico da oximetria. Como as alterações no fluxo sanguíneo afetam apenas o componente pulsátil (arterial) do sinal, o PI é considerado uma medida numérica não invasiva da perfusão periférica.
Tempo de recarga capilar (<i>Capillary Refill Time – CRT</i>)	Definido como “o tempo necessário para que a cor da pele retorne à coloração basal na ponta do dedo após a aplicação da pressão de branqueamento”, estima assim o fluxo sanguíneo capilar periférico.
Fluxometria Laser Doppler (<i>Laser Doppler Flowmetry – LDF</i>) combinada com espectroscopia com luz no espectro visível (<i>Visible Light Spectroscopy – VLS</i>)	LDF fornece mensuração contínua do fluxo sanguíneo microcirculatório em unidades de perfusão arbitrárias com o princípio do desvio Doppler: mudança de frequência que a luz sofre quando refletida por objetos em movimento, por exemplo, os glóbulos vermelhos. VLS é feita com a emissão de luz na faixa visível (luz branca) e a detecção da luz traseira dispersa. O principal absorvedor, a hemoglobina, altera suas características de absorção com a oxigenação (HbO ₂).
Angiografia da retina com fluoresceína	A fluorescência é administrada por via intravenosa e as imagens da retina são obtidas com uma câmera digital. O tempo de enchimento arterial retiniano (<i>Retinal Arterial Filling Time – RAFT</i>) é usado para medir o fluxo microvascular.

Tabela 2 Características e qualidades metodológicas dos estudos incluídos e características dos pacientes sépticos

Referência (País)	Desenho do estudo	Fonte de sepse	Idade Média ± DP ou Mediana (IQR)	APACHE II Média ± DP ou Mediana (IQR)	SOFA Média ± DP ou Mediana (IQR)	PAM Média ± DP/SE ou Mediana (IQR)	Frequência cardíaca Média ± DP ou Mediana (IQR)	Lactato arterial Média ± DP ou Mediana (IQR)	Escore NOS
De Backer et al., ¹¹ (Bélgica)	Estudo prospectivo em centro único	Abdominal, Geniturinário, Respiratório, Tecidos moles, Outros	Voluntários saudáveis: 30 (26-36) anos; Pacientes antes da cirurgia: 66 (56-74) anos Pacientes não infectados com doença aguda: 64 (52-66) anos Pacientes sépticos: 61 (50 a 72) anos	N/D 5 (3-5) 10 (7-20) 21 (17-25)	N/D 0 (0-0) 3 (1-8) 13 (10-15)	82 (80-87) 91 (79-99) 88 (75-94) 71 (63-79)	69 (64-72) 68 (65-74) 69 (63-106) 105 (91-110)	N/D N/D 1,4 (1,3-1,7) 2,2 (1,5-3,4)	6
Sakr et al., ² (Bélgica)	Estudo prospectivo em centro único	Abdominal, Geniturinário, Respiratório, Outros	Todos os pacientes: 66 (51-78) Sobreviventes: 61 (48-78) Não sobreviventes: 68 (56-78)	16 (13-19) 15 (12-17) 19 (9-14)	10 (9-12) 9 (9-11) 11 (9-14)	70 (63-79) 72 (66-80) 67 (61-76)	104 (96-118) 109 (94-121) 101 (98-117)	2,1 (1,2-3,4) 1,7 (1,2-2,4) 2,5 (1,5-4,0)	7
Doerschug et al., ³ (Estados Unidos)	Estudo prospectivo em centro único	Dados não mostrados	Pacientes com sepse grave Mediana - 55 Mínimo - 40 Máximo - 85	Dados não mostrados	9 2 18	69 55 90	92 72 121	3,0 1,1 10,3	6
Trzeciak et al., ¹² (Estados Unidos)	Estudo prospectivo em centro único	Abdominal, Geniturinário, Respiratório, Pele, tecidos moles, Indeterminado	Todos os pacientes sépticos 61 ± 15 Sobreviventes N/D Não sobreviventes N/D	Dados não mostrados	5,8 ± 3,8 4,0 ± 3,2 8,3 ± 3,2	71 ± 10 N/D N/D	Dados não mostrados	N/D 2,4 ± 1,5 5,8 ± 4,5	6
Leone et al., ¹⁴ (França)	Estudo retrospectivo em centro único	Respiratório Abdominal Geniturinário Pele, SNC	Sobreviventes 59 (40 - 67) Não sobreviventes 60 (55-73)	Dados não mostrados	Dados não mostrados	79 (72-87) 80 (71-84)	100 (85-114) 94 (88-115)	2,3 (1,4-2,9) 2,5 (1,5-4,7)	7

Tabela 2 (Continued)

Referência (País)	Desenho do estudo	Fonte de sepse	Idade Média ± DP ou Mediana (IQR)	APACHE II Média ± DP ou Mediana (IQR)	SOFA Média ± DP ou Mediana (IQR)	PAM Média ± DP/SE ou Mediana (IQR)	Frequência cardíaca Média ± DP ou Mediana (IQR)	Lactato arterial Média ± DP ou Mediana (IQR)	Escore NOS
Spanos et al., ¹⁵ (Reino Unido)	Estudo prospectivo em centro único	Abdominal, Geniturinário, Respiratório, Neurológico, Tecido mole, Outros.	Sepse 33 (25 a 58) Sepse grave 66 (45-82) Sobreviventes Não sobreviventes	8 ± 5 18 ± 7 N/D N/D	Dados não mostrados	88 ± 15 70 ± 16 N/D N/D	115 ± 15 114 ± 25 N/D N/D	N/D N/D 1,8 (1,2-2,4) 2,7 (1,4-5,4)	6
Sakr et al., ¹⁶ (Alemanha)	Estudo prospectivo em centro único	Respiratório, Abdominal, Fluxo sanguíneo Outros	Todos os pacientes 61 ± 11	28,8 ± 6,4	10,6 ± 3,4	Dados não mostrados	Dados não mostrados	Dados não mostrados	5
Ait-Oufella et al., ¹⁷ (França)	Estudo prospectivo em centro único	Respiratório, Abdominal, Geniturinário Tecido mole, Outros	Todos os pacientes 66 ± 16	Dados não mostrados	11,5 (8,5-14,5)	Dados não mostrados	Dados não mostrados	Dados não mostrados	5
Rodriguez et al., ¹⁸ (Espanha)	Estudo prospectivo multicêntrico	Abdominal, Geniturinário, Respiratório	Todos os pacientes 65,0 ± 12,3 Sobreviventes 61,0 ± 14,9 Não sobreviventes 68,5 ± 9,0	24,4 ± 7,5 19,2 ± 5,1 28,1 ± 6,4	9,0 ± 2,6 7,1 ± 1,3 10,4 ± 2,5	73,6 ± 7,3 75,9 ± 7,3 71,8 ± 8,1	Dados não mostrados	N/D 1,2 ± 0,75 2,32 ± 1,25	6
Shapiro et al., ¹⁹ (Estados Unidos)	Estudo prospectivo em centro único	Dados não mostrados	Choque séptico 68 ± 16 Sepse 55 ± 17 Controle 68 ± 16	Dados não mostrados	Dados não mostrados	75 ± 19 89 ± 16 96 ± 16	Dados não mostrados	3,5 ± 2,5 1,7 ± 1,1 1,4 ± 0,7	7
Ait-Oufella et al., ²⁰ (França)	Estudo prospectivo em centro único	Respiratório, Abdominal, Geniturinário Tecido mole	Todos os pacientes 68 ± 15 Não sobreviventes N/D Sobreviventes N/D	Dados não mostrados	11 (9-15) 15 (13-19) 9 (6-10)	75 ± 14 74 ± 12 79 ± 14	Dados não mostrados	5,4 ± 4,8 8,8 ± 5,0 2,2 ± 1,5	5
Edul et al., ²¹ (Argentina)	Estudo prospectivo em centro único	Abdominal Respiratório Geniturinário Intravascular Osso	Sobrevivente 69 ± 13 Não sobrevivente 72 ± 13	22 ± 5 23 ± 8	9 ± 3 11 ± 2	78 ± 13 72 ± 8	88 ± 12 103 ± 17	1,9 ± 1,1 4,1 ± 3,8	6

Tabela 2 (Continued)

Referência (País)	Desenho do estudo	Fonte de sepse	Idade Média ± DP ou Mediana (IQR)	APACHE II Média ± DP ou Mediana (IQR)	SOFA Média ± DP ou Mediana (IQR)	PAM Média ± DP/SE ou Mediana (IQR)	Frequência cardíaca Média ± DP ou Mediana (IQR)	Lactato arterial Média ± DP ou Mediana (IQR)	Escore NOS
De Backer et al., ²² (Bélgica)	Estudo retrospectivo em centro único	Abdominal, Geniturinário, Respiratório, Pele	Todos os pacientes 69 (55-76) Sobreviventes N/D Não sobreviventes N/D	N/D 20 (17-27) 23 (18-28)	N/D 10 (8-11) 11 (9-14)	N/D 71 (66-78) 69 (64-75)	N/D 102 (88-117) 105 (94-116)	2,1 (1,3-3,3) 1,9 (1,2-2,8) 2,4 (1,4-4,0)	7
He et al., ⁵ (China)	Estudo retrospectivo em centro único	Abdominal, Corrente sanguínea, Geniturinário, Respiratório, Tecido mole, Desconhecido	Sobreviventes 58 ± 16 Não sobreviventes 67 ± 16	18 ± 6 20 ± 6	9 ± 2 10 ± 2	Dados não mostrados	Dados não mostrados	2,3 ± 2,0 5,6 ± 4,9	4
Hernandez et al., ²³ (Chile, Argentina e Holanda)	Estudo retrospectivo multicêntrico	Abdominal, Relacionado a cateter, Geniturinário, Respiratório	Todos os pacientes 65 (18-84)	21 (18-25)	10 (7-12)	67 (61-72)	Dados não mostrados	2,3 (1,3-4,5)	5
Ait-Oufella et al., ²⁴ (França)	Estudo prospectivo em centro único	Abdominal, Geniturinário, Respiratório, Tecido mole	Todos os pacientes 69 ± 14 Não sobreviventes N/D Sobreviventes N/D	Dados não mostrados	10 (7-14) 13 (9-15) 8 (7-11)	76 ± 10 73 ± 10 78 ± 11	Dados não mostrados N/D	4,5 ± 4,6 7,7 ± 5,8 2,5 ± 1,4	8
Mari et al., ²⁵ (França)	Estudo prospectivo em centro único	Respiratório, Abdominal, Tecido mole, Geniturinário, Outros	Sobreviventes 54 ± 19 Não sobreviventes 62 ± 12	Dados não mostrados	9 ± 4 (T0) 8 ± 3 (T24) 11 ± 3 (T0) 11 ± 3 (T24)	80 ± 11 (T0) 82 ± 13 (T24) 79 ± 14 (T0) 78 ± 14 (T24)	100 ± 23 (T0) 96 ± 22 (T24) 105 ± 30 (T0) 96 ± 21 (T24)	2,9 ± 2,4 (T0) 1,7 ± 1,1 (T24) 3,7 ± 2,2 (T0) 3,3 ± 2,1 (T24)	5
Galbois et al., ²⁶ (França)	Estudo prospectivo em centro único	Abdominal, Geniturinário, Respiratório, Outros	Todos os pacientes 58,7 (52,4-68,5)	14 (12-18)	Dados não mostrados	Dados não mostrados	Dados não mostrados	Dados não mostrados	6

Tabela 2 (Continued)

Referência (País)	Desenho do estudo	Fonte de sepse	Idade Média \pm DP ou Mediana (IQR)	APACHE II Média \pm DP ou Mediana (IQR)	SOFA Média \pm DP ou Mediana (IQR)	PAM Média \pm DP/SE ou Mediana (IQR)	Frequência cardíaca Média \pm DP ou Mediana (IQR)	Lactato arterial Média \pm DP ou Mediana (IQR)	Escore NOS
Rasmy et al., ²⁷ 2015 (Egito)	Estudo prospectivo em centro único	Abdominal Respiratório Tecido mole	Todos os pacientes 50 \pm 17,9 Vasopressores 54 \pm 16,5 Sem vasopressores 45 \pm 19	21 \pm 11 21 \pm 6 20 \pm 16	4 \pm 2 5 \pm 2 3 \pm 2	N/D 63 (55-66) 80 (69-95)	N/D 120 (102-134) 105 (100-123)	N/D 4,5 \pm 3,4 1,7 \pm 1,1	8
Rodríguez et al., ²⁸ (Espanha)	Estudo prospectivo em centro único	Respiratório	Todos os pacientes 55,0 \pm 16,3 Sobreviventes 52,9 \pm 17,0 Não sobreviventes 63,0 \pm 14,0	15,6 \pm 6,3 14,2 \pm 3,9 21,0 \pm 10,9	4,2 \pm 1,9 3,9 \pm 1,4 5,0 \pm 3,4	Dados não mostrados	Dados não mostrados	Dados não mostrados	5
Bourcier et al., ²⁹ (França)	Estudo prospectivo em centro único	Respiratório Abdominal Geniturinário Tecido mole Outros	Sepse grave 65 (56-73) Choque séptico 68 (60-83)	Dados não mostrados	4 (3-5) 12 (8-14)	75 (69-84) 71 (67-76)	Dados não mostrados	1,2 (0,9-1,9) 2,3 (1,4-6,0)	8

Tabela 2 (Continued)

Referência (País)	Desenho do estudo	Fonte de sepse	Idade Média ± DP ou Mediana (IQR)	APACHE II Média ± DP ou Mediana (IQR)	SOFA Média ± DP ou Mediana (IQR)	PAM Média ± DP/SE ou Mediana (IQR)	Frequência cardíaca Média ± DP ou Mediana (IQR)	Lactato arterial Média ± DP ou Mediana (IQR)	Escore NOS
Houwink et al., ³⁰ (Países Baixos)	Estudo retrospectivo de coorte em centro único	Dados não mostrados	Todos os pacientes 64,0 ± 14,4	0,34 (0,16-0,60) APACHE IV	7,8 ± 3,7	76,9 ± 21	Dados não mostrados	1,9 (1,2-3,5)	4
Erikson et al., ³¹ (Finlândia)	Estudo prospectivo em centro único	Respiratório Abdominal Geniturinário Tecido mole Desconhecido	Todos os pacientes 62,1 (50,6-75,8)	22 (18-25)	8 (5-10)	73,9 (68-88)	Dados não mostrados	1,9 (1,3-2,5)	8
Fontana et al., ³² (Bélgica)	Estudo retrospectivo de coorte em centro único	Respiratório Abdominal Geniturinário Pele Outros	Todos os pacientes 64 ± 16; Sepse grave 66 ± 16; Choque séptico 64 ± 16	22 (17-28) 23 (17-27) 21 (17-28)	10 (8-12) 8 (6-10) 10 (9-12)	70 (67-77) 72 (66-76) 69 (66-78)	104 (92-120) 103 (91-120) 107 (94-121)	2,0 (1,3-3,2) 1,9 (1,2-3,2) 2,1 (1,5-3,3)	9
Lara et al., ³³ (Chile)	Estudo prospectivo em centro único	Abdominal Respiratório Geniturinário SNC, Pele Outros	Todos os pacientes 67 ± 18	16 (10-21)	4 (2-7)	84 ± 20	110 ± 21	4,3 ± 2,5	8
Macdonald et al., ³⁴ (Austrália)	Estudo prospectivo multicêntrico	Respiratório Geniturinário Pele Tecidos moles	Controle 61 (44-75) Sepse 68 (52-81)	Dados não mostrados	1 (0-1) 4 (2-6)	Dados não mostrados	108 ± 18 109 ± 23	1,8 ± 0,8 2,7 ± 2,1	6

Apache, *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation* (avaliação da gravidade da doença crônica e aguda com base na fisiologia); DAA, drotrecogina alfa ativada; DP, desvio padrão; N/D, não disponível; NOS, *Newcastle-Ottawa Scale* (escala de Newcastle-Ottawa para avaliação da qualidade dos estudos); PAM, pressão arterial média; SE, *Standard Error* (erro padrão); SNC, sistema nervoso central; SOFA, *Sequential Organ Failure Assessment* (avaliação sequencial da falência de órgãos).

Tabela 3 Associação entre diagnóstico de hipoperfusão periférica e mortalidade em sepse

Referência	Metodologia	Resultados principais	
		Mortalidade	Perfusão periférica vs. mortalidade
De Backer et al. ¹¹	Adultos de UTI; Grupos: controle ($n = 10$), pacientes com sepse ($n = 50$), pacientes antes de cirurgia cardíaca ($n = 16$) e pacientes não infectados gravemente doentes ($n = 5$). A microcirculação sublingual foi investigada com imagens OPS.	44% (o tempo de acompanhamento não foi claramente informado)	A proporção de pequenos vasos perfundidos foi reduzida nos pacientes sépticos comparados aos pacientes controles. As deficiências mais graves no fluxo sanguíneo microvascular foram encontradas nos pacientes sépticos não sobreviventes.
Sakr et al. ²	Adultos em UTI; Grupos: controle (4) e choque séptico ($n = 46$). A microcirculação sublingual foi investigada com imagens OPS.	43% em 7 dias	No início do choque, sobreviventes e não sobreviventes apresentaram densidades vasculares e porcentagens semelhantes de pequenos vasos perfundidos. A perfusão de pequenos vasos melhorou com o tempo nos sobreviventes, mas não nos não sobreviventes. As alterações microcirculatórias foram semelhantes nos que morreram por falência de múltiplos órgãos (MOF) após a resolução do choque e nos que morreram por choque.
Doerschug et al. ³	Adultos de UTI; Grupos: controle ($n = 15$) e sepse grave ($n = 24$). O fluxo microvascular foi estimado pelo método NIRS.	33% em 30 dias	Este estudo mostrou que a hemoglobina microvascular foi significativamente reduzida nos pacientes sépticos. Além disso, a taxa do consumo de oxigênio tecidual e a taxa de aumento da StO_2 durante a hiperemia reativa foram significativamente mais lentas nos pacientes sépticos. A StO_2 em repouso medida 24 horas após o início da disfunção orgânica não foi associada à falência ou sobrevida dos órgãos em 7, 14 ou 30 dias.
Trzeciak et al. ¹²	Adultos de DE e UTI; Grupos: controle ($n = 5$) e sepse grave/choque séptico ($n = 26$). A microcirculação sublingual foi avaliada por imagem OPS.	42% de mortalidade hospitalar	Os índices microcirculatórios iniciais (menor velocidade de fluxo e perfusão heterogênea) foram mais acentuadamente prejudicados nos não sobreviventes comparados aos sobreviventes. Esses mesmos índices foram mais acentuadamente prejudicados com o aumento da gravidade da disfunção cardiovascular sistêmica.
Leone et al. ¹⁴	Adultos de UTI; Grupos: nenhum grupo controle e choque séptico ($n = 42$). A saturação de oxigênio tecidual (StO_2) foi monitorada pelo método NIRS.	31% em 28 dias	Os valores de StO_2 foram significativamente menores nos não sobreviventes que nos sobreviventes. Nos pacientes com choque séptico, a saturação de oxigênio tecidual abaixo de 78% foi associada ao aumento da mortalidade em 28 dias.
Spanos et al. ¹⁵	Adultos de DE; Grupos: controle ($n = 16$), sepse ($n = 29$) e sepse grave ($n = 19$). A microcirculação sublingual foi avaliada por imagem SDF.	3% sepse 37% sepse grave aos 28 dias	O índice de fluxo microvascular e a densidade dos vasos perfundidos foram pequenos no grupo com sepse grave comparado ao grupo com sepse. A proporção de vasos perfundidos foi significativamente reduzida nos pacientes que não sobreviveram.
Sakr et al. ¹⁶	Adultos de UTI; Grupos: voluntários saudáveis ($n = 20$), grupo controle em UTI ($n = 8$) e choque séptico ($n = 21$). A perfusão foi medida com LDF/VLS.	7% de mortalidade em UTI	A HbO_2 da mucosa bucal nas 24 horas seguintes ao início do choque séptico foi menor nos não sobreviventes que nos sobreviventes. O fluxo da mucosa bucal aumentou durante o 2º dia de choque séptico nos sobreviventes e diminuiu posteriormente.
Ait-Oufella et al. ¹⁷	Adultos de UTI; Grupos: sem grupo controle, choque séptico ($n = 60$). A perfusão microvascular foi avaliada pelo escore de descoloração irregular da pele.	45% em 14 dias	O escore de descoloração irregular da pele foi um forte preditivo de mortalidade, atingiu uma razão de chances de 74 quando o escore foi 4-5.

Tabela 3 (Continuação)

Referência	Metodologia	Resultados principais	
		Mortalidade	Perfusão periférica vs. mortalidade
Rodriguez et al. ¹⁸	Adultos de UTI; Grupos: controle ($n = 50$) e choque séptico ($n = 19$). O índice regional de saturação de oxigênio (rSO ₂) foi obtido no músculo braquiorradial. As mensurações foram feitas pelo método NIRS.	57% (o tempo de acompanhamento não foi claramente informado)	No choque séptico, os valores de rSO ₂ foram menores nos não sobreviventes que nos sobreviventes na fase basal, 12 horas e 24 horas após a admissão em UTI.
Shapiro et al. ¹⁹	Adultos de DE; Grupos: controle ($n = 50$), choque séptico ($n = 58$) e sepse ($n = 60$). A perfusão foi avaliada por StO ₂ tecidual pelo método NIRS.	Sepse 5%, choque séptico 38% de mortalidade hospitalar	As mensurações via NIRS para StO ₂ inicial, inclinação de oclusão de StO ₂ e inclinação de recuperação de StO ₂ foram menores nos pacientes com choque séptico comparado aos pacientes sépticos. A inclinação de recuperação foi mais fortemente associada à disfunção orgânica e mortalidade. No entanto, a StO ₂ não foi diferente entre os sobreviventes e não sobreviventes, com uma área pouco favorável sob a curva para mortalidade (0,56).
Ait-Oufella et al. ²⁰	Adultos de UTI; Grupos: sem grupo controle, grupo choque séptico ($n = 52$). A perfusão foi avaliada pela StO ₂ tecidual medida pelo método NIRS ao redor do joelho.	48% em 14 dias	Após a ressuscitação do choque séptico inicial, uma StO ₂ mais baixa medida ao redor do joelho é um forte fator preditivo de mortalidade em 14 dias.
Edul et al. ²¹	Adultos de UTI; Grupos: controle ($n = 25$) e choque séptico ($n = 25$). A microcirculação sublingual foi avaliada por imagem SDF.	56% de mortalidade hospitalar	Com uma avaliação quantitativa de imagem SDF, os não sobreviventes exibiram redução da densidade capilar perfundida, da proporção de capilares perfundidos e do índice de fluxo microvascular, juntamente com o aumento do índice de fluxo de heterogeneidade, comparado aos sobreviventes.
De Backer et al. ²²	Adultos de UTI; Grupos: sem grupo controle, grupo sepse grave ($n = 252$). A microcirculação sublingual foi avaliada por imagens SDF ou OPS.	51% de mortalidade em UTI	As taxas de sobrevivência diminuíram acentuadamente com a gravidade das alterações na proporção de pequenos vasos perfundidos (quartis inferiores). A mortalidade foi significativamente maior nos pacientes com menor perfusão microvascular medida por esses métodos.
He et al. ⁵	Adultos de UTI; Grupos: controle ($n = 20$) e choque séptico ($n = 46$). PI derivado de oximetria e 10 min-OCT foram usados para estimar a perfusão.	43% de mortalidade em UTI	PI e OCT foram preditivos de mortalidade para pacientes sépticos após a ressuscitação. Para PI, a sensibilidade e especificidade para mortalidade foram 65% e 92%, respectivamente. Para OCT, a sensibilidade e especificidade foram 65% e 96%, respectivamente.
Hernandez et al. ²³	Adultos; Grupos: sem grupo controle, grupo choque séptico ($n = 122$). A microcirculação sublingual foi avaliada por imagem SDF.	33% de mortalidade hospitalar	A densidade dos vasos perfundidos foi significativamente relacionada a disfunções orgânicas e mortalidade nos pacientes com choque séptico, particularmente nos pacientes com anormalidades mais graves (quartil de distribuição mais baixo para esse parâmetro).
Ait-Oufella et al. ²⁴	Adultos de UTI; Grupos: sem grupo controle, grupo choque séptico ($n = 59$). A perfusão foi avaliada por TRC no dedo e na área do joelho.	36% em 14 dias	O TRC foi fortemente preditivo de mortalidade. A área abaixo da curva para previsão foi de 84% (75-94) para a mensuração no dedo e de 90% (83-98) para a área do joelho.
Mari et al. ²⁵	Adultos de uma UTI; Grupos: sem grupo controle, grupo choque séptico ($n = 56$). A avaliação da perfusão periférica foi mensurada com 15 minutos de OCT.	31% em 28 dias	Na admissão (T0), 15 min-OCT foi semelhante entre sobreviventes e não sobreviventes; 24 horas após a admissão (T24), os sobreviventes tiveram um valor significativamente mais alto de OCT que os não sobreviventes.

Tabela 3 (Continuação)

Referência	Metodologia	Resultados principais	
		Mortalidade	Perfusão periférica vs. mortalidade
Galbois et al. ²⁶	Adultos de UTI; Grupos: controle (<i>n</i> = 75) e pacientes com cirrose hepática admitidos por choque séptico (<i>n</i> = 42). A perfusão da pele foi avaliada pelo <i>mottling score</i> na pele e StO ₂ tecidual medido com o método NIRS.	71% em 14 dias	O <i>mottling score</i> e a StO ₂ do Joelho 6 h após a internação foram preditivos muito específicos de mortalidade em 14 dias nos pacientes com cirrose e choque séptico.
Rasmy et al. ²⁷	Adultos de UTI; Grupos: sem grupo controle, grupo sepse grave (<i>n</i> = 36), pacientes divididos em tratados com vasopressores (<i>n</i> = 21) e sem vasopressores (<i>n</i> = 15). PI derivado da oximetria foi usado para medir a perfusão periférica.	40% em 28 dias	PI conseguiu prever mortalidade com sensibilidade e especificidade variadas. O melhor ponto de corte do PI foi de 0,21 (sensibilidade de 86% e especificidade de 90%).
Rodríguez et al. ²⁸	Adultos de UTI; Grupos: sem grupo controle, grupo sepse (<i>n</i> = 19). Duas sondas de um dispositivo NIRS foram colocadas simultaneamente nos músculos braquiorradial e deltoide.	21% de mortalidade em UTI	Os não sobreviventes apresentaram valores de rSO ₂ significativamente mais baixos que os sobreviventes em todos os momentos do estudo. Ambos os músculos mostraram poder discriminatório consistente para mortalidade.
Bourcier et al. ²⁹	Adultos de UTI; Grupos: sem grupo controle; sepse grave (<i>n</i> = 40) e choque séptico (<i>n</i> = 63). A perfusão periférica foi medida com quatro gradientes de temperatura, TEC e <i>mottling score</i> .	36% de mortalidade em UTI	O gradiente de temperatura periferia-ambiente e suas variações são preditivos independentes de mortalidade devido à falência de múltiplos órgãos em pacientes com choque séptico. O aumento do CTR e o alto <i>mottling score</i> também foram preditivos de mortalidade.
Houwink et al. ³⁰	Adultos de UTI; Grupos: sem grupo controle, grupo choque séptico (<i>n</i> = 821). A perfusão periférica foi medida com o gradiente de temperatura central e periférico (Delta T).	26% de mortalidade hospitalar	Delta T em 24 horas, mas não na admissão, é independentemente associado à mortalidade.
Erikson et al. ³¹	Adultos de UTI; Grupos: sem grupo controle, grupo sepse (<i>n</i> = 31). O fluxo sanguíneo retiniano foi medido com angiografia com fluoresceína e RAFT.	12% em 30 dias	Não houve diferenças nas taxas de mortalidade entre os pacientes com fluxo sanguíneo retiniano diferente (RAFT menor ou maior).
Fontana et al. ³²	Adultos de UTI; Grupos: sem grupo controle, sepse grave (<i>n</i> = 27) e choque séptico (<i>n</i> = 95). A microcirculação foi avaliada com imagens SDF.	43% de mortalidade em UTI	PPV e MFI foram menores nos não sobreviventes do que nos sobreviventes. Esses parâmetros foram preditores independentes de mortalidade.
Lara et al. ³³	Adultos de DE; Grupos: sem grupo controle, sepse (<i>n</i> = 95). A avaliação da perfusão periférica foi mensurada por TEC.	63% de mortalidade hospitalar	Pacientes sépticos hiperlactatêmicos com TEC anormal após a ressuscitação hídrica inicial exibiram maior mortalidade e piores desfechos clínicos que os pacientes com TEC normal.
Macdonald et al. ³⁴	Adultos de DE; Grupos: controle (<i>n</i> = 180) e sepse (<i>n</i> = 143). A perfusão foi avaliada por StO ₂ usando o método NIRS.	7% em 28 dias	StO ₂ inferior a 75% 72 horas após a internação foi associada à mortalidade hospitalar/internação em UTI, independente de qSOFA e lactato.

DE, departamento de emergência; HbO₂, saturação de oxigênio-hemoglobina; IFM, índice de fluxo microvascular; IP, índice de perfusão; LDF, fluxometria por laser Doppler; NIRS, espectroscopia no infravermelho próximo; OCT, desafio transcutâneo de oxigênio; OPS, imagem espectral por polarização ortogonal; RAFT, tempo de enchimento arterial retiniano; rSO₂: índice regional de saturação de oxigênio; SOFA, avaliação sequencial de falência de órgãos; StO₂, saturação de oxigênio tecidual; TEC, tempo de enchimento capilar; UTI, unidade de terapia intensiva; VLS, espectroscopia com luz no espectro visível; VPP, proporção de pequenos vasos perfundidos.

Tabela 4 Momentos de avaliação da microcirculação ou perfusão periférica

Referência	Momento de avaliação do paciente
De Backer et al. ¹¹ Sakr et al. ²	Não foi claramente informado Na inclusão e em intervalos de 24 horas após a ressuscitação hídrica inicial, durante o choque circulatório
Doerschug et al. ³ Trzeciak et al. ¹² Leone et al. ¹⁴	Após ressuscitação hídrica, 24 horas após o diagnóstico Durante as primeiras 6 horas de ressuscitação hídrica Após as variáveis macro-hemodinâmicas parecerem ótimas para atendimento médico (após ressuscitação hídrica)
Spanos et al. ¹⁵ Sakr et al. ¹⁶	Durante as primeiras 6 horas de ressuscitação hídrica Nas primeiras 24 horas de tratamento e em intervalos de 24 horas, durante o choque circulatório
Ait-Oufella et al. ¹⁷ Rodriguez et al. ¹⁸ Shapiro et al. ¹⁹ Ait-Oufella et al. ²⁰ Edul et al. ²¹	Após as 6 horas iniciais de ressuscitação hídrica Na admissão em UTI, 12 horas e 24 horas após o início da ressuscitação hídrica (admissão) Não foi claramente informado Após as 6 horas iniciais de ressuscitação hídrica Durante as primeiras 24 horas após a admissão após tratamento inicial e estabilização hemodinâmica
De Backer et al. ²² He et al. ⁵ Hernandez et al. ²³ Ait-Oufella et al. ²⁴ Mari et al. ²⁵ Galbois et al. ²⁶	Dentro de 24 horas após o início da sepse e após 48 horas do início da sepse Após a ressuscitação hídrica, após as 24 horas iniciais de tratamento Dentro de 24 horas após o diagnóstico séptico e a ressuscitação hídrica Após as 6 horas iniciais de ressuscitação hídrica Após as 6 horas iniciais de ressuscitação hídrica e estabilização hemodinâmica Durante e após a ressuscitação hídrica inicial (intervalos de 6 horas nas primeiras 24 horas de tratamento em UTI)
Rasmy et al. ²⁷ Rodríguez et al. ²⁸ Bourcier et al. ²⁹ Houwink et al. ³⁰ Erikson et al. ³¹	Após as 6 horas iniciais de ressuscitação hídrica Na admissão em UTI e 24 horas após o início da ressuscitação hídrica (admissão) Após as 6 horas iniciais de ressuscitação hídrica Durante as primeiras 24 horas após a admissão Durante as primeiras 24 horas após a internação, 2–5 dias depois e 3–6 meses após a alta hospitalar.
Fontana et al. ³² Lara et al. ³³ Macdonald et al. ³⁴	Mediana de 2 dias após a internação – Intervalo interquartil (1–3 dias) Antes e depois das 6 horas iniciais de ressuscitação hídrica Na inclusão e após 3 horas de tratamento

prejudicada desses órgãos ou tecidos está associada a uma piora da falência de órgãos nas 24 horas subsequentes.¹² Ademais, a perfusão em órgãos ou tecidos não vitais se deteriora mais cedo, apresenta taxas de normalização acentuadamente diferentes⁷ e persiste mesmo após a correção dos parâmetros de macrocirculação sistêmica.² Esse fenômeno peculiar é conhecido na literatura como “dissociação entre macro e microcirculação”³⁶ ou “perda de coerência hemodinâmica”.¹³ Entre os sinais fisiopatológicos desse fenômeno estão as lesões por estresse oxidativo/nitrosativo, a disfunção endotelial e a desregulação vasomotora.^{13,37}

Vários relatos experimentais, *in vivo* e *in vitro*, mostraram que os distúrbios da microcirculação e a hipoperfusão na sepse afetaram todos os sítios estudados, inclusive órgãos vitais e não vitais, como pele, músculo, olho, língua, intestino, fígado, coração e até o cérebro.³⁷ Portanto, esses distúrbios parecem ser generalizados. Dessa forma, pelo menos teoricamente, foi possível incluir na mesma revisão vários métodos para avaliar vários tecidos. De fato, nossa estratégia de busca encontrou artigos que usaram métodos de avaliação de vários tecidos diferentes e de fácil acesso à beira do leito (pele, músculo, mucosa sublingual e retina),

com achados claramente consistentes com as evidências pré-clínicas citadas anteriormente.

Contudo, embora a associação entre perfusão prejudicada nos tecidos periféricos e maior mortalidade na sepse pareça clara, algumas preocupações devem ser apontadas. A principal questão desta revisão foi verificar se a hipoperfusão periférica, diagnosticada à beira do leito por qualquer método reconhecido, está relacionada à mortalidade. Embora esse achado preditivo tenha sido confirmado por vários métodos e esteja relacionado ao mesmo “significado clínico”, esses resultados ainda não podem ser considerados intercambiáveis. Em primeiro lugar, os métodos usados nos estudos para avaliar a perfusão têm diferenças operacionais claras (tabela 1). Essas diferenças técnicas podem implicar diferentes pacientes com aptidão para o exame e, portanto, não é possível descartar um viés de seleção entre os métodos. Em segundo lugar, a homeostase microvascular de diferentes órgãos ou tecidos, como pele, músculos, retina e mucosa sublingual, é mediada por diferentes mediadores vasotativos,^{38–40} que não apresentam o mesmo grau de comprometimento ou o mesmo papel patogênico na sepse.^{41,42} Além disso, a sepse causa heterogeneidade perfusional com importantes disparidades no

fluxo sanguíneo regional dos tecidos.⁴ Todos esses fatores foram evidenciados em um estudo feito por Boerma et al.⁴³, no qual os autores descobriram nos pacientes sépticos uma falta de correlação entre as alterações microcirculatórias sublinguais e cutâneas avaliadas simultaneamente após a ressuscitação inicial. Portanto, é altamente plausível que a microcirculação prejudicada nos diferentes tecidos estudados possa não ter o mesmo significado fisiopatológico ou contribuir para um prognóstico desfavorável, apesar das semelhanças significativas do ponto de vista clínico.

Atenção especial deve ser dedicada ao método NIRS. Embora o NIRS seja um método reconhecido de estimativa da perfusão periférica,^{9,10} está apenas parcialmente relacionado ao fluxo sanguíneo, porque também está relacionado a outros fatores envolvidos no suprimento e no consumo de oxigênio que também são determinantes da oxigenação tecidual.^{4,9,10} Isso poderia explicar por que alguns estudos que também avaliaram a NIRS e a mortalidade em pacientes sépticos não foram encontrados nas bases de dados na busca inicial com palavras-chave, mas apenas através da verificação das referências dos estudos identificados. Esses estudos são importantes nessa área e frequentemente citados na literatura, notadamente os de Marín-Corral et al.,⁴⁴ Colin et al.,⁴⁵ Vorwerk e Coats⁴⁶ e Payen et al.⁴⁷ Embora esses estudos não tenham correspondido aos critérios de inclusão da presente revisão, é importante enfatizar que três desses quatro estudos também mostraram uma clara associação entre menor oxigenação/perfusão e maior mortalidade.

Curiosamente, entre os estudos encontrados que não mostraram associação entre mortalidade e perfusão, dois dos três artigos também usaram o método NIRS.^{3,19} O artigo restante que não mostrou associação usou a avaliação do fluxo sanguíneo retiniano.³¹ Nesse estudo, os autores reconheceram que o tamanho da amostra foi insuficiente para detectar resultados clinicamente relevantes. Porém, pode ser que o leito microvascular da retina não possa ser associado ao prognóstico.

Outra questão importante na interpretação desses resultados está relacionada à avaliação da perfusão periférica. Em geral, alguns autores argumentam que a melhoria na previsão de sobrevida resultante da monitoração clínica da perfusão periférica pode estar relacionada ao fato de os leitos vasculares não vitais estarem entre os primeiros a se deteriorar e os últimos a serem restaurados após a ressuscitação.⁷ Por outro lado, as disfunções microcirculatórias precoces e a hipoperfusão periférica precoce (primeiras horas de ressuscitação hídrica) ainda tendem a estar pelo menos parcialmente correlacionadas à circulação sistêmica (coerência hemodinâmica)^{7,13} e, portanto, é mais provável que seu significado prognóstico esteja relacionado aos efeitos da ressuscitação macro-hemodinâmica inicial.^{8,13,47,48} Além disso, a avaliação muito precoce de pacientes de baixa gravidade pode não mostrar anormalidades microcirculatórias significativas. Um estudo feito por Filbin et al.⁴⁹ em um departamento de emergência, com o método SDF em 63 pacientes sépticos com escores SOFA baixos (mediana: 01) e sem hipotensão, não demonstrou anormalidades mensuráveis do fluxo microcirculatório na comparação com pacientes não infectados. Mesmo levando em consideração esses aspectos, os artigos selecionados

nesta revisão mostraram que a má perfusão e as alterações microcirculatórias nos tecidos periféricos são preditivas de mortalidade, independentemente de terem sido avaliadas precoce (13 de 23 artigos) ou tardiamente (10 de 23 artigos). No entanto, nenhum dos artigos selecionados fez avaliações precoces de pacientes sépticos de baixa gravidade.

Por fim, é importante enfatizar que, apesar da evidente associação entre hipoperfusão tecidual periférica e maior mortalidade em pacientes sépticos, como demonstrado nesta revisão, a literatura ainda não estabeleceu uma relação causal. Alguns autores argumentam que a hipoperfusão periférica e os distúrbios microcirculatórios podem simplesmente ser epifenômenos e, *per se*, não desencadear a insuficiência circulatória ou, pelo menos, “espelhar” diretamente a insuficiência de múltiplos órgãos na sepse.⁶ Portanto, considerar a perfusão de tecidos periféricos como um “alvo terapêutico” ou como uma “causa” de mortalidade ainda seria questionável. No entanto, um estudo clínico recente e importante começou a preencher essa lacuna do conhecimento.⁴⁹ O estudo Andromeda-Shock teve como objetivo avaliar a ressuscitação hemodinâmica no choque séptico com base na perfusão periférica e compará-la à ressuscitação tendo como alvo os níveis de lactato. Embora a “terapia guiada por perfusão” tenha tido um resultado negativo nesse “estudo de superioridade”, os resultados muito semelhantes entre as estratégias sugerem fortemente que a perfusão periférica, em si, poderia ser considerada um “alvo de ressuscitação” pelo menos efetivo no choque.⁵⁰

Esta revisão sistemática tem limitações. Primeiro, não foi possível fazer uma metanálise das evidências dos estudos devido à heterogeneidade metodológica e estatística entre os métodos. Segundo, os estudos selecionados foram feitos ao longo de quase duas décadas e o tratamento da sepse mudou consideravelmente durante esse período.^{1,4} Portanto, um viés de tratamento não pode ser descartado na interpretação dos dados. Terceiro, é importante ressaltar que, embora a heterogeneidade e a hipoperfusão sejam distúrbios microcirculatórios relacionados, esses distúrbios não se referem ao mesmo fenômeno. Embora alguns métodos citados tenham avaliado os dois distúrbios (p.ex.: OPS e SDF), nossa revisão teve como objetivo avaliar apenas o impacto da hipoperfusão periférica (redução do fluxo tecidual periférico) no prognóstico. Uma revisão adicional é necessária para abordar especificamente a heterogeneidade microvascular. Por fim, embora esta revisão tenha sido cuidadosa ao relatar os momentos em que a perfusão foi avaliada, os dados sobre a evolução da perfusão periférica em cada paciente não foram incluídos na estratégia de busca. Por esse motivo, não podemos tirar conclusões sobre a avaliação seriada da perfusão periférica e seu impacto no prognóstico de forma sistemática.

Conclusão

Entre os pacientes sépticos, o diagnóstico de hipoperfusão e anormalidades microcirculatórias em órgãos não vitais foi associado ao aumento da mortalidade em quase todos os estudos selecionados nesta revisão. A associação foi encontrada independentemente de os pacientes terem sido avaliados precoce ou tardiamente em relação ao tempo de tratamento hemodinâmico da sepse. Porém, esses resultados ainda não estabelecem uma relação causal e estudos adicionais devem

ser feitos para verificar se essa associação pode ser considerada um marcador da gravidade ou um fator desencadeante da falência de órgãos e mau prognóstico na sepse.

Financiamento

Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), 308151/2012-7, e Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (Fapitec/SE), 01844/201-0.

Conflitos de interesse

Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Agradecimentos

Ao Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq), à Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (Capes) e à Fundação de Apoio à Pesquisa e à Inovação Tecnológica do Estado de Sergipe (Fapitec/SE).

Referências

- Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43:304–77.
- Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, et al. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2004;32:1825–31.
- Doerschug KC, Delsing AS, Schmidt GA, et al. Impairments in microvascular reactivity are related to organ failure in human sepsis. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2007;293:H1065–71.
- Assunção MS, Corrêa TD, Bravim Bde A, et al. How to choose the therapeutic goals to improve tissue perfusion in septic shock. *Einstein (São Paulo).* 2015;13:441–7.
- He HW, Liu DW, Long Y, et al. The peripheral perfusion index and transcutaneous oxygen challenge test are predictive of mortality in septic patients after resuscitation. *Crit Care.* 2013;17:116–25.
- Moore JPR, Dyson A, Singer M, et al. Microcirculatory dysfunction and resuscitation: why, when and how. *Br J Anaesth.* 2015;115:366–75.
- Lima A, Bakker J. Clinical monitoring of peripheral perfusion: there is more to learn. *Crit Care.* 2014;18:113–5.
- Hernandez G, Luengo C, Bruhn A, et al. When to stop septic shock resuscitation: clues from a dynamic perfusion monitoring. *Ann Intensive Care.* 2014;4:30–8.
- Lima A, Bakker J. Noninvasive monitoring of peripheral perfusion. *Intensive Care Med.* 2005;31:1316–26.
- Hasanin A, Mukhtar A, Nassar H. Perfusion indices revisited. *J Intensive Care.* 2017;5:24–31.
- De Backer D, Creteur J, Preiser JC, et al. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med.* 2002;166:98–104.
- Trzeciak S, McCoy JV, Dellinger PR, et al. Microcirculatory alterations in resuscitation and shock (MARS) investigators Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 hours in patients with sepsis. *Intensive Care Med.* 2008;34:2210–7.
- Ince C. Hemodynamic coherence and the rationale for monitoring the microcirculation. *Crit Care.* 2015;19:8–20.
- Leone M, Blidi S, Antonini F, et al. Oxygen tissue saturation is lower in nonsurvivors than in survivors after early resuscitation of septic shock. *Anesthesiol.* 2009;111:366–71.
- Spanos A, Jhanji S, Vivian-Smith A, et al. Early microvascular changes in sepsis and severe sepsis. *Shock.* 2010;33:387–91.
- Sakr Y, Gath V, Oishi J, et al. Characterization of buccal microvascular response in patients with septic shock. *Eur J Anaesthesiol.* 2010;27:388–94.
- Ait-Oufella H, Lemoine S, Boelle PY, et al. Mottling score predicts survival in septic shock. *Intensive Care Med.* 2011;37:801–7.
- Rodriguez A, Lisboa T, Martín-Loeches I, et al. Mortality and regional oxygen saturation index in septic shock patients: a pilot study. *J Trauma Acute Care Surg.* 2011;70:1145–52.
- Shapiro NI, Arnold R, Sherwin R, et al. The association of near-infrared spectroscopy-derived tissue oxygenation measurements with sepsis syndromes, organ dysfunction and mortality in emergency department patients with sepsis. *Crit Care.* 2011;15:223–32.
- Ait-Oufella H, Joffe J, Boelle PY, et al. Knee area tissue oxygen saturation is predictive of 14-day mortality in septic shock. *Intensive Care Med.* 2012;38:976–83.
- Edul VSK, Enrico C, Laviolle B, et al. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. *Crit Care Med.* 2012;40:1443–8.
- De Backer D, Donadello K, Sakr Y, et al. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. *Crit Care Med.* 2013;41:791–9.
- Hernandez G, Boerma EC, Dubin A, et al. Severe abnormalities in microvascular perfused vessel density are associated to organ dysfunctions and mortality and can be predicted by hyperlactatemia and norepinephrine requirements in septic shock patients. *J Crit Care.* 2013;28:538–43.
- Ait-Oufella H, Bige N, Boelle PY, et al. Capillary refill time exploration during septic shock. *Intensive Care Med.* 2014;40:958–64.
- Mari A, Vallée F, Bedel J, et al. Oxygen challenge test in septic shock patients: prognostic value and influence of respiratory status. *Shock.* 2014;41:504–9.
- Galbois A, Bigé N, Pichereau C, et al. Exploration of skin perfusion in cirrhotic patients with septic shock. *J Hepatol.* 2015;62:549–55.
- Rasmy I, Mohamed H, Nabil N, et al. Evaluation of perfusion index as a predictor of vasopressor requirement in patients with severe sepsis. *Shock.* 2015;44:554–9.
- Rodríguez A, Claverias L, Marín J, et al. Regional oxygen saturation index (rSO₂) in brachioradialis and deltoid muscle. Correlation and prognosis in patients with respiratory sepsis. *Med Intensiva.* 2015;39:68–75.
- Bourcier S, Pichereau C, Boelle PY, et al. Toe-to-room temperature gradient correlates with tissue perfusion and predicts outcome in selected critically ill patients with severe infections. *Ann Intensive Care.* 2016;6:63–71.
- Houwink AP, Rijkenberg S, Bosman RJ, et al. The association between lactate, mean arterial pressure, central venous oxygen saturation and peripheral temperature and mortality in severe sepsis: a retrospective cohort analysis. *Crit Care.* 2016;20:56.
- Erikson K, Liisanantti JH, Hautala N, et al. Retinal arterial blood flow and retinal changes in patients with sepsis: preliminary study using fluorescein angiography. *Crit Care.* 2017;21:86–93.
- Fontana V, Spadaro S, Bond O, et al. No relationship between red blood cell distribution width and microcirculatory alterations in septic patients. *Clin Hemorheol Microcirc.* 2017;66:131–41.
- Lara B, Enberg L, Ortega M, et al. Capillary refill time during fluid resuscitation in patients with sepsis-related hyperlactate-

- mia at the emergency department is related to mortality. *PLoS One*. 2017;12:e0188548.
34. Macdonald SP, Kinnear FB, Arendts G, et al. Near-infrared spectroscopy to predict organ failure and outcome in sepsis: the Assessing Risk in Sepsis using a Tissue Oxygen Saturation (ARIS-TOS) study. *Eur J Emerg Med*. 2019;26:174–9.
 35. Rello J, Leblebicioglu H. Sepsis and septic shock in low-income and middle-income countries: need for a different paradigm. *Int J Infect Dis*. 2016;48:120–2.
 36. Hernandez G, Teboul JL. Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock? *Intensive Care Med*. 2016;42:1621–4.
 37. De Backer D, Cortes DB, Donadello K, et al. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014;5:73–9.
 38. Ardor G, Delachaux A, Dischl B, et al. A comparative study of reactive hyperemia in human forearm skin and muscle. *Physiol Res*. 2008;57:685–92.
 39. Chung HS, Harris A, Halter PJ, et al. Regional differences in retinal vascular reactivity. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 1999;40:2448–53.
 40. Roustit M, Cracowski J. Assessment of endothelial and neurovascular function in human skin microcirculation. *Trends Pharmacol Sci*. 2013;34:373–84.
 41. Beer S, Weinghardt H, Emmanuilidis K, et al. Systemic neuropeptide levels as predictive indicators for lethal outcome in patients with postoperative sepsis. *Crit Care Med*. 2002;30:1794–8.
 42. Boisramé-Helms J, Kremer H, Schini-Kerth V, et al. Endothelial dysfunction in sepsis. *Curr Vasc Pharmacol*. 2013;11:150–60.
 43. Boerma EC, Kuiper MA, Kingma WP, et al. Disparity between skin perfusion and sublingual microcirculatory alterations in severe sepsis and septic shock: a prospective observational study. *Intensive Care Med*. 2008;34:1294–8.
 44. Marín-Corral J, Claverias L, Bodí M, et al. Prognostic value of brachioradialis muscle oxygen saturation index and vascular occlusion test in septic shock patients. *Med Intensiva*. 2016;40:208–15.
 45. Colin G, Nardi O, Polito A, et al. Masseter tissue oxygen saturation predicts normal central venous oxygen saturation during earlygoal-directed therapy and predicts mortality in patients with severe sepsis. *Crit Care Med*. 2012;40:435–40.
 46. Vorwerk C, Coats TJ. The prognostic value of tissue oxygen saturation in emergency department patients with severe sepsis or septic shock. *Emerg Med J*. 2012;29:699–703.
 47. Payen D, Luengo C, Heyer L, et al. Is thenar tissue hemoglobin oxygen saturation in septic shock related to macrohemodynamic variables and outcome? *Crit Care*. 2009;13:6–16.
 48. Ospina-Tascón G, Neves AP, Occhipinti G, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010;36:949–55.
 49. Filbin MR, Hou PC, Massey M, et al. The microcirculation is preserved in emergency department low-acuity sepsis patients without hypotension. *Acad Emerg Med*. 2014;21:154–62.
 50. Hernández G, Ospina-Tascón GA, Damiani LP, 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;321:654–64.