

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
FACULDADE DE MEDICINA

JOSÉ DAVID LEÓN RIVAS

O efeito da terapia hemodinâmica não invasiva guiada por metas na
sobrevida livre de disfunção orgânica em pacientes idosos com choque
séptico: GENIUS ELDERLY

São Paulo
2026

JOSÉ DAVID LEÓN RIVAS

O efeito da terapia hemodinâmica não invasiva guiada por metas na
sobrevida livre de disfunção orgânica em pacientes idosos com choque
séptico: GENIUS ELDERLY

Tese apresentada à Faculdade de
Medicina da Universidade de São Paulo
para obtenção do título de Doutor em
Ciências.

Programa de Cardiologia

Orientadora: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão
Hajjar

São Paulo

2026

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Rivas, José David León

O efeito da terapia hemodinâmica não invasiva guiada por metas na sobrevida livre de disfunção orgânica em pacientes idosos com choque séptico : GENIUS ELDERLY / José David León Rivas; Ludhmila Abrahão Hajjar, orientador. -- São Paulo, 2026.

Tese (Doutorado) -- Programa de Cardiologia. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, 2026.

1.Sepse 2.Choque séptico 3.Idoso 4.Monitorização
5.Hemodinâmica 6.Ressuscitação 7.Randomizado I.Hajjar, Ludhmila
Abrahão, orient. II.Título

USP/FM/DBD-106/26

Responsável: Daniela Amaral Barbosa, CRB-8 7533

Rivas JDL. O efeito da terapia hemodinâmica não invasiva guiada por metas na sobrevida livre de disfunção orgânica em pacientes idosos com choque séptico: GENIUS ELDERLY [doutorado]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Aprovado em: _____

BANCA EXAMINADORA

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Prof. Dr. _____

Instituição: _____

Julgamento: _____

Dedico esta tese à minha família, razão e força de toda esta jornada.

À minha mãe, Maribel Rivas, meu alicerce inabalável. Sua confiança e seu incentivo silencioso foram o fundamento que sustentou cada passo desta jornada. Se hoje concluo esta etapa, é porque você acreditou em mim quando eu mesmo duvidei. Esta conquista é, acima de tudo, sua.

À minha esposa, Laura, que me acolheu e se tornou minha companheira de vida, de sonhos e de propósito. Obrigado pelo apoio incondicional e pela serenidade quando o caminho exigiu mais do que imaginávamos. Você transformou desafios em força, minhas incertezas em esperança e, com seu amor, fez nossa família crescer, dando um novo e mais profundo sentido a tudo o que construímos juntos.

À nossa filha, Alice, nossa pequena hermosa, que trouxe um novo significado a este trabalho. Sua existência ressignificou minhas prioridades e me ensinou que o verdadeiro legado não está apenas no que produzimos, mas no exemplo que deixamos. Esta tese carrega o amor que nasceu com você.

Esta tese é fruto do trabalho acadêmico, mas sobretudo do amor que me sustenta.

AGRADECIMENTOS

Concluir esta tese representa mais do que um marco acadêmico. É a síntese de uma trajetória construída com disciplina, resiliência e, principalmente, com o apoio de pessoas e instituições que marcaram profundamente minha formação.

À Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar, minha orientadora, minha profunda gratidão. Sua liderança firme, sua visão estratégica e sua capacidade de integrar ciência, assistência e impacto social redefiniram minha compreensão sobre o que significa fazer pesquisa clínica. Com a senhora aprendi que produzir conhecimento é, acima de tudo, assumir responsabilidade sobre a transformação do cuidado em saúde.

Guardo, com respeito e gratidão, uma frase que ouvi em um momento decisivo: “Ânimo, León”. Mais do que um incentivo, tornou-se um princípio permanente de identidade, força e perseverança.

Ao Time Hajjar, agradeço pela convivência com profissionais comprometidos com o rigor científico, a ética e a excelência assistencial. Fazer parte dessa equipe moldou minha formação como pesquisador e como médico.

À MSc. Julia, primeira pessoa que conheci do time, agradeço pela acolhida generosa e pela disposição constante em orientar e ajudar nos momentos críticos. Sua objetividade e firmeza foram fundamentais para dar segurança ao início desta jornada.

À Dra. Stephanie, meu sincero agradecimento pelo apoio e pela colaboração na reta final desta tese. Sua disponibilidade, atenção cuidadosa às revisões e contribuições foram essenciais para o aprimoramento deste trabalho em um momento decisivo.

À Aline, ao Dr. Victor e à Bianca, agradeço pela parceria diária na nossa rotina. A busca ativa de pacientes e a discussão constante de elegibilidade foram indispensáveis para fortalecer este projeto e consolidar minha vivência prática na pesquisa.

Ao Dr. Vinícius, agradeço pelas orientações técnicas e pela clareza na condução metodológica. Sua mentoria foi essencial para consolidar meu entendimento sobre o rigor científico e a organização operacional da pesquisa.

À Alexandra, pelo trabalho próximo e pela parceria diária que se transformou em uma amizade valiosa. Sua colaboração direta em tantas etapas desta jornada e a cumplicidade nas dificuldades foram fundamentais para que este caminho se tornasse mais leve.

À Priscila, pela organização impecável e pelo apoio constante. Sua amizade e seu cuidado tornaram-se um suporte essencial nos momentos de maior exigência.

Aos meus amigos Naty, Juan e Liz, e a todos que caminharam comigo ao longo desses anos, obrigado pela amizade verdadeira, pelo incentivo e por tornarem os momentos desafiadores mais suportáveis.

Às equipes institucionais que possibilitaram a execução deste trabalho, agradeço pelo suporte técnico, administrativo e científico que sustentou cada etapa do projeto.

À OEA, por ter sido a primeira porta que se abriu por meio de seu edital, tornando possível o início desta trajetória.

À CAPES e à FAPESP, pelo fomento essencial que viabilizou a realização deste projeto.

Ao complexo HCFMUSP e InCor, por proporcionar o ambiente institucional e científico necessário para o desenvolvimento desta pesquisa, sustentado pelo rigor metodológico e pela ética acadêmica.

E, finalmente, aos pacientes, razão maior da ciência que produzimos. Cada dado analisado, cada hipótese testada e cada conclusão alcançada têm como propósito último melhorar o cuidado e a dignidade no atendimento à vida humana.

RESUMO

Rivas JDL. O efeito da terapia hemodinâmica não invasiva guiada por metas na sobrevida livre de disfunção orgânica em pacientes idosos com choque séptico: GENIUS ELDERLY [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Introdução: A sepse permanece como importante causa de morbimortalidade hospitalar, com impacto desproporcional na população idosa. Alterações associadas ao envelhecimento, como imunossenescência, disfunção endotelial, menor reserva cardiovascular e maior suscetibilidade à hipoperfusão tecidual, contribuem para pior prognóstico no choque séptico. Embora diretrizes internacionais recomendem ressuscitação precoce, persistem lacunas quanto à melhor estratégia de monitorização hemodinâmica nesse grupo etário. Métodos invasivos nem sempre estão prontamente disponíveis na emergência, e parâmetros macrocirculatórios isolados podem não refletir adequadamente a perfusão sistêmica. Nesse contexto, a monitorização hemodinâmica não invasiva surge como alternativa para individualizar intervenções e otimizar a terapia guiada por metas (TGM). **Objetivo:** Avaliar o efeito da monitorização hemodinâmica não invasiva guiada por metas na sobrevida livre de disfunção orgânica em até 30 dias em pacientes idosos com choque séptico. **Métodos:** Subanálise do ensaio clínico GENIUS, prospectivo, randomizado, controlado e multicêntrico. Foram incluídos pacientes com idade ≥ 60 anos, admitidos em até três horas do diagnóstico de choque séptico, randomizados na proporção 1:1 para tTGM com monitorização pelo sistema HemoSphere™ (tecnologia ClearSight™), com algoritmo estruturado nas primeiras seis horas, ou terapia convencional (TC) conforme prática assistencial. O desfecho primário foi a sobrevida livre de disfunção orgânica em até 30 dias, definida como o tempo até a ocorrência do primeiro dos seguintes eventos: necessidade de ventilação mecânica invasiva, uso ou incremento de drogas vasoativas ou terapia renal substitutiva. Pacientes sem eventos foram censurados em 30 dias. A comparação entre os grupos quanto ao tempo até a ocorrência do desfecho foi realizada pelo teste log-rank (Mantel–Cox). Desfechos secundários incluíram lesão renal aguda em 72 horas, injúria miocárdica e infarto em 30 dias, mortalidade em 30 e 180 dias, tempo de internação hospitalar, perfil de ressuscitação volêmica, custos hospitalares e qualidade de vida (EQ-5D-3L). **Resultados:** O desfecho composto ocorreu em 64,0% dos pacientes no grupo TC e 66,7% no grupo TGM. A mediana do tempo de sobrevida livre de eventos foi de 4,1 dias (IC95% 1,6–6,6) no grupo TC e 3,3 dias (IC95% 0–8,8) no grupo TGM, sem diferença estatisticamente significativa (teste log-rank [Mantel–Cox], $p = 0,358$). Não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nos desfechos secundários. Houve redução do volume de fluidos administrado em 48 horas no grupo TGM, sem impacto nos desfechos clínicos. **Conclusão:** Em pacientes idosos com choque séptico, a monitorização hemodinâmica não invasiva

guiada por metas não demonstrou benefício na sobrevida livre de disfunção orgânica em 30 dias quando comparada ao cuidado convencional. A estratégia mostrou-se viável do ponto de vista operacional, sendo necessários estudos adicionais para avaliar seu possível benefício em subgrupos específicos dessa população.

Palavras-chaves: Sepsis. Choque séptico. Idoso. Monitorização. Hemodinâmica. Ressuscitação. Randomizado.

ABSTRACT

Rivas JDL. The effect of goal-directed noninvasive hemodynamic therapy on organ dysfunction-free survival in elderly patients with septic shock: GENIUS ELDERLY [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2026.

Introduction: Sepsis remains a major cause of hospital morbidity and mortality, with a disproportionate impact on the elderly population. Age-related changes such as immunosenescence, endothelial dysfunction, reduced cardiovascular reserve, and increased susceptibility to tissue hypoperfusion contribute to worse outcomes in septic shock. Although international guidelines recommend early resuscitation, evidence remains limited regarding the optimal hemodynamic monitoring strategy in this age group. Invasive methods are not always readily available in the emergency setting, and isolated macrocirculatory parameters may not adequately reflect systemic perfusion. In this context, noninvasive hemodynamic monitoring emerges as a potential strategy to individualize interventions and optimize goal-directed therapy. **Objective:** To evaluate the effect of goal-directed noninvasive hemodynamic monitoring on 30-day organ dysfunction-free survival in elderly patients with septic shock. **Methods:** This was a sub-study of the GENIUS trial, a prospective, randomized, controlled, multicenter study. Patients aged ≥ 60 years, admitted within three hours of septic shock diagnosis, were randomized 1:1 to goal-directed therapy guided by the HemoSphere™ system (ClearSight™ technology) using a structured algorithm during the first six hours, or to conventional therapy according to standard clinical practice. The primary endpoint was organ dysfunction-free survival at 30 days, defined as the time to the first occurrence of one of the following events: need for invasive mechanical ventilation, initiation or escalation of vasopressor therapy, or requirement for renal replacement therapy. Patients without events were censored at 30 days. Group comparisons regarding time to event were performed using the log-rank (Mantel-Cox) test. Secondary endpoints included acute kidney injury within 72 hours, myocardial injury and myocardial infarction at 30 days, 30- and 180-day mortality, length of hospital stay, resuscitation profile, hospital costs, and quality of life assessed by the EQ-5D-3L. **Results:** The composite endpoint occurred in 64.0% of patients in the Control group and 66.7% in the goal direct therapy group. Median organ dysfunction-free survival time was 4.1 days (95% CI 1.6–6.6) in the Control group and 3.3 days (95% CI 0–8.8) in the goal direct therapy group, with no statistically significant difference between groups (log-rank [Mantel-Cox] test, $p = 0.358$). No statistically significant differences were observed in secondary endpoints. A reduction in fluid volume administered at 48 hours was observed in the goal direct therapy group, without impact on clinical outcomes. **Conclusion:** In elderly patients with septic shock, goal-directed noninvasive hemodynamic monitoring did not improve 30-day organ dysfunction-free survival compared with conventional care. The strategy proved

operationally feasible; however, further studies are required to determine its potential benefit in specific high-risk subgroups within this population.

Keywords: Sepsis. Shock septic. Aged. Monitoring. Hemodynamics. Resuscitation. Randomized.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Alterações da fisiologia cardiovascular no envelhecimento: comparação entre adulto jovem e idoso.....	37
Figura 2 - Fisiopatologia do choque séptico no idoso.....	47
Figura 3 - Algoritmo de tratamento do Grupo de Terapia Guiada por Metas.....	73
Figura 4 - Procedimentos das visitas do estudo	81
Figura 5 - Fluxograma do estudo.....	88

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Ensaio clínicos randomizados sobre EGDT	51
Quadro 2 - Estratégias de ressuscitação contemporâneas: perfusão periférica e restrição hídrica.....	55
Quadro 3 - Marcadores hemodinâmicos: validade fisiológica e recomendação atual	62

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Dados demográficos segundo os grupos.....	90
Tabela 2 - Características clínicas da admissão segundo os grupos	91
Tabela 3 - Comorbidades segundo os grupos	93
Tabela 4 - Medicções de uso prévio	94
Tabela 5 - Suporte ventilatório e oxigenoterapia segundo os grupos	95
Tabela 6 - Terapia infusional e parâmetros de balanço hídrico segundo os grupos.....	96
Tabela 7 - Exposição a hemocomponentes segundo os grupos.....	97
Tabela 8 - Necessidade de suporte avançado durante a internação segundo os grupos	98
Tabela 9 - Necessidade de procedimentos invasivos, dispositivos e exames complementares durante a internação segundo os grupos	99
Tabela 10 - Uso ou incremento de drogas vasoativas, sedoanalgesia e medicações adjuvantes nas primeiras 6 horas segundo os grupos.....	100
Tabela 11 - Desfechos segundo os grupos.....	103

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AGEs	- Produtos finais de glicação avançada (<i>advanced glycation end products</i>)
AMPc	- Adenosina monofosfato cíclico
ATP	- Trifosfato de adenosina
BIS	- <i>Bispectral index</i>
BNP	- Peptídeo natriurético tipo B
BRA	- Bloqueadores dos receptores de angiotensina (),
CRT	- Tempo de enchimento capilar (<i>capillary refill time</i>)
CVC	- Cateter venoso central
DC	- Débito cardíaco
DO ₂	- Oferta de oxigênio
Ea	- Elastância arterial efetiva
ECMO	- Oxigenação por Membrana Extracorpórea
Ees	- Elastância ventricular sistólica
EGDT	- Terapia precoce guiada por metas (<i>early goal-directed therapy</i>)
eNOS	- Óxido nítrico sintase endotelial
EQ-5D-3L	- EuroQol-5Dimensions-3Levels
ERN	- Espécies reativas de nitrogênio
EVA	- Escala Visual Analógica
FiO ₂	- Fração inspirada de oxigênio
GMPc	- Monofosfato cíclico de guanosina
HFpEF	- Insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (<i>heart failure with preserved ejection fraction</i>)
HIF-1 α	- Fator induzível por hipóxia 1-alfa
HPI	- Índice de predição de hipotensão (<i>hypotension prediction index</i>)
IAM	- Infarto agudo do miocárdio
IC	- Índice cardíaco
ICAM-1	- Molécula de adesão intercelular 1
IECA	- Inibidores da enzima conversora da angiotensina
IFN- γ	- Interferon gama
IL	- Interleucina
iNOS	- Óxido nítrico sintase induzível

KATP	- Canais de potássio sensíveis ao ATP
KDIGO	- <i>Kidney Disease: Improving Global Outcomes</i>
LRA	- Lesão renal aguda
MMII	- Membros inferiores
NNT	- Número necessário para tratar
NO	- Óxido nítrico
OMS	- Organização Mundial da Saúde
PAI	- Cateter de pressão arterial invasiva
PAM	- Pressão arterial média
PAS	- Pressão arterial sistólica
PGC-1 α	- Coativador 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama
PLR	- <i>Passive leg raising</i> (elevação passiva dos membros inferiores)
PVC	- Pressão venosa central
REDCap	- <i>Research Electronic Data Capture</i>
ROS	- Espécies reativas de oxigênio (<i>reactive oxygen species</i>)
RVS	- Resistência vascular sistêmica
ScvO ₂	- Saturação venosa central de oxigênio
Sepsis-3	- Terceiro Consenso Internacional de Definições para Sepse e Choque Séptico
SNE	- Sonda enteral para dieta
SPSS	- <i>Statistical Package for the Social Sciences</i>
SSC	- <i>Surviving sepsis campaign</i>
SVD	- Sonda vesical de demora
TC	- Terapia convencional
TGM	- Terapia guiada por metas
TNF- α	- Fator de necrose tumoral alfa
URL	- Limite superior de referência (<i>upper reference limit</i>)
UTI	- Unidade de terapia intensiva
VCAM-1	- Molécula de adesão vascular 1
VCM	- Clampeamento de volume
VD	- Ventrículo direito
VM	- Ventilação mecânica
VNI	- Ventilação mecânica não invasiva

VO ₂	- Consumo de oxigênio
VOP	- Velocidade da onda de pulso
VPP	- Variação de Pressão de Pulso
VS	- Volume sistólico
Vt	- Volume corrente
VVS	- Variação de volume sistólico

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	OBJETIVOS	23
2.1	OBJETIVO PRIMÁRIO	24
2.2	OBJETIVOS SECUNDÁRIOS	24
3	REVISÃO DA LITERATURA.....	25
3.1	EPIDEMIOLOGIA GLOBAL DA SEPSE E IMPACTO NO PACIENTE IDOSO	26
3.2	IMUNOSSENESCÊNCIA E <i>INFLAMMAGING</i> NA SEPSE.....	29
3.2.1	Imunossenescência: remodelamento estrutural e funcional da imunidade adaptativa.....	30
3.2.2	Alterações da imunidade inata e resposta inicial à infecção	30
3.2.3	Apoptose linfocitária e imunoparalisia na sepse	31
3.2.4	<i>Inflammaging</i>: estado inflamatório basal e amplificação da sepse	31
3.2.5	Interface imunovascular: endotélio e glicocálix	32
3.2.6	Envelhecimento imunológico e mortalidade na sepse	32
3.3	FISIOLOGIA CARDIOVASCULAR DO ENVELHECIMENTO	33
3.3.1	Redução da complacência arterial.....	33
3.3.2	Alterações do acoplamento ventricular-arterial	34
3.3.3	Alteração da resposta β-Adrenérgica	35
3.3.4	Reserva cardíaca reduzida	35
3.3.5	Microcirculação e envelhecimento	36
3.3.6	Interação com vasoplegia séptica	36
3.4	FISIOPATOLOGIA DO CHOQUE SÉPTICO NO IDOSO.....	38
3.4.1	Vasoplegia no Idoso: bases moleculares e impacto hemodinâmico	38
3.4.1.1	Óxido nítrico e desregulação da vasomotricidade	38
3.4.1.2	Canais de potássio e hiperpolarização vascular.....	39
3.4.1.3	Disfunção endotelial e glicocálix.....	39
3.4.2	Disfunção microvascular	40
3.4.2.1	Heterogeneidade de fluxo capilar	40
3.4.2.2	Adesão leucocitária e microtrombose.....	40
3.4.2.3	Extravasamento capilar e edema intersticial	40
3.4.3	Desacoplamento macro-microcirculatório.....	41
3.4.4	Mitocondriopatia séptica no idoso	41
3.4.4.1	Estresse oxidativo e lesão mitocondrial.....	42
3.4.4.2	Dinâmica mitocondrial e apoptose celular	42
3.4.5	Hipoperfusão regional no idoso.....	43
3.4.5.1	Cérebro: disfunção neurovascular e delirium séptico	43
3.4.5.2	Rim: vulnerabilidade tubular e microcirculação cortical	43

3.4.5.3	Intestino: hipoperfusão e translocação bacteriana	44
3.4.5.4	Miocárdio: disfunção séptica miocárdica no Idoso	44
3.4.6	Integração fisiopatológica no idoso	44
3.4.7	Inflamação sistêmica, metabolismo e falência energética no idoso	45
3.4.8	Sistema nervoso autônomo e disfunção hemodinâmica.....	45
3.4.9	Alterações na resposta vasopressora no idoso	46
3.4.10	Implicações terapêuticas derivadas da fisiopatologia no idoso	48
3.5	TERAPIA GUIADA POR METAS: EVOLUÇÃO HISTÓRICA E CONTROVÉRSIAS	48
3.5.1	Fundamentos fisiológicos da ressuscitação hemodinâmica na sepse	48
3.5.2	O estudo de Rivers et al. (2001) e a consolidação da terapia precoce guiada por metas (<i>early goal-directed therapy</i> - EGDT)	49
3.5.3	Ensaio multicêntricos contemporâneos: ProCESS, ARISE e ProMISe	50
3.5.4	Avaliação crítica das metas tradicionais: PVC e ScvO₂ sob reavaliação fisiológica	52
3.5.4.1	Pressão venosa central	52
3.5.4.2	Saturação venosa central de oxigênio.....	52
3.5.5	Microcirculação e desacoplamento hemodinâmico.....	53
3.5.6	ANDROMEDA-SHOCK e a valorização da perfusão periférica	53
3.5.7	Estratégias de fluidos: restrição versus liberalidade.....	54
3.5.7.1	CLASSIC Trial	54
3.5.7.2	CLOVERS Trial	54
3.6	MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA NÃO INVASIVA NO CHOQUE SÉPTICO	56
3.6.1	Fundamentação conceitual da monitorização baseada em fluxo	56
3.6.2	Métodos de monitorização hemodinâmica: contextualização	56
3.6.3	Fundamentos físicos do método de clampeamento de volume.....	57
3.6.4	Estimativa do volume sistólico e débito cardíaco.....	57
3.6.5	Validação comparativa com termodiluição	58
3.6.6	Monitorização estruturada e estratégias de otimização hemodinâmica	58
3.6.7	Índice de predição de hipotensão.....	59
3.6.8	Considerações específicas na população idosa	60
3.7	RESSUSCITAÇÃO PRECOCE NAS PRIMEIRAS 6 HORAS.....	60
3.7.1	Marco temporal e definição clínica do choque séptico	60
3.7.2	Estabilidade macrocirculatória e exposição à hipotensão.....	61
3.7.3	Lactato sérico e resposta metabólica precoce	64
3.7.4	Perfusão periférica e microcirculação.....	64
3.7.5	Administração de fluidos e uso precoce de vasopressores	65
3.7.6	Disfunção orgânica associada à instabilidade precoce	65

4	MÉTODOS	66
4.1	DESENHO DO ESTUDO	67
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	68
4.3	CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO.....	68
4.4	RANDOMIZAÇÃO	69
4.5	PROCEDIMENTOS DO ESTUDO.....	69
4.6	MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA NÃO INVASIVA MULTIPARAMÉTRICA.....	70
4.7	PROTOCOLO DE TRATAMENTO	72
4.7.1	Grupo de Terapia Guiada por Metas	72
4.7.2	Grupo Terapia Convencional	74
4.8	SOLUÇÕES, FÁRMACOS E DILUIÇÕES UTILIZADAS	75
4.9	REPOSIÇÃO VOLÊMICA.....	75
4.10	FÁRMACOS VASOATIVOS	75
4.11	FÁRMACOS INOTRÓPICOS	76
4.12	AVALIAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS	76
4.13	AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA	78
4.14	ESTIMATIVA DE CUSTOS HOSPITALARES	79
4.15	DIAGRAMA DO ESTUDO	80
4.16	DESFECHOS	81
4.16.1	Desfecho primário	81
4.16.1.1	Definição	81
4.16.2	Desfechos secundários	82
4.16.3	Definição das complicações clínicas	82
4.16.3.1	Lesão renal aguda.....	82
4.16.3.2	Injúria miocárdica	83
4.16.3.3	Infarto agudo do miocárdio.....	83
4.16.4	Definição de disfunção orgânica e necessidade de suporte avançado	84
4.16.4.1	Terapia renal substitutiva	84
4.16.4.2	Ventilação mecânica invasiva	85
4.16.4.3	Uso ou incremento de drogas vasoativas.....	85
4.17	ANÁLISE ESTATÍSTICA	86
5	RESULTADOS	87
6	DISCUSSÃO	104
6.1	DESFECHO PRIMÁRIO	105
6.2	LIMITAÇÕES DO ESTUDO	112
7	CONCLUSÃO	114
	REFERÊNCIAS	116
	ANEXOS	134

1 INTRODUÇÃO

No cenário epidemiológico contemporâneo, a sepse permanece como um importante problema de saúde pública global, com impacto relevante em mortalidade, incapacidade e consumo de recursos em saúde. A Organização Mundial da Saúde (OMS) reconhece a sepse como condição prioritária por sua alta carga de adoecimento e óbitos evitáveis, especialmente quando há atraso no reconhecimento e no tratamento¹.

Estimativas do *Global Burden of Disease Study* indicam que, em 2017, ocorreram aproximadamente 48,9 milhões de casos de sepse no mundo, associados a cerca de 11 milhões de mortes, correspondendo a 19,7% de todos os óbitos globais naquele ano². Mesmo com avanços diagnósticos e terapêuticos, a mortalidade permanece elevada, sobretudo em cenários de cuidados críticos, com letalidade frequentemente reportada acima de 40% em populações de unidade de terapia intensiva (UTI), particularmente nos casos com choque séptico^{2,3}.

No Brasil, o ônus da sepse é expressivo tanto no atendimento de emergência quanto na terapia intensiva. Em estudo multicêntrico brasileiro em departamentos de emergência, observou-se prevalência de 5,4 casos por 1.000 visitas e mortalidade hospitalar de 32%, com evidências de desafios estruturais e de alocação de pacientes em tempo oportuno⁴. No ambiente de UTI, o estudo SPREAD estimou incidência de 36,3 casos por 1.000 pacientes-dia e mortalidade observada de 55,7%, reforçando a gravidade do problema em contextos de média renda e a influência de disponibilidade de recursos e adequação terapêutica nos desfechos³.

O Terceiro Consenso Internacional (*Sepsis-3*) define sepse como “*disfunção orgânica potencialmente fatal decorrente de resposta desregulada do hospedeiro à infecção*”. O choque séptico, por sua vez, “*caracteriza-se por anormalidades circulatórias e celulares/metabólicas profundas, associadas a maior risco de morte, sendo clinicamente identificado pela necessidade de vasopressores para manter PAM ≥ 65 mmHg e lactato sérico ≥ 2 mmol/L apesar de ressuscitação volêmica adequada*”.

A incidência e os riscos de evolução desfavorável na sepse aumentam com o envelhecimento, refletindo alterações fisiológicas, maior carga de comorbidades e menor reserva funcional. Entre idosos, a vulnerabilidade é ampliada em cenários de maior fragilidade e institucionalização; em análise de visitas a emergências nos Estados Unidos, residentes de instituições de longa permanência apresentaram risco desproporcionalmente maior de sepse grave e piores desfechos clínicos, incluindo maior necessidade de UTI e mortalidade hospitalar⁶.

Do ponto de vista biológico, a imunossenescência e o estado inflamatório crônico relacionado à idade contribuem para resposta imune menos eficiente a novos antígenos e maior propensão à desregulação inflamatória durante infecções. O conceito de *inflammaging* descreve precisamente esse aumento progressivo e persistente do tônus inflamatório com o envelhecimento, com repercussões relevantes para suscetibilidade a infecções graves e falência orgânica^{7,8}.

Além do sistema imune, mudanças cardiovasculares relacionadas à idade comprometem a adaptação hemodinâmica ao estresse infeccioso agudo. O envelhecimento associa-se à maior rigidez arterial, redução da complacência vascular e alterações estruturais e funcionais miocárdicas, o que pode limitar a reserva cardiovascular e a capacidade de compensação frente a vasoplegia e disfunção microcirculatória típicas do choque séptico⁹⁻¹¹.

No sistema respiratório, ocorrem alterações estruturais da caixa torácica e redução da complacência da parede torácica, influenciadas por osteoporose, calcificações e aumento de cifose, além de redução da resposta ventilatória a hipóxia/hipercapnia em indivíduos mais velhos. Essas mudanças reduzem a margem fisiológica de compensação em infecções graves e podem agravar hipoxemia e disfunção orgânica^{12,13}.

No choque séptico, a fisiopatologia envolve vasoplegia mediada por óxido nítrico (NO) e disfunção endotelial, associadas à ativação da coagulação, prejuízo da microcirculação e alterações mitocondriais que culminam em hipóxia tecidual “citopática” e falência orgânica. Em idosos, a menor reserva orgânica e a maior fragilidade favorecem transição mais rápida para disfunção múltipla de órgãos¹⁴⁻¹⁶.

Nesse contexto, desfechos compostos que mensuram o tempo de sobrevida livre de suportes orgânicos — como uso de vasopressores, ventilação mecânica e terapia renal substitutiva — emergem como indicadores robustos da eficácia terapêutica, pois capturam não apenas a mortalidade, mas a intensidade e a duração do comprometimento funcional orgânico¹⁷⁻¹⁹.

Diante desse cenário, é essencial identificar precocemente instabilidade hemodinâmica e orientar intervenções nas primeiras horas do choque séptico. Historicamente, a monitorização avançada do débito cardíaco (DC) esteve associada a métodos invasivos, com aplicabilidade restrita ao ambiente de UTI. O desenvolvimento e a validação de tecnologias não invasivas baseadas na análise contínua da onda de pulso arterial por método *volume-clamp* permitem estimar, batimento a batimento, pressão arterial, volume sistólico (VS) e débito cardíaco, ampliando a possibilidade de monitorização contínua também na emergência²⁰⁻²².

Sistemas como o ClearSight™, por exemplo, demonstraram desempenho clínico aceitável para estimativa de débito cardíaco em comparação com métodos invasivos em diferentes contextos, e algoritmos derivados da onda de pulso, como o índice de predição de hipotensão (*hypotension prediction index* - HPI), vêm sendo estudados como ferramentas para antecipar deterioração hemodinâmica em cenários selecionados^{23,24}. A hipótese central é que a mitigação precoce da hipoperfusão possa atenuar a cascata de falências orgânicas, permitindo uma recuperação mais célere e reduzindo o ônus das terapias de substituição de função orgânica ao longo de 30 dias.

Nesse cenário, o subestudo GENIUS-ELDERLY foi concebido para investigar se a terapia hemodinâmica guiada por metas, baseada em monitorização não invasiva, impacta o manejo clínico e os resultados de longo prazo em pacientes idosos (≥ 60 anos). Especificamente, busca-se avaliar se a antecipação da deterioração hemodinâmica pode reduzir a gravidade das falências orgânicas subsequentes, traduzindo-se em maior sobrevida livre de disfunção orgânica até o trigésimo dia após a randomização.

2 OBJETIVOS

2.1 OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar o efeito da monitorização hemodinâmica não invasiva guiada por metas na sobrevida livre de disfunção orgânica em até 30 dias em pacientes idosos com choque séptico.

2.2 OBJETIVOS SECUNDÁRIOS

- a) Determinar a incidência de lesão renal aguda (LRA) no período de 72 horas;
- b) Determinar a ocorrência de lesão miocárdica em 30 dias;
- c) Determinar a ocorrência de infarto agudo do miocárdio (IAM) em 30 dias;
- d) Determinar as taxas de mortalidade em 30 e 180 dias;
- e) Mensurar o tempo de permanência hospitalar;
- f) Quantificar o volume total de fluidos administrados e o balanço hídrico nos momentos de 6, 24, 48 e 72 horas;
- g) Comparar o custo entre as estratégias terapêuticas;
- h) Mensurar a qualidade de vida dos pacientes nos períodos de 30 e 180 dias após a inclusão no estudo.

3 REVISÃO DA LITERATURA

3.1 EPIDEMIOLOGIA GLOBAL DA SEPSE E IMPACTO NO PACIENTE IDOSO

A sepsé foi formalmente reconhecida como prioridade global de saúde pública após resolução da OMS, que destacou sua elevada mortalidade, impacto econômico e profunda desigualdade no acesso ao diagnóstico e tratamento oportunos²⁵. Tal reconhecimento não decorre apenas de sua gravidade clínica individual, mas do volume absoluto de casos e do número expressivo de óbitos associados à síndrome.

Em análise sistemática abrangendo 195 países, Rudd et al.² estimaram que, em 2017, ocorreram aproximadamente 48,9 milhões de casos incidentes de sepsé no mundo, resultando em 11 milhões de mortes associadas, o equivalente a 19,7% de todos os óbitos globais naquele ano. Esses números posicionam a sepsé entre as principais causas de morte evitável na contemporaneidade, superando a carga isolada de diversas doenças infecciosas específicas. Mais relevante que o volume absoluto é a constatação de que parcela substancial dessas mortes ocorre nas primeiras horas de disfunção orgânica, período no qual decisões terapêuticas precoces, especialmente hemodinâmicas, exercem influência determinante sobre o desfecho.

Além da mortalidade hospitalar imediata, os impactos da sepsé estendem-se para além da fase aguda. Prescott e Angus²⁶ demonstraram que sobreviventes apresentam risco aumentado de declínio funcional persistente, comprometimento cognitivo e maior dependência nos 12 meses subsequentes à alta hospitalar. Em análise de readmissões nos Estados Unidos, Mayr et al.²⁷ observaram que a sepsé foi responsável por quase um quinto das readmissões médicas não planejadas em 30 dias, com custo médio superior ao observado em condições como insuficiência cardíaca e pneumonia. Assim, a sepsé não representa apenas um evento agudo de alta letalidade, mas uma condição com repercussões prolongadas e custo substancial para os sistemas de saúde.

Do ponto de vista conceitual, o *Terceiro Consenso Internacional para Definições de Sepsé e Choque Séptico* (Sepsis-3) redefiniu a sepsé como “*disfunção orgânica ameaçadora à vida decorrente de resposta desregulada do hospedeiro à infecção, operacionalizada pelo aumento de dois ou mais pontos no escore SOFA*”⁵.

O choque séptico, por sua vez, foi caracterizado como “*subconjunto da sepsé no qual há necessidade de vasopressor para manter pressão arterial média ≥ 65 mmHg associada a lactato sérico >2 mmol/L, apesar de ressuscitação volêmica adequada*”⁵. Essa definição desloca o foco da infecção isolada para a falência hemodinâmica e metabólica precoce, enfatizando que a instabilidade circulatória nas primeiras horas constitui elemento central da gravidade.

Estados de choque circulatório estão associados a aumento exponencial da mortalidade quando alterações hemodinâmicas e metabólicas persistem nas fases iniciais do atendimento²⁸. Biomarcadores como o lactato, tradicionalmente interpretados como marcadores de hipoperfusão, também refletem alterações metabólicas complexas e disfunção mitocondrial, fenômeno particularmente relevante em populações idosas, nas quais a reserva fisiológica encontra-se reduzida²⁹. Dessa forma, a fisiopatologia do choque séptico envolve não apenas hipovolemia relativa e vasoplegia, mas também comprometimento da utilização celular de oxigênio, reforçando a necessidade de abordagem hemodinâmica individualizada.

No contexto brasileiro, a carga da sepse mantém-se elevada. O estudo SPREAD, conduzido em unidades de terapia intensiva nacionais, identificou incidência de 36,3 casos por 1.000 pacientes-dia, com mortalidade hospitalar superior a 55% entre pacientes sépticos³⁰. Em departamentos de emergência brasileiros, prevalência de 5,4 casos por 1.000 atendimentos e mortalidade hospitalar global de 32% foram reportadas em estudo multicêntrico recente⁴. De Almeida et al.³¹ realizaram uma análise nacional entre 2010 e 2019 e identificaram mais de 463 mil óbitos por sepse no país, com maior concentração nas faixas etárias acima de 60 anos. Esses dados sugerem que, além de fatores estruturais e desigualdades regionais, há importante espaço para aprimoramento do reconhecimento precoce e da condução inicial, especialmente em populações de maior risco.

Paralelamente, o mundo vivencia transformação demográfica sem precedentes. Estima-se que a população global com idade igual ou superior a 60 anos aumentará de 1 bilhão em 2020 para 2,1 bilhões em 2050³², enquanto indivíduos com 65 anos ou mais já representam mais de 10% da população mundial³³.

Em países de renda média, como o Brasil, o crescimento proporcional dessa faixa etária ocorre de forma acelerada. Wardi et al.³⁴ demonstraram que pacientes com 65 anos ou mais apresentam maior incidência de sepse e maior mortalidade hospitalar quando comparados a adultos mais jovens, e essa vulnerabilidade é ainda mais acentuada naqueles com idade superior a 80 anos, conforme corroborado pelos achados de Boonme et al.³⁵. O envelhecimento populacional, portanto, não apenas amplia o número absoluto de casos, mas modifica o perfil clínico da sepse atendida nos serviços de emergência.

Do ponto de vista biológico, o envelhecimento associa-se a fenômenos como imunossenescência, caracterizada por redução da diversidade do repertório de células T, acúmulo de células de memória e menor resposta a novos antígenos³⁶. Paralelamente, observa-se estado inflamatório crônico de baixo grau, descrito como *inflammaging*, que contribui para resposta imune desregulada frente à infecção aguda³⁷. Clinicamente, idosos frequentemente apresentam manifestações menos típicas de sepse, favorecendo atraso diagnóstico e progressão para disfunção orgânica estabelecida³⁸.

Alterações cardiovasculares estruturais e funcionais também desempenham um papel central. O envelhecimento associa-se a aumento da rigidez arterial, redução da complacência ventricular e maior suscetibilidade à disfunção diastólica³⁹. A presença de fragilidade e reserva cardíaca reduzida limita a capacidade de compensação frente à vasoplegia e à redistribuição do fluxo sanguíneo características do choque séptico^{40,41}. Essa combinação de imunossenescência, fragilidade cardiovascular e menor reserva hemodinâmica cria cenário no qual abordagens padronizadas de ressuscitação podem não refletir adequadamente as necessidades fisiológicas individuais do paciente idoso.

As consequências ultrapassam a fase aguda. Sobreviventes idosos de sepse apresentam maior risco de declínio funcional persistente, institucionalização e perda de autonomia quando comparados a sobreviventes de outras condições críticas^{26,42}.

O impacto econômico acompanha essa carga clínica, sendo a sepse uma das principais responsáveis por custos hospitalares relacionados a cuidados críticos em nível global⁴³. Assim, reduzir o tempo de instabilidade hemodinâmica e prevenir progressão da disfunção orgânica torna-se objetivo não apenas de sobrevida imediata, mas também de preservação funcional a longo prazo.

Diante do crescimento exponencial da população idosa e da elevada mortalidade associada à sepse nessa faixa etária, torna-se imperativo reconhecer que o paciente idoso não representa mera variação etária do adulto jovem séptico, mas sim um fenótipo fisiológico distinto, caracterizado por imunossenescência, fragilidade cardiovascular e menor reserva hemodinâmica. Essa combinação amplia a vulnerabilidade à hipoperfusão tecidual e à progressão da disfunção orgânica. Em muitos casos, a evolução clínica resulta em necessidade prolongada de suporte de órgãos, incluindo vasopressores, ventilação mecânica e terapia renal substitutiva. Assim, estratégias capazes de mitigar precocemente a instabilidade circulatória

podem impactar não apenas a sobrevida imediata, mas também o número de dias vivos e livres de disfunção orgânica, desfecho particularmente relevante na população idosa. A compreensão dessas particularidades fundamenta a discussão, nos capítulos subsequentes, sobre as bases fisiopatológicas e terapêuticas da monitorização hemodinâmica guiada por metas nessa população específica.

3.2 IMUNOSSENESCÊNCIA E *INFLAMMAGING* NA SEPSE

O envelhecimento promove uma reconfiguração progressiva do sistema imunológico que altera não apenas sua eficiência, mas também sua dinâmica regulatória. No contexto das infecções graves, essas modificações tornam-se particularmente relevantes. A sepse, atualmente definida como uma “*disfunção orgânica potencialmente fatal decorrente de uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção*”⁵, representa um modelo clínico no qual as consequências do envelhecimento imunológico tornam-se evidentes.

A maior incidência e letalidade da sepse em indivíduos idosos não se explicam exclusivamente pela presença de comorbidades. Estudos epidemiológicos demonstram que a idade avançada constitui fator independente de pior prognóstico, mesmo após ajuste para gravidade clínica e carga de doenças crônicas^{26,44}. Esse achado sugere que alterações intrínsecas ao envelhecimento desempenham papel determinante na trajetória clínica da sepse.

Dois conceitos centrais sustentam essa interpretação: imunossenescência e *inflammaging*. Ambos descrevem transformações interligadas do sistema imune que influenciam a intensidade, a duração e a resolução da resposta inflamatória.

3.2.1 Imunossenescência: remodelamento estrutural e funcional da imunidade adaptativa

A imunossenescência “*caracteriza-se por alterações qualitativas e quantitativas da imunidade adaptativa*”⁴⁵. A involução tímica associada ao envelhecimento limita progressivamente a geração de linfócitos T naïve, reduzindo a diversidade do repertório antigênico disponível para o reconhecimento de novos patógenos⁴⁵. Como consequência, o sistema imune torna-se mais dependente de clones de memória previamente estabelecidos.

Observa-se também expansão de linfócitos T com fenótipo senescente, frequentemente associados à expressão aumentada de marcadores de exaustão, como PD-1 e CTLA-4⁴⁶. Essas células apresentam capacidade proliferativa reduzida, menor produção de Interleucina (IL)-2 e perfil funcional alterado.

As células B não permanecem intactas nesse processo. A redução na geração de novos clones e o comprometimento da maturação por afinidade resultam em produção de anticorpos menos específicos e potencialmente menos eficazes⁴⁷. A menor qualidade da resposta humoral pode comprometer a contenção precoce da infecção.

Na sepse, esse cenário traduz-se em maior dificuldade de montar uma resposta imune coordenada. Estudos transcriptômicos indicam que idosos sépticos apresentam assinaturas imunológicas distintas das observadas em adultos jovens, com padrões prolongados de ativação inflamatória e recuperação imunológica incompleta^{48,49}.

3.2.2 Alterações da imunidade inata e resposta inicial à infecção

Embora a imunossenescência seja frequentemente associada à imunidade adaptativa, a imunidade inata também sofre impacto relevante. Neutrófilos de indivíduos idosos apresentam prejuízo na quimiotaxia, redução da capacidade fagocítica e alterações na produção de espécies reativas de oxigênio (ROS)⁵⁰. Essas modificações limitam a eliminação precoce de microrganismos.

Macrófagos demonstram alterações na polarização funcional e na secreção de citocinas pró e anti-inflamatórias. Células dendríticas podem apresentar redução na apresentação antigênica e na ativação subsequente de linfócitos T^{51,52}.

Esse comprometimento da resposta inata contribui para maior persistência do estímulo infeccioso, favorecendo ativação sistêmica desregulada. Assim, a sepse no idoso não decorre apenas de hiperativação inflamatória, mas também de falha na contenção eficiente da infecção inicial.

3.2.3 Apoptose linfocitária e imunoparalisia na sepse

Um dos fenômenos mais consistentemente descritos na sepse é a apoptose maciça de células imunocompetentes. Hotchkiss, Monneret e Payen⁵³ demonstraram que pacientes que evoluem com choque séptico apresentam depleção significativa de linfócitos T CD4+ e CD8+.

A apoptose linfocitária contribui para a fase subsequente de imunossupressão, frequentemente denominada *imunoparalisia*. Esse estado associa-se a maior risco de infecções secundárias e mortalidade tardia⁵⁴.

No idoso, essa vulnerabilidade é amplificada: a reserva linfocitária já reduzida pela imunossenescência torna o impacto da apoptose mais significativo, criando um cenário de profunda instabilidade imunológica. Nesse contexto, Delano e Ward⁵⁵ sugerem que marcadores de exaustão imune e disfunção linfocitária correlacionam-se com desfechos adversos em pacientes críticos.

3.2.4 *Inflammaging*: estado inflamatório basal e amplificação da sepse

O *inflammaging* descreve o “estado de inflamação crônica de baixo grau associado ao envelhecimento”⁷. Esse fenômeno caracteriza-se por níveis persistentemente elevados de citocinas pró-inflamatórias, especialmente IL-6 e fator de necrose tumoral alfa (TNF- α).

A origem do *inflammaging* é multifatorial, envolvendo senescência celular, ativação contínua de receptores de reconhecimento padrão, disfunção mitocondrial e alterações metabólicas⁵⁶. A produção sustentada de mediadores inflamatórios pode reduzir o limiar para ativação sistêmica exacerbada diante de um insulto infeccioso.

Durante a sepse, níveis elevados de IL-6 estão associados a maior gravidade e aumento da mortalidade⁵⁷. Em idosos, a presença prévia de *inflammaging* pode amplificar a cascata inflamatória, favorecendo dano endotelial e disfunção orgânica.

Assim, o *inflammaging* deve ser interpretado como modulador basal da resposta séptica, alterando sua intensidade e sua evolução temporal.

3.2.5 Interface imunovascular: endotélio e glicocálix

A resposta inflamatória sistêmica na sepse envolve interação direta com o endotélio vascular. O endotélio regula permeabilidade, adesão leucocitária e equilíbrio hemodinâmico.

No envelhecimento, observa-se redução da biodisponibilidade de NO e aumento da rigidez vascular⁵⁸. A degradação do glicocálix endotelial, estrutura essencial para manutenção da integridade vascular, tem sido associada à gravidade da sepse⁵⁹.

A interação entre ativação inflamatória sistêmica, degradação do glicocálix e disfunção endotelial contribui para perda da coerência hemodinâmica entre macrocirculação e microcirculação, fenômeno particularmente relevante na progressão para falência orgânica.

3.2.6 Envelhecimento imunológico e mortalidade na sepse

Diversas coortes clínicas confirmam que a idade avançada está associada a maior mortalidade em sepse e choque séptico^{26,44}. Além dos fatores clínicos tradicionais, biomarcadores inflamatórios elevados e sinais de imunossupressão associam-se a pior prognóstico⁵⁷.

A combinação de resposta inicial ineficiente, inflamação sustentada e imunoparalisia subsequente favorece a maior incidência de falência orgânica persistente e infecções secundárias. Em pacientes idosos, esse padrão imunológico pode traduzir-se em necessidade prolongada de suporte de órgãos, incluindo ventilação mecânica, vasopressores e terapia renal substitutiva. Dessa forma, imunossenescência e *inflammaging* não apenas aumentam a suscetibilidade à sepse, mas também modulam a duração e a gravidade da disfunção orgânica ao longo da evolução clínica.

3.3 FISILOGIA CARDIOVASCULAR DO ENVELHECIMENTO

O envelhecimento cardiovascular compreende um conjunto de transformações biológicas progressivas que afetam o remodelamento estrutural do miocárdio, a sinalização celular e a interação ventrículo-arterial. Essas mudanças ocorrem mesmo na ausência de doença aterosclerótica manifesta e refletem alterações intrínsecas do miocárdio, da matriz extracelular e do endotélio vascular^{9,60}. Fleg e Strait⁶¹ e North e Sinclair⁶² demonstraram que tais transformações reduzem a reserva funcional do sistema cardiovascular e comprometem sua capacidade adaptativa frente a estressores agudos, como sepse, hipovolemia ou sobrecarga pressórica.

Do ponto de vista fisiológico, o envelhecimento está associado a aumento da rigidez arterial, alteração do relaxamento diastólico, redução da resposta β -adrenérgica e limitação da reserva cronotrópica e inotrópica^{9,60,62}. O resultado é um sistema cardiovascular menos complacente, menos responsivo e mais vulnerável a descompensações hemodinâmicas.

3.3.1 Redução da complacência arterial

A rigidez arterial associada ao envelhecimento decorre de alterações estruturais na camada média das artérias elásticas, especialmente da aorta. A fragmentação das fibras de elastina, acompanhada pelo aumento da deposição de colágeno tipo I e pela formação de ligações cruzadas mediadas por produtos finais de glicação avançada (*advanced glycation end products* - AGEs), modifica as propriedades viscoelásticas da parede arterial e reduz sua capacidade de distensão durante a ejeção ventricular^{9,63-65}.

A velocidade da onda de pulso (VOP), considerada padrão-ouro não invasivo para avaliação da rigidez arterial, aumenta de forma exponencial após a sexta década de vida⁶⁶. Em metanálise envolvendo mais de 15.000 indivíduos, Vlachopoulos, Aznaouridis e Stefanadis⁶⁷ demonstraram que cada incremento de 1 m/s na VOP associa-se a aumento significativo do risco de mortalidade cardiovascular e eventos adversos maiores.

Além do componente estrutural, o envelhecimento promove disfunção endotelial caracterizada por redução da biodisponibilidade de NO, aumento do estresse oxidativo e ativação inflamatória crônica de baixo grau^{68,69}. A diminuição da

atividade da óxido nítrico sintase endotelial (eNOS) e o aumento da produção de espécies reativas de oxigênio contribuem para perda da vasodilatação dependente do endotélio⁶⁸.

Essas alterações resultam em aumento da pressão sistólica, ampliação da pressão de pulso e maior carga sistólica ventricular, favorecendo remodelamento cardíaco progressivo^{9,63}.

3.3.2 Alterações do acoplamento ventricular-arterial

O acoplamento ventricular-arterial representa a interação dinâmica entre a elastância ventricular sistólica (Ees) e a elastância arterial efetiva (Ea). Em condições fisiológicas, essa relação é otimizada para maximizar eficiência mecânica e minimizar consumo energético⁷⁰. No envelhecimento, tanto Ea quanto a rigidez ventricular aumentam, alterando essa relação e reduzindo a eficiência do sistema.

Donato et al.⁷⁰ e Chen et al.⁷¹ demonstraram, em estudos hemodinâmicos invasivos, que idosos apresentam maior elastância arterial basal e menor capacidade de adaptação dinâmica da Ees durante exercício. Essa condição impõe maior trabalho miocárdico para manutenção do débito cardíaco.

No nível celular, o envelhecimento miocárdico associa-se à redução da expressão da proteína SERCA2a, responsável pela recaptação de cálcio no retículo sarcoplasmático, além de alterações na fosforilação da fosfolamban. Essas alterações retardam o relaxamento diastólico e contribuem para aumento da rigidez ventricular passiva.

A deposição intersticial de colágeno e a ativação de vias pró-fibróticas mediadas por TGF- β contribuem adicionalmente para aumento da rigidez diastólica⁷³. Esse substrato fisiopatológico está intimamente relacionado ao desenvolvimento de insuficiência cardíaca com fração de ejeção preservada (*heart failure with preserved ejection fraction* - HFpEF), altamente prevalente na população idosa⁷⁴.

3.3.3 Alteração da resposta β -Adrenérgica

A resposta cardiovascular ao estresse depende da ativação do sistema simpático e da estimulação dos receptores β 1-adrenérgicos miocárdicos. Estudos experimentais e clínicos demonstraram redução progressiva da densidade desses receptores com o envelhecimento^{75,76}. Bristow et al.⁷⁵ evidenciaram diminuição significativa da densidade β -receptorial em amostras miocárdicas humanas de indivíduos idosos.

Além da redução quantitativa de receptores, ocorre dessensibilização funcional mediada por alterações pós-receptor, incluindo menor atividade da adenilato ciclase e redução da produção intracelular de adenosina monofosfato cíclico (AMPC)⁷⁷. Essas modificações resultam em resposta cronotrópica e inotrópica atenuada à estimulação catecolaminérgica.

Tanaka, Monahan e Seals⁷⁸ demonstraram que o aumento da frequência cardíaca máxima durante exercício declina aproximadamente 0,7 batimentos por minuto por ano de vida, refletindo redução da reserva cronotrópica. Em contextos de sepse, essa limitação pode comprometer a capacidade compensatória frente à queda da resistência vascular sistêmica.

3.3.4 Reserva cardíaca reduzida

A reserva cardíaca representa a *“capacidade do coração aumentar seu débito acima do nível basal diante de aumento da demanda metabólica”*⁷⁹. Em adultos jovens, essa ampliação pode alcançar valores até quatro vezes superiores ao débito basal durante exercício máximo⁸⁰. Em contraste, idosos apresentam incremento substancialmente menor, decorrente de limitação cronotrópica, rigidez ventricular e maior pós-carga arterial^{71,78}.

Rodeheffer et al.⁸¹ demonstraram que, em indivíduos idosos saudáveis, o aumento do débito cardíaco durante esforço ocorre predominantemente por incremento do volume sistólico, enquanto o componente cronotrópico é significativamente limitado. Essa dependência volumétrica aumenta a sensibilidade à variação da pré-carga. Clinicamente, isso se traduz em menor tolerância à hipovolemia ou vasodilatação abrupta, aumentando a suscetibilidade à instabilidade hemodinâmica em situações críticas^{61,62}.

3.3.5 Microcirculação e envelhecimento

O envelhecimento afeta também a microcirculação. Estudos demonstram redução da densidade capilar funcional e aumento da heterogeneidade do fluxo microvascular^{5,82}. A perda de autorregulação adequada compromete a distribuição homogênea do fluxo sanguíneo tecidual.

Alterações endoteliais, redução da biodisponibilidade de NO e maior expressão de moléculas de adesão favorecem estado pró-inflamatório basal^{5,68}. Essas mudanças podem limitar a capacidade de redistribuição adequada do fluxo durante estados de choque.

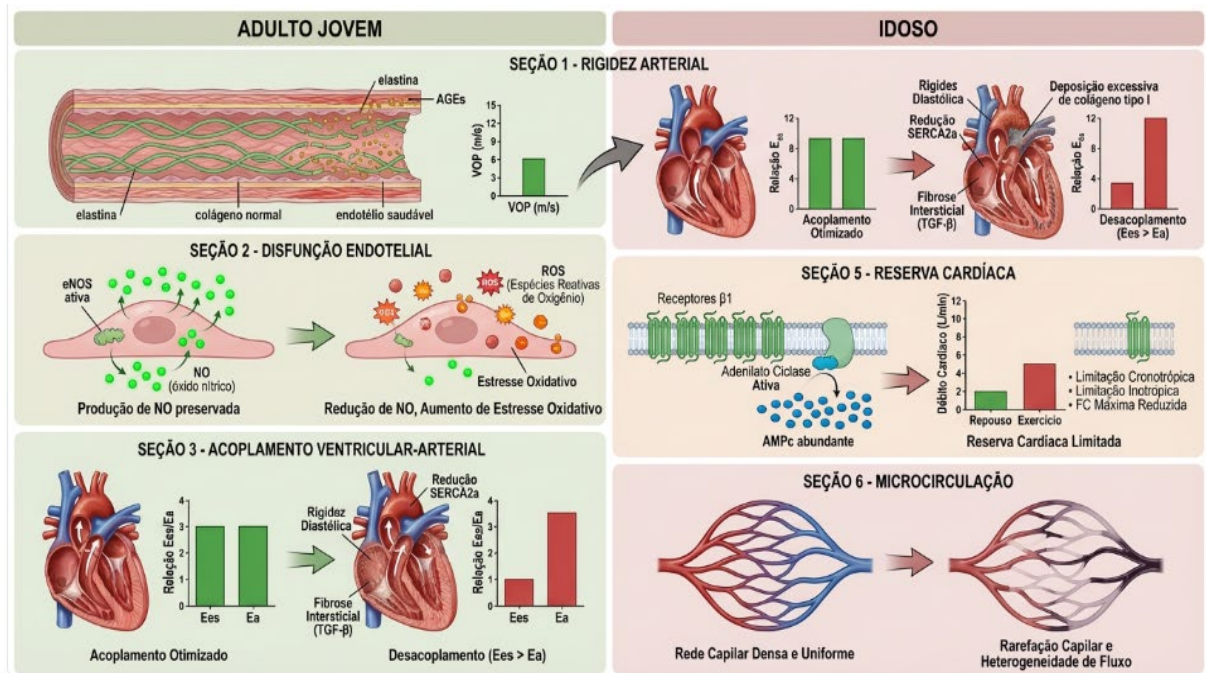
3.3.6 Interação com vasoplegia séptica

O choque séptico caracteriza-se por vasodilatação sistêmica mediada por ativação da enzima óxido nítrico sintase induzível (iNOS), disfunção mitocondrial e perda do tônus vascular^{5,48}. Em idosos, a coexistência de rigidez arterial basal e reserva cardíaca reduzida limita a capacidade compensatória frente à queda abrupta da resistência vascular sistêmica.

Angus e Van Der Poll⁴⁸ destacam que a mortalidade por sepse aumenta progressivamente com a idade, mesmo após ajuste para comorbidades. A interação entre disfunção endotelial prévia e resposta inflamatória exacerbada pode contribuir para maior instabilidade hemodinâmica e necessidade precoce de vasopressores^{5,48}.

As alterações estruturais e funcionais descritas ao longo deste capítulo evidenciam que o envelhecimento cardiovascular não representa mero declínio quantitativo da função, mas sim profunda reorganização biomecânica, endotelial e microvascular do sistema circulatório. O aumento da rigidez arterial, a disfunção endotelial com redução da biodisponibilidade de NO, a limitação da reserva cronotrópica e inotrópica, bem como a rarefação capilar progressiva, configuram um fenótipo hemodinâmico caracterizado por menor capacidade adaptativa frente a variações abruptas da pré e pós-carga. A integração desses mecanismos encontra-se sintetizada na Figura 1, que resume comparativamente as diferenças entre o adulto jovem e o idoso.

Figura 1 - Alterações da fisiologia cardiovascular no envelhecimento: comparação entre adulto jovem e idoso



Representação esquemática das principais modificações estruturais e funcionais do sistema cardiovascular associadas ao envelhecimento. A rigidez arterial decorre da fragmentação da elastina, deposição de colágeno tipo I e acúmulo de produtos finais de glicação avançada (AGEs), resultando em aumento da velocidade de onda de pulso (VOP) e maior pós-carga ventricular⁶⁸. A disfunção endotelial caracteriza-se por redução da biodisponibilidade de óxido nítrico (NO), aumento de espécies reativas de oxigênio (ROS) e estresse oxidativo, favorecendo estado pró-inflamatório basal^{5,65}. O envelhecimento associa-se ainda a alteração do acoplamento ventrículo-arterial, com aumento desproporcional da elastância arterial (Ea), rigidez diastólica e tendência ao desacoplamento (Ea > Ees), comprometendo eficiência mecânica cardíaca^{58,59}. A reserva cardíaca encontra-se reduzida, com limitação cronotrópica progressiva (declínio aproximado de 0,7 bpm/ano), menor responsividade β-adrenérgica e redução da capacidade de aumentar o débito cardíaco frente ao estresse metabólico⁷⁵⁻⁷⁸. Na microcirculação, observa-se rarefação capilar e maior heterogeneidade do fluxo, com comprometimento da autorregulação tecidual^{5,79}. Essas alterações estruturais e funcionais explicam a menor capacidade adaptativa do idoso frente a estados de estresse hemodinâmico agudo.

AGEs: produtos finais de glicação avançada; VOP: velocidade de onda de pulso; NO: óxido nítrico; ROS: espécies reativas de oxigênio; Ea: elastância arterial; Ees: elastância ventricular sistólica final; SERCA2a: Ca²⁺-ATPase do retículo sarcoplasmático; AMPc: adenosina monofosfato cíclico; β1: receptor beta-1 adrenérgico.

Fonte: elaborado pelo autor.

3.4 FISIOPATOLOGIA DO CHOQUE SÉPTICO NO IDOSO

O choque séptico “*representa a manifestação mais grave da sepse, caracterizado por hipotensão persistente, necessidade de vasopressores para manter pressão arterial média ≥ 65 mmHg e elevação de lactato sérico > 2 mmol/L apesar de ressuscitação volêmica adequada, refletindo disfunção circulatória e metabólica profunda*”⁵. No idoso, essa síndrome adquire contornos fisiopatológicos particulares, uma vez que se sobrepõe a alterações estruturais e funcionais próprias do envelhecimento cardiovascular, imunológico e endotelial²⁶.

A fisiopatologia contemporânea do choque séptico transcende o modelo clássico exclusivamente hemodinâmico e deve ser compreendida como uma “*síndrome de falência integrada da macro e microcirculação associada à disfunção mitocondrial*”^{44,49}, fenômenos estes modulados por alterações imunológicas e metabólicas do envelhecimento^{44,49}. No idoso, a presença de rigidez arterial, redução da reserva cardíaca, disfunção autonômica e inflamação basal crônica (*inflammaging*) altera profundamente a resposta adaptativa ao insulto infeccioso^{9,45}.

Enquanto indivíduos jovens frequentemente apresentam fase hiperdinâmica inicial com débito cardíaco elevado e resistência vascular sistêmica reduzida, o idoso pode manifestar resposta hemodinâmica atenuada ou paradoxalmente normodinâmica, mascarando gravidade clínica⁸³. Essa heterogeneidade reforça a necessidade de compreensão aprofundada dos mecanismos fisiopatológicos subjacentes.

3.4.1 Vasoplegia no Idoso: bases moleculares e impacto hemodinâmico

A vasoplegia séptica constitui elemento central do choque séptico e resulta da perda do tônus vascular mediada por múltiplos mecanismos moleculares convergentes⁸⁴.

3.4.1.1 Óxido nítrico e desregulação da vasomotricidade

Durante a sepse, ocorre ativação maciça da enzima iNOS em células endoteliais e musculares lisas vasculares sob estímulo de citocinas como TNF- α , IL-1 β e interferon gama (IFN- γ)⁸⁵. A produção excessiva de NO leva à ativação da guanilato ciclase solúvel, aumento de monofosfato cíclico de guanosina (GMPc) e relaxamento vascular persistente⁸⁶.

No idoso, há aumento basal de estresse oxidativo e menor capacidade antioxidante, favorecendo formação de peroxinitrito a partir da interação entre NO e ânion superóxido⁶³. O peroxinitrito compromete proteínas contráteis e canais iônicos da musculatura lisa, agravando a perda de responsividade vascular⁸⁷.

Xiao^{77,88} demonstra que os vasos de indivíduos idosos apresentam menor densidade e funcionalidade de receptores α 1-adrenérgicos, reduzindo resposta a catecolaminas endógenas e exógenas^{77,88}. Essa redução da sensibilidade adrenérgica contribui para maior dependência de vasopressores e dificuldade na estabilização hemodinâmica⁸⁹.

3.4.1.2 Canais de potássio e hiperpolarização vascular

A ativação de canais de potássio sensíveis ao trifosfato de adenosina (KATP) durante a sepse promove hiperpolarização da membrana celular da musculatura lisa vascular, inibindo influxo de cálcio e perpetuando vasodilatação⁹⁰. Evidências indicam que o envelhecimento altera a expressão e regulação desses canais, potencializando a instabilidade vasomotora⁶⁹.

3.4.1.3 Disfunção endotelial e glicocálix

O endotélio desempenha papel central na manutenção do tônus vascular. Na sepse, ocorre degradação do glicocálix endotelial mediada por heparanases e metaloproteinases⁹¹. Essa degradação compromete a barreira vascular, aumenta permeabilidade capilar e favorece extravasamento de fluido⁵⁹.

O envelhecimento associa-se a espessamento intimal, redução da biodisponibilidade de NO endotelial fisiológico e aumento de moléculas de adesão celular⁶⁶. Assim, o idoso apresenta endotélio previamente vulnerável, que responde de forma exacerbada ao insulto inflamatório séptico⁷⁰.

Conseqüentemente, a vasoplegia no idoso não é apenas fenômeno funcional transitório, mas resultado da interação entre inflamação sistêmica, estresse oxidativo e alterações estruturais vasculares acumuladas ao longo da vida⁶⁴.

3.4.2 Disfunção microvascular

Embora a hipotensão sistêmica seja característica definidora do choque séptico, a mortalidade relaciona-se mais fortemente à disfunção microcirculatória do que aos parâmetros macrodinâmicos isolados⁹².

3.4.2.1 Heterogeneidade de fluxo capilar

Estudos utilizando microscopia intravital e técnicas como *sidestream dark field* demonstram redução da densidade capilar perfundida e aumento de capilares com fluxo intermitente durante a sepse⁹³. Essa heterogeneidade leva a áreas de hipoperfusão coexistindo com áreas normoperfundidas⁹⁴.

No idoso, a rarefação capilar relacionada ao envelhecimento reduz a reserva microvascular basal⁹⁵. Assim, qualquer disfunção adicional imposta pela sepse resulta em queda mais pronunciada da extração tecidual de oxigênio⁹⁶.

3.4.2.2 Adesão leucocitária e microtrombose

A ativação endotelial séptica promove expressão aumentada de molécula de adesão intercelular 1 (ICAM-1) e molécula de adesão vascular 1 (VCAM-1), facilitando adesão leucocitária e formação de agregados plaquetários⁵⁴. A ativação da coagulação associada à inibição da fibrinólise favorece microtrombose disseminada⁹⁷.

Idosos frequentemente apresentam estado pró-trombótico basal, com elevação de fibrinogênio e fator VIII, além de disfunção endotelial crônica⁹⁸. Esse ambiente amplifica fenômenos tromboinflamatórios durante a sepse⁹⁹.

3.4.2.3 Extravasamento capilar e edema intersticial

O aumento da permeabilidade capilar resulta em edema intersticial que aumenta distância de difusão de oxigênio¹⁰⁰. Em órgãos como rim, pulmão e intestino, essa alteração compromete severamente a função celular^{100,101}.

No idoso, menor complacência intersticial e alterações na matriz extracelular agravam o impacto do edema, favorecendo disfunção orgânica precoce⁶².

3.4.3 Desacoplamento macro-microcirculatório

Um dos conceitos mais relevantes na fisiopatologia contemporânea da sepse é o desacoplamento entre parâmetros macrodinâmicos e perfusão microvascular¹⁰².

Estudos demonstram que pacientes podem apresentar pressão arterial média (PAM) adequada e débito cardíaco normal, mas persistir com hipoperfusão microvascular significativa¹⁰³. Esse fenômeno explica por que normalização hemodinâmica convencional nem sempre se traduz em melhora de desfechos¹⁰⁴.

No idoso, a menor reserva capilar e disfunção endotelial prévia tornam esse desacoplamento ainda mais pronunciado⁶⁵. Assim, metas exclusivamente macrodinâmicas podem subestimar gravidade real da hipoperfusão tecidual¹⁰⁵.

3.4.4 Mitocondriopatia séptica no idoso

A compreensão contemporânea do choque séptico evoluiu de um modelo puramente hemodinâmico para um paradigma metabólico-integrativo, no qual a falência celular decorre não apenas da hipoperfusão, mas da incapacidade mitocondrial de utilizar adequadamente o oxigênio disponível¹⁰⁶. Esse conceito, frequentemente descrito como “hipóxia citopática”, representa um dos pilares fisiopatológicos da sepse grave¹⁰⁷.

A mitocôndria é responsável pela produção de trifosfato de adenosina (ATP) por meio da fosforilação oxidativa, processo dependente do funcionamento coordenado dos complexos da cadeia respiratória¹⁰⁸. Durante a sepse, mediadores inflamatórios e espécies reativas de oxigênio promovem disfunção direta desses complexos, particularmente do complexo I e IV, reduzindo a eficiência da produção energética¹⁰⁹.

No idoso, alterações mitocondriais relacionadas ao envelhecimento já estão presentes antes do insulto infeccioso. Observa-se redução da densidade mitocondrial, acúmulo de mutações no DNA mitocondrial e menor capacidade de biogênese mitocondrial mediada por coativador 1-alfa do receptor ativado por proliferador de peroxissoma gama (PGC-1 α)⁶³. Assim, a agressão séptica incide sobre um sistema bioenergético previamente fragilizado, acelerando a falência orgânica¹¹⁰.

3.4.4.1 Estresse oxidativo e lesão mitocondrial

A sepse é acompanhada por intensa produção de espécies reativas de oxigênio e nitrogênio (ERN), decorrente da ativação de neutrófilos, macrófagos e disfunção da cadeia respiratória¹¹⁰. O peroxinitrito, formado pela interação entre NO e ânion superóxido, danifica proteínas da cadeia respiratória e promove nitratação de tirosinas mitocondriais⁸⁷.

Em indivíduos idosos, há redução da atividade de enzimas antioxidantes como superóxido dismutase e catalase¹¹¹. Essa deficiência favorece acúmulo de ROS e amplificação do dano oxidativo durante a sepse⁶⁹. O resultado é diminuição da eficiência da fosforilação oxidativa, aumento da produção de lactato e transição metabólica para glicólise anaeróbica, mesmo na presença de oferta adequada de oxigênio¹¹².

Esse fenômeno ajuda a explicar por que a hiperlactatemia no choque séptico não pode ser interpretada exclusivamente como marcador de hipoperfusão, mas também como expressão de disfunção mitocondrial¹¹³.

3.4.4.2 Dinâmica mitocondrial e apoptose celular

A integridade mitocondrial depende do equilíbrio entre processos de fusão e fissão¹¹⁴. Durante a sepse, ocorre fragmentação mitocondrial excessiva, associada à ativação de proteínas como Drp1¹¹⁵. Essa desorganização estrutural facilita liberação de citocromo c e ativação da cascata apoptótica⁵³.

No idoso, a capacidade de mitofagia — mecanismo responsável pela remoção de mitocôndrias danificadas — encontra-se reduzida. A persistência de mitocôndrias disfuncionais perpetua sinalização pró-apoptótica e disfunção celular progressiva¹¹⁶.

A apoptose em órgãos críticos, como rim, miocárdio e epitélio intestinal, contribui para falência orgânica múltipla, fenômeno particularmente grave em idosos, cuja reserva funcional é limitada¹¹⁷.

3.4.5 Hipoperfusão regional no idoso

A hipoperfusão no choque séptico não ocorre de maneira homogênea. Diferentes órgãos apresentam vulnerabilidades específicas, determinadas por particularidades metabólicas e microvasculares⁹³. No idoso, essas vulnerabilidades são ampliadas.

3.4.5.1 Cérebro: disfunção neurovascular e delirium séptico

O cérebro idoso apresenta redução da autorregulação cerebral e maior rigidez arterial intracraniana. Durante a sepse, inflamação sistêmica e disfunção endotelial comprometem a integridade da barreira hematoencefálica¹¹⁸.

A ativação microglial e liberação de citocinas pró-inflamatórias levam à disfunção sináptica e alteração do metabolismo cerebral¹¹⁹. Iwashyna et al.¹²⁰ demonstraram uma associação entre sepse e o aumento do risco de declínio cognitivo persistente em idosos sobreviventes.

A hipoperfusão cerebral regional, mesmo com pressão arterial sistêmica aparentemente adequada, reforça o conceito de desacoplamento macro-microcirculatório discutido anteriormente¹¹⁹.

3.4.5.2 Rim: vulnerabilidade tubular e microcirculação cortical

O rim é altamente dependente de adequada perfusão microvascular. Durante o choque séptico, ocorre redistribuição intrarrenal do fluxo sanguíneo, com redução da perfusão cortical¹²¹.

Em idosos, há perda progressiva de néfrons e redução do fluxo plasmático renal basal¹²¹. A combinação entre disfunção microvascular, inflamação tubular e estresse oxidativo favorece desenvolvimento de injúria renal aguda¹²².

Importante destacar que a injúria renal séptica não decorre exclusivamente de necrose tubular isquêmica clássica, mas de interação complexa entre inflamação, disfunção mitocondrial e alterações hemodinâmicas regionais¹²².

3.4.5.3 Intestino: hipoperfusão e translocação bacteriana

O leito esplâncnico é particularmente sensível à vasoconstrição compensatória e redistribuição de fluxo. Em idosos, há redução da perfusão mesentérica basal associada a aterosclerose e rigidez arterial^{123,124}.

A hipoperfusão intestinal compromete a integridade da barreira mucosa, favorecendo translocação bacteriana e amplificação da resposta inflamatória sistêmica¹²³. Esse ciclo perpetua instabilidade hemodinâmica e disfunção orgânica¹²⁴.

3.4.5.4 Miocárdio: disfunção séptica miocárdica no Idoso

A disfunção miocárdica séptica caracteriza-se por redução transitória da contratilidade ventricular associada a alterações metabólicas intracelulares. Citocinas como TNF- α e IL-1 β deprimem diretamente o acoplamento excitação-contração¹²⁵.

No idoso, rigidez ventricular e menor reserva contrátil limitam capacidade de compensação⁶⁰. A combinação entre vasoplegia e débito cardíaco inadequado pode resultar em choque misto, com componente distributivo e cardiogênico¹²⁶.

3.4.6 Integração fisiopatológica no idoso

A fisiopatologia do choque séptico no idoso não pode ser interpretada como soma linear de eventos isolados. Trata-se de um sistema complexo no qual:

- Vasoplegia reduz resistência vascular sistêmica;
- Disfunção microvascular compromete distribuição regional;
- Mitocondriopatia limita utilização celular de oxigênio;
- Hipoperfusão regional precipita falência orgânica.

A presença prévia de alterações estruturais do envelhecimento como rigidez arterial, imunossenescência, disfunção endotelial e redução da reserva funcional, amplifica cada um desses mecanismos^{46,62}.

Portanto, o idoso não apenas apresenta maior risco de desenvolver choque séptico, mas manifesta resposta fisiopatológica qualitativamente distinta, com maior probabilidade de evolução para falência orgânica persistente e desfechos adversos^{46,62}.

3.4.7 Inflamação sistêmica, metabolismo e falência energética no idoso

A sepse é caracterizada por uma resposta inflamatória desregulada do hospedeiro frente à infecção, envolvendo ativação simultânea de vias pró e anti-inflamatórias⁴⁹. No idoso, essa resposta ocorre sobre um pano de fundo de inflamação crônica de baixo grau, denominada *inflammaging*, marcada por elevação basal de IL-6, TNF- α e proteína C-reativa¹²⁷.

Essa condição basal altera o limiar de ativação imunológica, resultando em resposta muitas vezes paradoxal: hiperinflamação inicial seguida de imunossupressão profunda e prolongada¹²⁸. A consequência clínica é maior suscetibilidade à falência orgânica persistente e infecções secundárias⁵⁵.

Do ponto de vista metabólico, citocinas pró-inflamatórias promovem resistência à insulina, aumento da lipólise e proteólise muscular, além de ativação de vias glicolíticas dependentes de fator induzível por hipóxia 1-alfa (HIF-1 α). Esse redirecionamento metabólico favorece produção rápida de ATP via glicólise aeróbica, mas à custa de menor eficiência energética¹²⁹.

No idoso, há redução da massa muscular e menor reserva proteica, tornando o impacto catabólico mais pronunciado. A perda acelerada de massa magra durante internação prolongada contribui para sarcopenia aguda e pior recuperação funcional¹³⁰.

3.4.8 Sistema nervoso autônomo e disfunção hemodinâmica

O sistema nervoso autônomo exerce papel central na regulação da resposta cardiovascular ao estresse infeccioso. Durante a sepse, ocorre ativação simpática intensa, com liberação de catecolaminas endógenas visando manutenção da perfusão sistêmica¹³¹.

No entanto, o envelhecimento associa-se à redução da sensibilidade barorreflexa e diminuição da responsividade β -adrenérgica. Essa limitação compromete a capacidade de compensação frente à vasoplegia e hipovolemia relativa¹³².

Além disso, a exposição prolongada a catecolaminas pode induzir toxicidade miocárdica, disfunção mitocondrial e arritmias¹³¹. Idosos apresentam maior risco de fibrilação atrial durante sepse, o que pode reduzir ainda mais o débito cardíaco efetivo¹³³.

Outro aspecto relevante é a via colinérgica anti-inflamatória. A estimulação do nervo vago modula a produção de citocinas por meio da interação com macrófagos esplênicos. Essa via encontra-se atenuada no envelhecimento, favorecendo desregulação inflamatória mais intensa¹³⁴.

3.4.9 Alterações na resposta vasopressora no idoso

A necessidade de vasopressores é critério definidor de choque séptico⁵. Entretanto, a resposta farmacodinâmica no idoso pode diferir significativamente.

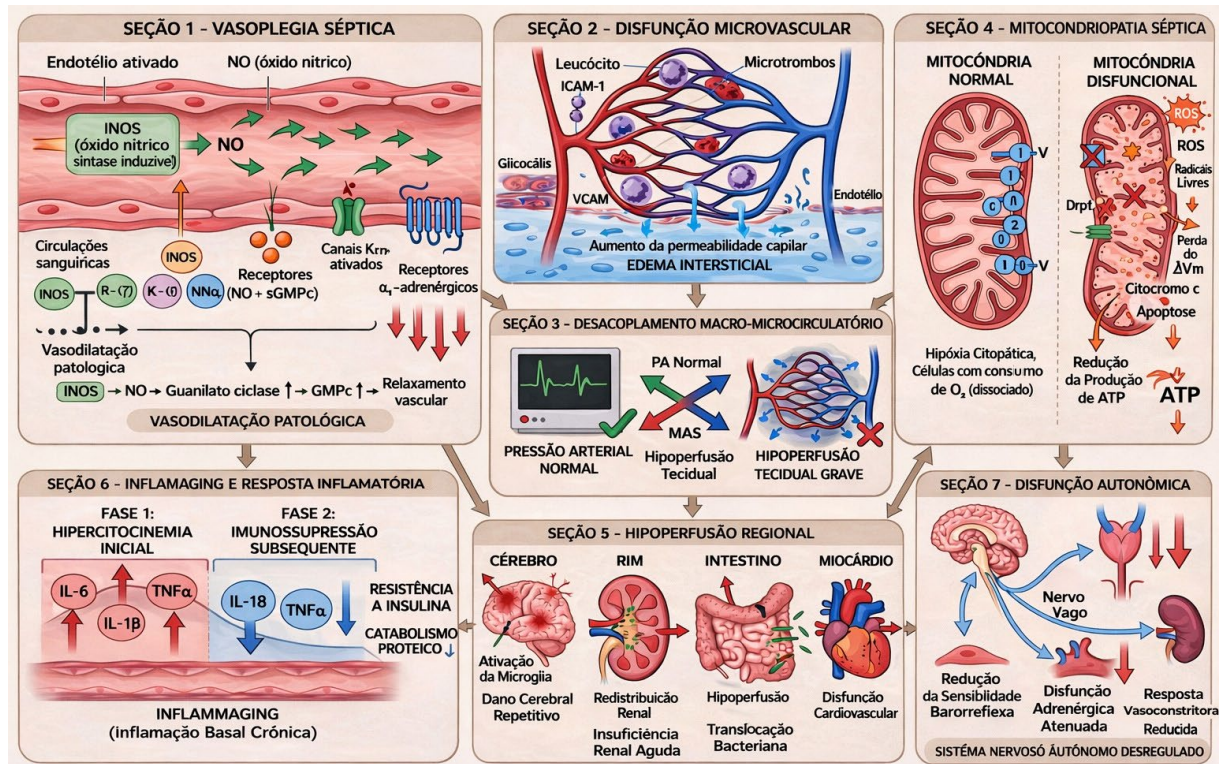
A redução da densidade de receptores α 1-adrenérgicos vasculares associada ao envelhecimento pode exigir doses mais elevadas de norepinefrina para atingir metas pressóricas¹³⁵. Por outro lado, a sensibilidade aumentada a efeitos colaterais, como isquemia periférica e arritmias, restringe a janela terapêutica.

A vasopressina endógena encontra-se frequentemente reduzida na fase tardia do choque séptico. Os idosos podem apresentar menor reserva neuro-hipofisária, potencializando dependência de catecolaminas¹³⁶.

Essas particularidades reforçam a importância de monitorização hemodinâmica individualizada, especialmente em populações geriátricas com reserva cardiovascular limitada.

A integração desses mecanismos encontra-se sintetizada na Figura 2.

Figura 2 - Fisiopatologia do choque séptico no idoso



Representação dos principais mecanismos envolvidos no choque séptico no paciente idoso, compreendido como síndrome de falência integrada da macro e microcirculação associada à disfunção mitocondrial^{41,46}, definida por hipotensão persistente, necessidade de vasopressores para manter PAM ≥ 65 mmHg e lactato > 2 mmol/L apesar de adequada ressuscitação volêmica⁵. A vasoplegia decorre da ativação da iNOS e produção excessiva de NO, com aumento de GMPc e relaxamento vascular sustentado⁸¹⁻⁸³. No idoso, maior estresse oxidativo e formação de peroxinitrito agravam a hiporresponsividade vascular^{60,84}, associando-se à redução da sensibilidade α 1-adrenérgica e maior dependência de vasopressores^{74,85,86}. A disfunção microvascular envolve redução da densidade capilar, heterogeneidade do fluxo e comprometimento da autorregulação^{5,79}, favorecendo desacoplamento macro-microcirculatório^{41,46}. A mitocondriopatia séptica contribui para hipóxia citopática e produção de lactato mesmo na presença de oxigênio disponível^{41,46}. No idoso, rigidez arterial, reserva cardíaca reduzida, disfunção autonômica e *inflammaging* modulam negativamente a resposta ao insulto infeccioso^{9,42}, podendo mascarar a gravidade clínica e associando-se a maior mortalidade com o avanço da idade⁴⁵.

PAM: pressão arterial média; iNOS: óxido nítrico sintase induzível; NO: óxido nítrico; GMPc: monofosfato cíclico de guanosina; TNF- α : fator de necrose tumoral alfa; IL-6: interleucina 6; IL-1 β : interleucina 1 beta; IFN- γ : interferon gama; ICAM-1: molécula de adesão intercelular 1; VCAM-1: molécula de adesão vascular 1; $\Delta\Psi_m$: potencial de membrana mitocondrial

Fonte: elaborado pelo autor.

3.4.10 Implicações terapêuticas derivadas da fisiopatologia no idoso

A compreensão integrada da vasoplegia, disfunção microvascular e mitocondriopatia sugere que estratégias exclusivamente baseadas em PAM podem ser insuficientes¹⁰⁵.

Abordagens que considerem perfusão periférica, tempo de enchimento capilar (*capillary refill time* - CRT) e avaliação microcirculatória podem oferecer melhor correlação com perfusão tecidual real¹³⁷.

No idoso, metas excessivamente agressivas de pressão arterial podem aumentar risco de sobrecarga volêmica, lesão miocárdica e disfunção renal¹³⁸. Assim, a personalização da ressuscitação hemodinâmica torna-se fundamental.

3.5 TERAPIA GUIADA POR METAS: EVOLUÇÃO HISTÓRICA E CONTROVÉRSIAS

3.5.1 Fundamentos fisiológicos da ressuscitação hemodinâmica na sepse

A terapia guiada por metas (TGM) no choque séptico fundamenta-se no princípio fisiológico de que a hipoperfusão tecidual constitui o mecanismo central da falência orgânica associada à sepse^{5,44}. O comprometimento circulatório decorre da combinação de vasoplegia sistêmica, aumento da permeabilidade capilar, redistribuição do fluxo sanguíneo, disfunção miocárdica da sepse e alterações microcirculatórias^{128,139}.

Do ponto de vista hemodinâmico, a relação entre oferta de oxigênio (DO_2) e consumo de oxigênio (VO_2) é determinante para manutenção da homeostase celular. Em condições fisiológicas, o VO_2 permanece independente da DO_2 devido à capacidade de extração compensatória. Entretanto, quando a oferta de oxigênio se reduz abaixo de um limiar crítico, estabelece-se dependência oferta-consumo, resultando em acúmulo de débito de oxigênio e subsequente disfunção orgânica^{139,140}. Estudos experimentais e clínicos demonstraram correlação entre magnitude do débito de oxigênio e mortalidade em estados de choque¹⁴⁰.

No choque séptico, a redução da resistência vascular sistêmica e a hipovolemia relativa comprometem a perfusão tecidual global⁸⁴. Contudo, a normalização da PAM não implica necessariamente restauração adequada da perfusão microvascular.

Trabalhos utilizando microscopia de campo escuro demonstraram redução da densidade capilar funcional e heterogeneidade do fluxo microvascular em pacientes com sepse, mesmo após estabilização macrocirculatória^{93,141}. Esse fenômeno foi descrito como desacoplamento macro-microcirculatório.

Além disso, alterações mitocondriais podem comprometer a utilização celular de oxigênio, resultando em elevação paradoxal da saturação venosa central de oxigênio (ScvO₂) apesar de hipoperfusão persistente¹⁴². Esse aspecto é particularmente relevante na interpretação de metas hemodinâmicas baseadas em parâmetros globais.

A compreensão desses mecanismos fisiológicos constituiu a base conceitual para o desenvolvimento de estratégias estruturadas de ressuscitação nas primeiras horas do choque séptico.

3.5.2 O estudo de Rivers et al. (2001) e a consolidação da terapia precoce guiada por metas (*early goal-directed therapy* - EGDT)

Em 2001, Rivers et al.¹⁴³ publicaram um ensaio clínico randomizado unicêntrico que avaliou a eficácia de uma estratégia protocolizada de ressuscitação precoce em pacientes com sepse grave ou choque séptico atendidos em departamento de emergência. O estudo incluiu 263 pacientes e comparou TGM durante as primeiras seis horas com cuidado padrão.

O protocolo estabelecia metas específicas: pressão venosa central (PVC) entre 8–12 mmHg, PAM \geq 65 mmHg, débito urinário \geq 0,5 mL/kg/h e ScvO₂ \geq 70%¹⁴³. Caso a ScvO₂ permanecesse abaixo da meta após correção de volume e pressão arterial, eram instituídas transfusão de hemácias para hematócrito \geq 30% e infusão de dobutamina.

O desfecho primário de mortalidade hospitalar foi significativamente menor no grupo intervenção (30,5%) comparado ao grupo terapia convencional (TC) (46,5%), representando redução absoluta de risco de 16% e redução relativa de aproximadamente 34% (143). O número necessário para tratar (NNT) foi estimado em aproximadamente 6 pacientes.

O impacto desse estudo foi imediato, já que a estratégia foi incorporada às diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* nas recomendações de 2004 e subsequentes atualizações^{144,145}, consolidando a noção de que a ressuscitação precoce estruturada nas primeiras horas do choque séptico poderia modificar desfechos clínicos.

Do ponto de vista metodológico, o estudo apresentava características que merecem análise cuidadosa. Tratava-se de ensaio unicêntrico, realizado em ambiente com elevada mortalidade basal no grupo TC. Além disso, diferenças na intensidade terapêutica inicial entre grupos foram observadas, incluindo maior volume de fluidos e maior uso de suporte inotrópico no grupo intervenção¹⁴³. Tais aspectos devem ser considerados na interpretação histórica dos resultados.

Ainda assim, o estudo estabeleceu um marco conceitual: a importância da intervenção precoce, protocolizada e baseada em metas fisiológicas explícitas.

3.5.3 Ensaios multicêntricos contemporâneos: ProCESS, ARISE e ProMISe

Entre 2014 e 2015 foram publicados três grandes ensaios clínicos multicêntricos com o objetivo de avaliar a eficácia da EGDT em contextos contemporâneos: ProCESS¹⁴⁶⁻¹⁴⁸, ARISE¹⁴⁶⁻¹⁴⁸ e ProMISe¹⁴⁶⁻¹⁴⁸.

O estudo ProCESS¹⁴⁷, conduzido nos Estados Unidos, incluiu 1341 pacientes com choque séptico e randomizou-os para três grupos: EGDT completa, protocolo simplificado sem ScvO₂ e cuidado usual. A mortalidade em 60 dias foi de 21,0% no grupo EGDT, 18,2% no protocolo simplificado e 18,9% no cuidado usual, sem diferença estatisticamente significativa ($p=0,83$).

O estudo ARISE¹⁴⁸, realizado na Austrália e Nova Zelândia, incluiu 1600 pacientes e comparou EGDT com cuidado padrão. A mortalidade em 90 dias foi de 18,6% no grupo intervenção e 18,8% no grupo TC ($p=0,90$).

De forma semelhante, o estudo ProMISe¹⁴⁶, conduzido no Reino Unido com 1260 pacientes, demonstrou mortalidade em 90 dias de 29,5% no grupo EGDT e 29,2% no grupo TC ($p=0,90$).

Importante destacar que a mortalidade basal nos três estudos foi substancialmente inferior à observada no estudo de Rivers et al.¹⁴³. Além disso, os pacientes frequentemente já haviam recebido volumes significativos de fluidos antes da randomização, refletindo implementação prévia de práticas de ressuscitação precoce.

Metanálises subsequentes combinando esses ensaios não demonstraram redução adicional de mortalidade associada à EGDT formal quando comparada ao cuidado contemporâneo estruturado¹⁴⁹. Esses achados sugerem que a padronização inicial do atendimento e a antibioticoterapia precoce tornaram-se componentes universais do manejo da sepse, reduzindo o impacto incremental do protocolo específico.

Quadro 1 - Ensaios clínicos randomizados sobre EGDT

Estudo	N	Local/Desenho	Intervenção	Mortalidade (desfecho primário)	Resultados principais
Rivers et al. ¹⁴³ (2001)	263	EUA (unicêntrico); Emergência; aberto	EGDT vs. cuidado padrão Metas: PVC 8–12 mmHg PAM ≥ 65 mmHg DU ≥ 0,5 mL/kg/h ScvO ₂ ≥ 70% Se ScvO ₂ <70%: transfusão (Hct ≥30%) e dobutamina	Mortalidade hospitalar: 30,5% vs. 16% P=0,009 NNT ≈ 6	<ul style="list-style-type: none"> Volume (6h): 4.981 vs. 3.499 mL (P<0,001) Transfusão: 64% vs. 19% Dobutamina: 13,7% vs. 0,8% Incorporado às diretrizes SSC 2004–2012
ProCESS ¹⁴⁷ (2014)	1.341	EUA (31 centros); Emergência; aberto	3 grupos: 1. EGDT (Rivers) 2. Protocolo simplificado 3. Cuidado usual	Mortalidade 60 dias: EGDT 21,0% Simplificado 18,2% Usual 18,9% P=0,83	<ul style="list-style-type: none"> Sem diferença em mortalidade (incluindo 1 ano) Volume 6h semelhante Transfusão maior no EGDT (14% vs. 7%) Mortalidade basal ~60% menor que Rivers
ARISE ¹⁴⁸ (2015)	1.600	Austrália/NZ (51 centros); Emergência/UTI; aberto	EGDT vs. cuidado padrão (protocolo Rivers)	Mortalidade 90 dias: 18,6% vs. 18,8% P=0,90	<ul style="list-style-type: none"> Volume (6h): 1.964 vs. 1.713 mL Transfusão: 13,6% vs. 7,0% Fluidos pré-randomização frequentes Contexto pós-SSC
ProMISe ¹⁴⁶ (2015)	1.260	Reino Unido (56 centros); Emergência; aberto	EGDT vs. cuidado padrão (protocolo Rivers)	Mortalidade 90 dias: 29,5% vs. 29,2% P=0,90	<ul style="list-style-type: none"> Mortalidade hospitalar semelhante (24,6% vs. 24,4%) Custo maior no EGDT (£8.018 vs. £6.660; P<0,001) Maior uso de recursos invasivos
PRISM ¹⁵⁰ Metanálise (2017)	3.723	Análise individual combinada (ProCESS, ARISE, ProMISe)	EGDT vs. cuidado usual contemporâneo	Mortalidade 90 dias: OR 0,89 (IC95% 0,74–1,07) P=NS	<ul style="list-style-type: none"> Sem benefício de EGDT Sem diferença em subgrupos (idade, gravidade) Cuidado estruturado moderno reduziu impacto incremental da EGDT clássica

O estudo de Rivers et al.¹⁴³ estabeleceu marco histórico ao demonstrar que ressuscitação protocolizada precoce reduzia mortalidade em contexto pré-*Surviving Sepsis Campaign* e mortalidade basal elevada (~46%). Os três grandes ensaios multicêntricos contemporâneos (ProCESS, ARISE, ProMISe) não demonstraram benefício adicional da EGDT formal, refletindo melhoria do cuidado usual após implementação de práticas de reconhecimento precoce, antibioticoterapia imediata e ressuscitação inicial estruturada. A discrepância não invalida Rivers, mas confirma que elementos essenciais da EGDT (intervenção precoce, fluidos iniciais, antibiótico) foram incorporados universalmente, tornando o protocolo específico Rivers redundante em contextos contemporâneos estruturados.

3.5.4 Avaliação crítica das metas tradicionais: PVC e ScvO₂ sob reavaliação fisiológica

Após a publicação dos grandes ensaios multicêntricos, a atenção voltou-se para a validade fisiológica das metas adotadas na EGDT.

3.5.4.1 Pressão venosa central

A PVC foi tradicionalmente utilizada como estimativa indireta de pré-carga ventricular direita. Entretanto, evidências acumuladas questionaram sua capacidade de prever responsividade volêmica. Em metanálise envolvendo 24 estudos e 803 pacientes, Marik et al.¹⁵¹ demonstraram fraca correlação entre PVC estática e aumento subsequente de débito cardíaco após expansão volêmica (coeficiente de correlação $r=0,18$). A área sob a curva ROC para PVC como preditor de responsividade foi de 0,56, valor próximo ao acaso.

Esses dados indicam que a utilização de metas fixas de PVC pode resultar tanto em sub-ressuscitação quanto em sobrecarga hídrica. Além disso, fatores como complacência ventricular, ventilação mecânica e pressão intratorácica influenciam a PVC independentemente do volume intravascular¹⁵².

Em pacientes idosos, alterações estruturais do envelhecimento cardiovascular, como rigidez ventricular e disfunção diastólica, tornam a relação entre pressão de enchimento e volume ainda menos linear⁹. Assim, a extrapolação de metas fixas pode não refletir adequadamente a fisiologia individual.

3.5.4.2 Saturação venosa central de oxigênio

A ScvO₂ foi incorporada como marcador global do equilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio. No estudo de Rivers et al.¹⁴³, a meta $\geq 70\%$ foi associada à redução de mortalidade. Entretanto, interpretações subsequentes demonstraram que valores elevados podem refletir incapacidade celular de extração de oxigênio, fenômeno descrito em sepse avançada¹⁵³.

Estudos experimentais e clínicos demonstraram que pacientes com choque séptico podem apresentar ScvO₂ normal ou elevada na presença de hipoperfusão microvascular persistente¹⁵⁴. Dessa forma, a normalização da ScvO₂ não garante resolução do débito de oxigênio em nível tecidual.

Essas limitações contribuíram para a transição progressiva de metas estáticas para avaliações dinâmicas e multimodais da perfusão.

3.5.5 Microcirculação e desacoplamento hemodinâmico

A compreensão de que parâmetros macrocirculatórios podem não refletir adequadamente a perfusão tecidual foi impulsionada por estudos microcirculatórios conduzidos no início dos anos 2000.

De Backer et al.¹⁴¹ utilizaram microscopia de campo escuro sublingual para demonstrar redução significativa da densidade capilar funcional e heterogeneidade do fluxo microvascular em pacientes com sepse grave⁹³. Em estudo subsequente, a persistência de alterações microcirculatórias foi associada a maior mortalidade, independentemente de parâmetros globais como pressão arterial e débito cardíaco.

Esse fenômeno foi denominado desacoplamento macro-microcirculatório, descrevendo a dissociação entre estabilidade hemodinâmica global e perfusão capilar efetiva⁹⁴. A heterogeneidade do fluxo capilar pode levar à hipoperfusão regional mesmo com pressão arterial aparentemente adequada.

A incorporação desses achados à prática clínica impulsionou a busca por marcadores periféricos de perfusão e estratégias mais individualizadas de ressuscitação.

3.5.6 ANDROMEDA-SHOCK e a valorização da perfusão periférica

O estudo ANDROMEDA-SHOCK, publicado em 2019, comparou ressuscitação guiada por CRT *versus* estratégia guiada por normalização de lactato sérico em 424 pacientes com choque séptico¹³⁷.

O desfecho primário de mortalidade em 28 dias foi de 34,9% no grupo CRT *versus* 43,4% no grupo lactato ($p=0,06$). Embora não tenha atingido significância estatística convencional, análises secundárias demonstraram menor disfunção orgânica no grupo CRT¹³⁷.

Reanálise bayesiana posterior sugeriu probabilidade elevada de benefício clínico da estratégia guiada por perfusão periférica¹⁰⁴.

Além disso, pacientes no grupo CRT receberam menor volume cumulativo de fluidos nas primeiras horas¹³⁷.

O estudo trouxe três contribuições relevantes:

1. Revalorização do exame clínico como ferramenta hemodinâmica.
2. Questionamento da dependência exclusiva de biomarcadores laboratoriais.
3. Ênfase em avaliação dinâmica e sequencial da perfusão.

Entretanto, limitações incluem desenho aberto e dependência de avaliação clínica potencialmente variável entre examinadores¹³⁷.

3.5.7 Estratégias de fluidos: restrição versus liberalidade

A reposição volêmica constitui componente central da ressuscitação inicial. Entretanto, a sobrecarga hídrica tem sido associada a piores desfechos clínicos.

3.5.7.1 CLASSIC Trial

O estudo CLASSIC, publicado em 2022, randomizou 1.554 pacientes com choque séptico para estratégia restritiva versus cuidado padrão após ressuscitação inicial¹⁵⁵. A mortalidade em 90 dias foi de 42,3% no grupo restritivo e 42,1% no grupo padrão, sem diferença significativa ($P=0,96$)¹⁵⁵.

O grupo restritivo apresentou balanço hídrico cumulativo aproximadamente 2 litros menor durante a permanência em UTI (-0,5 L vs. +1,5 L; $P<0,001$)¹⁵⁵. O estudo demonstrou segurança da estratégia restritiva após fase inicial de estabilização.

3.5.7.2 CLOVERS Trial

O estudo CLOVERS¹⁵⁶, publicado em 2023, avaliou estratégia inicial restritiva (uso precoce de vasopressores) versus liberal (maior volume de fluidos) em 1563 pacientes com sepse e hipotensão. A mortalidade em 90 dias foi semelhante entre os grupos (14,0% vs 14,9%; diferença não significativa)¹⁵⁶.

Esses resultados sugerem que diferentes estratégias iniciais podem ser seguras quando aplicadas em contexto estruturado, reforçando a necessidade de individualização baseada na fisiologia do paciente.

Quadro 2 - Estratégias de ressuscitação contemporâneas: perfusão periférica e restrição hídrica

Estudo	N	Local / Desenho	Intervenção	Desfecho Primário	Resultados Principais	Implicações Clínicas
ANDROMEDA-SHOCK ¹³⁷ (2019)	424	América Latina (28 centros); UTI; aberto	Ressuscitação guiada por: • CRT (<3 segundos) vs. • Lactato (<2 mmol/L ou clearance ≥20%) Intervenções em ambos os grupos: • Fluidos • asopressores • Inotrópicos	Mortalidade 28 dias: 34,9% (CRT) 43,4% (lactato) P=0,06 Análise bayesiana: probabilidade ≈90% de benefício com CRT	<ul style="list-style-type: none"> • SOFA menor no grupo CRT ($\Delta -1,0$; P=0,01) • Menor volume total de fluidos (~2 L a menos) • Tendência a menor tempo em ventilação mecânica • Menor uso de inotrópicos 	<ul style="list-style-type: none"> • Revaloriza avaliação clínica de perfusão periférica • CRT simples, não invasivo • Menos dependência laboratorial • Limitação: variabilidade interobservador
CLASSIC ¹⁵⁵ (2022)	1.554	Multinacional (31 centros europeus); UTI; aberto	Após ressuscitação inicial: • Estratégia restritiva (fluidos mínimos; permitir balanço negativo) vs. • Cuidado padrão Inclusão: choque estabilizado	Mortalidade 90 dias: 42,3% (restritivo) 42,1% (padrão) P=0,96	<ul style="list-style-type: none"> • Balanço hídrico cumulativo menor no grupo restritivo (-0,5 L vs. +1,5 L; P<0,001) • Sem diferença em dias livres de vasopressores • Eventos adversos graves semelhantes 	<ul style="list-style-type: none"> • Estratégia restritiva segura após estabilização • Balanço neutro/negativo não ↑mortalidade • Aplicação: fase de manutenção • Conceito: “menos pode ser mais” após estabilização
CLOVERS ¹⁵⁶ (2023)	1.563	EUA/Canadá (60 centros); Emergência; aberto	Estratégia inicial: • Restritiva (vasopressores precoces; fluidos limitados) vs. • Liberal (ressuscitação volêmica mais generosa antes de vasopressores) Fase inicial (primeiras horas)	Mortalidade 90 dias: 14,0% (restritivo) 14,9% (liberal) Diferença -0,9% (IC95% -3,9 a +2,1) P=0,61	<ul style="list-style-type: none"> • Volume médio 24h menor no grupo restritivo (~1,3 L a menos) • Sem diferença em tempo de hospitalização • Subgrupos (idade, gravidade): sem diferença 	<ul style="list-style-type: none"> • Vasopressores precoces são seguros • Estratégias liberal e restritiva equivalentes se bem conduzidas • Relevante no idoso: menor tolerância à sobrecarga hídrica • Contexto estruturado é essencial

Síntese: os três estudos contemporâneos estabeleceram que (1) perfusão periférica clínica (CRT) pode guiar ressuscitação com menos fluidos; (2) estratégia restritiva após estabilização inicial é segura; (3) vasopressores precoces são seguros e limitam volume total de fluidos. Mensagem central: após ressuscitação inicial adequada (primeiras 1-3h), transição para restrição/manutenção com balanço neutro/negativo, priorizando marcadores de perfusão (clínicos + laboratoriais) sobre volume absoluto. Relevância no idoso: menor tolerância sobrecarga hídrica torna essas estratégias particularmente apropriadas.

3.6 MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA NÃO INVASIVA NO CHOQUE SÉPTICO

3.6.1 Fundamentação conceitual da monitorização baseada em fluxo

A monitorização hemodinâmica contemporânea fundamenta-se na compreensão de que a pressão arterial isoladamente não representa, de forma adequada, a oferta sistêmica de oxigênio nem a perfusão orgânica efetiva, especialmente em estados distributivos como o choque séptico^{28,105}. A relação entre PAM, DC e resistência vascular sistêmica é dinâmica e modulada por alterações estruturais e funcionais da vasculatura, de especial importância na população idosa.

Ospina-Tascón et al.¹⁵⁷ demonstraram que a normalização da PAM não garante restauração homogênea da perfusão capilar, fenômeno descrito como incoerência hemodinâmica. De Backer et al.¹⁴¹ observaram que pacientes sépticos podem apresentar PAM ≥ 65 mmHg enquanto mantêm densidade capilar funcional reduzida, condição associada a maior mortalidade hospitalar.

Nesse cenário, a avaliação do fluxo circulatório por meio de variáveis como VS, DC e índice cardíaco (IC) passou a integrar a prática clínica baseada em evidências¹⁵⁸. Essa transição do modelo pressórico para o modelo de fluxo constitui base conceitual para o desenvolvimento de tecnologias não invasivas de monitorização contínua.

3.6.2 Métodos de monitorização hemodinâmica: contextualização

O cateter de artéria pulmonar, introduzido por Swan e Ganz na década de 1970, permitiu mensuração direta do débito cardíaco por termodiluição¹⁵⁹. Contudo, estudos randomizados como o PAC-Man trial não demonstraram redução significativa de mortalidade associada ao seu uso rotineiro em pacientes críticos¹⁶⁰. Shah et al.¹⁶¹, por meio de uma metanálise, descrevem a ausência de benefício consistente em desfechos clínicos globais.

A termodiluição transpulmonar expandiu a avaliação volumétrica ao permitir estimativa do volume diastólico final global e da água pulmonar extravascular¹⁶². Entretanto, exige acesso arterial e venoso central, o que limita sua aplicabilidade imediata nas primeiras horas do atendimento na emergência.

Nesse contexto, tecnologias não invasivas emergiram como alternativa para monitorização precoce e contínua do fluxo circulatório, particularmente úteis em ambientes onde a monitorização invasiva ainda não foi estabelecida²¹.

3.6.3 Fundamentos físicos do método de clameamento de volume

O método de clameamento de volume (*volume clamp method* - VCM), descrito por Penáz, baseia-se na manutenção constante do volume arterial digital por meio da aplicação dinâmica de pressão externa equivalente à pressão intraluminal arterial¹⁶³.

A fotopletismografia infravermelha detecta variações no volume sanguíneo arterial. O sistema ajusta continuamente a pressão do manguito digital para manter o volume arterial constante ao longo do ciclo cardíaco. No ponto de equilíbrio, a pressão exercida externamente corresponde à pressão arterial instantânea^{163,164}.

A forma de onda digital obtida é transformada por algoritmo matemático em curva equivalente à pressão arterial braquial, utilizando modelo de transferência arterial baseado em propriedades hemodinâmicas populacionais¹⁶⁴.

3.6.4 Estimativa do volume sistólico e débito cardíaco

A análise de contorno de pulso permite estimativa do volume sistólico por meio da integração da área sob a curva sistólica da onda arterial ajustada pela impedância vascular estimada¹⁶⁵.

O débito cardíaco é calculado pela multiplicação do volume sistólico pela frequência cardíaca, sendo posteriormente indexado à superfície corporal para obtenção do índice cardíaco^{165,166}.

A precisão dessas estimativas depende da estabilidade da resistência vascular sistêmica e da complacência arterial. Alterações abruptas nesses parâmetros, como ocorre no choque séptico, podem influenciar a estimativa absoluta do débito cardíaco¹⁶⁷.

3.6.5 Validação comparativa com termodiluição

Critchley e Critchley¹⁶⁷ estabeleceram que erro percentual inferior a 30% é considerado aceitável para substituição clínica de métodos invasivos.

Estudos comparativos entre sistemas baseados no método de clampeamento de volume e termodiluição transpulmonar demonstraram erro percentual variando entre 30% e 45%, com viés médio geralmente inferior a 0,5 L/min^{168,169}. Embora a precisão absoluta possa variar, a concordância de tendência frequentemente excede 80%–85%, indicando boa capacidade de detectar variações hemodinâmicas clinicamente relevantes¹⁶⁸.

Esses dados sugerem que a principal utilidade clínica reside na monitorização contínua e na identificação precoce de alterações dinâmicas, mais do que na substituição exata de métodos invasivos.

3.6.6 Monitorização estruturada e estratégias de otimização hemodinâmica

A monitorização hemodinâmica estruturada refere-se à utilização sistemática de variáveis fisiológicas integradas a protocolos terapêuticos previamente definidos. Diferentemente da monitorização isolada, essa abordagem associa mensuração contínua de parâmetros hemodinâmicos a algoritmos de intervenção que especificam condutas baseadas em metas objetivas^{28,105}.

Estudos perioperatórios conduzidos por Pearse et al.¹⁷⁰ e posteriormente por Shoemaker et al.^{171,172} demonstraram que estratégias de otimização hemodinâmica baseadas em metas fisiológicas estão associadas à redução de complicações pós-operatórias em pacientes de alto risco^{170–172}. Metanálise conduzida por Hamilton et al.¹⁷³ evidenciou redução significativa de complicações globais quando protocolos estruturados foram empregados (OR 0,80; IC95% 0,71–0,89). Esses estudos incluíram intervenções guiadas por débito cardíaco, oferta de oxigênio e variáveis dinâmicas de responsividade a fluidos.

No contexto da cirurgia cardíaca, Osawa et al.¹⁷⁴ conduziram um ensaio clínico randomizado avaliando protocolo estruturado de otimização hemodinâmica baseado em metas fisiológicas objetivas. O grupo submetido à estratégia protocolizada apresentou menor incidência de complicações renais e cardiovasculares em comparação ao cuidado convencional. O protocolo incluía monitorização contínua de débito cardíaco e parâmetros derivados de fluxo para orientar intervenções terapêuticas.

No estudo VANCS, Hajjar et al.¹⁷⁵ randomizaram 300 pacientes com choque vasoplégico pós-operatório para vasopressina ou norepinefrina. O desfecho composto primário ocorreu em 32% no grupo vasopressina versus 49% no grupo norepinefrina (RR 0,65; IC95% 0,48–0,87). Embora o objetivo principal tenha sido comparar agentes vasoativos, a caracterização hemodinâmica estruturada foi componente essencial do manejo clínico.

Em revisão recente sobre monitorização perioperatória, Quintão et al.¹⁷⁶ descreveram a abordagem multimodal como estratégia que integra métodos invasivos, minimamente invasivos e não invasivos de acordo com a condição clínica e a necessidade de monitorização contínua. Os autores destacam que a escolha do método deve considerar estabilidade hemodinâmica, risco do procedimento e fase evolutiva do paciente crítico.

No contexto do choque séptico, Parker et al.¹⁷⁷ e Vieillard-Baron et al.¹²⁵ demonstraram que disfunção miocárdica pode estar presente em aproximadamente 20%–30% dos pacientes com sepse grave. A identificação desse componente por meio de monitorização estruturada permite distinção entre fenótipo predominantemente vasoplégico e fenótipo com componente cardiogênico associado.

Assim, a monitorização estruturada caracteriza-se pela integração de variáveis hemodinâmicas a algoritmos terapêuticos organizados, possibilitando padronização da condução clínica e redução da variabilidade assistencial.

3.6.7 Índice de predição de hipotensão

O HPI utiliza aprendizado de máquina aplicado à morfologia da onda arterial para estimar probabilidade de ocorrência iminente de hipotensão¹⁷⁸.

Hatib et al.¹⁷⁸ demonstraram área sob a curva (AUC) de 0,95 (IC95% 0,93–0,97) para previsão de episódios de PAM <65 mmHg com antecedência de até 15 minutos. Em ensaio randomizado, Wijnberge et al.¹⁷⁹ demonstraram redução significativa do tempo cumulativo de hipotensão quando o HPI foi utilizado associado a protocolo estruturado.

Embora a maioria das evidências derive do ambiente intraoperatório, o princípio fisiológico subjacente das alterações precoces na morfologia da onda arterial precedendo instabilidade hemodinâmica, apresenta plausibilidade biológica para aplicação em cenários de choque séptico.

3.6.8 Considerações específicas na população idosa

O envelhecimento associa-se a aumento da rigidez arterial e maior velocidade de onda de pulso, modificando a morfologia da onda arterial⁶⁸. Essas alterações podem influenciar algoritmos baseados em análise de contorno de pulso.

Além disso, a maior prevalência de fibrilação atrial na população idosa pode comprometer a estimativa batimento a batimento do volume sistólico, exigindo interpretação baseada em médias de múltiplos ciclos cardíacos¹⁸⁰.

3.7 RESSUSCITAÇÃO PRECOCE NAS PRIMEIRAS 6 HORAS

3.7.1 Marco temporal e definição clínica do choque séptico

A definição contemporânea de choque séptico, estabelecida por Singer et al.⁵ caracteriza essa condição como um *“subgrupo da sepse associado a anormalidades circulatórias, celulares e metabólicas que implicam risco aumentado de mortalidade hospitalar”*. Do ponto de vista operacional, o diagnóstico requer *“necessidade de vasopressor para manutenção de pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg e lactato sérico > 2 mmol/L, na ausência de hipovolemia significativa”*^{5,144}. Dados de 2017 revelam a magnitude da sepse no cenário mundial, com cerca de 48,9 milhões de ocorrências; os 11 milhões de óbitos atribuídos à síndrome representaram 19,7% da carga global de mortalidade².

Nesse contexto, a fase inicial da ressuscitação assume relevância clínica particular. Rivers et al.¹⁴³ avaliaram estratégia estruturada iniciada nas primeiras seis horas após o reconhecimento da sepse grave e observaram mortalidade hospitalar de 30,5% no grupo submetido à terapia guiada por metas precoce (EGDT) em comparação a 46,5% no grupo TC. Ensaios multicêntricos subsequentes como ProCESS¹⁴⁷, ARISE¹⁴⁸ e ProMISe¹⁴⁶ reportaram mortalidades variando entre 18% e 29%, sem diferenças estatisticamente significativas entre estratégia protocolizada e cuidado usual contemporâneo¹⁴⁹. A metanálise individual conduzida pelo grupo PRISM, envolvendo 3.723 pacientes, não demonstrou benefício adicional da estratégia EGDT rígida sobre o cuidado padrão (odds ratio 0,89; IC 95% 0,74–1,07)¹⁵⁰. Esses achados indicam que intervenções precoces passaram a integrar de forma sistemática o manejo inicial da sepse.

As diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign 2021* recomendam “*administração inicial de 30 mL/kg de cristalóide nas primeiras horas em pacientes com hipotensão ou lactato ≥ 4 mmol/L, além de titulação precoce de vasopressores para manutenção de PAM ≥ 65 mmHg*”¹⁴⁴. O documento também enfatiza a necessidade de reavaliação hemodinâmica seriada durante a fase inicial.

3.7.2 Estabilidade macrocirculatória e exposição à hipotensão

A manutenção da PAM adequada constitui elemento central da ressuscitação inicial. Evans et al.¹⁴⁴ demonstraram que a exposição cumulativa à hipotensão está associada a pior prognóstico. Seymour et al.¹⁸¹ encontraram que os pacientes com choque séptico, que tinham cada hora adicional com PAM inferior a 65 mmHg tiveram um aumento do risco de mortalidade hospitalar (hazard ratio ajustado 1,07 por hora adicional). Esses dados sugerem relação temporal entre instabilidade hemodinâmica e desfecho adverso.

O comportamento do débito cardíaco na fase inicial da sepse é heterogêneo. Cecconi et al.¹⁰⁵ descrevem que parte dos pacientes apresenta fenótipo hiperdinâmico, com índice cardíaco frequentemente superior a 3,5 L/min/m², enquanto outros desenvolvem disfunção miocárdica associada à sepse (*sepsis-induced myocardial dysfunction*). Vieillard-Baron e Cecconi⁸³ relataram prevalência de disfunção ventricular transitória variando entre 40% e 60% dos pacientes avaliados nas primeiras 24 horas.

Apesar da estabilização pressórica, alterações microvasculares podem persistir. Ince introduziu o conceito de coerência hemodinâmica (*hemodynamic coherence*) para descrever a correspondência entre melhora macrocirculatória e restauração da microcirculação⁹⁴. De Backer et al.¹⁴¹ demonstraram que pacientes não sobreviventes apresentaram proporção média de pequenos vasos perfundidos de aproximadamente 63%, comparada a 78% nos sobreviventes, indicando que normalização da pressão arterial não implica necessariamente recuperação microcirculatória.

Quadro 3 - Marcadores hemodinâmicos: validade fisiológica e recomendação atual

Marcador	Mecanismo fisiológico	Meta	Evidência de suporte	Evidência / limitações	Aplicação no paciente idoso	Recomendação atual (SSC 2021)
PAM	Determinante de perfusão orgânica (PAM = DC × RVS)	≥ 65 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> • Recomendação universal SSC • Associação observacional com mortalidade • Cada hora de PAM <65 mmHg ↑ mortalidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Alvo ideal varia (HAS prévia) • Normalização da PAM ≠ perfusão microcirculatória • Desacoplamento macro–micro 	Hipertensos crônicos: autorregulação deslocada; considerar PAM 70–80 mmHg	≥ 65 mmHg (universal) Individualizar se HAS crônica
PVC	Pressão do átrio direito; estimativa de pré-carga do VD	8–12 mmHg	<ul style="list-style-type: none"> • Base do protocolo Rivers • Uso histórico em EGDT 	<ul style="list-style-type: none"> • Fraca correlação com responsividade ($r \approx 0,18$) • AUC ~0,56 • Influenciada por VM, complacência, pressão intratorácica 	Rigidez ventricular e disfunção diastólica tornam menos confiável	Não recomendado como preditor isolado Preferir testes dinâmicos
ScvO ₂	Reflete balanço global DO ₂ /VO ₂	≥ 70%	<ul style="list-style-type: none"> • Rivers 2001: redução mortalidade com meta ≥70% • Fundamento fisiológico 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode estar elevada em disfunção mitocondrial • Normal ≠ perfusão adequada • Não essencial nos estudos contemporâneos 	Alterações mitocondriais relacionadas à idade limitam interpretação	Opcional Interpretar no contexto clínico
Lactato sérico	Marcador de hipoperfusão e metabolismo anaeróbio; clearance hepático	Clearance ≥20% em 2h ou <2 mmol/L	<ul style="list-style-type: none"> • Múltiplos estudos associam clearance à redução mortalidade • Meta alternativa à ScvO₂ 	<ul style="list-style-type: none"> • Pode elevar por causas não hipóxicas (catecolaminas, metformina) • Depende da função hepática 	Função hepática reduzida pode alterar cinética; interpretar tendência	Recomendado Reavaliação seriada 2–4h
CRT	Perfusão cutânea periférica; reflexo indireto de perfusão tecidual	< 3 segundos	<ul style="list-style-type: none"> • ANDROMEDA-SHOCK: estratégia guiada por perfusão periférica não inferior • Análises sugerem possível benefício 	<ul style="list-style-type: none"> • Variabilidade interobservador • Influenciado por temperatura • Estudo aberto 	Alterações cutâneas relacionadas à idade podem confundir	Promissor, mas requer padronização técnica
Débito urinário	Perfusão renal; filtração glomerular	≥ 0,5 mL/kg/h	<ul style="list-style-type: none"> • Marcador clássico • Parte dos critérios de sepse 	<ul style="list-style-type: none"> • Influenciado por diuréticos e DRC • Pode persistir oligúria apesar ressuscitação 	TFG basal reduzida; maior suscetibilidade à LRA	Monitorar tendência Não usar isoladamente

continua

conclusão

Marcador	Mecanismo fisiológico	Meta	Evidência de suporte	Evidência / limitações	Aplicação no paciente idoso	Recomendação atual (SSC 2021)
Testes dinâmicos (PLR, VPP, VVS)	Predizem aumento de DC com fluidos	Resposta positiva indica responsividade	<ul style="list-style-type: none"> • Metanálises: AUC >0,80 • PLR alta • sensibilidade/especificidade 	<ul style="list-style-type: none"> • Limitado em FA, VM espontânea, baixo VT 	Complacência vascular reduzida pode afetar resposta, mas superior à PVC	Recomendado Preferível à PVC
Débito Cardíaco (DC/IC)	Determina oferta de oxigênio ($DO_2 = DC \times CaO_2$)	Individualizado	<ul style="list-style-type: none"> • Fundamentação fisiológica sólida • Identifica fenótipo hemodinâmico 	<ul style="list-style-type: none"> • Alvo ideal incerto • Métodos invasivos vs. não invasivos 	Reserva contrátil reduzida; DC basal pode ser menor	Opcional Indicado se monitorização avançada disponível

PAM: pressão arterial média; PVC: pressão venosa central; ScvO₂: saturação venosa central de oxigênio; DO₂: oferta de oxigênio; VO₂: consumo de oxigênio; DC: débito cardíaco; IC: índice cardíaco; RVS: resistência vascular sistêmica; VD: ventrículo direito; VM: ventilação mecânica; SSC: *surviving sepsis campaign*; PLR: *passive leg raising*; VPP: variação de pressão de pulso; VVS: variação de volume sistólico; CRT: tempo de enchimento capilar; LRA: lesão renal aguda; Vt: volume corrente.

3.7.3 Lactato sérico e resposta metabólica precoce

O lactato sérico é amplamente utilizado como marcador de hipoperfusão sistêmica e gravidade clínica. Embora o ponto de corte > 2 mmol/L integre a definição de choque séptico⁵, valores ≥ 4 mmol/L têm sido associados a maior risco de mortalidade hospitalar^{144,182}. Casserly et al.¹⁸² relataram mortalidade hospitalar de aproximadamente 28% em pacientes com lactato ≥ 4 mmol/L, comparada a 12% naqueles com valores inferiores a 2 mmol/L.

Levy et al.¹⁸³ descrevem que a hiperlactatemia na sepse resulta de múltiplos mecanismos, incluindo hipóxia tecidual, aumento da glicólise aeróbica mediada por catecolaminas e disfunção mitocondrial. Em um ensaio clínico randomizado, Jones et al.¹⁸⁴ compararam estratégia guiada por depuração de lactato com estratégia baseada em ScvO₂) e observaram mortalidade hospitalar de 17% no grupo lactato e 23% no grupo ScvO₂, sem diferença estatisticamente significativa. Esses dados indicam que a dinâmica do lactato nas primeiras horas tem sido utilizada como marcador operacional de resposta à ressuscitação.

3.7.4 Perfusão periférica e microcirculação

A avaliação clínica da perfusão periférica por meio do CRT foi investigada por Hernández et al. no estudo ANDROMEDA-SHOCK¹⁰⁴, que incluiu 424 pacientes com choque séptico. A mortalidade em 28 dias foi de 34,9% no grupo guiado por CRT e 43,4% no grupo guiado por lactato.

De Backer et al.¹⁴¹ demonstraram redução significativa da proporção de pequenos vasos perfundidos em pacientes com sepse grave, associando esse achado a maior mortalidade hospitalar. Esses achados reforçam que alterações microvasculares estão presentes nas fases iniciais do choque séptico.

3.7.5 Administração de fluidos e uso precoce de vasopressores

A administração inicial de cristaloides intravenosos constitui intervenção recomendada nas primeiras horas da ressuscitação¹⁴⁴. Monnet e Teboul¹⁵⁸ e Monnet, Marik e Teboul¹⁸⁵ descrevem que aproximadamente 50% dos pacientes criticamente enfermos apresentam responsividade a fluidos em determinado momento, sendo necessária reavaliação dinâmica após cada intervenção.

Sakr et al.¹⁰³ relataram associação entre balanço hídrico positivo superior a 2,5 litros nas primeiras 24 horas e aumento significativo de mortalidade hospitalar. Hamzaoui et al.¹⁸⁶ descreveram que início precoce de norepinefrina esteve associado a menor volume total de fluidos administrado e estabilização mais rápida da pressão arterial. A norepinefrina é recomendada como vasopressor de primeira linha nas diretrizes internacionais^{144,187}.

3.7.6 Disfunção orgânica associada à instabilidade precoce

A instabilidade hemodinâmica nas primeiras horas associa-se a maior risco de lesão orgânica. Kellum et al.¹⁸⁸ demonstraram que duração e magnitude da hipotensão nas fases iniciais correlacionam-se com aumento da incidência de LRA, cuja frequência varia entre 30% e 50% na sepse grave. Landesberg et al.¹⁸⁷ observaram elevação de troponina em aproximadamente 40% dos pacientes com sepse, associando esse achado a maior mortalidade hospitalar.

Por isso as primeiras seis horas do choque séptico correspondem a período de monitorização intensiva de parâmetros macrocirculatórios, marcadores metabólicos e indicadores clínicos de perfusão. A avaliação integrada de PAM, lactato sérico, perfusão periférica, débito cardíaco e balanço hídrico é descrita na literatura como parte do manejo inicial do choque séptico nas primeiras horas.

4 MÉTODOS

4.1 DESENHO DO ESTUDO

Trata-se de um ensaio clínico multicêntrico, prospectivo, randomizado, controlado e aberto, conduzido nas Unidades de Emergência, Unidades de Terapia Intensiva e Enfermarias dos seguintes centros participantes: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (HCFMUSP), centro coordenador do estudo; Hospital São Lucas da Pontifícia Universidade Católica do Rio Grande do Sul (PUC/RS); Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto (FAMERP / Hospital de Base) e Hospital Municipal Antônio Giglio.

O GENIUS-ELDERLY constitui um subestudo do ensaio clínico GENIUS, registrado na plataforma ClinicalTrials.gov sob o identificador NCT05336357, vinculado ao CAAE 55040122.0.1001.0068 e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa do HCFMUSP (CAPPesq), conforme Parecer Consubstanciado nº 7.438.447 (Anexo A).

O estudo recebeu suporte financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo nº 2015/20519-6, registrado no Instituto do Coração (InCor) sob o número SDC 5390/21/165, e suporte financeiro e fornecimento de equipamentos da Edwards Lifesciences (Irvine, CA, EUA). A empresa financiadora não participou do delineamento do estudo, do processo de randomização, da coleta, análise ou interpretação dos dados, nem da redação deste trabalho, e não teve acesso aos dados individuais dos participantes. Os pesquisadores mantiveram independência total em todas as etapas do estudo.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Foram incluídos pacientes adultos que preencheram os seguintes critérios:

- Idade \geq 60 anos;
- Pacientes admitidos na Unidade de Emergência, Unidades de Terapia Intensiva e Enfermarias em até 3 horas do diagnóstico de Choque Séptico;
- Pressão Arterial Sistólica (PAS) <90 mmHg e/ou PAM <65 mmHg;
- Sinais clínicos de quadro infeccioso e pelo menos uma das seguintes alterações:
 - Lactato > 2 mmol/L;
 - Oligúria (diurese $<0,5$ mL/kg/h por pelo menos 6 horas);
 - Alteração neurológica (confusão mental, rebaixamento do nível de consciência, agitação psicomotora, desorientação temporoespacial);
 - CRT >3 s (após compressão digital por 10 segundos);
 - Má perfusão cutânea;
- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado.

4.3 CRITÉRIOS DE EXCLUSÃO

- Edema significativo nos dedos das mãos;
- Vasoconstrição periférica significativa;
- Uso de noradrenalina em dose maior ou igual a $0,5$ $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$;
- Insuficiência aórtica grave;
- Terapia de substituição renal;
- IAM com supradesnivelamento do segmento ST;
- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Participação concomitante em outro estudo clínico.

4.4 RANDOMIZAÇÃO

Os participantes foram distribuídos para dois grupos: Grupo Terapia Guiada por Metas e Grupo Terapia Convencional.

Os pacientes que atenderam aos critérios de inclusão e exclusão e que assinaram o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido do projeto GENIUS (Anexo B) foram alocados aleatoriamente aos grupos do estudo.

A randomização foi realizada na proporção 1:1 por meio de sequência aleatória gerada em blocos, conforme o protocolo do estudo GENIUS. Os pacientes com idade ≥ 60 anos alocados no estudo principal foram identificados para análise nesta subanálise. O processo foi conduzido por meio do sistema eletrônico Research Electronic Data Capture (REDCap[®]), de forma automatizada e centralizada, garantindo sigilo de alocação e minimizando o risco de viés de seleção. A plataforma assegurou rastreabilidade, controle de acesso e registro eletrônico das etapas do processo de randomização.

O ensaio GENIUS encontra-se em andamento desde 20 de fevereiro de 2024. A presente subanálise compreende os pacientes com idade ≥ 60 anos alocados no período entre 1 de abril de 2024 — data de inclusão do primeiro participante — e 4 de fevereiro de 2026, data do corte de dados para esta análise interina. O estudo permanece em fase de recrutamento ativo, e os dados apresentados nesta tese referem-se exclusivamente à coorte de idosos incluída até o referido corte.

4.5 PROCEDIMENTOS DO ESTUDO

Após a confirmação dos critérios e assinatura do TCLE, os pacientes foram randomizados conforme descrito na seção 4.4 e os procedimentos foram iniciados imediatamente após a randomização, com ênfase nas primeiras 6 horas de tratamento, período considerado crítico^{189,190} para a ressuscitação hemodinâmica no choque séptico.

Ambos os grupos receberam tratamento antimicrobiano precoce e medidas de suporte conforme as diretrizes vigentes para sepse e choque séptico^{189,190}. A diferença entre os grupos consistiu na estratégia de monitorização empregada e nos parâmetros utilizados para orientar as decisões terapêuticas relacionadas à reposição volêmica, titulação de vasopressores e utilização de agentes inotrópicos.

4.6 MONITORIZAÇÃO HEMODINÂMICA NÃO INVASIVA MULTIPARAMÉTRICA

A monitorização hemodinâmica não invasiva foi realizada por meio do sistema HemoSphere™ com tecnologia ClearSight™ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA), permitindo a obtenção contínua e batimento a batimento da forma de onda da pressão arterial digital, sem necessidade de cateterização arterial invasiva^{189,190}.

O sistema baseou-se no método de clampeamento vascular, descrito por Penáz, associado ao mecanismo de calibração fisiológica automática (*Physiocal Method*)^{20,191,192}. A tecnologia utilizou uma dedeira pneumática posicionada na falange média do segundo, terceiro ou quarto dedo da mão, integrando fotopletismografia infravermelha e sistema de pressurização dinâmica controlada.

A fotopletismografia detectava variações do volume sanguíneo na artéria digital por meio da análise da transmissão luminosa entre emissor e fotodetector. Durante a sístole, o aumento do volume arterial reduzia a transmissão da luz, desencadeando aumento automático da pressão do *cuff* digital; durante a diástole ocorria o mecanismo inverso. Esse ajuste contínuo mantinha o volume arterial constante, assumindo-se que, no ponto de equilíbrio, a pressão exercida externamente pelo *cuff* correspondia à pressão arterial intra-arterial instantânea^{21,191,192}.

O método *Physiocal* realizava recalibrações automáticas periódicas para identificar o ponto de volume arterial “descarregado”, isto é, a condição na qual o gradiente transmural na parede arterial era minimizado, aumentando a estabilidade das medições, especialmente diante de variações do tônus vascular periférico^{20,191,192}.

A forma de onda obtida na artéria digital era posteriormente convertida, por meio de algoritmos matemáticos proprietários baseados em modelagem do sistema arterial e banco de dados clínicos validados, em uma estimativa equivalente à forma de onda da artéria braquial. Esse processamento incluía correções relacionadas à amplificação periférica da pressão e às características individuais do sistema vascular^{21,189,190}.

A partir da análise do contorno da onda de pulso (*pulse contour analysis*), o sistema estimava o VS. O DC era calculado pela multiplicação do VS pela frequência cardíaca, e o IC era obtido pela indexação do DC à superfície corporal do paciente. Simultaneamente, o sistema fornecia medidas contínuas de PAS e PAM, permitindo avaliação dinâmica do estado circulatório.

Adicionalmente, o equipamento disponibilizava o HPI, um índice derivado de algoritmos de aprendizado de máquina aplicados à morfologia da onda de pulso arterial. O HPI foi desenvolvido e inicialmente validado por Hatib et al.¹⁷⁸, a partir da análise de múltiplas características da curva de pressão arterial, incluindo variabilidade da pressão, alterações na complacência vascular e modificações precoces na interação ventrículo-arterial, com o objetivo de estimar a probabilidade de ocorrência iminente de hipotensão^{23,193}.

No estudo original de desenvolvimento do algoritmo, Hatib et al.¹⁷⁸ definiram um evento hipotensivo como PAM inferior a 65 mmHg mantida por pelo menos 1 minuto, demonstrando desempenho preditivo elevado para identificação de episódios hipotensivos minutos antes da sua ocorrência. Posteriormente, Davies et al.¹⁹⁴ avaliaram a capacidade do HPI em prever episódios de hipotensão intraoperatória, confirmando sua utilidade preditiva quando comparado a variáveis hemodinâmicas convencionais.

O ensaio clínico randomizado conduzido por Wijnberge et al.¹⁷⁹ investigou a utilização do HPI associado a um protocolo terapêutico estruturado, demonstrando redução na duração e na profundidade da hipotensão intraoperatória em comparação ao manejo padrão. De forma complementar, o registro multicêntrico observacional EU HYPROTECT descreveu a aplicação do HPI na prática clínica perioperatória, relatando baixa incidência e curta duração de eventos hipotensivos sob monitorização guiada pelo índice¹⁹⁵.

4.7 PROTOCOLO DE TRATAMENTO

4.7.1 Grupo de Terapia Guiada por Metas

Os pacientes incluídos no grupo de TGM foram submetidos à monitorização hemodinâmica contínua utilizando o sistema HemoSphere™ com tecnologia ClearSight™ (Edwards Lifesciences, Irvine, CA, EUA), imediatamente após a randomização. A monitorização foi mantida durante as primeiras seis horas da fase de ressuscitação^{163,164,179,193,194,196,197}.

Durante o período de monitorização, foram analisados continuamente o IC, o VS, a PAS, a PAM e o HPI. Esses parâmetros foram utilizados para orientar intervenções terapêuticas individualizadas na fase inicial do choque, considerando a importância da identificação precoce de instabilidade hemodinâmica^{96,179,193,194}.

Todos os pacientes receberam antibioticoterapia na primeira hora após o reconhecimento do choque séptico, em consonância com as definições contemporâneas de sepse e choque séptico⁵. Paralelamente, foi realizada expansão volêmica inicial com 500 mL de solução cristalóide balanceada administrada de forma rápida (em menos de 10 minutos), com o objetivo de restaurar o volume intravascular efetivo e otimizar a pré-carga ventricular^{155,198}.

Após essa intervenção inicial, foi realizada reavaliação hemodinâmica com foco nos valores de VS e IC. Nos casos em que o VS foi inferior a 35 mL por batimento e o IC inferior a 2,2 L/min/m², foram administradas alíquotas adicionais de 250 mL de solução cristalóide. A reposição foi mantida enquanto se observou incremento $\geq 10\%$ do VS em relação à medida imediatamente anterior, caracterizando responsividade volêmica dinâmica, conforme descrito em revisões contemporâneas sobre avaliação de resposta a fluidos no choque séptico^{104,137,185}.

Quando, após nova alíquota, o VS deixou de apresentar aumento significativo ($< 10\%$), sugerindo ausência de responsividade a fluidos, e persistiram valores de PAS < 90 mmHg e/ou PAM < 65 mmHg, foi iniciado suporte vasoativo com noradrenalina. Essa conduta encontra respaldo em recomendações internacionais para manutenção de pressão de perfusão adequada no choque séptico^{144,199,200}.

As metas hemodinâmicas estabelecidas consistiram em IC $\geq 2,2$ L/min/m², VS ≥ 35 mL/batimento e manutenção de PAS ≥ 90 mmHg e/ou PAM ≥ 65 mmHg. Esses parâmetros foram considerados compatíveis com manutenção de fluxo sistêmico

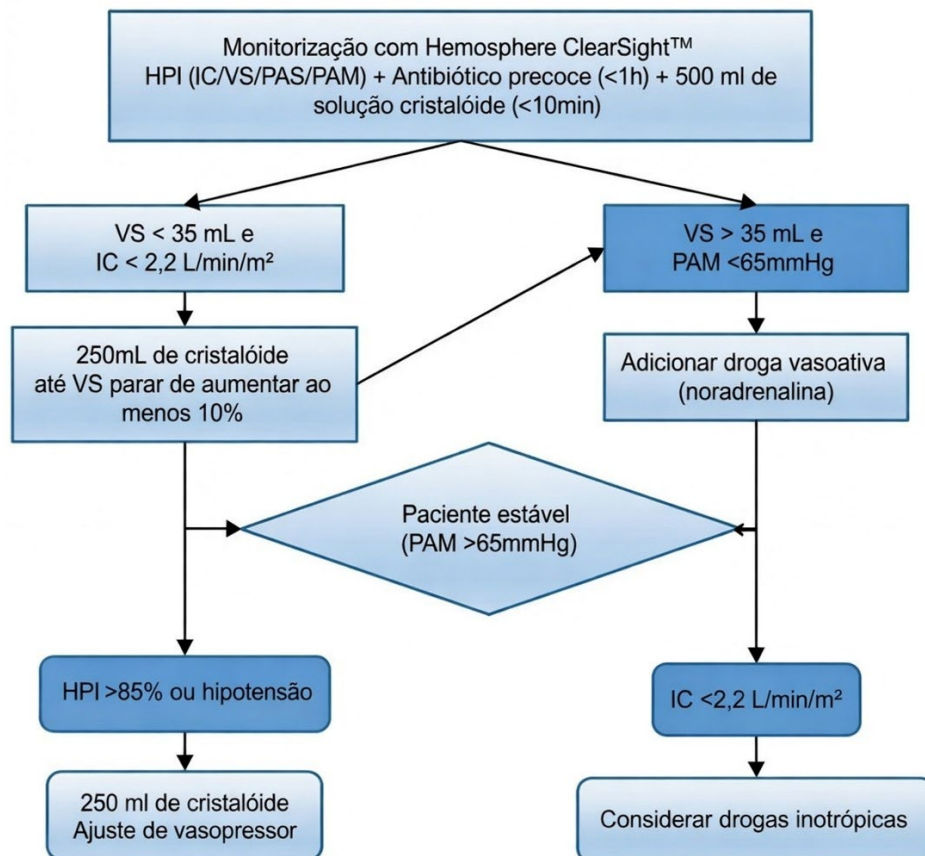
adequado e pressão de perfusão orgânica, conforme princípios fisiológicos de débito cardíaco e perfusão tecidual^{79,105,158}.

Nos pacientes que atingiram essas metas macro-hemodinâmicas, mas apresentaram HPI superior a 85%, procedeu-se a nova avaliação da condição volêmica e do tônus vascular. Dependendo do contexto hemodinâmico global, foram realizadas novas expansões volêmicas ou ajustes nas doses de vasopressores, considerando evidências de que o HPI pode antecipar episódios de hipotensão antes da manifestação clínica evidente^{179,193,194}.

Nos casos em que se observou VS preservado (≥ 35 mL/batimento) associado a IC reduzido ($< 2,2$ L/min/m²), foi considerada a possibilidade de disfunção miocárdica no contexto do choque séptico. Nesses pacientes, instituiu-se suporte inotrópico com dobutamina, conforme princípios terapêuticos para manejo de baixo débito cardíaco persistente^{5,201}.

A representação esquemática do algoritmo de tratamento do Grupo de TGM encontra-se apresentada na Figura 3.

Figura 3 - Algoritmo de tratamento do Grupo de Terapia Guiada por Metas



IC: índice cardíaco; VS: volume sistólico; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; HPI: índice de predição de hipotensão.

4.7.2 Grupo Terapia Convencional

Os pacientes alocados no grupo Terapia Convencional foram monitorizados com os dispositivos rotineiramente disponíveis nas unidades de emergência e terapia intensiva. Foram avaliados parâmetros clínicos e hemodinâmicos tradicionais, incluindo pressão arterial invasiva ou não invasiva (conforme julgamento clínico da equipe assistente), frequência cardíaca, saturação periférica de oxigênio, frequência respiratória e débito urinário. Adicionalmente, foram considerados dados obtidos por meio de história clínica detalhada e exame físico sistematizado, incluindo CRT, presença de sinais de congestão pulmonar e/ou sistêmica e avaliação global do estado perfusional^{5,144}.

Todos os pacientes receberam antibioticoterapia na primeira hora após o reconhecimento do choque séptico, conforme recomendações contemporâneas para manejo inicial da sepse^{5,144}.

A reposição volêmica foi realizada com solução cristalóide, com administração inicial de pelo menos 30 mL/kg nas primeiras três horas. O volume final administrado pôde ser ajustado de acordo com a tolerância clínica individual, particularmente em pacientes com risco de sobrecarga hídrica. Essa estratégia baseou-se em recomendações amplamente adotadas para ressuscitação inicial no choque séptico^{5,155,198}.

Após a reposição volêmica inicial, nos casos em que persistiu hipotensão arterial, foi iniciado suporte vasoativo, preferencialmente com noradrenalina, visando restabelecer pressão de perfusão adequada. Essa conduta está alinhada às diretrizes internacionais que recomendam vasopressores quando a hipotensão não responde à expansão volêmica inicial^{5,144,199,200}.

Nos pacientes que já se apresentaram com hipotensão arterial significativa no momento da admissão, o início do vasopressor seguiu protocolo institucional fundamentado nas recomendações do *Surviving Sepsis Campaign*, priorizando manutenção precoce da PAM adequada para perfusão orgânica^{5,144,202}.

O objetivo terapêutico nesse grupo consistiu na manutenção de PAS \geq 90 mmHg, PAM \geq 65 mmHg, frequência cardíaca entre 50 e 100 batimentos por minuto e saturação periférica de oxigênio \geq 94%, associados à avaliação clínica de perfusão adequada. Esses parâmetros refletem metas pressóricas e clínicas tradicionalmente empregadas no manejo convencional do choque séptico^{5,144,202}.

A realização de ecocardiograma foi permitida em ambos os grupos, conforme indicação clínica da equipe assistente. Buscou-se manter níveis de hemoglobina ≥ 7 g/dL, considerando evidências que sustentam estratégia transfusional restritiva em pacientes críticos, sendo a administração de hemocomponentes realizada a critério da equipe assistente^{144,200}.

4.8 SOLUÇÕES, FÁRMACOS E DILUIÇÕES UTILIZADAS

O tipo de solução intravenosa, bem como o uso de fármacos vasoativos e/ou inotrópicos, seguiu as recomendações internacionais vigentes para o manejo do choque séptico, particularmente as diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign*. A decisão terapêutica final foi da equipe médica assistente, respeitando-se a autonomia clínica e os protocolos institucionais. O presente estudo não modificou as recomendações farmacológicas estabelecidas, limitando-se à avaliação da estratégia de monitorização hemodinâmica e da condução terapêutica baseada em metas fisiológicas.

4.9 REPOSIÇÃO VOLÊMICA

A reposição volêmica foi realizada preferencialmente com cristaloides balanceados, como Ringer lactato, conforme recomendado pelas diretrizes internacionais. Adotou-se a administração em alíquotas de 250 mL a 500 mL, com reavaliação clínica e hemodinâmica subsequente^{144,198,204}.

4.10 FÁRMACOS VASOATIVOS

A noradrenalina foi utilizada como vasopressor de primeira linha, administrada por bomba de infusão contínua, conforme recomendação das diretrizes internacionais^{144,203}.

Como sugestão de padronização institucional, foi utilizada diluição equivalente a 4 mg em 100 mL de solução compatível (glicose 5% ou solução salina 0,9%), resultando em concentração aproximada de 40 mcg/mL, com titulação conforme resposta hemodinâmica.

Nos casos em que a dose de noradrenalina ultrapassasse 0,2 mcg/kg/min, foi associada vasopressina, em infusão contínua, conforme prática consolidada pelas diretrizes internacionais^{136,175,205}.

4.11 FÁRMACOS INOTRÓPICOS

A dobutamina foi utilizada nos casos de disfunção miocárdica associada ao choque séptico, particularmente na presença de baixo débito cardíaco ou hipoperfusão persistente, conforme recomendação das diretrizes internacionais^{144,203}.

Sugere-se dose inicial de 5 mcg/kg/min, administrada por bomba de infusão contínua, com titulação progressiva conforme avaliação clínica e hemodinâmica.

As doses dos fármacos vasoativos e inotrópicos foram tituladas de forma periódica pela equipe assistente, sendo sugerida reavaliação a cada 15 minutos nas fases iniciais de estabilização, com o objetivo de manter os parâmetros hemodinâmicos estabelecidos pelo protocolo.

4.12 AVALIAÇÃO DOS DADOS CLÍNICOS E DEMOGRÁFICOS

A coleta dos dados clínicos e demográficos foi realizada de forma sistematizada e prospectiva, utilizando formulário eletrônico padronizado (eCRF) desenvolvido e hospedado na plataforma REDCap®. A plataforma foi utilizada para garantir rastreabilidade, controle de versões, registro de auditoria (*audit trail*), armazenamento seguro e integridade das informações coletadas.

No momento da randomização, foram registrados os dados demográficos essenciais, incluindo idade, sexo e demais variáveis sociodemográficas pertinentes, bem como as características clínicas iniciais que contextualizavam o estado fisiopatológico do paciente. Foram documentados os sinais e sintomas observados na admissão hospitalar, os antecedentes pessoais patológicos relevantes e todos os exames laboratoriais e de imagem disponíveis naquele momento.

Os exames laboratoriais seguiram a rotina assistencial da equipe médica das Unidades de Emergência, não havendo interferência do protocolo na prática clínica habitual. Contudo, recomendou-se a coleta padronizada de parâmetros que permitissem caracterização abrangente do estado inflamatório, metabólico, renal, hepático e cardiovascular do paciente, incluindo hemograma, coagulograma, proteína C reativa, eletrólitos séricos (sódio, potássio, magnésio, cálcio iônico e fósforo), função renal (ureia e creatinina), enzimas hepáticas (TGO, TGP, gama-GT e fosfatase alcalina), bilirrubinas total e frações, albumina, marcadores de lesão miocárdica (troponina, CK-MB e creatinofosfoquinase), peptídeo natriurético tipo B (BNP),

desidrogenase láctica, dímero-D, lactato sérico e gasometria arterial com análise de pH, pO₂, pCO₂, bicarbonato, excesso de base e saturação de oxigênio^{3,4,29}.

Com o objetivo de acompanhar a evolução fisiológica e a resposta terapêutica, tais exames foram recomendados antes da randomização e repetidos em 6 horas, 24 horas, 48 horas, 72 horas e 7 dias após a inclusão no estudo, sempre que clinicamente indicados. Quando o paciente foi transferido para outro setor durante a internação, as coletas subsequentes seguiram a conduta da equipe assistente, mantendo-se o registro integral dos resultados no prontuário institucional e posterior inserção na plataforma REDCap® pela equipe de pesquisa.

Os exames de imagem foram solicitados conforme julgamento clínico da equipe médica responsável pelo caso. Todos os resultados laboratoriais e radiológicos foram extraídos do prontuário eletrônico institucional (MV) e posteriormente transcritos para o eCRF na plataforma REDCap®, assegurando consistência entre os dados assistenciais e os dados utilizados para análise científica.

No que se referiu à monitorização clínica, os parâmetros hemodinâmicos e respiratórios foram registrados no momento da randomização e repetidos 2 horas e 6 horas após a alocação. Foram anotadas a frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, diastólica e média, saturação periférica de oxigênio e débito urinário, permitindo avaliação temporal da estabilidade circulatória inicial.

Nos pacientes alocados no grupo TGM, foram adicionalmente registrados os valores de IC e VS, HPI conforme monitorização hemodinâmica aplicada. Além disso, foram documentados de forma detalhada a quantidade e o tipo de fluidos administrados, o balanço hídrico acumulado, bem como a dose e o tipo de fármacos vasoativos e inotrópicos utilizados, nos momentos da randomização, 2 horas, 6 horas, 24 horas, 48 horas e 72 horas.

Para fins de avaliação dos desfechos clínicos hospitalares, foram registrados prospectivamente no eCRF o tempo total de internação hospitalar (em dias), o tempo de permanência em unidade de terapia intensiva, o uso ou incremento de drogas vasoativas (em dias), o tempo de ventilação mecânica invasiva (em dias) e a necessidade e duração da terapia renal substitutiva. Foram também registradas as datas de início e suspensão de cada suporte orgânico, permitindo o cálculo de dias livres de disfunção orgânica até o 30º dia após a randomização, conforme definição do desfecho primário.

A mortalidade foi acompanhada até o 30º dia após a randomização, sendo registrada a data do óbito quando ocorrido. Nos pacientes que receberam alta hospitalar antes desse período, o status vital foi confirmado por meio de revisão do prontuário eletrônico institucional, garantindo a completude das informações para análise dos desfechos.

Todas essas informações foram inseridas na plataforma REDCap®, permitindo organização longitudinal dos dados e posterior exportação para análise estatística.

4.13 AVALIAÇÃO DA QUALIDADE DE VIDA

A qualidade de vida relacionada à saúde foi avaliada por meio do instrumento EuroQol-5Dimensions-3Levels (EQ-5D-3L), ferramenta padronizada e amplamente utilizada internacionalmente para mensuração de estados de saúde.

O EQ-5D-3L (Anexo C) foi composto por cinco dimensões - mobilidade, autocuidado, atividades usuais, dor/desconforto e ansiedade/depressão - cada uma com três níveis de gravidade (sem problemas, alguns problemas e problemas extremos)²⁰⁶.

O instrumento incluiu ainda uma Escala Visual Analógica (EVA), variando de 0 a 100, na qual o paciente ou o familiar/representante legal indicou sua percepção global de saúde no dia da avaliação, sendo 100 correspondente ao melhor estado de saúde imaginável e 0 ao pior estado possível.

O EQ-5D-3L já havia sido previamente validado para a população brasileira^{207,208}, assegurando adequação cultural e validade psicométrica para sua aplicação neste estudo.

No presente estudo, o questionário foi aplicado no momento da inclusão (*baseline*/randomização) e repetido nas visitas de seguimento de 30 dias e 6 meses, sendo ambas as avaliações de seguimento realizadas por contato telefônico. Nos casos em que o paciente apresentava alteração do nível de consciência ou incapacidade de responder autonomamente, o questionário foi respondido pelo familiar ou representante legal responsável. Após aplicação, os dados foram inseridos no eCRF na plataforma REDCap®, permitindo cálculo automatizado do escore de utilidade conforme algoritmo validado para o Brasil.

O índice resultante variou de 1, indicando ausência de limitações em todas as dimensões, até $-0,132$, refletindo comprometimento grave global. A utilização desse índice permitiu comparações longitudinais intraindividuais e análises entre grupos, possibilitando avaliação objetiva do impacto clínico da intervenção sobre a qualidade de vida.

4.14 ESTIMATIVA DE CUSTOS HOSPITALARES

A análise de custos foi conduzida sob a perspectiva do provedor (institucional hospitalar), concentrando-se exclusivamente nos custos diretos relacionados à internação e ao manejo clínico dos pacientes durante o período de acompanhamento. Foram excluídos desta análise os custos indiretos, como perda de produtividade, bem como custos ambulatoriais pós-alta e custos sociais. O horizonte temporal considerado correspondeu ao período de internação hospitalar até a alta ou óbito.

Os custos diretos foram organizados nas seguintes categorias assistenciais: permanência hospitalar, medicamentos administrados, procedimentos e suportes orgânicos, atuação da equipe multiprofissional e exames complementares. A unidade de análise adotada foi o custo hospitalar direto total por paciente.

O cálculo dos custos de permanência hospitalar baseou-se no tempo de internação, em dias, em cada setor assistencial — Pronto-Socorro (PS), Unidade de Terapia Intensiva (UTI) e Enfermaria — multiplicado pelo respectivo valor unitário da diária praticado pela instituição. Para a terapia medicamentosa, a estimativa considerou o valor unitário de cada fármaco constante na planilha institucional de custos, multiplicado pelo tempo de uso registrado em dias, adotado como métrica operacional de consumo durante a internação.

Os procedimentos e suportes orgânicos foram valorados conforme a unidade de medida disponível na planilha institucional, incluindo custo por sessão, por procedimento realizado ou por tempo de utilização, de acordo com a natureza da intervenção. A atuação multiprofissional, incluindo fisioterapia, fonoaudiologia e psicologia, bem como os exames complementares realizados durante a internação, foram contabilizados de forma individualizada, multiplicando-se o número de atendimentos ou exames realizados pelos respectivos valores unitários.

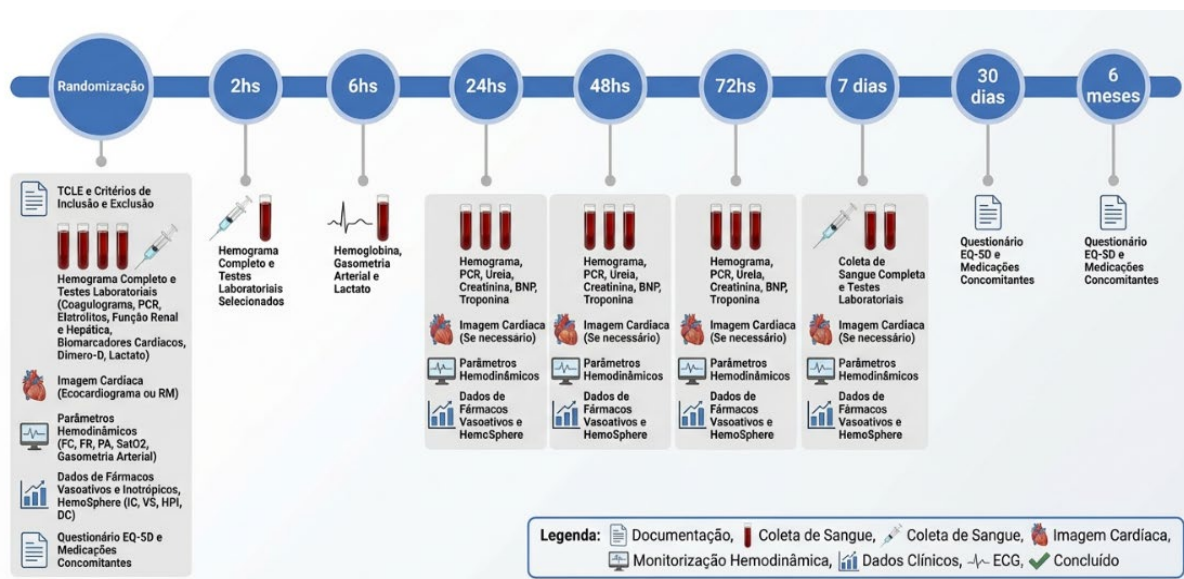
A estimativa do custo total por paciente foi realizada a partir da soma dos recursos assistenciais efetivamente utilizados durante o período de internação.. Os valores unitários referentes às diárias hospitalares, medicamentos, honorários da equipe e procedimentos foram fornecidos pela Coordenação da Área das UTIs do Grupo de Gestão do Instituto Central do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (ICHC-FMUSP), com base em dados administrativos internos atualizados. Para exames complementares ou procedimentos não contemplados integralmente na base institucional, adotou-se como referência a Tabela de Procedimentos, Medicamentos e Órteses, Próteses e Materiais Especiais (OPM) do Sistema Único de Saúde (SUS), consultada por meio do Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos (SIGTAP), competência 2025²⁰⁹.

Todos os valores foram expressos em reais (R\$), considerando os preços vigentes no período da coleta dos dados clínicos. O custo hospitalar direto total por paciente foi obtido pela somatória dos componentes descritos. Considerando a distribuição tipicamente assimétrica das variáveis de custo, os resultados foram apresentados como mediana e intervalo interquartil (IIQ), sendo as comparações entre os grupos realizadas por meio do teste de Mann-Whitney para amostras independentes. Valores de p inferiores a 0,05 foram considerados estatisticamente significativos.

4.15 DIAGRAMA DO ESTUDO

Os procedimentos realizados em cada visita do estudo ao longo do período de acompanhamento dos participantes estão ilustrados na Figura 4. O seguimento teve duração total de 6 meses após a randomização, compreendendo 9 timepoints de avaliação: randomização, 2h, 6h, 24h, 48h, 72h, 7 dias, 30 dias e 6 meses. As avaliações laboratoriais e hemodinâmicas foram concentradas nas primeiras 72 horas, refletindo o período crítico de ressuscitação. As avaliações de qualidade de vida (EQ-5D-3L) foram realizadas na randomização e nas visitas de 30 dias e 6 meses.

Figura 4 - Procedimentos das visitas do estudo



4.16 DESFECHOS

4.16.1 Desfecho primário

Sobrevida livre de evento até 30 dias após a randomização.

4.16.1.1 Definição

A sobrevivida livre de evento foi definida como o tempo entre a randomização e a ocorrência do primeiro dos seguintes eventos:

- Necessidade de ventilação mecânica invasiva;
- Início ou incremento de drogas vasoativas;
- Necessidade de terapia renal substitutiva (qualquer modalidade).

Pacientes que não apresentaram qualquer desses eventos até o final do período de seguimento foram considerados censurados aos 30 dias.

4.16.2 Desfechos secundários

Foram avaliados como desfechos secundários:

- Incidência de LRA nas primeiras 72 horas²¹⁰;
- Ocorrência de injúria miocárdica em até 30 dias²¹¹;
- Ocorrência de IAM em até 30 dias²¹¹;
- Mortalidade por todas as causas em 30 dias e em 6 meses¹⁴⁴;
- Tempo total de internação hospitalar;
- Volume total administrado e balanço hídrico cumulativo e uso ou incremento de drogas vasoativas nos seguintes momentos: 2h, 6h, 24h, 48h e 72h¹⁴⁴;
- Análise de custo das estratégias terapêuticas;
- Avaliação da qualidade de vida por meio do instrumento EQ-5D-3L na randomização em 30 dias e em 6 meses^{207,212}.

4.16.3 Definição das complicações clínicas

4.16.3.1 Lesão renal aguda

A LRA foi definida e estadiada conforme os critérios da *Kidney Disease: Improving Global Outcomes* (KDIGO), atualmente considerados padrão internacional para diagnóstico e classificação da disfunção renal aguda em estudos clínicos²¹⁰.

A LRA foi diagnosticada na presença de pelo menos um dos seguintes critérios:

- Aumento da creatinina sérica $\geq 0,3$ mg/dL em até 48 horas;
- Aumento da creatinina sérica para $\geq 1,5$ vez o valor basal, conhecido ou presumido ter ocorrido nos últimos 7 dias;
- Débito urinário $< 0,5$ mL/kg/h por período ≥ 6 horas.

A classificação em estágios 1, 2 e 3 seguiu rigorosamente os critérios estabelecidos pela KDIGO, permitindo estratificação da gravidade da injúria renal e comparabilidade com estudos contemporâneos em terapia intensiva²¹⁰.

4.16.3.2 Injúria miocárdica

A injúria miocárdica foi definida conforme a 4ª Definição Universal de Infarto do Miocárdio²¹¹ como a presença de elevação da troponina cardíaca acima do percentil 99 do limite superior de referência (*upper reference limit* – URL) do método utilizado.

A injúria foi considerada aguda quando havia variação dinâmica (elevação e/ou queda) em dosagens seriadas da troponina²¹¹.

Essa definição permite distinguir injúria miocárdica isolada, frequentemente observada em contextos de sepse e instabilidade hemodinâmica, "bem como distingui-la de eventos isquêmicos coronarianos propriamente ditos^{211,213}.

4.16.3.3 Infarto agudo do miocárdio

O IAM foi definido conforme a 4ª Definição Universal²¹¹ como a presença de injúria miocárdica aguda associada a evidência clínica objetiva de isquemia miocárdica.

O diagnóstico exigiu a presença de elevação e/ou queda da troponina com pelo menos um dos seguintes critérios:

- Sintomas compatíveis com isquemia miocárdica aguda;
- Novas alterações isquêmicas no eletrocardiograma;
- Desenvolvimento de ondas Q patológicas;
- Evidência por exame de imagem de nova perda de viabilidade miocárdica ou nova alteração segmentar da contratilidade ventricular;
- Identificação de trombo coronariano por angiografia ou autópsia.

Quando aplicável, os eventos foram classificados conforme os subtipos de IAM (tipo 1, tipo 2 ou outros), de acordo com os critérios internacionais vigentes^{211,214}.

4.16.4 Definição de disfunção orgânica e necessidade de suporte avançado

No presente estudo, a presença de disfunção orgânica clinicamente relevante foi caracterizada pela necessidade de suporte avançado de órgãos, estratégia amplamente empregada em ensaios clínicos em terapia intensiva para mensurar gravidade, progressão clínica e recuperação funcional^{17,215}.

Essa definição operacional foi utilizada também para o cálculo do desfecho primário “dias livres de disfunção orgânica” até o 30º dia após a randomização.

4.16.4.1 Terapia renal substitutiva

A disfunção renal grave foi definida pela necessidade de instituição de terapia renal substitutiva (TRS) durante a internação, independentemente da modalidade empregada, em consonância com os critérios internacionais para diagnóstico e estratificação da injúria renal aguda estabelecidos pela *Kidney Disease: Improving Global Outcomes (KDIGO)*²¹⁰.

Foram consideradas como modalidades de TRS:

- Hemodiálise intermitente;
- Hemodiálise prolongada (*sustained low efficiency dialysis - SLED*);
- Terapia renal substitutiva contínua (CRRT);
- Diálise peritoneal.

A indicação clínica, a modalidade utilizada, bem como as datas de início e término da terapia foram registradas prospectivamente no eCRF. A necessidade de qualquer modalidade de TRS foi considerada evidência de disfunção orgânica para fins de cálculo dos dias vivos e livres de disfunção orgânica.

4.16.4.2 Ventilação mecânica invasiva

A disfunção respiratória foi caracterizada pela necessidade de ventilação mecânica invasiva por meio de via aérea artificial, seja por intubação orotraqueal ou traqueostomia, com conexão a ventilador mecânico, conforme critérios clínicos estabelecidos pela equipe assistencial e amplamente adotados em estudos contemporâneos com pacientes críticos^{5,105,144}.

Foram registrados prospectivamente a data de início e término do suporte ventilatório, a duração total em dias e a ocorrência de reintubação, quando aplicável. O uso isolado de ventilação não invasiva não foi considerado critério de disfunção orgânica para o cálculo do desfecho primário, exceto nos casos em que houve progressão para ventilação invasiva.

A utilização de ventilação mecânica invasiva como marcador de disfunção orgânica encontra respaldo em estudos que utilizam desfechos compostos baseados em dias livres de ventilação e suporte orgânico em pacientes com sepse e choque séptico^{5,105,144}.

4.16.4.3 Uso ou incremento de drogas vasoativas

A disfunção cardiovascular foi definida pela necessidade de infusão contínua de agentes vasopressores ou inotrópicos para manutenção da estabilidade hemodinâmica, em conformidade com as recomendações das diretrizes internacionais para o manejo da sepse e do choque séptico^{5,144}.

Foram considerados agentes vasoativos a noradrenalina (norepinefrina), adrenalina (epinefrina), vasopressina, dopamina em dose vasoativa, dobutamina e outros inotrópicos empregados com finalidade hemodinâmica. Foram registrados o fármaco administrado, a dose máxima utilizada, o tempo total de infusão e a eventual necessidade de associação de múltiplos agentes.

A necessidade de qualquer infusão contínua de vasopressor foi considerada evidência de disfunção orgânica para o cálculo dos dias vivos e livres de disfunção orgânica até o 30º dia após a randomização, conforme metodologia previamente descrita em estudos clínicos em sepse.

4.17 ANÁLISE ESTATÍSTICA

O GENIUS-ELDERLY é uma subanálise do ensaio clínico GENIUS, mantendo o desenho metodológico e as mesmas variáveis analisadas, porém com foco específico na população idosa (≥ 60 anos). O estudo principal GENIUS está registrado na plataforma ClinicalTrials.gov sob o identificador NCT05336357. As análises foram conduzidas conforme o princípio de intenção de tratar (*intention-to-treat*), incluindo todos os pacientes randomizados independentemente da adesão ao protocolo.

As variáveis quantitativas foram descritas por média e desvio padrão quando apresentaram distribuição normal, e por mediana e intervalo interquartílico quando apresentaram distribuição não normal. A normalidade das distribuições foi avaliada por meio do teste de Shapiro-Wilk. As variáveis categóricas foram apresentadas em frequências absolutas e relativas.

Para comparação entre dois grupos independentes, utilizou-se o teste t de Student para variáveis com distribuição normal e o teste de Mann-Whitney para variáveis não paramétricas. Para comparação entre os momentos de avaliação, empregou-se ANOVA para medidas repetidas ou teste de Friedman. As associações entre variáveis categóricas foram avaliadas pelo teste do Qui-quadrado de Pearson ou teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhança.

A sobrevida livre de evento foi definida como o tempo entre o início do acompanhamento e a ocorrência do primeiro dos seguintes desfechos: necessidade de intubação com ventilação mecânica invasiva, início de noradrenalina ou necessidade de diálise. Pacientes que não apresentaram nenhum desses eventos até o final do período de seguimento foram considerados censurados em 30 dias. A comparação entre os grupos quanto ao tempo até a ocorrência do desfecho composto foi realizada utilizando o teste *log-rank* (Mantel–Cox).

Testes bicaudais foram utilizados e os valores de $P < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes. A análise estatística foi realizada utilizando o software *Statistical Package for the Social Sciences* (SPSS), versão 25.0 (IBM Corp., Armonk, NY, EUA).

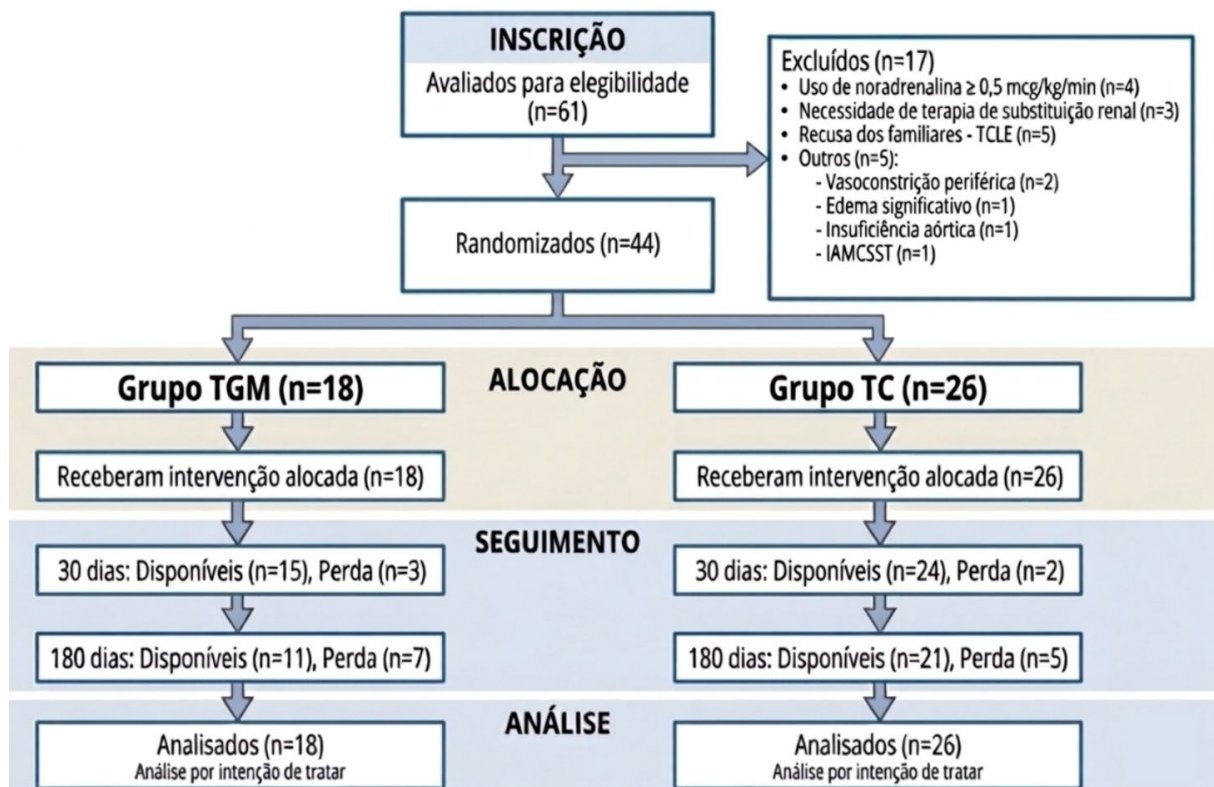
5 RESULTADOS

No período de 1 de abril de 2024 a 4 de fevereiro de 2026, foram avaliados 61 pacientes para elegibilidade no subestudo GENIUS-ELDERLY. Desses, 17 foram excluídos antes da randomização por não atenderem aos critérios predefinidos do protocolo ou por recusa de consentimento. As principais razões para exclusão incluíram uso de noradrenalina em dose $\geq 0,5$ mcg/kg/min (n = 4), terapia de substituição renal (n = 3), vasoconstrição periférica importante (n = 2), edema importante nos dedos das mãos (n = 1), insuficiência aórtica importante (n = 1), infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST (n = 1). Além disso, cinco pacientes não foram incluídos devido à recusa dos familiares em assinar o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Foram randomizados 44 pacientes, sendo 26 alocados no grupo TC e 18 no grupo TGM. Do total de participantes incluídos, 43 pacientes foram recrutados no Hospital das Clínicas da FMUSP (centro coordenador) e 1 paciente no Hospital São Lucas da PUC/RS.

Todos os pacientes randomizados foram incluídos na análise do desfecho primário, conforme o princípio de intenção de tratar. O diagrama do estudo é apresentado na Figura 5.

Figura 5 - Fluxograma do estudo



TCLE: termo de consentimento livre e esclarecido, IAMCSST: infarto agudo do miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST, TGM: terapia guiada por metas, TC: terapia convencional.

A Tabela 1 apresenta as características demográficas e clínicas basais dos pacientes segundo o grupo de alocação.

A idade foi semelhante entre os grupos, com mediana de 71 anos (IIQ, intervalo interquartilico: 65–78) no grupo terapia convencional (TC) e 72 anos (IIQ: 69–79) no grupo TGM, sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,519$).

Observou-se diferença estatisticamente significativa quanto ao sexo masculino, com maior proporção no grupo TC (61,5%) em comparação ao grupo TGM (27,8%) ($P = 0,027$). Em relação à raça, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P = 0,291$). A maioria dos participantes era branca em ambos os grupos (80% no TC e 61,1% no TGM).

O peso corporal foi semelhante entre os grupos, com mediana de 65 kg (IIQ: 58–70) no grupo TC e 63 kg (IIQ: 58–66) no grupo TGM ($P = 0,617$). A altura apresentou diferença estatisticamente significativa, sendo maior no grupo TC (1,7 m; IIQ: 1,6–1,7) em comparação ao grupo TGM (1,6 m; IIQ: 1,5–1,7) ($P = 0,003$). O índice de massa corporal não diferiu significativamente entre os grupos ($P = 0,079$).

Quanto ao tabagismo, não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P = 0,088$). Observou-se maior proporção de ex-tabagistas no grupo TC (47,8%), enquanto a maioria dos pacientes no grupo TGM declarou nunca ter fumado (72,2%). Em relação ao etilismo, também não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P = 0,056$). O consumo atual de álcool foi registrado apenas no grupo TGM (16,7%).

Tabela 1 - Dados demográficos segundo os grupos

Variável	TC n=26	TGM n=18	P
Idade (anos)	71 (65 - 78)	72 (69 - 79)	0,519 ^a
Sexo (masculino)	16 (61,5%)	5 (27,8%)	0,027 ^b
Raça			0,291 ^c
Branca	20 (80%)	11 (61,1%)	
Parda	3 (12%)	5 (27,8%)	
Preta	1 (4%)	2 (11,1%)	
Asiática	1 (4%)	0 (0%)	
Peso (kg)	65 (58 - 70)	63 (58 - 66)	0,617
Altura (m)	1,7 (1,6 - 1,7)	1,6 (1,5 - 1,7)	0,003
Índice de massa corporal (kg/m ²)	23 (20 - 25)	24 (23 - 27)	0,079
Tabagismo			0,088 ^c
Atual	2 (8,7%)	0 (0%)	
Nunca	10 (43,5%)	13 (72,2%)	
Prévio	11 (47,8%)	5 (27,8%)	
Etilismo			0,056 ^c
Atual	0 (0%)	3 (16,7%)	
Nunca	16 (69,6%)	12 (66,7%)	
Prévio	7 (30,4%)	3 (16,7%)	

As porcentagens foram calculadas com base nos dados disponíveis, podendo o denominador efetivo ser inferior ao n total do grupo. Dados expressos como média \pm DP, mediana (IIQ) ou n (%). a: Teste Mann-Whitney; b: Teste qui-quadrado de Pearson; c: Razão de verossimilhança.

Na Tabela 2, o principal motivo da internação hospitalar não diferiu de forma estatisticamente significativa entre os grupos TC e TGM ($P = 0,429$). No grupo TC, a principal causa foi respiratória (37,5%), seguida por gastrointestinal (25%) e renal (16,7%). No grupo TGM, a principal causa de internação foi gastrointestinal (38,9%). Quanto ao foco infeccioso no grupo TGM o abdominal foi o mais frequente (38,9%), seguido do pulmonar (22,2%) e do trato urinário (16,7%), $P = 0,501$.

No grupo TC, o foco pulmonar foi o mais prevalente (37,5%), seguido do trato urinário (25%) e abdominal (16,7%). No grupo TGM, o foco abdominal foi mais frequente (38,9%), seguido do pulmonar (22,2%) e do trato urinário (16,7%).

O tempo até o diagnóstico de choque séptico foi semelhante entre os grupos, com mediana de 0,3 horas (IIQ: 0,1–0,5) no grupo TC e 0,4 horas (IIQ: 0,1–1,1) no grupo TGM, sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,216$).

A pontuação total na escala de Glasgow também foi semelhante entre os grupos, com mediana de 15 (IIQ: 14–15) em ambos, não havendo diferença estatisticamente significativa ($P = 0,267$).

Os parâmetros hemodinâmicos iniciais (avaliados apenas no grupo TGM) demonstraram índice cardíaco médio de $2,1 \pm 0,6$ L/min/m², débito cardíaco médio de $3,5 \pm 1,2$ L/min e volume sistólico médio de $43,6 \pm 18$ mL. Por se tratarem de variáveis obtidas exclusivamente no grupo monitorizado, não foi realizada comparação estatística entre os grupos.

Tabela 2 - Características clínicas da admissão segundo os grupos

Variável	TC n=26	TGM n=18	P
Principal motivo da internação hospitalar			0,429 ^c
Cardiovascular	1 (4,2%)	1 (5,6%)	
Gastrointestinal	6 (25%)	7 (38,9%)	
Hematológico	0 (0%)	1 (5,6%)	
Metabólico	0 (0%)	1 (5,6%)	
Neurológico	1 (4,2%)	1 (5,6%)	
Renal	4 (16,7%)	3 (16,7%)	
Respiratório	9 (37,5%)	3 (16,7%)	
Trauma	1 (4,2%)	1 (5,6%)	
Vascular	2 (8,3%)	0 (0%)	
Foco infeccioso	-	-	0,501 ^c
Abdominal	4 (16,7%)	7 (38,9%)	
Pulmonar	9 (37,5%)	4 (22,2%)	
Sangue	1 (4,2%)	1 (5,6%)	
Sítio Cirúrgico	1 (4,2%)	0 (0%)	
Trato urinário	6 (25%)	3 (16,7%)	
Outro	3 (12,5%)	3 (16,7%)	
Tempo até o diagnóstico do choque séptico (h)	0,3 (0,1 - 0,5)	0,4 (0,1 - 1,1)	0,216 ^a
Pontuação total Glasgow	15 (14 - 15)	15 (14 - 15)	0,267 ^a
Índice Cardíaco (L/min/m ²)	-	2,1 ± 0,6	
Débito Cardíaco (L/min)	-	3,5 ± 1,2	
Volume Sistólico (mL)	-	43,6 ± 18	

As porcentagens foram calculadas com base nos dados disponíveis, podendo o denominador efetivo ser inferior ao n total do grupo. Dados expressos como média ± DP, mediana (IIQ) ou n (%). a: Teste Mann-Whitney; c: Razão de verossimilhança.

Na Tabela 3, a prevalência de hipertensão arterial foi elevada em ambos os grupos, ocorrendo em 66,7% dos pacientes no grupo TC e 77,8% no grupo TGM, sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,430$). Da mesma forma, a presença de diabetes foi semelhante entre os grupos (41,7% vs. 44,4%; $P = 0,857$).

História prévia de infarto agudo do miocárdio foi pouco frequente e não diferiu entre os grupos (4,2% vs. 5,6%; $P = 1,000$). Não houve registro de doença cardíaca valvar em nenhum dos grupos. A doença vascular periférica também apresentou distribuição semelhante (8,3% vs. 5,6%; $P = 1,000$).

A presença de anemia, seja crônica ou aguda, foi comparável entre os grupos (12,5% vs. 16,7%; $P = 1,000$). Doença pulmonar crônica foi observada em maior proporção no grupo TC (20,8%) em comparação ao grupo TGM (5,6%), porém sem

diferença estatisticamente significativa ($P = 0,214$). Observou-se diferença estatisticamente significativa na prevalência de doença neurológica (incluindo AVC e doença de Parkinson), presente em 25% dos pacientes do grupo TC e ausente no grupo TGM ($P = 0,029$).

Obesidade foi pouco frequente e semelhante entre os grupos (4,2% vs. 5,6%; $P = 1,000$). A variável perda de peso foi mais frequente no grupo TGM (27,8%) em comparação ao grupo TC (8,3%), contudo sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,118$).

A presença de câncer foi numericamente maior no grupo TGM (27,8%) em comparação ao grupo TC (12,5%), mas sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,256$). Hipotireoidismo e doença hepática apresentaram distribuição semelhante entre os grupos (TC: 20,8% vs. TGM: 33,3%), sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,483$ para ambas).

Doenças psiquiátricas ocorreram em 8,3% no grupo TC e 5,6% no grupo TGM ($P = 1,000$). Infecção por HIV foi registrada em apenas um paciente do grupo TC, sem diferença estatisticamente significativa ($P = 1,000$). Doenças autoimunes foram mais frequentes no grupo TC (16,7%) do que no grupo TGM (5,6%), porém sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,371$).

Não houve relato de uso de drogas ilícitas em nenhum dos grupos. A categoria "outras comorbidades" foi frequente em ambos os grupos (62,5% no TC e 72,2% no TGM), sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,508$).

Tabela 3 - Comorbidades segundo os grupos

Variável	TC n=26	TGM n=18	P
Comorbidades			
Hipertensão	16 (66,7%)	14 (77,8%)	0,430 ^b
Diabetes	10 (41,7%)	8 (44,4%)	0,857 ^b
IAM prévio	1 (4,2%)	1 (5,6%)	1,000 ^d
Doença cardíaca valvar	0 (0%)	0 (0%)	-
Doença vascular periférica	2 (8,3%)	1 (5,6%)	1,000 ^d
Anemia (crônica ou aguda)	3 (12,5%)	3 (16,7%)	1,000 ^d
Doença pulmonar crônica	5 (20,8%)	1 (5,6%)	0,214 ^d
Doença neurológica (AVC, Parkinson, etc.)	6 (25%)	0 (0%)	0,029 ^d
Obesidade	1 (4,2%)	1 (5,6%)	1,000 ^d
Perda de peso	2 (8,3%)	5 (27,8%)	0,118 ^d
Câncer	3 (12,5%)	5 (27,8%)	0,256 ^d
Hipotireoidismo	5 (20,8%)	6 (33,3%)	0,483 ^d
Doença hepática	5 (20,8%)	6 (33,3%)	0,483 ^d
Doenças psiquiátricas (Depressão, Ansiedade, Psicose)	2 (8,3%)	1 (5,6%)	1,000 ^d
Infecção por HIV	1 (4,2%)	0 (0%)	1,000 ^d
Doenças autoimunes (Artrite reumatoide, lúpus, etc.)	4 (16,7%)	1 (5,6%)	0,371 ^d
Uso de drogas ilícitas	0 (0%)	0 (0%)	-
Outras	15 (62,5%)	13 (72,2%)	0,508 ^b

IAM: infarto agudo do miocárdio; AVC: acidente vascular cerebral; HIV: vírus da imunodeficiência humana.

As porcentagens foram calculadas com base nos dados disponíveis, podendo o denominador efetivo ser inferior ao n total do grupo. Dados expressos como n (%). b: Teste qui-quadrado de Pearson; d: Teste exato de Fisher.

Na Tabela 4, a utilização de anticoagulantes orais foi observada em 21,7% dos pacientes no grupo TC, não havendo registro no grupo TGM, sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,061$), embora com tendência à maior frequência no grupo TC. O uso de antiarrítmicos foi semelhante entre os grupos (13% no TC vs. 5,9% no TGM), sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,624$). A prescrição de betabloqueadores ocorreu em 39,1% dos pacientes no grupo TC e em 58,8% no grupo TGM, também sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,218$).

Quanto aos inibidores da enzima conversora da angiotensina (IECA), a frequência foi de 21,7% no grupo TC e 5,9% no grupo TGM, sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,216$). Observou-se diferença estatisticamente significativa no uso de bloqueadores dos receptores de angiotensina (BRA), mais frequente no grupo TGM (52,9%) em comparação ao grupo TC (21,7%) ($P = 0,041$).

O uso de bloqueadores de canais de cálcio foi semelhante entre os grupos (13% vs. 11,8%), sem diferença estatisticamente significativa ($P = 1,000$).

A utilização de digital foi rara, ocorrendo apenas no grupo TGM (5,9%), sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,425$). Diuréticos foram utilizados por 43,5% dos pacientes no grupo TC e 64,7% no grupo TGM, sem diferença

estatisticamente significativa ($P = 0,184$). O uso de estatinas foi semelhante entre os grupos (43,5% vs. 52,9%; $P = 0,554$).

Quanto às medicações para controle glicêmico, insulina foi utilizada em 4,3% dos pacientes no grupo TC e 17,6% no grupo TGM, sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,294$). Hipoglicemiantes orais foram utilizados em 43,5% no grupo TC e 29,4% no grupo TGM, também sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,364$).

Tabela 4 - Medicações de uso prévio

Variável	TC n=26	TGM n=18	P
Anticoagulantes orais	5 (21,7%)	0 (0%)	0,061
Antiarrítmicos	3 (13%)	1 (5,9%)	0,624
Betabloqueador	9 (39,1%)	10 (58,8%)	0,218
IECA	5 (21,7%)	1 (5,9%)	0,216
BRA	5 (21,7%)	9 (52,9%)	0,041
Bloqueador de canais de cálcio	3 (13%)	2 (11,8%)	1,000
Digital	0 (0%)	1 (5,9%)	0,425
Diuréticos	10 (43,5%)	11 (64,7%)	0,184
Estatina	10 (43,5%)	9 (52,9%)	0,554
Insulina	1 (4,3%)	3 (17,6%)	0,294
Hipoglicemiantes orais	10 (43,5%)	5 (29,4%)	0,364

IECA = inibidor da enzima conversora da angiotensina; BRA = bloqueador do receptor de angiotensina II.

As porcentagens foram calculadas com base nos dados disponíveis, podendo o denominador efetivo ser inferior ao n total do grupo. Dados expressos como n (%). d: Teste exato de Fisher.

Na Tabela 5, o tipo de suporte de oxigênio na admissão foi semelhante entre os grupos TC e TGM, sem diferença estatisticamente significativa ($P = 1,000$). A maioria dos pacientes encontrava-se em ar ambiente em ambos os grupos (80% no TC e 77,8% no TGM). O uso de cateter nasal de O_2 foi observado em 20% dos pacientes no grupo TC e em 22,2% no grupo TGM.

O maior valor de fração inspirada de oxigênio (FiO_2) também não diferiu de forma estatisticamente significativa entre os grupos. A mediana foi de 21% (IIQ: 21–21) no grupo TC e 21% (IIQ: 21–27) no grupo TGM ($P = 0,418$).

A necessidade de oxigenioterapia (definida como suporte com cateter ou máscara) ocorreu em 27,3% dos pacientes no grupo TC e 35,7% no grupo TGM, sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,716$).

Tabela 5 - Suporte ventilatório e oxigenoterapia segundo os grupos

Variável	TC n=26	TGM n=18	P
Suporte de Oxigênio			1,000 ^d
Ar ambiente	20 (80%)	14 (77,8%)	
Cateter nasal de O ₂	5 (20%)	4 (22,2%)	
Maior valor de fração inspirada de Oxigênio FiO ₂ (%)	21 (21 - 21)	21 (21 - 27)	0,418 ^c
Oxigenioterapia (suporte de oxigênio com cateter ou máscara)	6 (27,3%)	5 (35,7%)	0,716 ^d

O₂: oxigênio; FiO₂: fração inspirada de oxigênio.

As porcentagens foram calculadas com base nos dados disponíveis, podendo o denominador efetivo ser inferior ao n total do grupo. Dados expressos como mediana (IIQ) ou n (%). c: Razão de verossimilhança; d: Teste exato de Fisher.

Na Tabela 6, observa-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto ao uso de soro fisiológico 0,9% nos diferentes momentos avaliados (2 h, 6 h, 24 h, 48 h e 72 h). Em relação ao uso do Ringer lactato, observou-se diferença estatisticamente significativa apenas em 24 horas, com maior utilização no grupo TC (80%) em comparação ao grupo TGM (30,8%) (P = 0,009). Nos demais tempos analisados (2 h, 6 h, 48 h e 72 h), não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos.

Quanto ao soro glicosado 5%, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes em nenhum dos tempos avaliados (P > 0,05).

Na análise intragrupo ao longo do tempo, verificou-se diferença estatisticamente significativa entre 2 h e 6 h no grupo TGM (P = 0,034), enquanto no grupo TC observou-se tendência sem atingir significância (P = 0,055). As demais comparações temporais não apresentaram diferença estatisticamente significativa.

O balanço hídrico apresentou variação ao longo do tempo em ambos os grupos. Em 48 horas, os valores medianos foram de 200 mL (IIQ: -150 a 400) no grupo TC e 0 mL (IIQ: -25 a 349) no grupo TGM. Em 72 horas, o grupo TC apresentou mediana de 250 mL (IIQ: -100 a 510), enquanto o grupo TGM apresentou mediana negativa de -140 mL (IIQ: -840 a 449). Não foi apresentada comparação estatística formal entre os grupos para essa variável.

O débito urinário foi semelhante entre os grupos em 6 h, 24 h e 48 h, sem diferença estatisticamente significativa (P = 0,814; P = 0,150; P = 0,211, respectivamente). Em 72 horas, os valores mantiveram padrão semelhante, sem evidência de diferença estatisticamente significativa.

Na análise intragrupo ao longo do tempo, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes consistentes entre os períodos avaliados.

Tabela 6 - Terapia infusional e parâmetros de balanço hídrico segundo os grupos

Variável	TC n=26	TGM n=18	P
Soro Fisiológico 0,9%			
2 h	2 (20%)	2 (22,2%)	1,000 ^d
6 h	3 (23,1%)	4 (40%)	0,650 ^d
24 h	7 (46,7%)	7 (53,8%)	0,705 ^b
48 h	7 (50%)	3 (33,3%)	0,669 ^d
72 h	5 (55,6%)	3 (60%)	1,000 ^d
Ringer lactato			
2 h	4 (40%)	5 (55,6%)	0,656 ^d
6 h	8 (61,5%)	5 (50%)	0,685 ^d
24 h	12 (80%)	4 (30,8%)	0,009 ^b
48 h	7 (50%)	4 (44,4%)	1,000 ^d
72 h	2 (22,2%)	0 (0%)	0,505 ^d
Soro Glicosado 5%			
2 h	0 (0%)	1 (11,1%)	0,474 ^d
6 h	0 (0%)	2 (20%)	0,178 ^d
24 h	1 (6,7%)	3 (23,1%)	0,311 ^d
48 h	2 (14,3%)	1 (11,1%)	1,000 ^d
Balanço hídrico (mL)			
6 h	984 (842 - 1237)	*	
48 h	200 (-150 - 400)	0 (-25 - 349)	*
72 h	250 (-100 - 510)	-140 (-840 - 449)	*
P (6h x 48h)	*	*	
P (6h x 72h)	*	*	
Débito urinário (mL)			
6 h	300 (210 - 400)	350 (100 - 600)	0,814 ^a
24 h	900 (350 - 1450)	225 (25 - 850)	0,150 ^a
48 h	600 (475 - 900)	400 (201 - 600)	0,211 ^a
72 h	350 (100 - 650)	200 (100 - 800)	
P (6h x 24h)	0,285 ^e	0,655 ^e	
P (6h x 48h)	1,000 ^e	*	
P (6h x 72h)	1,000 ^e	0,655 ^e	

mL: mililitros.

As porcentagens foram calculadas com base nos dados disponíveis, podendo o denominador efetivo ser inferior ao n total do grupo. Dados expressos como mediana (IIQ) ou n (%). a: Teste Mann-Whitney; b: Teste qui-quadrado de Pearson; c: Razão de verossimilhança; d: Teste exato de Fisher. *amostra insuficiente.

Na Tabela 7, observa-se que a administração de sangue/hemoderivados/hemocomponentes foi baixa e semelhante entre os grupos ao longo das primeiras 72 horas de acompanhamento. Nas primeiras 6 horas, a transfusão ocorreu em 11,1% dos pacientes em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa (P = 1,000). Em 12 horas, a frequência foi de 7,7% no grupo TC e 20% no grupo TGM, também sem diferença estatisticamente significativa (P = 0,560).

Em 24 horas, não houve registro de transfusão em nenhum dos grupos. Em 48 horas, a administração ocorreu em 7,1% dos pacientes no grupo TC e em 11,1% no grupo TGM, novamente sem diferença estatisticamente significativa ($P = 1,000$). Em 72 horas, não houve administração de hemocomponentes em nenhum dos grupos.

Tabela 7 - Exposição a hemocomponentes segundo os grupos

Variável	TC n=26	TGM n=18	P
Sangue / Hemoderivados / Hemocomponentes			
6 h	1 (11,1%)	1 (11,1%)	1,000 ^d
12 h	1 (7,7%)	2 (20%)	0,560 ^d
24 h	0 (0%)	0 (0%)	-
48 h	1 (7,1%)	1 (11,1%)	1,000 ^d
72 h	0 (0%)	0 (0%)	-

As porcentagens foram calculadas com base nos dados disponíveis, podendo o denominador efetivo ser inferior ao n total do grupo. Dados expressos como n (%). d: Teste exato de Fisher.

Na Tabela 8 não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos TC e TGM quanto ao local de internação. A admissão em UTI ocorreu em 31,8% no grupo TC e 21,4% no grupo TGM ($P = 0,706$), enquanto a admissão em enfermaria foi semelhante entre os grupos (77,3% vs. 78,6%; $P = 1,000$).

Não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos TC e TGM quanto à necessidade de suporte ventilatório. A intubação orotraqueal ocorreu em 20,8% no grupo TC e 7,1% no grupo TGM ($P = 0,383$), enquanto ventilação não invasiva foi utilizada apenas no grupo TGM (14,3%), sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,129$).

O uso de oxigenoterapia foi comparável entre os grupos (29,2% vs. 35,7%; $P = 0,728$). Não houve utilização de ECMO em nenhum dos grupos.

A necessidade de diálise foi semelhante entre os grupos (12,5% vs. 7,1%; $P = 1,000$), assim como a realização de procedimentos cirúrgicos (12,5% vs. 0%; $P = 0,283$), sem diferença estatisticamente significativa.

Quanto a procedimentos cirúrgicos, 13,6% dos pacientes do grupo TC foram submetidos a cirurgias/procedimentos, enquanto nenhum caso ocorreu no grupo TGM ($P = 0,267$), sem diferença estatisticamente significativa.

Tabela 8 - Necessidade de suporte avançado durante a internação segundo os grupos

Variável	TC n=26	TGM n=18	P
Admissão em UTI	7 (31,8%)	3 (21,4%)	0,706 ^d
Admissão em Enfermaria	17 (77,3%)	11 (78,6%)	1,000 ^d
Necessidade de Intubação / Ventilação Mecânica Invasiva	5 (20,8%)	1 (7,1%)	0,383 ^d
Necessidade de Ventilação Mecânica Não Invasiva (VNI)	0 (0%)	2 (14,3%)	0,129 ^d
Oxigenoterapia	7 (29,2%)	5 (35,7%)	0,728 ^d
Necessidade de ECMO	0 (0%)	0 (0%)	-
Necessidade de Diálise (qualquer modalidade)	3 (12,5%)	1 (7,1%)	1,000 ^d
Uso ou incremento de drogas vasoativas	9 (37,5%)	9 (52,9%)	0,326 ^b
Cirurgias / Procedimentos cirúrgicos	3 (12,5%)	0 (0%)	0,283 ^d

UTI: unidade de terapia intensiva; VNI: ventilação não invasiva; ECMO: oxigenação por membrana extracorpórea.

As porcentagens foram calculadas com base nos dados disponíveis, podendo o denominador efetivo ser inferior ao n total do grupo. Dados expressos como n (%). b: Teste qui-quadrado de Pearson; d: Teste exato de Fisher.

Na Tabela 9, enquanto ao uso dos dispositivos invasivos, a passagem de cateter venoso central foi mais frequente no grupo TC (45,8% vs. 21,4%), porém sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,132$). Monitorização invasiva da pressão arterial (16,7% vs. 21,4%; $P = 1,000$), uso de cateter vesical de demora (58,3% vs. 50%; $P = 0,618$) e sonda enteral para dieta (20,8% vs. 7,1%; $P = 0,383$) foram semelhantes entre os grupos. As trocas de dispositivos foram raras e não diferiram de forma estatisticamente significativa.

A utilização de dispositivos de compressão de membros inferiores também não apresentou diferença estatisticamente significativa (16,7% vs. 7,1%; $P = 0,633$).

Em relação aos exames complementares, não houve diferenças estatisticamente significantes. Radiografia foi realizada em 58,3% no grupo TC e 46,7% no grupo TGM ($P = 0,477$). Tomografia computadorizada com contraste (66,7% vs. 53,3%; $P = 0,405$) e sem contraste (45,8% vs. 40%; $P = 0,721$) apresentaram distribuição semelhante. Ressonância magnética com contraste ocorreu apenas no grupo TC (12,5%), sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,271$). Ecocardiografia (29,2% vs. 20%; $P = 0,711$), ultrassonografia (29,2% vs. 6,7%; $P = 0,121$), eletrocardiografia (33,3% vs. 20%; $P = 0,477$) e outros exames (12,5% vs. 6,7%; $P = 1,000$) também não diferiram de forma estatisticamente significativa.

Endoscopia foi rara e semelhante entre os grupos, e não houve realização de Doppler transcraniano ou monitorização por BIS.

Em relação ao suporte multiprofissional, fisioterapia (72,7% vs. 57,1%; $P = 0,471$), fonoaudiologia (27,3% vs. 21,4%; $P = 1,000$) e psicologia (0% vs. 7,1%; $P = 0,389$) não apresentaram diferenças estatisticamente significantes.

Tabela 9 - Necessidade de procedimentos invasivos, dispositivos e exames complementares durante a internação segundo os grupos

Variável	TC n=26	TGM n=18	P
Passagem de Cateter Venoso Central (CVC)	11 (45,8%)	3 (21,4%)	0,132 ^b
Passagem de Cateter de Pressão Arterial Invasiva (PAI)	4 (16,7%)	3 (21,4%)	1,000 ^d
Passagem de Sonda Vesical de Demora (SVD)	14 (58,3%)	7 (50%)	0,618 ^b
Passagem de Sonda Enteral para Dieta (SNE)	5 (20,8%)	1 (7,1%)	0,383 ^d
Uso de dispositivos de compressão de membros inferiores (MMII)	4 (16,7%)	1 (7,1%)	0,633 ^d
Troca de CVC	0 (0%)	0 (0%)	-
Troca de PAI	0 (0%)	0 (0%)	-
Troca de SVD	2 (14,3%)	1 (14,3%)	1,000 ^d
Troca SNE	0 (0%)	0 (0%)	-
Raio X	14 (58,3%)	7 (46,7%)	0,477 ^b
Ressonância Nuclear Magnética com contraste	3 (12,5%)	0 (0%)	0,271 ^d
Tomografia Computadorizada com contraste	16 (66,7%)	8 (53,3%)	0,405 ^b
Ecocardiografia	7 (29,2%)	3 (20%)	0,711 ^d
Outras Ultrassonografias	7 (29,2%)	1 (6,7%)	0,121 ^d
Outros exames	3 (12,5%)	1 (6,7%)	1,000 ^d
BIS	0 (0%)	0 (0%)	-
Tomografia Computadorizada sem contraste	11 (45,8%)	6 (40%)	0,721 ^b
Endoscopia / Colonoscopia	1 (4,2%)	0 (0%)	1,000 ^d
Doppler Transcraniano	0 (0%)	0 (0%)	-
Eletrocardiografia	8 (33,3%)	3 (20%)	0,477 ^d
Fisioterapia	16 (72,7%)	8 (57,1%)	0,471 ^d
Fonoaudiologia	6 (27,3%)	3 (21,4%)	1,000 ^d
Psicologia	0 (0%)	1 (7,1%)	0,389 ^d

CVC: cateter venoso central; PAI: pressão arterial invasiva; SVD: sonda vesical de demora; SNE: sonda nasoenteral; MMII: membros inferiores; BIS: *bispectral index* (índice bispectral).

As porcentagens foram calculadas com base nos dados disponíveis, podendo o denominador efetivo ser inferior ao n total do grupo. Dados expressos como n (%). b: Teste qui-quadrado de Pearson; d: Teste exato de Fisher.

De modo geral, na Tabela 10, observa-se que a utilização de drogas vasoativas nas primeiras 2 e 6 horas foi baixa e semelhante entre os grupos, sem diferenças estatisticamente significantes. O uso de adrenalina e dobutamina ocorreu apenas no grupo TGM, porém sem diferença estatisticamente significativa em 2 h ($P = 0,415$) e 6 h ($P = 0,409$). A administração de vasopressina e análogos ocorreu apenas no grupo TC, também sem diferença estatisticamente significativa ($P = 1,000$).

Quanto às medicações para sedoanalgesia, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos. O uso de fentanil/remifentanil, midazolam, cetamina, haloperidol e propofol apresentou distribuição semelhante em 2 h e 6 h (todos $P > 0,05$). Dexmedetomidina, codeína, anti-inflamatórios não esteroidais, dipirona, paracetamol, antineoplásicos e terapia hormonal não foram utilizados nos períodos avaliados.

Observou-se diferença estatisticamente significativa apenas no uso de morfina em 6 horas, mais frequente no grupo TC (54,2%) em comparação ao grupo TGM (21,4%) ($P = 0,049$). Em 2 horas, houve tendência a maior uso no grupo TC (50% vs. 21,4%), porém sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,086$).

O uso de corticoides foi elevado e semelhante entre os grupos tanto em 2 h quanto em 6 h ($P = 0,908$ e $P = 0,744$, respectivamente). O bloqueador neuromuscular apresentou baixa frequência e não diferiu de forma estatisticamente significativa.

Em relação às medicações cardiovasculares e metabólicas, incluindo anticoagulantes orais e injetáveis, antiagregantes plaquetários, betabloqueadores, estatinas, IECA, antagonistas do receptor de angiotensina II, diuréticos, insulina e antidiabéticos orais, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos em 2 h ou 6 h (todos $P > 0,05$).

Tabela 10 - Uso ou incremento de drogas vasoativas, sedoanalgesia e medicações adjuvantes nas primeiras 6 horas segundo os grupos

Variável		TC n=26	TGM n=18	P
Adrenalina (Epinefrina)	2h	0 (0%)	1 (5,9%)	0,415 ^d
	6h	0 (0%)	1 (5,6%)	0,409 ^d
Dobutamina	2h	0 (0%)	1 (5,9%)	0,415 ^d
	6h	0 (0%)	1 (5,6%)	0,409 ^d
Vasopressina / Desmopressina / Terlipressina	2h	1 (4,2%)	0 (0%)	1,000 ^d
	6h	1 (3,8%)	0 (0%)	1,000 ^d
Fentanil / Remifentanil	2h	3 (13,6%)	1 (7,1%)	1,000 ^d
	6h	5 (20,8%)	1 (7,1%)	0,383 ^d
Dexmedetomidina (Precedex®)	2h	0 (0%)	0 (0%)	-
	6h	0 (0%)	0 (0%)	-
Propofol	2h	2 (9,1%)	0 (0%)	0,511 ^d
	6h	4 (16,7%)	0 (0%)	0,276 ^d
Midazolam (Dormonid®)	2h	3 (13,6%)	1 (7,1%)	1,000 ^d
	6h	4 (16,7%)	1 (7,1%)	0,633 ^d
Ketamina (Ketalar® / Cetamin)	2h	1 (4,5%)	0 (0%)	1,000 ^d
	6h	1 (4,2%)	0 (0%)	1,000 ^d
Haloperidol (Haldol)	2h	4 (18,2%)	1 (7,1%)	0,628 ^d
	6h	4 (16,7%)	1 (7,1%)	0,633 ^d
Tramadol / Tramal	2h	1 (4,5%)	0 (0%)	1,000 ^d
	6h	1 (4,2%)	0 (0%)	1,000 ^d
Codeína	2h	0 (0%)	0 (0%)	-
	6h	0 (0%)	0 (0%)	-
Morfina	2h	11 (50%)	3 (21,4%)	0,086 ^b
	6h	13 (54,2%)	3 (21,4%)	0,049 ^b

continua

conclusão

Variável	TC n=26	TGM n=18	P	
Corticoide (Dexametasona, Hidrocortisona, Prednisona, etc.)	2h	13 (59,1%)	8 (57,1%)	0,908 ^b
	6h	15 (62,5%)	8 (57,1%)	0,744 ^b
Bloqueador neuromuscular (Rocurônio, Cisatracúrio, etc.)	2h	2 (9,1%)	1 (7,1%)	1,000 ^d
	6h	3 (12,5%)	1 (7,1%)	1,000 ^d
Anti-inflamatório 0 Esteroidal	2h	0 (0%)	0 (0%)	-
	6h	0 (0%)	0 (0%)	-
Dipirona	2h	0 (0%)	0 (0%)	-
	6h	0 (0%)	0 (0%)	-
Paracetamol	2h	0 (0%)	0 (0%)	-
	6h	0 (0%)	0 (0%)	-
Anticoagulante Oral (Varfarina, Rivaroxabana, etc.)	2h	2 (9,1%)	0 (0%)	0,511 ^d
	6h	2 (8,3%)	0 (0%)	0,522 ^d
Anticoagulante INJETÁVEL (Heparina, Enoxaparina, etc.)	2h	15 (68,2%)	8 (57,1%)	0,501 ^b
	6h	15 (62,5%)	8 (57,1%)	0,744 ^b
Antiagregante Plaquetário (Clopidogrel, AAS, etc.)	2h	3 (13,6%)	3 (21,4%)	0,658 ^d
	6h	3 (12,5%)	3 (21,4%)	0,650 ^d
Beta-bloqueador (Atenolol, Carvedilol, etc.)	2h	5 (22,7%)	0 (0%)	0,134 ^d
	6h	5 (20,8%)	0 (0%)	0,137 ^d
Estatinas (Atorvastatina, Rosuvastatina, etc.)	2h	7 (31,8%)	5 (35,7%)	1,000 ^d
	6h	8 (33,3%)	5 (35,7%)	1,000 ^d
IECA (Enalapril, Captopril, etc.)	2h	1 (4,5%)	0 (0%)	1,000 ^d
	6h	1 (4,2%)	0 (0%)	1,000 ^d
Antagonista de Receptor de Angiotensina II (Losartana, Valsartana, etc.)	2h	1 (4,5%)	3 (21,4%)	0,277 ^d
	6h	1 (4,2%)	3 (21,4%)	0,132 ^d
Diuréticos	2h	5 (22,7%)	5 (35,7%)	0,462 ^d
	6h	5 (20,8%)	5 (35,7%)	0,449 ^d
Insulina (de qualquer tipo)	2h	15 (68,2%)	7 (50%)	0,275 ^b
	6h	16 (66,7%)	7 (50%)	0,311 ^b
Antidiabéticos Oraís (Metformina, Dapagliflozina, etc.)	2h	4 (18,2%)	1 (7,1%)	0,628 ^d
	6h	4 (16,7%)	1 (7,1%)	0,633 ^d
Antitumoral / Antineoplásico (quimioterápicos)	2h	0 (0%)	0 (0%)	-
	6h	0 (0%)	0 (0%)	-
Imunoterapia (anticorpos monoclonais)	2h	0 (0%)	1 (7,1%)	0,389 ^d
	6h	0 (0%)	1 (7,1%)	0,368 ^d
Terapia hormonal (de qualquer tipo)	2h	0 (0%)	0 (0%)	-
	6h	0 (0%)	0 (0%)	-

IECA: inibidores da enzima conversora da angiotensina; AAS: ácido acetilsalicílico.

As porcentagens foram calculadas com base nos dados disponíveis, podendo o denominador efetivo ser inferior ao n total do grupo. Dados expressos com n (%). b: Teste qui-quadrado de Pearson; d: Teste exato de Fisher. *amostra insuficiente.

O desfecho primário foi definido como sobrevida livre de disfunção orgânica em até 30 dias após a randomização, considerando como evento a ocorrência do primeiro dos seguintes desfechos: necessidade de ventilação mecânica invasiva, uso ou incremento de drogas vasoativas ou necessidade de terapia renal substitutiva. Pacientes que não apresentaram eventos até 30 dias foram censurados nesse momento.

O desfecho composto ocorreu em 16 pacientes (64,0%) do grupo TC e em 10 pacientes (66,7%) do grupo TGM. A mediana do tempo de sobrevivida livre de eventos foi de 4,1 dias (IC95% 1,6–6,6) no grupo TC e 3,3 dias (IC95% 0–8,8) no grupo TGM, sem diferença estatisticamente significativa entre os grupos (teste log-rank [Mantel–Cox], $p = 0,358$). Os desfechos foram descritos na Tabela 11.

Em relação aos desfechos secundários, não foram observadas diferenças estatisticamente significantes entre os grupos TC e TGM.

A ocorrência de lesão renal aguda em 72 horas foi numericamente maior no grupo TGM (33,3%) em comparação ao grupo TC (11,5%), porém sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,128$).

A incidência de injúria miocárdica em 30 dias foi semelhante entre os grupos (9,1% no grupo TC vs. 13,3% no grupo TGM; $P = 1,000$). Da mesma forma, o infarto agudo do miocárdio em 30 dias foi raro, ocorrendo apenas no grupo TC (4,5%), sem diferença estatisticamente significativa ($P = 1,000$).

Quanto à mortalidade em 30 dias, as taxas foram elevadas e comparáveis entre os grupos (45,8% no grupo TC vs. 53,3% no grupo TGM; $P = 0,648$), sem diferença estatisticamente significativa. A mortalidade em 180 dias também foi numericamente maior no grupo TGM (81,8% vs. 57,1%), contudo sem diferença estatisticamente significativa ($P = 0,248$).

O tempo de internação hospitalar foi semelhante entre os grupos TC e TGM. No grupo TC, a mediana foi de 6 dias (intervalo interquartil: 3–18), enquanto no grupo TGM também foi de 6 dias (intervalo interquartil: 2–15), não havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P = 0,446$).

Quanto aos custos hospitalares totais, não foram observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos ($P = 0,756$). O grupo TC apresentou mediana de 5.145 BRL (intervalo interquartil: 2.396–8.958), enquanto o grupo TGM apresentou mediana de 4.926 BRL (intervalo interquartil: 1.780–8.975).

No que se refere ao volume de fluidos administrados, não foram observadas diferenças estatisticamente significativas nas primeiras 6 horas ($p = 0,982$) e 24 horas ($p = 0,367$). Entretanto, em 48 horas, o grupo TGM recebeu menor volume de fluidos (400 mL, intervalo interquartil: 200–700) quando comparado ao grupo TC (750 mL, intervalo interquartil: 500–1000; $p = 0,004$). Após 72 horas, essa diferença não se manteve estatisticamente significativa ($p = 0,117$).

A qualidade de vida avaliada pelo escore EQ-5D-3L em 30 dias foi semelhante entre os grupos. O grupo TC apresentou mediana de 0,57 (intervalo interquartil: 0,44–0,70), enquanto o grupo TGM apresentou mediana de 0,68 (intervalo interquartil: 0,49–0,76), sem diferença estatisticamente significativa ($p = 0,642$). A análise do EQ-5D-3L em 180 dias foi limitada por amostra insuficiente, o que impossibilitou comparação adequada entre os grupos.

Tabela 11 - Desfechos segundo os grupos

Variável	TC n=26	TGM n=18	P
Desfecho primário			0,358 ^e
Eventos [#] em 30 dias	16 (64,0%)	10 (66,7%)	
Mediana do tempo de sobrevida livre de eventos [#] e IC95% (dias)	4,1 (1,6 – 6,6)	3,3 (0 – 8,8)	
Desfechos secundários			
Lesão Renal aguda em 72 horas	3 (11,5%)	6 (33,3%)	0,128 ^d
Injúria Miocárdica em 30 dias	2 (9,1%)	2 (13,3%)	1,000 ^d
Infarto Agudo do Miocárdio em 30 dias	1 (4,5%)	0 (0%)	1,000 ^d
Mortalidade em 30 dias	11 (45,8%)	8 (53,3%)	0,648 ^b
Mortalidade em 180 dias	12 (57,1%)	9 (81,8%)	0,248 ^d
Tempo de internação hospitalar (dias)	6 (3 - 18)	6 (2 - 15)	0,446 ^a
Custo (BRL) [†]	5145 (2396 - 8958)	4926 (1780 - 8975)	0,756 ^a
Fluidos			
6h	250 (242 - 520)	250 (250 - 500)	0,982 ^a
24h	500 (500 - 600)	500 (400 - 688)	0,367 ^a
48h	750 (500 - 1000)	400 (200 - 700)	0,004 ^a
72h	350 (0 - 570)	250 (0 - 500)	0,117 ^a
EscoreEQ5D3L – 30 dias	0,57 (0,44 - 0,7)	0,68 (0,49 - 0,76)	0,642 ^a
EscoreEQ5D3L – 180 dias	0,6 (0,54 - 0,74)	*	
P (30 x 180 dias)	0,686		

LRA: lesão renal aguda; IAM: infarto agudo do miocárdio; BRL: real brasileiro; EQ-5D-3L: EuroQol 5 Dimensions - 3 Levels.

[†]Custos estimados com base em dados administrativos do ICHC-FMUSP e na Tabela SUS (SIGTAP), competência 2025. Valores em reais (R\$).

[#]: Necessidade de Intubação / Ventilação Mecânica invasiva, uso ou incremento de droga vasoativa, diálise.

As porcentagens foram calculadas com base nos dados disponíveis, podendo o denominador efetivo ser inferior ao n total do grupo. Dados expressos como mediana (IIQ) ou n (%). IC95%: intervalo de confiança de 95%; a: Teste de Mann-Whitney; b: Teste qui-quadrado de Pearson; d: Teste exato de Fisher; e: teste *log-rank* (Mantel-Cox). *amostra insuficiente.

6 DISCUSSÃO

6.1 DESFECHO PRIMÁRIO

A presente subanálise do ensaio GENIUS avaliou o impacto da monitorização hemodinâmica não invasiva guiada por metas sobre a sobrevida livre de disfunção orgânica em até 30 dias em pacientes idosos com choque séptico. O desfecho primário foi definido como o tempo até a ocorrência do primeiro evento do desfecho composto — necessidade de ventilação mecânica invasiva, uso ou incremento de drogas vasoativas ou instituição de terapia renal substitutiva — com censura aos 30 dias na ausência desses eventos.

Não foi observada diferença estatisticamente significativa entre os grupos quanto à incidência do desfecho ou ao tempo até sua ocorrência. Aproximadamente dois terços dos pacientes evoluíram para o evento em ambos os grupos, e a sobrevida livre de disfunção orgânica foi semelhante ao longo do seguimento. Esses resultados indicam que, nesse contexto clínico específico, a monitorização hemodinâmica não invasiva guiada por metas não modificou a trajetória temporal de progressão para falência orgânica clinicamente relevante.

A escolha da sobrevida livre de disfunção orgânica como desfecho primário apresenta fundamentação metodológica sólida. Diferentemente de desfechos binários isolados, a análise de tempo até evento incorpora a dimensão temporal da deterioração fisiopatológica, permitindo avaliar não apenas se o paciente evolui para suporte orgânico avançado, mas também quando essa progressão ocorre. Em sepse e choque séptico, o tempo constitui variável crítica, pois a precocidade da intervenção influencia diretamente a magnitude do dano orgânico subsequente. A necessidade de ventilação mecânica invasiva, vasopressores ou terapia renal substitutiva representa marcador objetivo de falência de sistemas orgânicos centrais — pulmonar, cardiovascular e renal — estando consistentemente associada a pior prognóstico^{5,181}. Em idosos, esses eventos associam-se adicionalmente a maior risco de perda funcional persistente e institucionalização após alta hospitalar¹²⁰. Dessa forma, o desfecho escolhido captura tanto gravidade aguda quanto implicações prognósticas de médio prazo.

A elevada incidência do desfecho — cerca de 65% dos pacientes — reflete a gravidade intrínseca da população estudada. Tratou-se de indivíduos idosos com choque séptico estabelecido, condição reconhecidamente associada a alta taxa de progressão para suporte orgânico avançado, mesmo sob cuidado protocolizado. A

própria definição de choque séptico contempla a presença de anormalidades circulatórias e metabólicas associadas a maior risco de morte, de modo que a população analisada representa um fenótipo de elevada letalidade e maior suscetibilidade à disfunção orgânica⁵. Dados de Bruno et al.²¹⁶, a partir do banco eICU Collaborative Research Database, demonstraram que pacientes muito idosos (≥ 80 anos) apresentam mortalidade significativamente maior, inclusive no subgrupo com choque séptico, mesmo após ajuste para gravidade, sustentando que a idade avançada constitui determinante prognóstico independente. Portanto, os resultados do GENIUS ELDERLY devem ser interpretados considerando que a população estudada já apresentava risco basal elevado de deterioração orgânica, possivelmente reduzindo o espaço para benefício incremental decorrente exclusivamente da monitorização hemodinâmica.

O tempo até o diagnóstico foi curto e semelhante entre os grupos (0,3 vs. 0,4 h), sugerindo abordagem precoce em ambos, em consonância com as recomendações atuais de diretrizes internacionais para sepse e choque séptico^{137,144}. Embora a idade tenha sido semelhante entre os grupos, observaram-se diferenças basais potencialmente relevantes, com maior proporção de homens no grupo TC (61,5% vs. 27,8%) e maior prevalência de doença neurológica nesse grupo (25% vs. 0%). Em amostras de pequeno tamanho, desbalanceamentos dessa natureza podem influenciar o prognóstico e a recuperação funcional, particularmente em populações idosas e clinicamente heterogêneas. Dessa forma, a interpretação dos desfechos deve considerar não apenas a significância estatística, mas também a magnitude das diferenças observadas, a coerência clínica e a plausibilidade fisiopatológica. A ausência de diferenças estatisticamente significantes na maioria dos desfechos não caracteriza equivalência entre as estratégias avaliadas, tampouco permite inferir superioridade ou inferioridade clínica da intervenção monitorizada, devendo os resultados ser interpretados à luz das limitações inerentes ao tamanho amostral.

A literatura demonstra que o impacto da ressuscitação hemodinâmica depende fortemente do momento em que é implementada. Rivers et al.¹⁴³ observaram redução significativa da mortalidade hospitalar com terapia precoce guiada por metas em pacientes com sepse grave ou choque séptico, embora esse estudo tenha sido conduzido em contexto histórico no qual o cuidado usual era menos padronizado. Estudos subsequentes, como o de Gattinoni et al.²¹⁷, não demonstraram benefício da otimização hemodinâmica agressiva quando aplicada em populações heterogêneas

de pacientes críticos. A revisão sistemática chinesa²¹⁸ reforça a relevância do timing, evidenciando o benefício da ressuscitação otimizada apenas quando iniciada precocemente (6–24 horas), sem efeito significativo quando realizada tardiamente. Assim, é plausível que, no GENIUS ELDERLY, parte dos pacientes já se encontrasse, no momento da randomização, em estágio fisiopatológico avançado do choque séptico, no qual mecanismos inflamatórios e microcirculatórios desempenham papel relevante e intervenções hemodinâmicas adicionais podem ter capacidade limitada de modificar a progressão para disfunção orgânica — interpretação consistente com evidências que demonstram maior impacto da ressuscitação nas fases mais precoces da sepse^{217,218}.

Outro elemento central para a interpretação dos resultados é o elevado padrão de cuidado instituído em ambos os grupos. Os pacientes receberam ressuscitação volêmica adequada, antibioticoterapia precoce, controle de foco infeccioso e suporte orgânico conforme necessidade, em alinhamento com diretrizes contemporâneas. Permpikul et al.²¹⁹ demonstraram que a implementação estruturada de diretrizes clínicas, com ressuscitação volêmica precoce e atingimento rápido de metas terapêuticas, foi associada a redução significativa da mortalidade hospitalar, sugerindo que a adesão protocolizada pode exercer impacto maior do que a sofisticação tecnológica isolada da monitorização. Quando o cuidado padrão já é estruturado e baseado em evidências, o benefício incremental de ferramentas adicionais tende a ser reduzido — fenômeno que pode explicar, ao menos parcialmente, a ausência de diferença observada no GENIUS ELDERLY. O estudo de Ma et al.²²⁰, conduzido em idosos com choque séptico, corrobora essa perspectiva ao demonstrar que monitorização avançada baseada no índice de volume diastólico final global (GEDVI) reduziu o balanço hídrico positivo, o tempo de ventilação mecânica e a permanência em UTI, mas não impactou na mortalidade em 28 dias — sugerindo que ajustes hemodinâmicos refinados podem melhorar eficiência do manejo sem necessariamente alterar mecanismos fisiopatológicos subjacentes à falência orgânica em idosos.

O envelhecimento cardiovascular é caracterizado por redução da complacência arterial, aumento da rigidez vascular, hipertrofia ventricular esquerda, disfunção diastólica e redução da responsividade β -adrenérgica^{9,60}, alterações que reduzem a reserva cardiovascular e limitam a capacidade adaptativa frente ao estresse séptico. A fragilidade constitui determinante prognóstico relevante na população idosa crítica,

caracterizando-se por redução da reserva fisiológica multissistêmica e maior vulnerabilidade a estressores agudos²¹⁶. Em pacientes com choque séptico, esse estado pode limitar a capacidade adaptativa frente à hipotensão, à inflamação sistêmica e às intervenções terapêuticas instituídas, de modo que a progressão para necessidade de suporte vasopressor, ventilação mecânica invasiva ou terapia renal substitutiva pode refletir incapacidade biológica de compensação, e não necessariamente insuficiência na detecção ou correção de alterações macro-hemodinâmicas. Adicionalmente, a imunossenescência contribui para resposta inflamatória desregulada e maior risco de disfunção orgânica independente de alterações macro-hemodinâmicas²²¹, de modo que a progressão para falência orgânica em idosos pode refletir mecanismos predominantemente inflamatórios, microcirculatórios e metabólicos, menos responsivos a ajustes de débito cardíaco ou volume intravascular.

Cronhjort et al.²²², em revisão sistemática e meta-análise, identificaram heterogeneidade substancial entre estudos de ressuscitação guiada por metas, incluindo diferenças na população, tipo de monitorização e protocolos terapêuticos, o que limita conclusões universais e reforça que o benefício pode depender de contexto clínico específico. Yang, Wang e Guan²²³ não observaram diferença prognóstica entre bundles simplificados e bundles baseados em monitorização invasiva em idosos com choque séptico, reforçando que maior complexidade tecnológica não garante melhor desfecho nessa população. Por outro lado, Kozlov, Ovezov e Rautbart²²⁴ demonstraram benefício da monitorização invasiva precoce em pacientes com sepse abdominal e maior gravidade, sugerindo que determinados subgrupos podem se beneficiar. O estudo 65 RCT, conduzido por Mouncey et al.¹⁴⁶, demonstrou que a hipotensão permissiva (PAM 60–65 mmHg) foi segura em pacientes ≥ 65 anos, sem aumento de mortalidade em 90 dias, questionando a necessidade de monitorização sofisticada para atingimento de metas rigorosas e reforçando que a fisiologia do envelhecimento pode demandar abordagem individualizada, distinta da replicação de metas estabelecidas para populações mais jovens. Tomados em conjunto, esses dados indicam que a eficácia da monitorização depende de fenótipo clínico, gravidade, momento de intervenção e contexto assistencial.

Entre os desfechos secundários, a lesão renal aguda (LRA) nas primeiras 72 horas apresentou potencial relevância clínica. A frequência foi numericamente superior no grupo TGM (33,3%) em comparação ao grupo TC (11,5%), embora sem

diferença estatisticamente significativa ($p = 0,128$). Em pacientes idosos, a LRA associa-se a maior necessidade de terapia renal substitutiva, aumento da mortalidade hospitalar e menor probabilidade de retorno ao domicílio após a alta^{122,188}, desfechos de particular importância em indivíduos com múltiplas comorbidades cardiovasculares e metabólicas, perfil predominante nesta coorte. No contexto da sepse, a disfunção renal decorre da interação entre alterações hemodinâmicas sistêmicas, heterogeneidade microcirculatória, disfunção endotelial e resposta inflamatória exacerbada, não sendo explicada exclusivamente por redução global do fluxo sanguíneo renal^{5,144}; mesmo na presença de níveis pressóricos aparentemente adequados, podem ocorrer hipóxia regional, desacoplamento entre oferta e consumo de oxigênio e disfunção metabólica tubular.

Identificaram-se diferenças basais potencialmente relevantes nesse contexto. O uso prévio de bloqueadores do receptor de angiotensina (BRA) foi mais frequente no grupo TGM (52,9% vs. 21,7%; $p = 0,041$), com tendência a maior uso de diuréticos (64,7% vs. 43,5%; $p = 0,184$). Em coortes com LRA de perfil predominantemente hemodinâmico, a exposição prévia a inibidores do sistema renina-angiotensina e a diuréticos associa-se a menor capacidade de autorregulação glomerular diante de estados de hipoperfusão^{122,186}, indicando maior vulnerabilidade renal basal no grupo TGM. A análise da fluidoterapia acrescenta elementos adicionais: o Ringer lactato foi utilizado com maior frequência nas primeiras 24 horas no grupo TC (80% vs. 30,8%; $p = 0,009$) e o volume total administrado em 48 horas foi maior nesse grupo (750 mL vs. 400 mL; $p = 0,004$). Apesar dessa diferença quantitativa, a maior incidência numérica de LRA ocorreu no grupo TGM. As diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* recomendam cristaloides como fluido inicial na ressuscitação do choque séptico e sugerem preferência por soluções balanceadas^{144,203}, com o objetivo fisiológico de restaurar perfusão sistêmica adequada, evitando tanto hipoperfusão prolongada quanto sobrecarga volêmica — sendo que a administração excessiva pode contribuir para congestão venosa renal, enquanto ressuscitação insuficiente pode perpetuar hipoperfusão e lesão tubular^{5,144}. O volume total administrado isoladamente, portanto, não captura a complexa interação entre pressão arterial efetiva, retorno venoso, débito cardíaco e microcirculação renal. No presente estudo, a ocorrência de LRA não demonstrou associação direta com maior volume acumulado em 48 horas, reforçando o caráter multifatorial da disfunção renal na sepse em idosos⁵. A mediana do débito urinário em 24 horas foi numericamente inferior no grupo TGM (225 mL vs. 900 mL),

mantendo coerência fisiopatológica com a maior frequência de LRA observada, ainda que sem significância estatística. A LRA observada parece, portanto, refletir a interação entre vulnerabilidade basal, complexidade fisiopatológica do choque séptico e trajetória clínica individual, não sendo possível atribuí-la a um único componente terapêutico ou à estratégia de monitorização empregada.

Os desfechos cardiovasculares em 30 dias foram raros e semelhantes entre os grupos, com injúria miocárdica em 9,1% vs. 13,3% ($p = 1,000$) e IAM em apenas um caso no grupo controle (4,5% vs. 0%; $p = 1,000$). A definição utilizada, alinhada à 4ª Definição Universal de Infarto, é adequada para distinguir injúria miocárdica — frequente na sepse por mecanismos não isquêmicos — de IAM por isquemia²¹¹. A baixa frequência de eventos limita fortemente conclusões; em sepse, a elevação de troponina pode refletir inflamação sistêmica, disfunção microvascular e desequilíbrio oferta–demanda, aspectos nem sempre modificáveis por ajustes macrocirculatórios precoces, especialmente em idosos com múltiplas comorbidades. Esses achados devem ser interpretados como ausência de evidência de benefício detectável nesta amostra, e não como comprovação de equivalência entre as intervenções.

A mortalidade em 30 dias foi elevada e semelhante entre os grupos (45,8% no TC vs. 53,3% no TGM; $p = 0,648$), refletindo a gravidade do choque séptico nessa faixa etária e o conceito de que esse representa um subconjunto de sepse com risco de morte marcadamente elevado^{213,214}. Já a mortalidade em 180 dias foi numericamente maior no TGM (81,8% vs. 57,1%; $p = 0,248$) e, apesar de não atingir significância estatística, a diferença absoluta é expressiva e merece discussão como sinal exploratório, especialmente porque desfechos tardios em sepse são influenciados por síndrome pós-sepse, declínio funcional, reinternações e progressão de fragilidade. Revisões recentes descrevem que sobreviventes de sepse frequentemente apresentam consequências físicas, cognitivas e psicológicas persistentes, com impacto na qualidade de vida e na longevidade, fenômeno particularmente intenso em idosos^{225,226}. A associação plausível entre maior LRA precoce no TGM e pior mortalidade tardia é clinicamente coerente, ainda que o presente estudo não permita inferência causal; a necessidade de diálise durante a internação foi semelhante entre os grupos (12,5% vs. 7,1%), indicando que a LRA pode ter ocorrido em estágios não dialíticos, os quais ainda assim carregam impacto prognóstico relevante em idosos.

O tempo de internação hospitalar foi semelhante (mediana de 6 dias em ambos; $p = 0,446$) e o custo total também não diferiu ($p = 0,756$), resultados coerentes com a ausência de diferenças significativas no suporte avançado durante a internação. É relevante, contudo, lembrar que o tempo de internação em sepse pode ser influenciado por óbito precoce — reduzindo artificialmente a permanência — e por alta variabilidade individual, o que dificulta detectar diferenças em amostras pequenas. Por fim, a qualidade de vida avaliada pelo EQ-5D-3L em 30 dias foi semelhante entre os grupos (0,57 vs. 0,68; $p = 0,642$), achado que deve ser interpretado com cautela diante do possível viés de sobrevivência: a elevada mortalidade reduz o número de respondentes e tende a selecionar sobreviventes com maior reserva funcional. A utilização do EQ-5D-3L com valores de utilidade específicos da população brasileira é metodologicamente adequada para análise econômica e avaliação centrada no paciente; contudo, a amostra insuficiente no grupo TGM aos 180 dias limitou comparações formais e impediu conclusões sobre recuperação funcional tardia — aspecto particularmente relevante na população idosa, na qual parcela substancial dos sobreviventes de sepse não recupera a qualidade de vida basal em horizontes prolongados de seguimento^{207,208}.

De maneira global, os resultados do GENIUS ELDERLY sugerem que a monitorização hemodinâmica não invasiva avançada, isoladamente, pode não ser suficiente para modificar desfechos robustos em idosos com choque séptico, sem que isso invalide seu uso. Os achados devem ser interpretados como sinais exploratórios e hipóteses geradoras para investigação futura em amostras maiores, com maior poder estatístico e melhor capacidade de ajuste para diferenças basais e trajetória terapêutica ao longo da internação^{44,210,211}. A incorporação da monitorização deve considerar custo-benefício, contexto institucional e integração com abordagem clínica abrangente. A avaliação geriátrica ampliada — incluindo fragilidade, funcionalidade basal e preferências do paciente — pode ser tão ou mais relevante que a sofisticação tecnológica isolada. Pesquisas futuras devem explorar abordagens personalizadas, integrando dados clínicos, hemodinâmicos e biomarcadores, com potencial uso de inteligência artificial e modelos preditivos para identificação de subgrupos responsivos. Desfechos centrados no paciente — como preservação funcional e qualidade de vida — devem ser priorizados em estudos envolvendo a população idosa.

6.2 LIMITAÇÕES DO ESTUDO

O presente estudo possui limitações que devem ser consideradas na interpretação dos resultados.

Em primeiro lugar, trata-se de subanálise do ensaio clínico GENIUS, sem cálculo amostral específico para a população idosa. O tamanho amostral reduzido (n=44) limita o poder estatístico para detectar diferenças clinicamente relevantes entre os grupos, especialmente diante da elevada variabilidade observada no desfecho primário. Dessa forma, os resultados devem ser interpretados como exploratórios e geradores de hipóteses, não sendo possível excluir benefício ou dano clinicamente significativo da intervenção avaliada.

Em segundo lugar, o desenho aberto do estudo, embora justificável pela natureza da intervenção de monitorização, introduz risco potencial de viés de cointervenção, uma vez que a equipe assistente tinha conhecimento da alocação e dos parâmetros hemodinâmicos no grupo TGM, o que pode ter influenciado decisões terapêuticas não protocolizadas. A ausência de adjudicação cega dos desfechos secundários, como lesão renal aguda, injúria miocárdica e infarto agudo do miocárdio, constitui limitação adicional.

Em terceiro lugar, observaram-se desbalanços basais entre os grupos, incluindo maior proporção de sexo masculino e maior prevalência de doença neurológica no grupo TC, bem como maior uso prévio de bloqueadores dos receptores de angiotensina no grupo TGM. Embora esses desbalanços sejam esperados em amostras pequenas, a ausência de análise multivariada ajustada para essas variáveis limita a capacidade de isolar o efeito da intervenção sobre os desfechos observados.

Em quarto lugar, houve dados faltantes em variáveis demográficas e clínicas basais, com denominadores variáveis entre as tabelas, o que pode introduzir viés de informação e compromete a completude dos dados reportados.

Em quinto lugar, a perda de seguimento em 180 dias foi substancial, particularmente no grupo TGM, onde a amostra foi insuficiente para análise do EQ-5D-3L nesse período. Essa perda limita a avaliação de desfechos tardios, incluindo mortalidade e qualidade de vida em longo prazo, aspectos particularmente relevantes na população geriátrica.

Adicionalmente, a ausência de avaliação sistemática de fragilidade constitui limitação importante, considerando que a fragilidade é preditor independente de desfechos adversos em pacientes idosos críticos e pode ter modulado a resposta à intervenção hemodinâmica. Da mesma forma, o estudo não incorporou avaliação formal da microcirculação, de modo que a relação entre parâmetros macrocirculatórios monitorados pelo sistema ClearSight™ e perfusão tecidual efetiva não pôde ser estabelecida.

Por fim, embora o estudo tenha sido descrito como multicêntrico, o recrutamento foi predominantemente unicêntrico, com concentração expressiva de pacientes em um único centro. Essa característica restringe a diversidade de perfis clínicos, práticas assistenciais e contextos institucionais representados na amostra, o que limita a generalização dos resultados para outros cenários. Adicionalmente, a ausência de análise estratificada por centro e a não descrição do número de pacientes incluídos em cada instituição impedem a avaliação de possíveis efeitos de cluster institucional sobre os desfechos observados.

Essas limitações reforçam a necessidade de ensaios clínicos com maior poder estatístico, delineamento multicêntrico robusto, estratificação por fragilidade e avaliação integrada de perfusão macro e microcirculatória para definir o papel da monitorização hemodinâmica não invasiva guiada por metas na população idosa com choque séptico.

7 CONCLUSÃO

No presente subanálise do ensaio clínico GENIUS, que avaliou a monitorização hemodinâmica não invasiva guiada por metas em pacientes idosos com choque séptico, foram observados os seguintes achados:

- Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida livre de evento em até 30 dias entre os grupos.
- A mediana do tempo de sobrevida livre de evento foi semelhante entre o grupo TC e o grupo TGM, sem diferença significativa na análise pelo teste log-rank (Mantel–Cox).
- A incidência do desfecho composto (necessidade de ventilação mecânica invasiva, início ou incremento de droga vasoativa ou terapia renal substitutiva) foi comparável entre as estratégias terapêuticas.
- A incidência de lesão renal aguda nas primeiras 72 horas foi numericamente maior no grupo TGM, sem atingir significância estatística, porém com relevância clínica potencial diante do perfil de vulnerabilidade renal basal identificado nesse grupo.
- A ocorrência de injúria miocárdica e infarto agudo do miocárdio em 30 dias foi baixa e semelhante entre os grupos.
- A mortalidade em 30 dias e em 180 dias foi elevada em ambos os grupos, sem diferença estatisticamente significativa, embora a diferença absoluta na mortalidade em 180 dias mereça atenção como sinal exploratório.
- O volume administrado de fluidos, o balanço hídrico, o débito urinário e a necessidade de suporte orgânico foram semelhantes entre as estratégias terapêuticas, embora tenha sido observada redução do volume de fluidos em 48 horas no grupo TGM, sem repercussão nos desfechos clínicos.
- O tempo total de internação hospitalar e os custos hospitalares totais não diferiram entre os grupos.
- A utilização da monitorização hemodinâmica não invasiva mostrou-se operacionalmente viável no cenário estudado.

Embora a monitorização hemodinâmica não invasiva guiada por metas não tenha demonstrado benefício significativo sobre o cuidado convencional nos desfechos clínicos avaliados nesta subanálise de pacientes idosos com choque séptico, os achados reforçam a viabilidade operacional da estratégia e sustentam a necessidade de ensaios clínicos com maior poder estatístico, estratificação por fragilidade e avaliação integrada da perfusão macro e microcirculatória, a fim de determinar se subgrupos específicos dessa população podem se beneficiar de uma abordagem terapêutica mais individualizada.

REFERÊNCIAS*

* De acordo com Estilo Vancouver.

1. World Health Organization (WHO). Sepsis [Internet]. 2024 [citado em 2026 fev 25]. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/sepsis>
2. Rudd KE, Johnson SC, Agesa KM, Shackelford KA, Tsoi D, Kievlan DR, et al. Global, regional, and national sepsis incidence and mortality, 1990–2017: analysis for the Global Burden of Disease Study. *Lancet*. 2020 Jan 18;395(10219):200–11.
3. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017 Nov 1;17(11):1180–9.
4. Machado FR, Cavalcanti AB, Braga MA, Tallo FS, Bossa A, Souza JL, et al. Sepsis in Brazilian emergency departments: a prospective multicenter observational study. *Intern Emerg Med*. 2023 Mar 1;18(2):409–21.
5. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA*. 2016 Feb 23;315(8):801–10.
6. Ginde AA, Moss M, Shapiro NI, Schwartz RS. Impact of older age and nursing home residence on clinical outcomes of US emergency department visits for severe sepsis. *J Crit Care*. 2013 Oct;28(5):606–11.
7. Franceschi C, Garagnani P, Parini P, Giuliani C, Santoro A. Inflammaging: a new immune-metabolic viewpoint for age-related diseases. *Nat Rev Endocrinol*. 2018 Oct;14(10):576–90.
8. Fulop T, Larbi A, Pawelec G, Khalil A, Cohen AA, Hirokawa K, et al. Immunology of Aging: the Birth of Inflammaging. *Clin Rev Allergy Immunol*. 2023 Apr;64(2):109–22.
9. Lakatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: Major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part I: Aging arteries: A “set up” for vascular disease. *Circulation*. 2003 Jan 7;107(1):139–46.
10. Singam NS V., Fine C, Fleg JL. Cardiac changes associated with vascular aging. *Clin Cardiol*. 2020 Feb;43(2):92–8.
11. Ferrari AU, Radaelli A, Centola M. Physiology of Aging Invited Review: Aging and the cardiovascular system. *J Appl Physiol*. 2003;95:2591–7.
12. Sharma G, Goodwin J. Effect of aging on respiratory system physiology and immunology. *Clin Interv Aging*. 2006 Aug;1(3):253–60.
13. Janssens JP, Pache JC, Nicod LP. Physiological changes in respiratory function associated with ageing. *Eur Respir J*. 1999 Jan;13(1):197–205.
14. Cyr AR, Huckaby L V., Shiva SS, Zuckerbraun BS. Nitric Oxide and Endothelial Dysfunction. *Crit Care Clin*. 2020 Apr;36(2):307–21.

15. Saugel B, Hoppe P, Nicklas JY, Kouz K, Körner A, Hempel JC, et al. Continuous noninvasive pulse wave analysis using finger cuff technologies for arterial blood pressure and cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine: a systematic review and meta-analysis. *Br J Anaesth*. 2020 Jul;125(1):25–37.
16. Miranda M, Balarini M, Caixeta D, Eliete Bouskela X. Microcirculatory dysfunction in sepsis: pathophysiology, clinical monitoring, and potential therapies. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2016;311:24–35.
17. Yehya N, Harhay MO, Curley MAQ, Schoenfeld DA, Reeder RW. Reappraisal of ventilator-free days in critical care research. *Am J Respir Crit Care Med*. 2019 Oct 1;200(7):828–36.
18. Taran S, Coiffard B, Huszti E, Li Q, Chu L, Thomas C, et al. Association of Days Alive and at Home at Day 90 after Intensive Care Unit Admission with Long-term Survival and Functional Status among Mechanically Ventilated Patients. *JAMA Netw Open*. 2023 Mar 16;6(3):E233265.
19. Russell JA, Lee T, Singer J, De Backer D, Annane D. Days alive and free as an alternative to a mortality outcome in pivotal vasopressor and septic shock trials. *J Crit Care*. 2018 Oct 1;47:333–7.
20. Penáz J. Criteria for set point estimation in the volume clamp method of blood pressure measurement. *Physiol Res*. 1992;41(1):5–10.
21. Truijen J, Van Lieshout JJ, Wesselink WA, Westerhof BE. Noninvasive continuous hemodynamic monitoring. *J Clin Monit Comput*. 2012 Aug;26(4):267–78.
22. Wang Y, Huang W, Han J, Tian Y, Wang C, Li L. A comparison of ClearSight noninvasive cardiac output and pulmonary artery bolus thermodilution cardiac output in cardiac surgery patients. *Perioper Med (Lond)*. 2022 Jun 9;11(1):24.
23. Frassanito L, Giuri PP, Vassalli F, Piersanti A, Longo A, Zanfini BA, et al. Hypotension Prediction Index with non-invasive continuous arterial pressure waveforms (ClearSight): clinical performance in Gynaecologic Oncologic Surgery. *J Clin Monit Comput*. 2022 Oct 1;36(5):1325–32.
24. Runge J, Graw J, Grundmann CD, Komaneck T, Wischermann JM, Frey UH. Hypotension Prediction Index and Incidence of Perioperative Hypotension: A Single-Center Propensity-Score-Matched Analysis. *J Clin Med*. 2023 Sep 1;12(17).
25. Reinhart K, Daniels R, Kisson N, Machado FR, Schachter RD, Finfer S. Recognizing Sepsis as a Global Health Priority — A WHO Resolution. *N Engl J Med*. 2017 Aug 3;377(5):414–7.
26. Prescott HC, Angus DC. Enhancing recovery from sepsis: A review. *JAMA*. 2018 Jan 2;319(1):62–75.

27. Mayr FB, Talisa VB, Balakumar V, Chang CCH, Fine M, Yende S. Proportion and cost of unplanned 30-day readmissions after sepsis compared with other medical conditions. *JAMA*. 2017 Feb 7;317(5):530–1.
28. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013 Oct 31;369(18):1726–34.
29. Turgman O, Schinkel M, Wiersinga WJ. Host Response Biomarkers for Sepsis in the Emergency Room. *Crit Care*. 2023 Mar 21;27(1):97.
30. de Souza DC, Gonçalves Martin J, Soares Lanzotti V, de Oliveira CF, Tonial C, de Carvalho WB, et al. The epidemiology of sepsis in paediatric intensive care units in Brazil (the Sepsis PREvalence Assessment Database in Pediatric population, SPREAD PED): an observational study. *Lancet Child Adolesc Health*. 2021 Dec 1;5(12):873–81.
31. Almeida NRC, Pontes GF, Jacob FL, Deprá JVS, Porto JPP, Lima FR, Albuquerque MRTC. Analysis of trends in sepsis mortality in Brazil and by regions from 2010 to 2019. *Rev Saude Publica*. 2022 Apr 22;56:25.
32. World Health Organization. WHO [Internet]. 2025 [citado em 2026 fev 24]. Ageing and health. Disponível em: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/ageing-and-health>
33. Nations United. World Population Ageing 2023: Challenges and opportunities of population ageing in the least developed countries [Internet]. 2023 [citado em 2026 fev 24]. Report. Disponível em: https://www.un.org/development/desa/pd/sites/www.un.org.development.desa.pd/files/undesapd_2024_wpa2023-report.pdf
34. Wardi G, Tainter CR, Ramnath VR, Brennan JJ, Tolia V, Castillo EM, et al. Age-related incidence and outcomes of sepsis in California, 2008–2015. *J Crit Care*. 2021 Apr 1;62:212–7.
35. Boonmee P, Ruangsomboon O, Limsuwat C, Chakorn T. Predictors of Mortality in Elderly and Very Elderly Emergency Patients with Sepsis: A Retrospective Study. *West J Emerg Med*. 2020 Oct 6;21(6):210–8.
36. Pangrazzi L, Weinberger B. T cells, aging and senescence. *Exp Gerontol*. 2020 Jun;134:110887.
37. Aiello A, Farzaneh F, Candore G, Caruso C, Davinelli S, Gambino CM, et al. Immunosenescence and its hallmarks: How to oppose aging strategically? A review of potential options for therapeutic intervention. *Front Immunol*. 2019 Sep 25;10:2247.
38. Rowe TA, McKoy JM. Sepsis in Older Adults. *Infect Dis Clin North Am*. 2017 Dec;31(4):731–42.
39. Rodgers JL, Jones J, Bolleddu SI, Vanthenapalli S, Rodgers LE, Shah K, et al. Cardiovascular Risks Associated with Gender and Aging. *J Cardiovasc Dev Dis*. 2019 Apr 27;6(2):19.

40. James K, Jamil Y, Kumar M, Kwak MJ, Nanna MG, Qazi S, et al. Frailty and Cardiovascular Health. *J Am Heart Assoc.* 2024 Aug 6;13(15):e031736.
41. Ijaz N, Buta B, Xue QL, Mohess DT, Bushan A, Tran H, et al. Interventions for Frailty Among Older Adults With Cardiovascular Disease: JACC State-of-the-Art Review. *J Am Coll Cardiol.* 2022 Feb 8;79(5):482–503.
42. Hennessy D, Juzwishin K, Yergens D, Noseworthy T, Doig C. Outcomes of Elderly Survivors of Intensive Care: A Review of the Literature. *Chest.* 2005;127(5):1764–74.
43. World Health Organization. Global report on the epidemiology and burden of sepsis: current evidence, identifying gaps and future directions [Internet]. World Health Organization; 2020 [citado em 2026 fev 24]. 55 p. Disponível em: <https://iris.who.int/server/api/core/bitstreams/d4ce3613-bf94-4205-85c8-14f3fc0609db/content>.
44. Cecconi M, Evans L, Levy M, Rhodes A. Sepsis and septic shock. *Lancet.* 2018 Jul 7;392(10141):75–87.
45. Nikolich-Žugich J. The twilight of immunity: Emerging concepts in aging of the immune system review-article. *Nat Immunol.* 2018 Jan 1;19(1):10–9.
46. Fülöp T, Larbi A, Pawelec G. Human T cell aging and the impact of persistent viral infections. *Front Immunol.* 2013 Sep 13;4:271.
47. Frasca D, Blomberg BB. Aging induces B cell defects and decreased antibody responses to influenza infection and vaccination. *Immun Ageing.* 2020 Nov 19;17(1):37.
48. Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013 Aug 29;369(9):840–51.
49. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. van der Poll T, Shankar-Hari M, Wiersinga WJ. The immunology of sepsis. *Immunity.* 2021 Nov 9;54(11):2450–64.
50. Ramoni D, Tirandi A, Montecucco F, Liberale L. Sepsis in elderly patients: the role of neutrophils in pathophysiology and therapy. *Intern Emerg Med.* 2024 Jun;19(4):901–17.
51. Sun H, Hong Q, Li C, Zhu S, Yu Y, Zhang H, et al. Immunosenescence in Sepsis: Molecular Mechanisms and Potential Therapeutic Targets. *Aging Dis.* 2025 Mar 11;17(2):780–811.
52. Alhamyani AH, Alamri MS, Aljuaid NW, Aloubthani AH, Alzahrani S, Alghamdi AA, et al. Sepsis in Aging Populations: A Review of Risk Factors, Diagnosis, and Management. *Cureus.* 2024 Dec 2;16(12):e74973.
53. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: From cellular dysfunctions to immunotherapy. *Nat Rev Immunol.* 2013 Dec;13(12):862–74.

54. Hotchkiss RS, Moldawer LL. Parallels between cancer and infectious disease. *N Engl J Med*. 2014 Jul 24;371(4):380–3.
55. Delano MJ, Ward PA. The immune system's role in sepsis progression, resolution, and long-term outcome. *Immunol Rev*. 2016 Nov;274(1):330–53.
56. Ferrucci L, Fabbri E. Inflammageing: chronic inflammation in ageing, cardiovascular disease, and frailty. *Nat Rev Cardiol*. 2018 Sep;15(9):505–22.
57. Tanaka T, Narazaki M, Kishimoto T. Il-6 in inflammation, Immunity, And disease. *Cold Spring Harb Perspect Biol*. 2014 Oct 1;6(10):a016295.
58. Donato AJ, Machin DR, Lesniewski LA. Mechanisms of dysfunction in the aging vasculature and role in age-related disease. *Circ Res*. 2018;123(7):825–48.
59. Uchimido R, Schmidt EP, Shapiro NI. The glycocalyx: A novel diagnostic and therapeutic target in sepsis. *Crit Care*. 2019 Jan 17;23(1):16.
60. akatta EG, Levy D. Arterial and cardiac aging: major shareholders in cardiovascular disease enterprises: Part II: the aging heart in health: links to heart disease. *Circulation*. 2003 Jan 21;107(2):346–54.
61. Fleg JL, Strait J. Age-associated changes in cardiovascular structure and function: A fertile milieu for future disease. *Heart Fail Rev*. 2012 Sep;17(4-5):545–54.
62. North BJ, Sinclair DA. The intersection between aging and cardiovascular disease. *Circ Res*. 2012 Apr 13;110(8):1097–108.
63. Dai DF, Chen T, Johnson SC, Szeto H, Rabinovitch PS. Cardiac aging: From molecular mechanisms to significance in human health and disease. *Antioxid Redox Signal*. 2012 Jun 15;16(12):1492–536.
64. O'Rourke MF, Hashimoto J. Mechanical factors in arterial aging: a clinical perspective. *J Am Coll Cardiol*. 2007 Jul 3;50(1):1–13.
65. Mitchell GF. Arterial stiffness and hypertension: Chicken or egg? *Hypertension*. 2014 Aug;64(2):210–4.
66. Zieman SJ, Melenovsky V, Kass DA. Mechanisms, pathophysiology, and therapy of arterial stiffness. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2005 May;25(5):932–43.
67. Townsend RR, Wilkinson IB, Schiffrin EL, Avolio AP, Chirinos JA, Cockcroft JR, et al. Recommendations for Improving and Standardizing Vascular Research on Arterial Stiffness. *Hypertension*. 2015 Sep;66(3):698–722.
68. Vlachopoulos C, Aznaouridis K, Stefanadis C. Prediction of Cardiovascular Events and All-Cause Mortality With Arterial Stiffness. A Systematic Review and Meta-Analysis. *J Am Coll Cardiol*. 2010 Mar 30;55(13):1318–27.

69. Seals DR, Jablonski KL, Donato AJ. Aging and vascular endothelial function in humans. *Clin Sci (Lond)*. 2011 May;120(9):357–75.
70. Donato AJ, Eskurza I, Silver AE, Levy AS, Pierce GL, Gates PE, et al. Direct evidence of endothelial oxidative stress with aging in humans: Relation to impaired endothelium-dependent dilation and upregulation of nuclear factor- κ B. *Circ Res*. 2007 Jun;100(11):1659–66.
71. Chen CH, Nakayama M, Nevo E, Fetics BJ, Lowell Maughan W, Kass DA, et al. Coupled systolic-ventricular and vascular stiffening with age: implications for pressure regulation and cardiac reserve in the elderly. *J Am Coll Cardiol*. 1998 Nov;32(5):1221–7.
72. Najjar SS, Schulman SP, Gerstenblith G, Fleg JL, Kass DA, O'Connor F, et al. Age and gender affect ventricular-vascular coupling during aerobic exercise. *J Am Coll Cardiol*. 2004 Aug 4;44(3):611–7.
73. Díez J. Mechanisms of cardiac fibrosis in hypertension. *J Clin Hypertens (Greenwich)*. 2007 Jul;9(7):546–50.
74. Borlaug BA, Paulus WJ. Heart failure with preserved ejection fraction: Pathophysiology, diagnosis, and treatment. *Eur Heart J*. 2011 Mar;32(6):670–9.
75. Bristow MR, Ginsburg R, Umans V, Fowler M, Minobe W, Rasmussen R, et al. Beta 1- and beta 2-adrenergic-receptor subpopulations in nonfailing and failing human ventricular myocardium: coupling of both receptor subtypes to muscle contraction and selective beta 1-receptor down-regulation in heart failure. *Circ Res*. 1986 Sep;59(3):297–309.
76. Stratton JR, Levy WC, Cerqueira MD, Schwartz RS, Abrass IB. Cardiovascular responses to exercise. Effects of aging and exercise training in healthy men. *Circulation*. 1994 Apr;89(4):1648–55.
77. Xiao RP. β -Adrenergic Signaling in the Heart: Dual Coupling of the β 2-Adrenergic Receptor to Gs and Gi Proteins. *Science's STKE*. 2001 Oct 16;2001(104):re15–re15.
78. Tanaka H, Monahan KD, Seals DR. Age-predicted maximal heart rate revisited. *J Am Coll Cardiol*. 2001;37(1):153–6.
79. Hall JE, Hall ME. Débito cardíaco, retorno venoso e sua regulação. In: Hall JE, Hall ME, editors. *Guyton & Hall: Tratado de fisiología médica*. 14 ed. Rio de Janeiro: Elsevier; 2021. p. 245–58.
80. Saltin B, Blomqvist G, Mitchell JH, Johnson RL, Wildenthal K, Chapman CB. Response to exercise after bed rest and after training. *Circulation*. 1968 Nov;38(5 Suppl):VII1-78.
81. Rodeheffer RJ, Gerstenblith G, Becker LC, Fleg JL, Weisfeldt ML, Lakatta EG. Exercise cardiac output is maintained with advancing age in healthy human subjects: cardiac dilatation and increased stroke volume compensate for a diminished heart rate. *Circulation*. 1984 Feb;69(2):203–13.

82. Ungvari Z, Tarantini S, Donato AJ, Galvan V, Csiszar A. Mechanisms of vascular aging. *Circ Res*. 2018;123(7):849–67.
83. Vieillard-Baron A, Cecconi M. Understanding cardiac failure in sepsis. *Intensive Care Med*. 2014 Sep 26;40(10):1560–3.
84. Annane D, Bellissant E, Cavaillon JM. Septic shock. *Lancet*. 2005 Jan 1-7;365(9453):63–78.
85. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *Eur Heart J*. 2012 Apr;33(7):829-37, 837a-837d.
86. Moncada S, Higgs A. The L-arginine-nitric oxide pathway. *N Engl J Med*. 1993 Dec 30;329(27):2002–12.
87. Pacher P, Beckman JS, Liaudet L. Nitric Oxide and Peroxynitrite in Health and Disease. *Physiol Rev*. 2007 Jan;87(1):315–424.
88. XIAO R, LAKATTA EG. Deterioration of β -Adrenergic Modulation of Cardiovascular Function with Aging. *Ann N Y Acad Sci*. 1992 Dec 17;673(1):293–310.
89. Dünser MW, Takala J, Ulmer H, Mayr VD, Luckner G, Jochberger S, et al. Arterial blood pressure during early sepsis and outcome. *Intensive Care Med*. 2009 Jul;35(7):1225–33.
90. Landry DW, Oliver JA. The pathogenesis of vasodilatory shock. *N Engl J Med*. 2001 Aug 23;345(8):588–95.
91. Becker BF, Chappell D, Jacob M. Endothelial glycocalyx and coronary vascular permeability: the fringe benefit. *Basic Res Cardiol*. 2010 Nov;105(6):687–701.
92. De Backer D, Cortes DO, Donadello K, Vincent JL. Pathophysiology of microcirculatory dysfunction and the pathogenesis of septic shock. *Virulence*. 2014 Jan 1;5(1):73–9.
93. De Backer D, Creteur J, Preiser JC, Dubois MJ, Vincent JL. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002 Jul 1;166(1):98–104.
94. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 4(Suppl 4):S13–9.
95. Coggan AR, Spina RJ, King DS, Rogers MA, Brown M, Nemeth PM, et al. Skeletal muscle adaptations to endurance training in 60- to 70-yr-old men and women. *J Appl Physiol*. 1992 May 1;72(5):1780–6.
96. Vincent JL, De Backer D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. *Crit Care*. 2005;9 Suppl 4(Suppl 4):S9–12.
97. Levi M, van der Poll T. Coagulation and sepsis. *Thromb Res*. 2017 Jan;149:38–44.

98. Mari D, Coppola R, Provenzano R. Hemostasis factors and aging. *Exp Gerontol*. 2008 Feb;43(2):66–73.
99. Engelmann B, Massberg S. Thrombosis as an intravascular effector of innate immunity. *Nat Rev Immunol*. 2013 Jan 7;13(1):34–45.
100. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood*. 2003 May 15;101(10):3765–77.
101. Gomez H, Kellum JA. Sepsis-induced acute kidney injury. *Curr Opin Crit Care*. 2016 Dec;22(6):546–53.
102. Hernández G, Teboul JL. Is the macrocirculation really dissociated from the microcirculation in septic shock? *Intensive Care Med*. 2016 Oct 1;42(10):1621–4.
103. Sakr Y, Dubois MJ, De Backer D, Creteur J, Vincent JL. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock*. *Crit Care Med*. 2004 Sep;32(9):1825–31.
104. 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 Feb 15;201(4):423–9.
105. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, et al. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 2014 Dec;40(12):1795–815.
106. Brealey D, Singer M. Mitochondrial dysfunction in sepsis. *Curr Infect Dis Rep*. 2003 Sep;5(5):365–71.
107. Fink M. Cytopathic hypoxia in sepsis. *Acta Anaesthesiol Scand*. 1997 Jun 2;41(S110):87–95.
108. Wallace DC. Mitochondria and cancer. *Nat Rev Cancer*. 2012 Oct;12(10):685–98.
109. Galley HF. Oxidative stress and mitochondrial dysfunction in sepsis. *Br J Anaesth*. 2011 Jul;107(1):57–64.
110. López-Otín C, Blasco MA, Partridge L, Serrano M, Kroemer G. The hallmarks of aging. *Cell*. 2013 Jun 6;153(6):1194–217.
111. Sohal RS, Weindruch R. Oxidative stress, caloric restriction, and aging. *Science*. 1996 Jul 5;273(5271):59–63.
112. Garcia-Alvarez M, Marik P, Bellomo R. Sepsis-associated hyperlactatemia. *Crit Care*. 2014 Sep 9;18(5):503.

113. Levy B. Lactate and shock state: the metabolic view. *Curr Opin Crit Care*. 2006 Aug;12(4):315–21.
114. Youle RJ, van der Bliek AM. Mitochondrial fission, fusion, and stress. *Science*. 2012 Aug 31;337(6098):1062–5.
115. Zorov DB, Juhaszova M, Sollott SJ. Mitochondrial Reactive Oxygen Species (ROS) and ROS-Induced ROS Release. *Physiol Rev*. 2014 Jul 1;94(3):909–50.
116. Sun N, Youle RJ, Finkel T. The Mitochondrial Basis of Aging. *Mol Cell*. 2016 Mar 3;61(5):654–66.
117. Hotchkiss RS, Strasser A, McDunn JE, Swanson PE. Cell death. *N Engl J Med*. 2009 Oct 15;361(16):1570–83.
118. Tarumi T, Zhang R. Cerebral hemodynamics of the aging brain: risk of Alzheimer disease and benefit of aerobic exercise. *Front Physiol*. 2014 Jan 21;5:6.
119. Widmann CN, Heneka MT. Long-term cerebral consequences of sepsis. *Lancet Neurol*. 2014 Jun;13(6):630–6.
120. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term Cognitive Impairment and Functional Disability Among Survivors of Severe Sepsis. *JAMA*. 2010 Oct 27;304(16):1787.
121. Denic A, Glasscock RJ, Rule AD. Structural and Functional Changes With the Aging Kidney. *Adv Chronic Kidney Dis*. 2016 Jan;23(1):19–28.
122. Peerapornratana S, Manrique-Caballero CL, Gómez H, Kellum JA. Acute kidney injury from sepsis: current concepts, epidemiology, pathophysiology, prevention and treatment. *Kidney Int*. 2019 Nov;96(5):1083–99.
123. Assimakopoulos SF, Triantos C, Maroulis I, Gogos C. The Role of the Gut Barrier Function in Health and Disease. *Gastroenterology Res*. 2018;11(4):261–3.
124. Haak BW, Wiersinga WJ. The role of the gut microbiota in sepsis. *Lancet Gastroenterol Hepatol*. 2017 Feb 1;2(2):135–43.
125. Vieillard-Baron A, Caille V, Charron C, Belliard G, Page B, Jardin F. Actual incidence of global left ventricular hypokinesia in adult septic shock. *Crit Care Med*. 2008 Jun;36(6):1701–6.
126. Beesley SJ, Weber G, Sarge T, Nikravan S, Grissom CK, Lanspa MJ, et al. Septic Cardiomyopathy. *Crit Care Med*. 2018 Apr;46(4):625–34.
127. Franceschi C, Campisi J. Chronic Inflammation (Inflammaging) and Its Potential Contribution to Age-Associated Diseases. *J Gerontol A Biol Sci Med Sci*. 2014 Jun 1;69(Suppl 1):S4–9.

128. Hotchkiss RS, Moldawer LL, Opal SM, Reinhart K, Turnbull IR, Vincent JL. Sepsis and septic shock. *Nat Rev Dis Primers*. 2016 Jun 30;2:16045.
129. O'Neill LA, Kishton RJ, Rathmell J. A guide to immunometabolism for immunologists. *Nat Rev Immunol*. 2016 Sep;16(9):553–65.
130. Puthuchery ZA, Rawal J, McPhail M, Connolly B, Ratnayake G, Chan P, et al. Acute Skeletal Muscle Wasting in Critical Illness. *JAMA*. 2013 Oct 16;310(15):1591.
131. Dünser MW, Hasibeder WR. Sympathetic Overstimulation During Critical Illness: Adverse Effects of Adrenergic Stress. *J Intensive Care Med*. 2009 Sep 23;24(5):293–316.
132. Monahan KD. Effect of aging on baroreflex function in humans. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*. 2007 Jul;293(1):R3–12.
133. Walkey AJ, Wiener RS, Ghobrial JM, Curtis LH, Benjamin EJ. Incident stroke and mortality associated with new-onset atrial fibrillation in patients hospitalized with severe sepsis. *JAMA*. 2011;306(20):2248–55.
134. Pavlov VA, Tracey KJ. The vagus nerve and the inflammatory reflex - Linking immunity and metabolism. *Nat Rev Endocrinol*. 2012 Dec;8(12):743–54.
135. Xiao RP, Spurgeon HA, O'Connor F, Lakatta EG. Age-associated changes in beta-adrenergic modulation on rat cardiac excitation-contraction coupling. *J Clin Invest*. 1994 Nov;94(5):2051–9.
136. Russell JA. Vasopressin in septic shock. *Crit Care Med*. 2007 Sep;35(Suppl):S609–15.
137. 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 Feb 19;321(7):654–64.
138. Lamontagne F, Richards-Belle A, Thomas K, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Effect of Reduced Exposure to Vasopressors on 90-Day Mortality in Older Critically Ill Patients With Vasodilatory Hypotension. *JAMA*. 2020 Mar 10;323(10):938.
139. Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB. Hemodynamic and oxygen transport responses in survivors and nonsurvivors of high-risk surgery. *Crit Care Med*. 1993 Jul;21(7):977–90.
140. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME. Clinical review: Hemorrhagic shock. *Crit Care*. 2004. p. 373–81

141. De Backer D, Donadello K, Sakr Y, Ospina-Tascon G, Salgado D, Scolletta S, et al. Microcirculatory Alterations in Patients With Severe Sepsis. *Crit Care Med*. 2013 Mar;41(3):791–9.
142. Brealey D, Brand M, Hargreaves I, Heales S, Land J, Smolenski R, et al. Association between mitochondrial dysfunction and severity and outcome of septic shock. *Lancet*. 2002 Jul 20;360(9328):219–23.
143. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early Goal-Directed Therapy in the Treatment of Severe Sepsis and Septic Shock. *N Engl J Med*. 2001 Nov 8;345(19):1368–77.
144. 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 Nov 1;47(11):1181–247.
145. Dellinger RP, Levy M, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013 Feb 1;39(2):165–228.
146. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, et al. Trial of Early, Goal-Directed Resuscitation for Septic Shock. *N Engl J Med*. 2015 Apr 2;372(14):1301–11.
147. The ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014 May;370(18):1683–93.
148. The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-Directed Resuscitation for Patients with Early Septic Shock. *N Engl J Med*. 2014 Oct 16;371(16):1496–506.
149. Angus DC, Barnato AE, Bell D, Bellomo R, Chong CR, Coats TJ, et al. A systematic review and meta-analysis of early goal-directed therapy for septic shock: the ARISE, ProCESS and ProMISE Investigators. *Intensive Care Med*. 2015 Sep 29;41(9):1549–60.
150. The PRISM Investigators. Early, Goal-Directed Therapy for Septic Shock — A Patient-Level Meta-Analysis. *N Engl J Med*. 2017 Jun 8;376(23):2223–34.
151. Marik PE, Cavallazzi R, Vasu T, Hirani A. Dynamic changes in arterial waveform derived variables and fluid responsiveness in mechanically ventilated patients: A systematic review of the literature*. *Crit Care Med*. 2009 Sep;37(9):2642–7.
152. Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C, et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge*. *Crit Care Med*. 2007 Jan;35(1):64–8.

153. Levy B, Perez P, Perny J, Thivillier C, Gerard A. Comparison of norepinephrine-dobutamine to epinephrine for hemodynamics, lactate metabolism, and organ function variables in cardiogenic shock. A prospective, randomized pilot study*. *Crit Care Med*. 2011 Mar;39(3):450–5.
154. Hernandez G, Bruhn A, Castro R, Pedreros C, Rovegno M, Kattan E, et al. Persistent sepsis-induced hypotension without hyperlactatemia: A distinct clinical and physiological profile within the spectrum of septic shock. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:536852.
155. Meyhoff TS, Hjortrup PB, Wetterslev J, Sivapalan P, Laake JH, Cronhjort M, et al. Restriction of Intravenous Fluid in ICU Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2022 Jun 30;386(26):2459–70.
156. The CLOVERS Investigators. Early Restrictive or Liberal Fluid Management for Sepsis-Induced Hypotension. *N Engl J Med*. 2023 Feb 9;388(6):499–510.
157. Ospina-Tascon G, Neves AP, Occhipinti G, Donadello K, Büchele G, Simion D, et al. Effects of fluids on microvascular perfusion in patients with severe sepsis. *Intensive Care Med*. 2010 Jun;36(6):949–55.
158. Monnet X, Teboul JL. Assessment of fluid responsiveness: recent advances. *Curr Opin Crit Care*. 2018 Jun;24(3):190–5.
159. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the Heart in Man with Use of a Flow-Directed Balloon-Tipped Catheter. *N Engl J Med*. 1970 Aug 27;283(9):447–51.
160. Harvey S, Harrison DA, Singer M, Ashcroft J, Jones CM, Elbourne D, et al. Assessment of the clinical effectiveness of pulmonary artery catheters in management of patients in intensive care (PAC-Man): a randomised controlled trial. *Lancet*. 2005 Aug;366(9484):472–7.
161. Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G, et al. Impact of the Pulmonary Artery Catheter in Critically Ill Patients. *JAMA*. 2005 Oct 5;294(13):1664.
162. Sakka SG, Reuter DA, Perel A. The transpulmonary thermodilution technique. *J Clin Monit Comput*. 2012 Oct;26(5):347–53.
163. Penaz J. Photoelectric measurement of blood pressure, volume and flow in the finger. 1973.
164. Wesseling KH, Jansen JR, Settels JJ, Schreuder JJ. Computation of aortic flow from pressure in humans using a nonlinear, three-element model. *J Appl Physiol*. 1993 May 1;74(5):2566–73.
165. Bogert LWJ, van Lieshout JJ. Non-invasive pulsatile arterial pressure and stroke volume changes from the human finger. *Exp Physiol*. 2005 Jul 13;90(4):437–46.

166. Martina JR, Westerhof BE, Van Goudoever J, De Beaumont EMFH, Truijen J, Kim YS, et al. Noninvasive continuous arterial blood pressure monitoring with Nexfin®. *Anesthesiology*. 2012 May;116(5):1092–103.
167. Critchley LAH, Critchley JAJH. A Meta-Analysis of Studies Using Bias and Precision Statistics to Compare Cardiac Output Measurement Techniques. *J Clin Monit Comput*. 1999 Feb;15(2):85–91.
168. Anil Kumar G, Jagadeesh AM, Singh NG, Prasad SR. Evaluation of continuous non-invasive arterial pressure monitoring during induction of general anaesthesia in patients undergoing cardiac surgery. *Indian J Anaesth*. 2015 Jan 1;59(1):21–5.
169. Ameloot K, Van De Vijver K, Broch O, Van Regenmortel N, De Laet I, Schoonheydt K, et al. Nexfin noninvasive continuous hemodynamic monitoring: Validation against continuous pulse contour and intermittent transpulmonary thermodilution derived cardiac output in critically ill patients. *ScientificWorldJournal*. 2013 Nov 11;2013:519080.
170. Pearse RM, Harrison DA, MacDonald N, Gillies MA, Blunt M, Ackland G, et al. Effect of a Perioperative, Cardiac Output–Guided Hemodynamic Therapy Algorithm on Outcomes Following Major Gastrointestinal Surgery. *JAMA*. 2014 Jun 4;311(21):2181.
171. Shoemaker LN, Sajid A, Schondorf R, Shoemaker JK. Cerebrovascular compliance during progressive hypotension in patients with autonomic failure. *J Appl Physiol* (1985). 2025 Feb 1;138(2):468–72.
172. Shoemaker LN, Milej D, Sajid A, Mistry J, Lawrence KS, Shoemaker JK. Characterization of cerebral macro- and microvascular hemodynamics during transient hypotension. *J Appl Physiol*. 2023;135(4):717–25.
173. Hamilton MA, Cecconi M, Rhodes A. A Systematic Review and Meta-Analysis on the Use of Preemptive Hemodynamic Intervention to Improve Postoperative Outcomes in Moderate and High-Risk Surgical Patients. *Anesth Analg*. 2011 Jun;112(6):1392–402.
174. Osawa EA, Rhodes A, Landoni G, Galas FRBG, Fukushima JT, Park CHL, et al. Effect of Perioperative Goal-Directed Hemodynamic Resuscitation Therapy on Outcomes Following Cardiac Surgery. *Crit Care Med*. 2016 Apr;44(4):724–33.
175. Hajjar LA, Vincent JL, Barbosa Gomes Galas FR, Rhodes A, Landoni G, Osawa EA, et al. Vasopressin versus Norepinephrine in Patients with Vasoplegic Shock after Cardiac Surgery. *Anesthesiology*. 2017 Jan 1;126(1):85–93.
176. Quintão VC, Jreige Júnior A, Rizk SI, Hajjar LA. Haemodynamic monitoring in the perioperative setting. *Curr Opin Crit Care*. 2023 Jun;29(3):268–74.

177. Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM, et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. *Ann Intern Med.* 1984 Apr;100(4):483–90.
178. Hatib F, Jian Z, Buddi S, Lee C, Settels J, Sibert K, et al. Machine-learning Algorithm to Predict Hypotension Based on High-fidelity Arterial Pressure Waveform Analysis. *Anesthesiology.* 2018;129(4):663–74.
179. Wijnberge M, Geerts BF, Hol L, Lemmers N, Mulder MP, Berge P, et al. Effect of a Machine Learning–Derived Early Warning System for Intraoperative Hypotension vs Standard Care on Depth and Duration of Intraoperative Hypotension During Elective Noncardiac Surgery. *JAMA.* 2020 Mar 17;323(11):1052.
180. Benjamin EJ, Muntner P, Alonso A, Bittencourt MS, Callaway CW, Carson AP, et al. Heart Disease and Stroke Statistics-2019 Update: A Report From the American Heart Association. *Circulation.* 2019 Mar 5;139(10):e56–528.
181. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, Friedrich ME, Iwashyna TJ, Phillips GS, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017 Jun 8;376(23):2235–44.
182. Casserly B, Phillips GS, Schorr C, Dellinger RP, Townsend SR, Osborn TM, et al. Lactate Measurements in Sepsis-Induced Tissue Hypoperfusion. *Crit Care Med.* 2015 Mar;43(3):567–73.
183. Levy B, Gibot S, Franck P, Cravoisy A, Bollaert PE. Relation between muscle Na⁺K⁺ ATPase activity and raised lactate concentrations in septic shock: A prospective study. *Lancet.* 2005 Mar 5;365(9462):871–5.
184. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: A randomized clinical trial. *JAMA.* 2010 Feb 24;303(8):739–46.
185. Monnet X, Marik PE, Teboul JL. Prediction of fluid responsiveness: an update. *Ann Intensive Care.* 2016 Dec 17;6(1):111.
186. Hamzaoui O, Georger JF, Monnet X, Ksouri H, Maizel J, Richard C, et al. Early administration of norepinephrine increases cardiac preload and cardiac output in septic patients with life-threatening hypotension. *Crit Care.* 2010;14(4):R142.
187. Landesberg G, Levin PD, Gilon D, Goodman S, Georgieva M, Weissman C, et al. Myocardial Dysfunction in Severe Sepsis and Septic Shock. *Chest.* 2015 Jul;148(1):93–102.
188. Kellum JA, Sileanu FE, Murugan R, Lucko N, Shaw AD, Clermont G. Classifying AKI by Urine Output versus Serum Creatinine Level. *J Am Soc Nephrol.* 2015 Sep;26(9):2231–8.
189. Sangkum L, Liu GL, Yu L, Yan H, Kaye AD, Liu H. Minimally invasive or noninvasive cardiac output measurement: an update. *J Anesth.* 2016 Jun;30(3):461–80.

190. Perel A, Settels J. Totally Non-invasive Continuous Cardiac Output Measurement with the Nexfin CO-Trek. In: Vincent JL, editor. Annual Update in Intensive Care and Emergency Medicine. Heidelberg: Springer; 2011. p. 434–42.
191. Kiviniemi AM, Hintsala H, Hautala AJ, Ikäheimo TM, Jaakkola JJ, Tiinanen S, et al. Impact and management of physiological calibration in spectral analysis of blood pressure variability. *Front Physiol.* 2014;5(Nov):473.
192. Wesseling KH, Settels JJ, de Wit B. The Measurement of Continuous Finger Arterial Pressure Noninvasively in Stationary Subjects. In: Biological and Psychological Factors in Cardiovascular Disease. Heidelberg: Springer; 1986. p. 355–75.
193. Frassanito L, Sonnino C, Piersanti A, Zanfini BA, Catarci S, Giuri PP, et al. Performance of the Hypotension Prediction Index With Noninvasive Arterial Pressure Waveforms in Awake Cesarean Delivery Patients Under Spinal Anesthesia. *Anesth Analg.* 2022 Mar 30;134(3):633–43.
194. Davies SJ, Vistisen ST, Jian Z, Hatib F, Scheeren TWL. Ability of an Arterial Waveform Analysis–Derived Hypotension Prediction Index to Predict Future Hypotensive Events in Surgical Patients. *Anesth Analg.* 2020 Feb;130(2):352–9.
195. Maheshwari K, Shimada T, Yang D, Khanna S, Cywinski JB, Irefin SA, et al. Hypotension Prediction Index for Prevention of Hypotension during Moderate-to High-risk Noncardiac Surgery. *Anesthesiology.* 2020 Dec 1;133(6):1214–22.
196. Saugel B, Cecconi M, Wagner JY, Reuter DA. Noninvasive continuous cardiac output monitoring in perioperative and intensive care medicine. *Br J Anaesth.* 2015 Apr;114(4):562–75.
197. De Backer D, Aissaoui N, Cecconi M, Chew MS, Denault A, Hajjar L, et al. How can assessing hemodynamics help to assess volume status? *Intensive Care Med.* 2022 Oct;48(10):1482–94.
198. Semler MW, Self WH, Wanderer JP, Ehrenfeld JM, Wang L, Byrne DW, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Critically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018 Mar;378(9):829–39.
199. Vasu TS, Cavallazzi R, Hirani A, Kaplan G, Leiby B, Marik PE. Norepinephrine or dopamine for septic shock: Systematic review of randomized clinical trials. *J Intensive Care Med.* 2012 May-Jun;27(3):172–8.
200. Annane D, Renault A, Brun-Buisson C, Megarbane B, Quenot JP, Siami S, et al. Hydrocortisone plus Fludrocortisone for Adults with Septic Shock. *N Engl J Med.* 2018 Mar;378(9):809–18.
201. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Aldecoa C, Brasseur A, et al. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010 Mar 4;362(9):779–89.

202. Coopersmith CM, De Backer D, Deutschman CS, Ferrer R, Lat I, Machado FR, et al. Surviving sepsis campaign: research priorities for sepsis and septic shock. *Intensive Care Med.* 2018 Sep 1;44(9):1400–26.
203. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med.* 2017;43(3):304–77.
204. Self WH, Semler MW, Wanderer JP, Wang L, Byrne DW, Collins SP, et al. Balanced Crystalloids versus Saline in Noncritically Ill Adults. *N Engl J Med.* 2018 Mar;378(9):819–28.
205. Russell JA, Walley KR, Singer J, Gordon AC, Hébert PC, James Cooper D, et al. Vasopressin versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. *N Engl J Med.* 2008 Feb 28;358(9):877–87.
206. Spilker Bert. Quality of life and pharmacoeconomics in clinical trials. 2 ed. Philadelphia: Lippincott-Raven; 1996.
207. Santos M, Cintra MACT, Monteiro AL, Santos B, Gusmão-Filho F, Andrade MV, et al. Brazilian valuation of EQ-5D-3L health states. *Med Decis Making.* 2016 Feb;36(2):253–63.
208. Santos M, Monteiro AL, Santos B. EQ-5D Brazilian population norms. *Health Qual Life Outcomes.* 2021 Jun 10;19(1):162.
209. Brasil. Ministério da Saúde. Sistema de Gerenciamento da Tabela de Procedimentos, Medicamentos e OPM do SUS (SIGTAP) [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde. 2025 [citado em 2026 mar 8. Disponível em: <http://sigtap.datasus.gov.br/tabela-unificada/app/sec/inicio.jsp>.
210. Kellum JA, Lameire N, Aspelin P, Barsoum RS, Burdmann EA, Goldstein SL, et al. Kidney disease: Improving global outcomes (KDIGO) acute kidney injury work group. KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl.* 2012;1–138.
211. Thygesen K, Alpert JS, Jaffe AS, Chaitman BR, Bax JJ, Morrow DA, et al. Fourth Universal Definition of Myocardial Infarction (2018). *Circulation.* 2018 Nov 13;138(20):e618–51.
212. EuroQol Research Foundation. EQ-5D-3L User Guide [Internet]. 2018 Aug [citado em 2026 fev 26]. Report. Disponível em: <https://euroqol.org/information-and-support/documentation/user-guides>.
213. Sonnevile R, Benghanem S, Jeantin L, de Montmollin E, Doman M, Gaudemer A, et al. The spectrum of sepsis-associated encephalopathy: a clinical perspective. *Crit Care.* 2023 Oct 5;27(1):386.
214. Sandoval Y, Jaffe AS. Type 2 Myocardial Infarction: JACC Review Topic of the Week. *J Am Coll Cardiol.* 2019 Apr 16;73(14):1846–60.

215. Russell JA, Lee T, Singer J, De Backer D, Annane D. Days alive and free as an alternative to a mortality outcome in pivotal vasopressor and septic shock trials. *J Crit Care*. 2018 Oct;47:333–7.
216. Bruno RR, Wernly B, Mamandipoor B, Rezar R, Binnebössel S, Baldia PH, et al. ICU-Mortality in Old and Very Old Patients Suffering From Sepsis and Septic Shock. *Front Med (Lausanne)*. 2021 Jul 9;8.
217. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A, et al. A Trial of Goal-Oriented Hemodynamic Therapy in Critically Ill Patients. *N Eng J Med*. 1995 Oct 19;333(16):1025–32.
218. Zhang L, Zhu G, Han L, Fu P. Early goal-directed therapy in the management of severe sepsis or septic shock in adults: A meta-analysis of randomized controlled trials. *BMC Med*. 2015 Apr 3;13(1).
219. Permpikul C, Tongyoo S, Ratanarat R, Wilachone W, Poompichet A. Impact of septic shock hemodynamic resuscitation guidelines on rapid early volume replacement and reduced mortality. *J Med Assoc Thai*. 2010 Jan;93 Suppl 1:S102–9.
220. Ma S, Zhang R, Wang S, Zhao M, Wang L, Zhang Y. Effect of global end diastolic volume index guidance fluid resuscitation in elderly patients with septic shock. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue*. 2017 Jun;29(6):486–90.
221. Opal SM, Girard TD, Ely EW. The immunopathogenesis of sepsis in elderly patients. *Clin Infect Dis*. 2005 Nov 15;41 Suppl 7:S504-12.
222. Cronhjort M, Wall O, Nyberg E, Zeng R, Svensen C, Mårtensson J, et al. Impact of hemodynamic goal-directed resuscitation on mortality in adult critically ill patients: a systematic review and meta-analysis. *J Clin Monit Comput*. 2018 Jun 1;32(3):403–14.
223. Yang Q, Wang Z, Guan J. Effect of simple-bundles management vs. Guideline-bundles management on elderly patients with septic shock: A retrospective study. *Ann Palliat Med*. 2021 May 1;10(5):5198–204.
224. Kozlov IA, Ovezov AM, Rautbart SA. Role of invasive hemodynamics monitoring in sepsis intensive care. *Medical alphabet*. 2024 May 6;(3):23–8.
225. Ge S, Zha L, Tanaka A, Narii N, Shimomura Y, Komatsu M, et al. Post-discharge functional outcomes in older patients with sepsis. *Crit Care*. 2024 Dec 1;28(1):281.
226. Dong J, Chen R, Song X, Guo Z, Sun W. Quality of life and mortality in older adults with sepsis after one-year follow up: A prospective cohort study demonstrating the significant impact of frailty. *Heart and Lung*. 2023 Jul 1;60:74–80.

ANEXOS

Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO (HCFM/USP)



PARECER CONSUBSTANCIADO DO CEP

DADOS DA EMENDA

Título da Pesquisa: O Efeito da Terapia Hemodinâmica Não Invasiva Guiada por Metas no Tempo de Ressuscitação em Choque Séptico (ensaio GENIUS): Ensaio Clínico Randomizado

Pesquisador: Ludhmila Abrahão Hajjar

Área Temática:

Versão: 7

CAAE: 55040122.0.1001.0068

Instituição Proponente: Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP

Patrocinador Principal: EDWARDS LIFESCIENCES COMERCIO DE PRODUTOS MEDICO-CIRURGICOS LTDA.

DADOS DO PARECER

Número do Parecer: 7.438.447

Apresentação do Projeto:

Estudo multicêntrico, randomizado, aberto, realizado na Unidade de Emergência, que visa comparar efeitos de duas diferentes estratégias de tratamento do choque, a convencional vs. a baseada em metas hemodinâmicas por meio de um monitor não-invasivo de débito cardíaco. Critério de Inclusão: 1. Idade > 18 anos; 2. Paciente admitidos na Unidade de Emergência, Unidades de Terapia Intensiva e Enfermarias em até 3 horas do diagnóstico de Choque Séptico: 2.1. Pressão Arterial Sistólica (PAS) < 90 mmHg e/ou Pressão Arterial Média (PAM) < 65 mmHg²⁵ (em uso ou não de noradrenalina em dose menor que 0,5 mcg/Kg/min) + Sinais clínicos de quadro infeccioso e pelo menos uma das seguintes alterações: 2.2. Lactato > 2 mEq/L²⁵; 2.3. Oligúria (diurese < 0.5 mL/Kg/min por pelo menos 6 horas)²⁴; 2.4. Alteração neurológica (confusão mental, rebaixamento do nível de consciência, agitação psicomotora, desorientação tempo espacial)²⁵; 2.5. Tempo de enchimento capilar > 3 s (após compressão digital por 10 segundos)²⁶; 2.6. Má perfusão cutânea. 3. Termo de Consentimento Livre e Esclarecido assinado. Critério de Exclusão: 1. Tempo de admissão hospitalar maior que 24h; 2. Edema importante nos dedos das mãos; 3. Vasoconstricção periférica importante; 4. Uso de Noradrenalina em dose maior ou igual a 0,5 mcg/Kg/min; 5. Presença de Insuficiência Aórtica Importante; 6. Pacientes em Terapia de Substituição Renal; 7. Pacientes com Infarto Agudo do

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225, 6º andar - Prédio da Administração
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-905
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO (HCFM/USP)



Continuação do Parecer: 7.438.447

Miocárdio com supradesnivelamento do segmento ST; 8. Pacientes com necessidade de Ventilação Mecânica Invasiva; 9. Pacientes já participantes de outro estudo. Desfecho Primário: Tempo para ressuscitação: após 6 horas de tratamento, número de pacientes que atingirem os seguintes objetivos: 1. Pressão arterial média > 65mmHg + 2. Débito urinário maior que 0.5 mL/Kg/H por mais de 2 horas, e/ou 3. Diminuição maior que 10% do Lactato sérico em relação ao valor inicial

Objetivo da Pesquisa:

Objetivo Primário: O objetivo desse estudo é avaliar se a terapia hemodinâmica baseada em metas, por meio da monitorização hemodinâmica não-invasiva, reduz o tempo de ressuscitação hemodinâmica em pacientes com choque séptico.

Objetivo Secundário: 1. Identificar o número de pacientes com lesão renal aguda em 72 horas; 2. Identificar a ocorrência de injúria miocárdica em 30 dias; 3. Identificar a ocorrência de Infarto Agudo do Miocárdio em 30 dias; 4. Identificar a mortalidade em 30 dias e em 180 dias; 5. Identificar o tempo de internação hospitalar; 6. Identificar a quantidade de volume administrado, balanço hídrico e quantidade de fármacos vasoativos e inotrópicos administrados em 6, 24, 48 e 72hs; 7. Identificar o custo-efetividade das terapias; 8. Avaliar a qualidade de vida dos pacientes após 30 e 180 dias da inclusão no estudo.

Avaliação dos Riscos e Benefícios:

Riscos: O risco oferecido pelo aparelho de monitorização é a diminuição da quantidade de sangue no dedo utilizado pelo monitor, o que pode provocar ferimentos. Até 6 horas, não há risco de lesão, a equipe então será instruída a atentar-se ao tempo de uso do monitor em cada participante. Além disso, há o risco inerente à perda da confidencialidade dos dados; para evitar tal situação, a equipe do estudo será treinada de modo a proteger os dados dos participantes.

Benefícios: Os benefícios esperados são a melhora da pressão arterial e da circulação do sangue nos órgãos de forma mais rápida, assim como diminuição da piora da função renal, diminuição dos dias de internação e da mortalidade, porém os benefícios citados só poderão ser verificados ao término da pesquisa

Comentários e Considerações sobre a Pesquisa:

Emenda para Inclusão de análise de um grupo específico da população estudada: ¿O Efeito da

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, n° 225, 6º andar - Prédio da Administração
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-905
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO (HCFM/USP)



Continuação do Parecer: 7.438.447

Terapia Hemodinâmica Não-Invasiva Guiada por Metas no Tempo de Ressuscitação em Pacientes Idosos com Choque Séptico: GENIUS-ELDERLY, que terá como executante o aluno José David León Rivas. Serão incluídos no trabalho os PACIENTES MAIS DE 60 ANOS que forem admitidos na emergência com sinais de choque séptico (pressão arterial sistólica menor que 90 mmHg e/ou pressão arterial média menos que 65 mmHg e mais pelo menos uma das seguintes alterações: lactato maior que 2 mEq/L, oligúria, alteração neurológica e tempo de enchimento capilar maior que 3 s) e que tenham assinado o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE).

Considerações sobre os Termos de apresentação obrigatória:

Vide conclusões

Recomendações:

Vide conclusões

Conclusões ou Pendências e Lista de Inadequações:

Sem pendências éticas.

Sobre a solicitação de dispensa do TCLE, esta solicitação não pode ser aprovada. Não há necessidade de novo TCLE, pois os objetivos da análise desta proposta já estão contemplados no TCLE originalmente assinado no projeto GENIUS.

Considerações Finais a critério do CEP:

Este parecer foi elaborado baseado nos documentos abaixo relacionados:

Tipo Documento	Arquivo	Postagem	Autor	Situação
Informações Básicas do Projeto	PB_INFORMAÇÕES_BASICAS_2479888_E6.pdf	17/02/2025 15:39:58		Aceito
Outros	Solicitacao_de_dispensa_de_TCLE_GENIUS_ELDERLY_SUBPROJETO.pdf	17/02/2025 15:35:13	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
Outros	SUBPROJETO_PROJETO_GENIUS_ELDERLY_v5_2024.pdf	17/02/2025 15:34:44	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
Outros	Carta_inclusao_sub.pdf	17/02/2025 15:33:42	ANNA LUCIA CARDOSO LOPES	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_versao_1_25_outubro_24.docx	28/01/2025 12:12:03	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, n° 225, 6º andar - Prédio da Administração
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-905
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO (HCFM/USP)



Continuação do Parecer: 7.438.447

Ausência	TCLE_versao_1_25_outubro_24.docx	28/01/2025 12:12:03	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_1_25_outubro_24.pdf	28/01/2025 12:11:56	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	SUBPROJETO_GENIUS_ELDERLY.pdf	20/12/2024 16:35:20	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PhD_Subprojeto_GENIUS.pdf	26/10/2024 11:26:00	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Projeto_PhD_Subprojeto_GENIUS.docx	26/10/2024 11:25:52	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Justificativa_para_emenda_Subprojeto_GENIUS.pdf	26/10/2024 11:21:52	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	Justificativa_para_emenda_Subprojeto_GENIUS.docx	26/10/2024 11:21:44	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_GENIUS_Versao_4_limpo.pdf	19/08/2024 15:11:53	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_GENIUS_Versao_4_limpo.docx	19/08/2024 15:11:47	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_GENIUS_Versao_4_com_alteracoes.pdf	19/08/2024 15:11:41	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_GENIUS_Versao_4_com_alteracoes.docx	19/08/2024 15:11:36	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	FORMULARIO_PARA_SUBMISSAO_DE_EMENDAS_E_BROCHURAS_E4.pdf	19/08/2024 15:11:29	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	FORMULARIO_PARA_SUBMISSAO_DE_EMENDAS_E_BROCHURAS_E4.doc	19/08/2024 15:11:24	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	Lista_de centros_GENIUS_07_23.pdf	19/07/2023 09:44:16	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	Lista_de centros_GENIUS_07_23.doc	19/07/2023 09:44:02	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	Fomulario_submissao_emendas_07_23.pdf	19/07/2023 09:43:45	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	Fomulario_submissao_emendas_07_23.DOC	19/07/2023 09:43:24	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Clinico_17_05_23_semalteracoes.pdf	19/07/2023 09:42:22	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado	Protocolo_Clinico_17_05_23_semalt	19/07/2023	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225, 6º andar - Prédio da Administração
 Bairro: Cerqueira César CEP: 05.403-905
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO (HCFM/USP)



Continuação do Parecer: 7.438.447

/ Brochura Investigador	eracoes.docx	09:41:57	Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Clinico_17_05_23_comalteracoes.pdf	19/07/2023 09:41:47	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Clinico_17_05_23_comalteracoes.docx	19/07/2023 09:41:38	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	Lista_de centros_GENIUS.pdf	30/03/2023 10:37:29	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	Lista_de centros_GENIUS.doc	30/03/2023 10:37:18	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado_2023.docx	30/03/2023 10:27:18	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Cronograma	Cronograma_atualizado_2023.pdf	30/03/2023 10:27:13	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	GENIUS_Carta_de_Anuencia_HMB_PauloTierno.pdf	30/03/2023 10:27:07	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	MEMO_001_23_GENIUS_Formulario_Emenda.doc	30/03/2023 10:26:18	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Declaração de Pesquisadores	MEMO_001_23_GENIUS_Formulario_Emenda.pdf	30/03/2023 10:26:12	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Orçamento	Orcamento_do_estudo.docx	30/03/2023 10:26:05	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Orçamento	Orcamento_do_estudo.pdf	30/03/2023 10:26:00	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	termo_anuencia_Dra_Hellen.pdf	30/03/2023 10:25:53	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Clinico_13022023.docx	30/03/2023 10:25:37	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Clinico_13022023.pdf	30/03/2023 10:25:32	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Clinico_alteracoes_destacadas.docx	30/03/2023 10:25:26	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Protocolo_Clinico_alteracoes_destacadas.pdf	30/03/2023 10:25:19	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_2_0_Fev_2023.docx	30/03/2023 10:25:05	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de	TCLE_versao_2_0_Fev_2023.pdf	30/03/2023 10:24:58	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225, 6º andar - Prédio da Administração
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-905
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO (HCFM/USP)



Continuação do Parecer: 7.438.447

Ausência	TCLE_versao_2_0_Fev_2023.pdf	30/03/2023 10:24:58	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_2_0_Fev_2023_alteracoes_destacadas.docx	30/03/2023 10:24:51	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE_versao_2_0_Fev_2023_alteracoes_destacadas.pdf	30/03/2023 10:24:45	Ludhmila Abrahão Hajjar	Aceito
Outros	CARTA_INCLUSAO_LAISSE.pdf	19/05/2022 10:33:19	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	CARTA_INCLUSAO_LAISSE.docx	11/04/2022 10:53:43	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	to_fapesp.pdf	14/01/2022 08:57:53	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.pdf	14/01/2022 08:57:21	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
TCLE / Termos de Assentimento / Justificativa de Ausência	TCLE.docx	14/01/2022 08:57:14	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Tese_Valmir.pdf	14/01/2022 08:57:08	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Projeto Detalhado / Brochura Investigador	Tese_Valmir.docx	14/01/2022 08:56:58	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	dados_digitais.docx	14/01/2022 08:56:45	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	dados_digitais.pdf	14/01/2022 08:56:30	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Orcamento.pdf	14/01/2022 08:55:44	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	ORCAMENTO.docx	14/01/2022 08:55:33	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Cronograma.doc	14/01/2022 08:55:24	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Cronograma.pdf	14/01/2022 08:55:16	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Carta_doutorado.pdf	14/01/2022 08:55:07	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Outros	Carta_doutorado.doc	14/01/2022 08:54:58	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, n° 225, 6º andar - Prédio da Administração
 Bairro: Cerqueira Cesar CEP: 05.403-905
 UF: SP Município: SAO PAULO
 Telefone: (11)2661-7585 Fax: (11)2661-7585 E-mail: cappelq.adm@hc.fm.usp.br

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA
FACULDADE DE MEDICINA DA
UNIVERSIDADE DE SÃO
PAULO (HCFM/USP)



Continuação do Parecer: 7.438.447

Outros	sgp_assinado.pdf	14/01/2022 08:54:31	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito
Folha de Rosto	fr_pb_assinada.pdf	14/01/2022 08:54:23	Elaine Lagonegro Santana Martinho	Aceito

Situação do Parecer:

Aprovado

Necessita Apreciação da CONEP:

Não

SAO PAULO, 13 de Março de 2025

Assinado por:
Joel Faintuch
(Coordenador(a))

Endereço: Rua Ovídio Pires de Campos, nº 225, 6º andar - Prédio da Administração
Bairro: Cerqueira Cesar **CEP:** 05.403-905
UF: SP **Município:** SAO PAULO
Telefone: (11)2661-7585 **Fax:** (11)2661-7585 **E-mail:** cappesq.adm@hc.fm.usp.br

Anexo B - Termo de Consentimento Livre e Esclarecido

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO-HCFMUSP

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO

DADOS DA PESQUISA

Título da pesquisa – “O Efeito da Terapia Hemodinâmica Não Invasiva Guiada por Metas no Tempo de Ressuscitação em Choque Séptico (ensaio GENIUS): Ensaio Clínico Randomizado”

Pesquisador principal – Profa. Dra. Ludhmila Abrahao Hajjar

Departamento/Instituto – Unidade de Emergências do InCor – HC-FMUSP

O(A) senhor(a) ou seu familiar está sendo convidado(a) a participar do estudo “O Efeito da Terapia Hemodinâmica Não Invasiva Guiada por Metas no Tempo de Ressuscitação em Choque Séptico (ensaio GENIUS): Ensaio Clínico Randomizado”

Gostariamos de fornecer mais informações antes que o(a) senhor(a) decida participar. Um dos médicos irá explicar os objetivos do estudo detalhadamente e esclarecer o motivo pelo qual o(a) senhor(a) ou seu familiar está sendo convidado. A participação neste estudo é absolutamente voluntária e, caso aceite participar, o(a) senhor(a) receberá uma via assinada deste documento, que contem todas as explicações.

Por favor, leia as informações com atenção e fique à vontade para fazer perguntas. O(A) senhor(a) poderá discutir com familiares, com amigos ou com o seu médico, antes de fornecer o seu consentimento.

O(a) senhor(a) tem pleno direito de se recusar a participar do estudo. Se optar por retirar o seu consentimento do estudo após ter aceitado participar, tem o direito de fazer isso a qualquer momento. Caso decida sair do estudo, o(a) senhor(a) deverá avisar o médico ou a equipe do estudo. Eles garantirão que os procedimentos apropriados sejam seguidos e que seja realizada uma visita final para sua segurança. Independentemente de sua decisão, a relação com o seu médico ou seu tratamento nesta instituição não serão afetados.

O médico do estudo poderá retirá-lo do estudo se: (preencher caso seja aplicável)

- Sua permanência no estudo for prejudicial à sua saúde;
- O(a) senhor(a) precisar de outro tratamento que não é permitido neste estudo;

Página 1 de 5

“O Efeito da Terapia Hemodinâmica Não Invasiva Guiada por Metas no Tempo de Ressuscitação em Choque Séptico (ensaio GENIUS): Ensaio Clínico Randomizado”	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.0 de Fevereiro de 2023		
Pesquisador responsável: <u>Profa. Dra. Ludhmila Abrahao Hajjar</u>		
<u>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP</u>	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

c) O(a) senhor(a) não seguir as instruções deste estudo.

Qual o objetivo deste estudo?

Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo. Todo paciente que procura atendimento em Unidade de Pronto Socorro recebe monitorização dos níveis de pressão arterial, frequência cardíaca, frequência respiratória, saturação de oxigênio (quantidade de oxigênio no sangue) e débito urinário (quantidade de urina produzida), para que sejam adotadas as melhores condutas médicas. O objetivo desse estudo é avaliar se o uso de um aparelho de monitorização não-invasivo (que não necessita de punção de veias e/ou artérias) e que fornece informações extras sobre o paciente (como débito cardíaco [quantidade de sangue que sai do coração por minuto] e volume sistólico [quantidade de sangue que sai do coração em cada batimento]), associado com as técnicas convencionais de monitorização, reduz a ocorrência de piora da função renal dos pacientes.

Qual é o número de participantes no estudo e qual é a duração de minha participação?

Esperamos recrutar 380 participantes neste estudo, randomizados em dois grupos de 190 participantes. A duração prevista de sua participação é de 30 dias, ou até a alta hospitalar, e o(a) senhor(a) será contatado após seis meses por telefone.

Quais são as intervenções e procedimentos do estudo?

Nesse estudo um grupo de pacientes será acompanhado através das medidas convencionais de monitorização em Ponto Socorro (grupo 1), enquanto que outro grupo será monitorizado utilizando um aparelho denominado *Sistema ClearSight™* (grupo 2), onde é colocado um manguito ao redor de um dedo da mão, sem necessidade de punção venosa ou arterial. Esse aparelho fornece dados mais específicos, como débito cardíaco (quantidade de sangue que sai do coração por minuto) e volume sistólico (quantidade de sangue que sai do coração em cada batimento), que serão utilizados para

Página 2 de 5

“O Efeito da Terapia Hemodinâmica Não Invasiva Guiada por Metas no Tempo de Ressuscitação em Choque Séptico (ensaio GENIUS): Ensaio Clínico Randomizado”	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.0 de Fevereiro de 2023		
Pesquisador responsável: <u>Profa. Dra. Ludhmila Abrahao Hajjar</u>	_____	_____
<u>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP</u>	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

ajustar as doses dos remédios que o paciente irá receber nas primeiras 24 horas de atendimento no hospital.

Quais são as minhas responsabilidades?

O(a) senhor(a) deverá seguir as orientações e condutas médicas determinadas pela equipe médica assistente da Unidade de Emergência do serviço em que se encontra.

Quais são os possíveis riscos de participar neste estudo?

O risco oferecido pelo aparelho de monitorização é a diminuição da quantidade de sangue no dedo utilizado pelo monitor, o que pode provocar ferimentos. Até 6 horas, não há risco de lesão, a equipe então será instruída a atentar-se ao tempo de uso do monitor em cada participante. Além disso, há o risco inerente à perda da confidencialidade dos dados; para evitar tal situação, a equipe do estudo será treinada de modo a proteger os dados dos participantes.

Quais são os possíveis benefícios de participar neste estudo?

Os benefícios esperados são a melhora da pressão arterial e da circulação do sangue nos órgãos de forma mais rápida, assim como diminuição da piora da função renal, diminuição dos dias de internação e da mortalidade, porém os benefícios citados só poderão ser verificados ao término da pesquisa.

Quem terá acesso aos meus registros médicos? Minhas informações são confidenciais?

Este estudo só pode ser realizado através da coleta e uso das suas informações clínicas. Os registros da sua participação neste estudo serão mantidos sob sigilo e confidencialidade. Serão acessados de forma restrita, apenas por pessoas ligadas ao estudo (pesquisadores), que irão transferir suas informações clínicas para formulários eletrônicos (que não possuem informações que possam identificá-lo) e verificar se o estudo está sendo realizado apropriadamente. A confidencialidade e

Página 3 de 5

“O Efeito da Terapia Hemodinâmica Não Invasiva Guiada por Metas no Tempo de Ressuscitação em Choque Séptico (ensaio GENIUS): Ensaio Clínico Randomizado”	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.0 de Fevereiro de 2023		
Pesquisador responsável: <u>Profa. Dra. Ludhmila Abrahao Hajjar</u>		
<u>Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP</u>	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

privacidade de todas as informações serão asseguradas. Seu nome não será identificado em nenhum relatório ou publicação do estudo.

Caso esteja de acordo, o seu médico particular será informado de sua participação no estudo. Os resultados do estudo serão divulgados, para fins acadêmicos e científicos, sem a identificação de nenhum dado que revele a identidade dos participantes.

Contato em caso de dúvidas ou emergência

Caso aceite participar deste estudo, será necessário que o(a) senhor(a) e o pesquisador assinem duas vias deste documento, em todas as páginas. Nas primeiras páginas, a assinatura pode ser abreviada (rubrica).

O Investigador Principal deste estudo, médico do estudo, é a Profa. Dra. Ludhmila Abrahao Hajjar e o Dr. Valmir de Freitas Costa, que podem ser encontrados no seguinte endereço: Avenida Doutor Enéas Carvalho de Aguiar, 44, telefone (11) 2661-5560/2661-5012.

Em qualquer fase do estudo, o(a) senhor(a) terá acesso ao investigador e sua equipe para comunicar qualquer desconforto, esclarecer dúvidas ou pedir informações adicionais.

Os Comitês de Ética em Pesquisa são colegiados interdisciplinares e independentes, de relevância pública, de caráter consultivo, deliberativo e educativo, criados para garantir a proteção dos participantes da pesquisa em sua integridade e dignidade e para contribuir no desenvolvimento da pesquisa dentro de padrões éticos.

Se houver alguma dúvida ou necessitar algum esclarecimento adicional sobre os seus direitos ou de seu acompanhante como participante de pesquisa ou sobre os aspectos éticos do estudo, entre em contato com a Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq) do HCFMUSP, responsável por garantir a ética e os direitos dos pacientes que participam dos estudos clínicos.

Endereço CAPPesq: Rua Ovidio Pires de Campos, 225 – 5º andar, Fone: (11) 2661-7585, (11) 2661-1548, (11) 2661-1549; e-mail: cappesq.adm@hc.fm.usp.br. Horário de funcionamento: das 07:00 às 16:00, de segunda a sexta feira.

Página 4 de 5

“O Efeito da Terapia Hemodinâmica Não Invasiva Guiada por Metas no Tempo de Ressuscitação em Choque Séptico (ensaio GENIUS): Ensaio Clínico Randomizado”	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.0 de Fevereiro de 2023		
Pesquisador responsável: <u>Profa. Dra. Ludhmila Abrahao Hajjar</u>		
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

**HOSPITAL DAS CLÍNICAS DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE
DE SÃO PAULO-HCFMUSP**

Eu, _____, fui informado(a) dos objetivos e da justificativa da pesquisa de forma clara e detalhada. Também foi garantido pelo pesquisador sigilo que assegure a minha privacidade dos dados obtidos na pesquisa. Li e compreendi os objetivos do estudo, todos os procedimentos que serão realizados e em caso de qualquer dúvida, poderei entrar em contato com a equipe do estudo. Estou ciente que ficarei com uma via deste documento.

_____ Nome do participante	
_____ Assinatura do participante (ou do representante legal)	Data: ____/____/____

_____ Nome da testemunha (se necessário)	
_____ Assinatura da testemunha (se necessário)	Data: ____/____/____

_____ Nome do pesquisador	
_____ Assinatura do pesquisador	Data: ____/____/____

Página 5 de 5

“O Efeito da Terapia Hemodinâmica Não Invasiva Guiada por Metas no Tempo de Ressuscitação em Choque Séptico (ensaio GENIUS): Ensaio Clínico Randomizado”	Confidencial	
Termo de Consentimento Livre e Esclarecido versão 2.0 de Fevereiro de 2023		
Pesquisador responsável: <u>Profa. Dra. Ludhmila Abrahao Hajjar</u>	_____	_____
Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da USP	Rubrica do participante ou representante legal	Rubrica do Investigador responsável

Impressão datiloscópica

Anexo C - Qualidade de Vida EQ 5D 3L

Genius
Page 1

Qualidade de Vida Basal

ID do paciente

(obs.: campo preenchido automaticamente pelo sistema.)

EQ-5D-3L: Questionário de Qualidade de Vida relacionada à Saúde

Data do preenchimento _____
Quem respondeu ao questionário? _____
Forma de aplicação deste questionário _____

INSTRUÇÕES:

(leia para o paciente, se aplicado via telefone)

Pense sobre seu estado de saúde atual e assinale com um X (ou me diga a resposta), em cada um dos seguintes grupos indicando qual das afirmações melhor descreve o seu estado de saúde ATUAL:

Mobilidade

- Não tenho problemas em andar
 Tenho alguns problemas em andar
 Estou limitado a ficar na cama

Cuidados Pessoais

- Não tenho problemas com os meus cuidados pessoais
 Tenho alguns problemas para me lavar ou me vestir
 Sou incapaz de me lavar ou vestir sozinho

Atividades Habituais

(ex.: trabalho, estudo, atividades domésticas, atividades em família ou de lazer)

- Não tenho problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
 Tenho alguns problemas em desempenhar as minhas atividades habituais
 Sou incapaz de desempenhar as minhas atividades habituais

Dor / Mal-estar / Desconforto

- Não tenho dores ou mal-estar
 Tenho dores ou mal-estar moderados
 Tenho dores ou mal-estar extremos

Ansiedade / Depressão

- Não estou ansioso ou deprimido
 Estou moderadamente ansioso ou deprimido
 Estou extremamente ansioso ou deprimido

