

CLARICE HYESUK LEE PARK

Estudo prospectivo e randomizado de reposição volêmica na fase aguda da sepse em pacientes com câncer: *Ringer Lactato*[®] versus albumina

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

Programa de Cardiologia

Orientador: Profa. Dra. Ludhmila Abrahão Hajjar

**SÃO PAULO
2021**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Park, Clarice Hyesuk Lee

Estudo prospectivo e randomizado de reposição volêmica na fase aguda da sepse em pacientes com câncer : Ringer Lactato® versus albumina / Clarice Hyesuk Lee Park. -- São Paulo, 2021.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Cardiologia.

Orientadora: Ludhmila Abrahão Hajjar.

Descritores: 1.Lactato de Ringer 2.Albuminas
3.Sepse 4.Neoplasias 5.Cuidados críticos 6.Reposição volêmica

USP/FM/DBD-053/21

Responsável: Erinalva da Conceição Batista, CRB-8 6755

Aos meus avós Lee, pela coragem de partir em busca de novas oportunidades para nossa família.

À minha mãe Kyung (Nina), por toda a base do meu caráter e educação e por todo o amor incondicional que me moldou como pessoa.

Ao meu pai Park (in memoriam), por me oferecer a possibilidade de materializar o sonho de me formar em medicina.

Ao meu companheiro de vida Hugo, minha alma gêmea, que tanto me incentiva e me fortalece nessa jornada da vida.

À minha filha Uli, luz da minha vida, razão da minha existência.

AGRADECIMENTOS

Aos pacientes, que durante esse momento difícil de luta contra o câncer se doaram para realização deste estudo.

À Professora Dra Ludhmila Abrahão Hajjar, minha orientadora, pela oportunidade e confiança, e sobretudo pela amizade e lealdade construídos nesses anos de trabalho e estudo. A sua grandiosidade e generosidade me ensinaram a sempre buscar o melhor para o paciente.

À Julia Tizue Fukushima, pelo brilhante trabalho estatístico, pela amizade, inteligência e dedicação na condução dos estudos clínicos.

Aos amigos e colegas de trabalho Dr. Juliano Pinheiro de Almeida, Dr. Eduardo Atsushi Osawa, Dra. Gisele Queiroz de Oliveira, Dra. Rosana Ely Nakamura e Dr. Matheus Moraes Mourão, pela amizade e companheirismo, e pela dedicação, não somente ao estudo, mas no dia a dia dos pacientes.

Aos amigos e colegas da equipe médica, nutrição, enfermagem e fisioterapia pela dedicação e profissionalismo.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação.
Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias.

Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3ª ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentações; 2011.

Abreviatura dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de tabelas	
Resumo	
Abstract	
1 INTRODUÇÃO	1
2 OBJETIVOS	6
2.1 Objetivo Primário	7
2.2 Objetivos Secundários.....	7
3 MÉTODOS	8
3.1 Desenho do Estudo e Protocolo de Tratamento.....	9
3.2 Randomização	10
3.3 Critérios de Inclusão.....	11
3.4 Critérios de Exclusão.....	11
3.5 Pacientes.....	12
3.6 Avaliação dos Dados Clínicos e Demográficos e Coleta de Dados	12
3.7 Protocolo de Tratamento	13
3.8 Tamanho da Amostra e Análise Estatística.....	14
4 RESULTADOS.....	16
4.1 População do Estudo	17
4.2 Desfechos	22
4.3 Análise de Subgrupo	30
5 DISCUSSÃO	32
6 CONCLUSÕES	37
7 ANEXOS	39
8 REFERÊNCIAS.....	53
APÊNDICE.....	62

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALBIOS	- <i>Albumin Italian Outcome Sepsis</i>
CEP/FMUSP	- Comitê de Ética da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
DP	- Desvio padrão
ESBL	- <i>Extended spectrum β-lactamase</i>
FMUSP	- Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo
Hb	- Hemoglobina
Ht	- Hematócrito
IC 95%	- Intervalo de confiança de 95%
ICESP	- Instituto do Câncer do Estado de São Paulo
IIQ	- Intervalo interquartilico
ITT	- Intenção de tratar
Karnofsky	- Escala de <i>status performance</i>
MDR	- Multidroga resistente
NaCl	- Cloreto de sódio
NRS	- <i>Nutritional Risk Screening</i>
OR	- <i>Odds Ratio</i> ou razão de chances
P	- Probabilidade de significância
PCR	- Proteína C-reativa
pH	- Potencial hidrogeniônico
QT	- Quimioterapia
RT	- Radioterapia
SAFE	- <i>Saline vs. Albumin Fluid Evaluation</i>
SAPS	- <i>Simplified Acute Physiologic Score</i>
ScVO ₂	- Saturação venosa central
SOAP	- <i>Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients study</i>
SOFA	- <i>Sequence Organ Failure Assessment</i>
TCLE	- Termo de Consentimento Livre e Esclarecido
UTI	- Unidade de terapia intensiva

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 - Características demográficas e basais dos pacientes do estudo	19
Tabela 2 - Características da infecção dos pacientes do estudo	21
Tabela 3 - Fluidos, drogas vasoativas e transfusão de hemácias durante a fase de ressuscitação do estudo.....	22
Tabela 4 - Desfechos do estudo	23
Tabela 5 - Nível sérico de albumina, volume administrado de fluido e balanço hídrico durante o estudo.....	24
Tabela 6 - Diurese, balanço hídrico e uso de drogas vasoativas nos pacientes do estudo	26
Tabela 7 - Dados hemodinâmicos dos pacientes do estudo.....	27
Tabela 8 - Dados laboratoriais dos pacientes do estudo	28
Tabela 9 - Mortalidade em 7 dias, de acordo com análise de subgrupo	31

RESUMO

Park CHL. *Estudo prospectivo e randomizado de reposição volêmica na fase aguda da sepse em pacientes com câncer: Ringer Lactato® versus albumina* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2021.

Introdução: Nos últimos anos, o uso de albumina para ressuscitação nos pacientes com sepse tem se mostrado controverso. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos da administração de uma solução de albumina em cristalóide (*Ringer lactato*®) comparada a uma solução cristalóide (*Ringer lactato*®) em pacientes com câncer e sepse. **Local:** Unidade de Terapia Intensiva do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo, Brasil. **Métodos:** Estudo unicêntrico, randomizado, duplo-cego, controlado, entre outubro de 2014 e dezembro de 2016. Pacientes com câncer e sepse grave ou choque séptico foram aleatoriamente alocados para receber infusão intravenosa de *bolus* de 500 mL de albumina a 4% ou solução de cristalóide (*Ringer lactato*®) durante as 6 primeiras horas da ressuscitação volêmica. O desfecho primário foi definido como morte por qualquer causa em 7 dias. **Desfecho primário:** taxa de mortalidade em 7 dias. **Desfechos secundários:** morte por qualquer causa em 28 dias, escore de SOFA (*sequence organ failur eassessment*) em 7 dias, necessidade de ventilação mecânica, uso de agentes vasopressores e necessidade de terapia de substituição renal durante a internação na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), tempo de internação na UTI e tempo de internação hospitalar. **Resultados:** Foi incluído na análise final o total de 360 pacientes, sendo 180 alocados no grupo albumina e 180 no grupo cristalóide. Em 7 dias, 46 dos 180 pacientes (25,6%) do grupo albumina e 40 dos 180 pacientes do grupo cristalóide (22,2%) morreram (diferença absoluta 3,4%; intervalo de confiança [IC] 95% -5,5 a 12,1%; $P=0,458$). Em 28 dias, 96 dos 180 pacientes do grupo albumina (53,3%) e 83 dos 180 pacientes do grupo cristalóide (46,1%) morreram (diferença absoluta 7,2%; IC95% -3,1 a 17,3%; $P=0,171$). Não houve diferença nos desfechos secundários entre os grupos. **Conclusões:** a utilização da solução de albumina com cristalóide comparada com a solução de cristalóide pura, durante a fase aguda de ressuscitação volêmica da sepse em pacientes com câncer não melhorou a taxa de sobrevida em 7 ou 28 dias. **ClinicalTrials:** NCT01337934.

Descritores: Lactato de Ringer; Albuminas; Sepse; Neoplasias; Cuidados críticos; Reposição volêmica.

ABSTRACT

Park CHL. *Lactated Ringer versus albumin in early sepsis therapy (the RASP study): a randomized clinical trial* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2021.

Background: In the last years, the use of albumin to resuscitate septic patients became highly controversial. The aim of his study was to investigate the effects of the administration of albumin and crystalloids, as compared with crystalloids alone, in a population of cancer patients with sepsis. **Methods:** We performed a single center, randomized, double-blind, controlled-parallel trial between October 2014 and December 2016 at the Cancer Institute of the University of Sao Paulo, Brazil. Cancer patients with severe sepsis or septic shock were randomly assigned to receive either bolus of 500 mL of 4% albumin on crystalloid solution or crystalloid solution alone during the first 6 hours of fluid resuscitation. Primary outcome was defined as death from any cause at 7 days. Secondary outcomes were death from any cause at 28 days, the Sequence Organ Failure Assessment (SOFA) in 7 days, requirements of invasive mechanical ventilation, vasopressor therapy and renal replacement therapy during ICU stay, and length of stay in the ICU and in the hospital. **Results:** A total of 360 patients were included. At 7 days, 46 of 180 patients (25.6%) in the albumin group and 40 of 180 patients (22.2%) in the crystalloid group had died (absolute difference 3.4%; 95% confidence interval [CI], -5.5 to 12.1%; P=0.458). At 28 days, 96 of 180 patients (53.3%) in the albumin group and 83 of 180 patients (46.1%) in the crystalloid group had died (absolute difference 7.2%; 95%CI -3.1 to 17.3%; P=0.171). No significant differences in other secondary outcomes were observed between groups. **Conclusions:** The use of albumin replacement in addition to crystalloids, as compared with crystalloids alone, during the early phase of fluid resuscitation of cancer patients with sepsis did not improve the rate of survival at 7 and 28 days. **Trial Registration:** NCT01337934.

Descriptors: Ringer's Lactate; Albumins; Sepsis; Neoplasms; Critical care; Fluid resuscitation.

1 INTRODUÇÃO

Avanços recentes no tratamento do câncer nas últimas décadas contribuíram para uma melhora significativa do prognóstico dos pacientes, inclusive na unidade de terapia intensiva (UTI)^{1,2}. Estudos relatam nos últimos anos um aumento da sobrevida em determinados subgrupos de pacientes com câncer admitidos na UTI, incluindo pacientes com choque séptico³⁻⁷. Nas últimas décadas, foi observado um aumento expressivo no número de pacientes com câncer em unidades de terapia intensiva, mas um aumento também da sobrevida destes pacientes⁸.

Taccone *et al.*⁹ em subanálise de um grande estudo retrospectivo multicêntrico descreveram que a sobrevida dos pacientes portadores de tumores sólidos na UTI era semelhante a de pacientes sem câncer.

Dentre os pacientes críticos, sepse continua sendo causa de expressiva morbimortalidade, chegando a 15% de mortalidade intra-hospitalar¹⁰. Pacientes com câncer possuem risco aumentado de apresentarem choque séptico e elevado risco de mortalidade pela imunidade prejudicada, exposição a agentes quimioterápicos, uso extensivo de antibioticoterapia e necessidade de dispositivos invasivos¹¹. Conseqüentemente, o uso da albumina na fase aguda da sepse como fluido de reposição volêmica nunca foi estudado.

Importante medida inicial no tratamento da sepse consiste na ressuscitação volêmica de fluidos, como demonstrou Rivers *et al.*¹². O

Surviving Sepsis Campaign mais atual recomenda administração precoce de 30 mL/kg de fluidos no choque séptico¹³; contudo, alguns autores recomendam administração de 20 mL/kg de fluidos para evitar sobrecarga volêmica¹⁰.

Albumina tem sido utilizada mundialmente para adequar o *status* volêmico do paciente com sepse¹⁴. Teoricamente, o benefício do seu uso consistiria em adequada expansão volêmica por retenção do fluido no compartimento intravascular. Contudo, nos últimos 20 anos, muita controvérsia a respeito de seu real benefício nos pacientes críticos tem surgido por resultados conflitantes provenientes de estudos clínicos randomizados e estudos observacionais¹⁴⁻¹⁷.

O estudo *Saline versus Albumin Fluid Evaluation* (SAFE) incluiu 6997 pacientes críticos para receber albumina 4% ou solução salina durante a internação em UTI¹⁷. Não houve diferença na mortalidade em 28 dias nos dois grupos, mas uma análise do subgrupo sepse grave demonstrou um possível benefício no uso da albumina, reduzindo o volume total do fluido administrado e uma possível redução da mortalidade. O estudo *Sepsis in European Intensive Care Units* (SOAP), após pareamento por índice de propensão, demonstrou que o uso de albumina na sepse estava associado a uma menor taxa de mortalidade na UTI e hospitalar¹⁸.

Por outro lado, o mais recente estudo clínico randomizado multicêntrico em pacientes com sepse grave ou choque séptico, *Albumin Replacement in Patients with Severe Sepsis or Septic Shock* (ALBIOS), demonstrou que reposição volêmica com albumina objetivando um nível sérico alvo de albumina

não melhorou a sobrevida em 28 dias e 90 dias em 1818 pacientes sépticos¹⁹. Contudo, semelhantemente ao estudo SAFE, o ALBIOS sugeriu, numa análise *post hoc*, que o subgrupo de pacientes com choque séptico que recebeu albumina apresentou menor mortalidade em 90 dias¹⁷.

Em metanálise de cinco ensaios clínicos randomizados onde foi comparada a mortalidade em sepse grave e choque séptico, foi observado um declínio da mortalidade em 90 dias no grupo que utilizou albumina, em comparação ao grupo que utilizou cristalóide ou solução salina²⁰.

O efeito de superioridade da albumina no desfecho de pacientes com sepse é fisiologicamente plausível, considerando que a albumina possui capacidade de expansão volêmica maior comparado com cristalóides, e apresenta propriedades anti-inflamatórias e antioxidantes²¹⁻²⁴. Além disso, baixos níveis séricos de albumina conferem fator de risco para mortalidade em pacientes críticos¹⁴⁻¹⁶.

A hipoproteinemia é um achado constante em pacientes com câncer admitidos na UTI e um fator independente de mau prognóstico²⁵. É também um conhecido marcador de injúria pulmonar aguda, provavelmente desempenhando um papel importante na fisiopatologia da lesão pulmonar. Martin *et al.*²⁶ descreveram que a terapia tanto com diuréticos como com colóides induzindo alterações nas pressões oncóticas e no balanço hídrico melhoram a fisiologia respiratória em pacientes não-oncológicos com injúria pulmonar instalada, resultando em melhora do prognóstico²⁷.

Além dos efeitos benéficos na fisiologia pulmonar, as soluções colóides apresentam algumas propriedades hemodinâmicas menor

mortalidade¹². Trof *et al.*²⁸ mostraram que a reposição com albumina 5% resultou em maior aumento do enchimento e índice cardíacos, além de melhorar o trabalho sistólico em comparação com solução salina em pacientes críticos hipovolêmicos com e sem choque séptico. Além disso, a administração de albumina como reposição volêmica em pacientes críticos hipoalbuminêmicos pode levar a uma redução das disfunções orgânicas com menor sobrecarga hídrica²⁴.

A maioria dos estudos clínicos prévios avaliou o efeito da albumina como com um fluido suplementar durante toda a internação na UTI, com objetivo de aumentar níveis séricos de albumina, não sendo possível separar o papel da albumina como fluido de ressuscitação volêmica durante as diferentes fases do tratamento da sepse¹⁷⁻¹⁹. Não há estudos que avaliem o impacto no prognóstico da ressuscitação volêmica em pacientes críticos com câncer realizada com soluções coloides ou cristaloides.

2 OBJETIVOS

2.1 Objetivo Primário

O objetivo do presente estudo foi avaliar se a ressuscitação volêmica com albumina 4% durante a fase aguda da sepse em pacientes com câncer é superior à ressuscitação com cristaloides (*Ringer lactato*[®]) na redução da taxa de mortalidade em 7 dias.

2.2 Objetivos Secundários

Avaliar comparativamente entre os dois grupos:

- a) Mortalidade por qualquer causa em 28 dias.
- b) Escore de SOFA do dia 1 ao dia 7.
- c) Necessidade de ventilação mecânica invasiva.
- d) Uso de agentes vasopressores.
- e) Necessidade de terapia de substituição renal.
- f) Tempo de internação na UTI.
- g) Tempo de internação hospitalar.

3 MÉTODOS

3.1 Desenho do Estudo e Protocolo de Tratamento

O Protocolo do estudo e o Termo de Consentimento Livre e Esclarecido (TCLE) foram submetidos à Pesquisa Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo (ICESP) e ao Comitê de Ética em Pesquisa (CEP/FMUSP) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP) tendo sido aprovado sob número 360/10 (Anexos A e B). Os pacientes foram randomizados entre outubro de 2014 e dezembro de 2016. Foram obtidas as anuências no TCLE de todos os pacientes participantes ou de seus familiares mais próximos ou responsáveis legais, quando os pacientes estavam incapacitados de fornecê-la (Anexo C). O estudo foi registrado no ClinicalTrials.gov sob o identificador NCT01337934.

Trata-se de um estudo clínico prospectivo, aleatório, duplo-cego, controlado, de superioridade. Pacientes consecutivos admitidos na unidade de terapia intensiva com o diagnóstico de sepse grave ou choque séptico foram randomizados para duas estratégias de ressuscitação volêmica: *bolus* de 500 mL albumina a 4% diluída em solução cristaloide ou de cristaloide puro (*Ringer lactato*[®]). Houve cegamento de pacientes e dos investigadores.

O pesquisador avaliou diariamente a elegibilidade dos pacientes admitidos na UTI e explicava ao paciente ou familiar responsável os detalhes do estudo e, após esclarecimento e assinatura do TCLE. Somente após o

consentimento e inclusão no estudo, o pesquisador incluía o paciente no estudo, solicitando a bolsa da solução para a reposição de fluidos na fase aguda da sepse.

O estudo foi realizado no ICESP-FMUSP.

Os médicos que assistiam aos pacientes na UTI poderiam administrar até quatro soluções do estudo, e se houvesse necessidade de uma quantidade adicional de fluidos, a solução de *Ringer* lactato® era então administrada. A análise final foi realizada de acordo com a intenção de tratamento, ou seja, os pacientes foram analisados de acordo com seus respectivos grupos originais de randomização.

3.2 Randomização

Os pacientes foram randomizados para os grupos albumina ou cristalóide por meio gerador de números aleatórios (RANDOM.ORG, Dublin, Irlanda). Foram utilizados envelopes opacos fechados sequencialmente para determinar o paciente para seu grupo correspondente. Os envelopes de randomização encontravam-se na farmácia sem o conhecimento do pesquisador.

A bolsa da solução do estudo era opaca, de forma que nem o pesquisador e nem o médico plantonista da UTI sabiam qual solução estava sendo administrada.

3.3 Critérios de Inclusão

Para serem incluídos no estudo, os pacientes deveriam apresentar os seguintes critérios de inclusão:

- a) Diagnóstico clínico de sepse grave ou choque séptico com menos de 6 horas.
- b) Adultos (> 18 anos).
- c) Diagnóstico de câncer.
- d) Termo de Consentimento assinado.

3.4 Critérios de Exclusão

- a) Choque por outras causas.
- b) Antecedente de reação adversa à albumina humana.
- c) Uso de albumina 72 horas antes da randomização.
- d) Objeção religiosa.
- e) Traumatismo crânio-encefálico.
- f) Cirrose hepática.
- g) Participação em outro estudo.
- h) Plasmaferese.
- i) Doença renal terminal.
- j) Pacientes em cuidados paliativos exclusivos.
- k) Recusa em participar do estudo (paciente ou responsável).

3.5 Pacientes

Foram avaliados 1168 pacientes admitidos na UTI do ICESP-FMUSP no período de outubro de 2014 a dezembro de 2016 com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico nas últimas 6 horas para a inclusão no estudo. Destes, 360 pacientes preencheram os critérios de inclusão, não apresentaram nenhum critério de exclusão, assinaram o termo de consentimento e foram incluídos no estudo. Os pacientes foram randomizados então para receber um dos dois tratamentos para reposição volêmica na fase aguda da sepse: solução de albumina 4% ou *Ringer lactato*[®] (Baxter).

3.6 Avaliação dos Dados Clínicos e Demográficos e Coleta de Dados

Um instrumento de coleta de dados foi criado para auxiliar na obtenção das informações requeridas no estudo (Anexo D).

No momento da randomização, foram obtidos dados clínicos e demográficos, informações sobre a neoplasia, *status* funcional, *status* nutricional, e tratamento oncológico. Também foram coletadas do prontuário do paciente as principais comorbidades. Os dados clínicos e laboratoriais colhidos nas primeiras 24 horas após a admissão do paciente na UTI eram utilizados para a avaliação de gravidade de acordo com o escore *Simplified Acute Physiologic Score* (SAPS) III²⁹ escore de disfunção multiorgânica (*Sequential Organ Failure Assessment* [SOFA])³⁰ após 24 horas. Eram registrados: valores de hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht), leucograma e contagem de plaquetas, albumina sérica, proteína C-reativa (PCR), níveis plasmáticos de ureia,

creatinina, bilirrubinas totais, saturação venosa central de oxigênio, potencial hidrogeniônico (pH), lactato arterial, eletrólitos, administração de hemoderivados durante a internação na UTI, necessidade de ventilação mecânica invasiva, uso de vasopressores e necessidade de terapia de substituição renal. Parâmetros como quantidade de fluido administrada, diurese em 24 horas e balanço hídrico também foram registrados.

Em relação às características da infecção, dados como fonte de infecção, agente microbiológico isolado, sítio da cultura coletada e colonização por agente multirresistente foram registrados (Anexo C).

O acompanhamento do *status* vital dos pacientes durante os primeiros 90 dias de observação do estudo foi realizado através de contato telefônico.

Todas as planilhas dos pacientes foram atualizadas e enviadas semanalmente para a estatística chefe do estudo através de correio eletrônico.

3.7 Protocolo de Tratamento

Os médicos de plantão determinavam a quantidade de fluido administrada na fase aguda da ressuscitação volêmica da sepse, definida como as 6 primeiras horas de tratamento. Análise do *status* volêmico era realizado de acordo com exame físico, parâmetros estáticos (pressão arterial média, frequência cardíaca, pressão venosa central e índice cardíaco), marcadores de perfusão tecidual (excesso de bases, lactato arterial e saturação venosa central [ScVO₂]) e parâmetros dinâmicos (variação de pressão de pulso e aumento no índice cardíaco ou no volume sistólico maior

ou igual a 15% após prova de volume). A reposição volêmica era realizada com rápida infusão (<10 minutos) de 500 mL de albumina 4% ou *Ringer lactato*[®] nas seguintes situações: a) hipotensão (pressão arterial média menor que 65 mmHg); b) baixo índice cardíaco ou baixo volume sistólico determinados por monitor de débito cardíaco minimamente invasivo e/ou por ecocardiograma; e c) sinais de hipóxia tecidual como pele pegajosa, tempo de enchimento capilar maior que 3 segundos, oligúria, presença de *delirium*, excesso de bases menor que -4 meq/L, ScVO₂ menor que 65% ou lactato arterial maior que 4 mmol/L.

No caso de reação alérgica grave, o fluido do estudo seria permanentemente suspenso e substituído por solução salina de cloreto de sódio a 0,9% (NaCl 0,9%) se administração de fluido ainda fosse necessária.

A terapia antimicrobiana, monitorização hemodinâmica, transfusão de hemoderivados, uso de drogas vasoativas e suporte orgânico foram realizados de acordo com o *Surviving Sepsis Campaign*¹³. Após a fase inicial de ressuscitação, se fluido adicional fosse necessário, ambos os grupos receberam a solução de *Ringer lactato*[®].

3.8 Tamanho da Amostra e Análise Estatística

Para detectar uma redução no desfecho primário de mortalidade em 7 dias de 28% no grupo cristalóide para 14% no grupo albumina, utilizando um erro alfa de 0,05 e poder estatístico de 90%, foi estimado que 360 pacientes deveriam ser randomizados^{17,31}.

Variáveis categóricas foram comparadas com o teste qui-quadrado, teste exato de Fisher ou teste da razão de verossimilhança. Variáveis quantitativas foram comparadas utilizando o teste t-Student ou teste U de Mann-Whitney. As variáveis foram apresentadas com medias e desvio padrão (DP) ou mediana e intervalo interquartilico (IIQ) (1º e 3º quartis).

As curvas de sobrevida foram construídas a partir do método de Kaplan-Meier e foram comparadas pelo teste de *log-rank*. Análise do desfecho primário nos subgrupos especificados foram realizados de acordo com os seguintes critérios: idade ≤ 60 ou > 60 anos; sexo; tipo de tumor; presença ou não de doença metastática; sítio de infecção; diagnóstico de choque séptico à admissão; presença ou não de injúria renal aguda e ventilação mecânica invasiva à admissão; e níveis séricos de albumina $\leq 2,5$ g/dL ou $> 2,5$ g/dL à admissão na UTI.

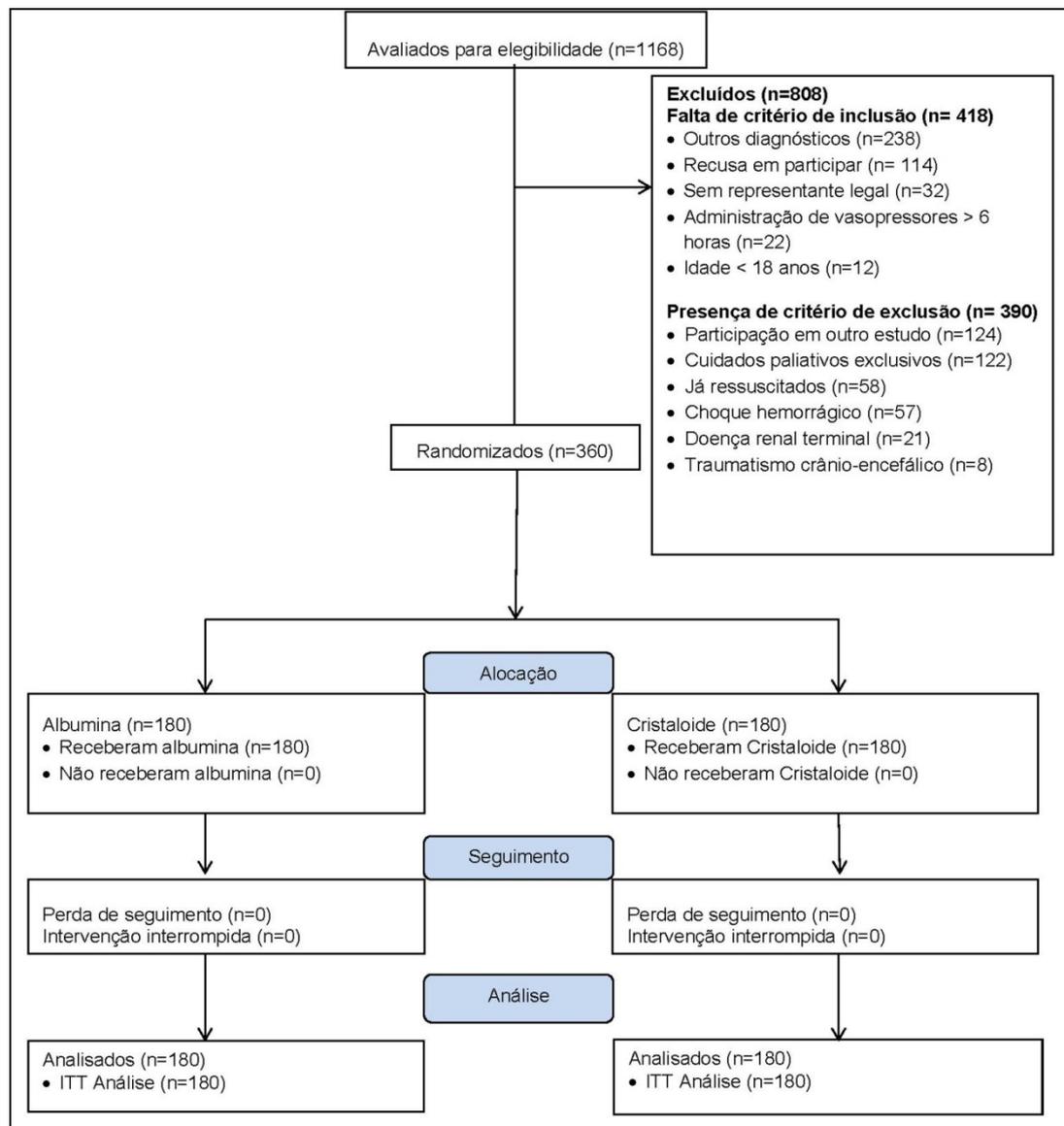
Um valor de $P < 0,05$ foi considerado significativo. Os cálculos estatísticos foram realizados com o programa SPSS versão 18.0 (SPSS Inc., Chicago, IL, EUA).

4 RESULTADOS

4.1 População do Estudo

Entre outubro de 2014 e dezembro de 2016, 1168 pacientes foram avaliados quanto à elegibilidade no ICESP-FMUSP.

Foram incluídos 360 (21,4%) pacientes no estudo, dos quais 180 foram alocados no grupo albumina e 180 pacientes no grupo cristalóide e analisados conforme o princípio de intenção de tratar. Não houve perda de seguimento em nenhum dos grupos durante o período do estudo (Figura 1).



ITT: Intenção de tratar

Figura 1 - Fluxograma do estudo

Os grupos foram homogêneos quanto às suas características basais, conforme demonstrado na Tabela 1. A mediana da idade foi de 62 anos (51-70) no grupo albumina e 61 anos (52-70) no grupo cristaloide, $P=0,599$. Houve um predomínio em ambos os grupos de pacientes do sexo masculino (53,3% no grupo albumina vs. 50% no grupo cristaloide, $P=0,527$).

Tabela 1 - Características demográficas e basais dos pacientes do estudo

Variável	Albumina	Cristaloide	P
	n=180	n=180	
Masculino, n (%)	96 (53,3%)	90 (50,0%)	0,527*
Idade (anos), mediana (IIQ)	62 (51 - 70)	61 (52 - 70)	
Índice de massa corporal (kg/m ²), mediana (IIQ)	23 (20 - 26)	23 (20 - 26)	0,599**
Tipo de tumor, n (%)			0,883**
Sólido	153(85,0%)	152(84,4%)	0,884*
Hematológico	27 (15,0%)	28 (15,6%)	
Doença metastática, n (%)	75 (41,7%)	73 (40,6%)	0,830*
Estágio da doença, n (%)			0,225*
Ativo/diagnóstico recente	62 (34,6%)	72 (40,9%)	
Controlado / remissão	59 (33,0%)	61 (34,7%)	
Recidiva / em progressão	58 (32,4%)	43 (24,4%)	
Karnofsky escala de <i>status</i> performance, mediana (IIQ)	80 (70 - 90)	80 (70 - 90)	0,262**
QT/RT 6 meses antes da admissão na UTI, n (%)	105 (58,3%)	99 (55,0%)	0,523*
Cirurgia 6 meses antes da admissão na UTI, n (%)	32 (17,8%)	34 (18,9%)	0,785*
Comorbidades, n (%)			
Hipertensão	59 (32,8%)	65 (36,3%)	0,481*
Diabetes	27 (15,0%)	27 (15,1%)	0,982*
Hipotireoidismo	14 (7,8%)	11 (6,1%)	0,543*
Doença renal crônica	12 (6,7%)	20 (11,1%)	0,138*
Hipercolesterolemia	11 (6,1%)	16 (8,9%)	0,310*
Insuficiência cardíaca	9 (5,0%)	13 (7,3%)	0,371*
Doença cerebrovascular	8 (4,4%)	9 (5,0%)	0,795*
Infarto agudo do miocárdio	8 (4,4%)	5 (2,8%)	0,402*
Doença pulmonar obstrutiva crônica	5 (2,8%)	1 (0,6%)	0,215***
Osteoporose	1 (0,6%)	0 (0%)	1,000***
Doença hepática	1 (0,6%)	1 (0,6%)	1,000***
Tabagismo	20 (11,2%)	22 (12,3%)	0,743*
Albumina sérica (g/dL), mediana (IIQ)	2,5 (2,1 - 2,9)	2,5 (2,0 - 2,9)	0,267**
Risco Nutricional, NRS 2002, n (%)			0,332****
0	1 (0,6%)	0 (0%)	
1	40 (22,2%)	32 (17,8%)	
2	61 (33,9%)	57 (31,7%)	
≥ 3	78 (43,3%)	91 (50,6%)	
SAPS 3, mediana (IIQ)	51(42 - 59)	52 (43 - 61)	0,360**
SOFA à admissão, mediana (IIQ)	7 (4 - 10)	6 (4 - 9)	0,126**
Disfunção orgânica, n (%)			0,030*
1 órgão	67 (37,2%)	71 (39,4%)	
2 órgãos	54 (30,0%)	72 (40,0%)	
3 órgãos	45 (25,0%)	28 (15,6%)	
4 órgãos	10 (5,6%)	9 (5,0%)	
5 órgãos	4 (2,2%)	0 (0%)	
Ventilação mecânica invasiva à admissão, n (%)	27(15,0%)	18 (10,1%)	0,157*

*teste de qui-quadrado de Pearson, **teste U de Mann-Whitney, ***teste exato de Fisher, ****teste de razão de verossimilhança.

IIQ = Intervalo interquartil; QT = Quimioterapia; RT = Radioterapia; SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment*; NRS = *Nutritional Risk Screening*; SAPS = *Simplified Acute Physiology Score 3*.

A maioria dos pacientes (n=305, 85%) era portador de tumores sólidos e 148 (41%) pacientes apresentavam doença metastática. Cinquenta por cento dos pacientes receberam quimioterapia, radioterapia ou foram submetidos à cirurgia oncológica 6 meses antes da randomização. As comorbidades mais comuns foram hipertensão arterial sistêmica e diabetes, não havendo diferença entre os grupos. O *status* performance foi avaliado segundo a escala de *Karnofsky*, e não houve diferença entre os grupos. Infecção respiratória e abdominal foram os sítios de infecção mais comuns (Tabela 2). Escores de gravidade como SOFA à admissão e SAPS3 em 24 horas da admissão não foram diferentes nos dois grupos.

A caracterização da sepse foi semelhante entre os grupos (p=0,370). O sítio de infecção mais prevalente foi o pulmão (40,0% vs. 47,2%), seguido do abdome (25,6% vs. 24,4%), trato urinário (8,3% vs. 8,9%), pele e partes moles (2,8% vs. 3,9%), corrente sanguínea (2,2% vs. 1,7%) e outros (21,1% vs. 13,9%), respectivamente nos grupos albumina e cristalóide (Tabela 2).

Tabela 2 - Características da infecção dos pacientes do estudo

Variável	Albumina	Cristaloide	P
	n=180	n=180	
Apresentação clínica			0,370*
Sepse grave	78 (43,3%)	87 (48,0%)	
Choque séptico	102 (56,7%)	93 (52,0%)	
Sítio de infecção, n (%)			0,505*
Pulmão	72 (40,0%)	85 (47,2%)	
Abdominal	46 (25,6%)	44 (24,4%)	
Trato urinário	15 (8,3%)	16 (8,9%)	
Pele e partes moles	5 (2,8%)	7 (3,9%)	
Corrente sanguínea	4 (2,2%)	3 (1,7%)	
Outros	38 (21,1%)	25 (13,9%)	
Cultura positiva, n (%)	95 (53,1%)	100 (56,5%)	0,516*
Tipo de infecção de acordo com cultura positiva, n (%)			0,807*
Corrente sanguínea	61 (64,2%)	58 (57,4%)	
Trato urinário	20 (21,1%)	26 (25,7%)	
Secreção traqueal	8 (8,4%)	10 (9,9%)	
Líquido ascítico	6 (6,3%)	7 (6,9%)	
Microorganismo			0,589*
Multidroga resistente	26 (27,4%)	34 (34,0%)	
Gram-negativo	26 (27,4%)	30 (30,0%)	
Gram-positivo	20 (21,1%)	16 (16,0%)	
Fungos	17 (17,9%)	12 (12,0%)	
Outros	6 (6,3%)	8 (8,0%)	
Colonização por agente multidroga resistente			0,615****
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (28,9%)	11 (34,4%)	
<i>Acinetobacter baumannii complex</i>	9 (23,7%)	4 (12,5%)	
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (5,3%)	1 (3,1%)	
Outros	16 (42,1%)	16 (50,0%)	
Antibióticos em 6 horas de randomização	180 (100%)	180 (100%)	

*teste de qui-quadrado de Pearson, **teste U de Mann-Whitney, ****teste de razão de verossimilhança

O nível sérico de albumina foi de 2,5 g/dL nos dois grupos, P=0,267. Durante as 6 primeiras horas da ressuscitação volêmica, não houve diferença entre os grupos quanto à quantidade de fluido administrado, utilização de drogas vasoativas e transfusão de hemoderivados (Tabela 3).

Tabela 3 - Fluidos, drogas vasoativas e transfusão de hemácias durante a fase de ressuscitação do estudo

Variável	Albumina	Cristaloide	P
	n=180	n=180	
Fluido (mL), média (DP)	2402 ± 642	2296 ± 629	0,114*****
Diurese (mL), mediana (IQR)	1030 (600 - 1512)	1100 (550 - 1700)	0,603**
Balanco hídrico (mL), mediana (IIQ)	980 (428 - 1397)	970 (240 - 1358)	0,252**
Noradrenalina, <i>n</i> (%)	87 (48,3%)	87 (48,6%)	0,959*
Dobutamina, <i>n</i> (%)	9 (5,0%)	7 (3,9%)	0,617*
Concentrado de hemácias, <i>n</i> (%)	36 (20,3%)	34 (19,3%)	0,810*

* teste qui-quadrado de Pearson, **teste U de Mann–Whitney, *** teste exato de Fisher, *****teste de t-Student
DP = desvio padrão; IIQ = intervalo interquartilico.

4.2 Desfechos

A incidência do desfecho primário, ou seja, da mortalidade em 7 dias, foi de 25,6% (46 pacientes) no grupo albumina e 22,2% (40 pacientes) no grupo cristalóide (P=0,458).

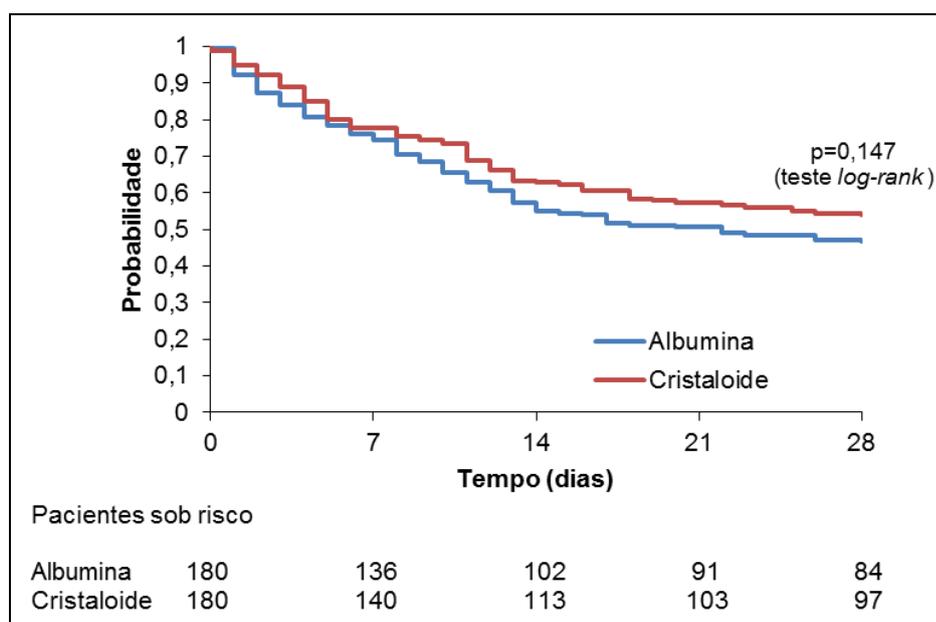
Não houve diferença entre os grupos quanto ao escore de SOFA diário e necessidade de terapia de substituição renal. Não houve diferença entre os grupos quanto à necessidade de ventilação mecânica invasiva e uso de agentes vasopressores. O tempo de internação na UTI e o tempo de internação hospitalar foram semelhantes em ambos os grupos. Não houve diferença na taxa de mortalidade em 28 dias entre o grupo albumina (53,3%) e o grupo cristalóide (46,1%), P=0,171 (Tabela 4). As curvas de sobrevida estão demonstradas na Gráfico 1.

Tabela 4 - Desfechos do estudo

Variável	Albumina	Cristaloide	Diferença absoluta (IC95%)	P
	n=180	n=180		
Desfecho primário				
Mortalidade em 7 dias, n (%)	46 (25,6%)	40 (22,2%)	3.3 (-5,5 to 12,1)	0,458*
Desfechos secundários				
SOFA, mediana (IIQ)				
Dia 1	7 (4 - 10)	6 (4 - 9)		0,126**
Dia 2	6 (3 - 11)	6 (3 - 10)		0,745**
Dia 3	7 (4 - 10)	6 (3 - 10)		0,526**
Dia 4	7 (4 - 11)	5 (3 - 10)		0,058**
Dia 5	6 (3 - 9)	5 (3 - 10)		0,308**
Dia 6	6 (4 - 10)	5 (3 - 10)		0,303**
Dia 7	6 (3 - 11)	6 (3 - 10)		0,475**
Tempo de internação na UTI (dias), mediana (IIQ)	5 (3 - 10)	6 (3 - 11)		0,079**
Tempo de internação hospitalar (dias), mediana (IIQ)	9 (4 - 16)	10 (6 - 23)		0,061**
Necessidade de ventilação mecânica, n (%)	63 (35,0%)	57 (31,7%)	3.3 (-6,4 to 13,0)	0,502*
Terapia de substituição renal, n (%)	16 (8,9%)	12 (6,7%)	2,2 (-3,5 to 8,0)	0,431*
Uso de droga vasoativa, n (%)	146 (81,1%)	148 (82,2%)	-1,1 (-9,1 to 6,9)	0,785*
Mortalidade em 28 dias, n (%)	96 (53,3%)	83 (46,1%)	7.2 (-3,1 to 17,3)	0,171*

*teste de chi-quadrado de Pearson, **teste U de Mann-Whitney.

SOFA = *Sequential Organ Failure Assessment Score*; IIQ = intervalo interquartil; IC95% = Intervalo de confiança de 95%.

Gráfico 1 - Curvas de sobrevida dos pacientes do estudo

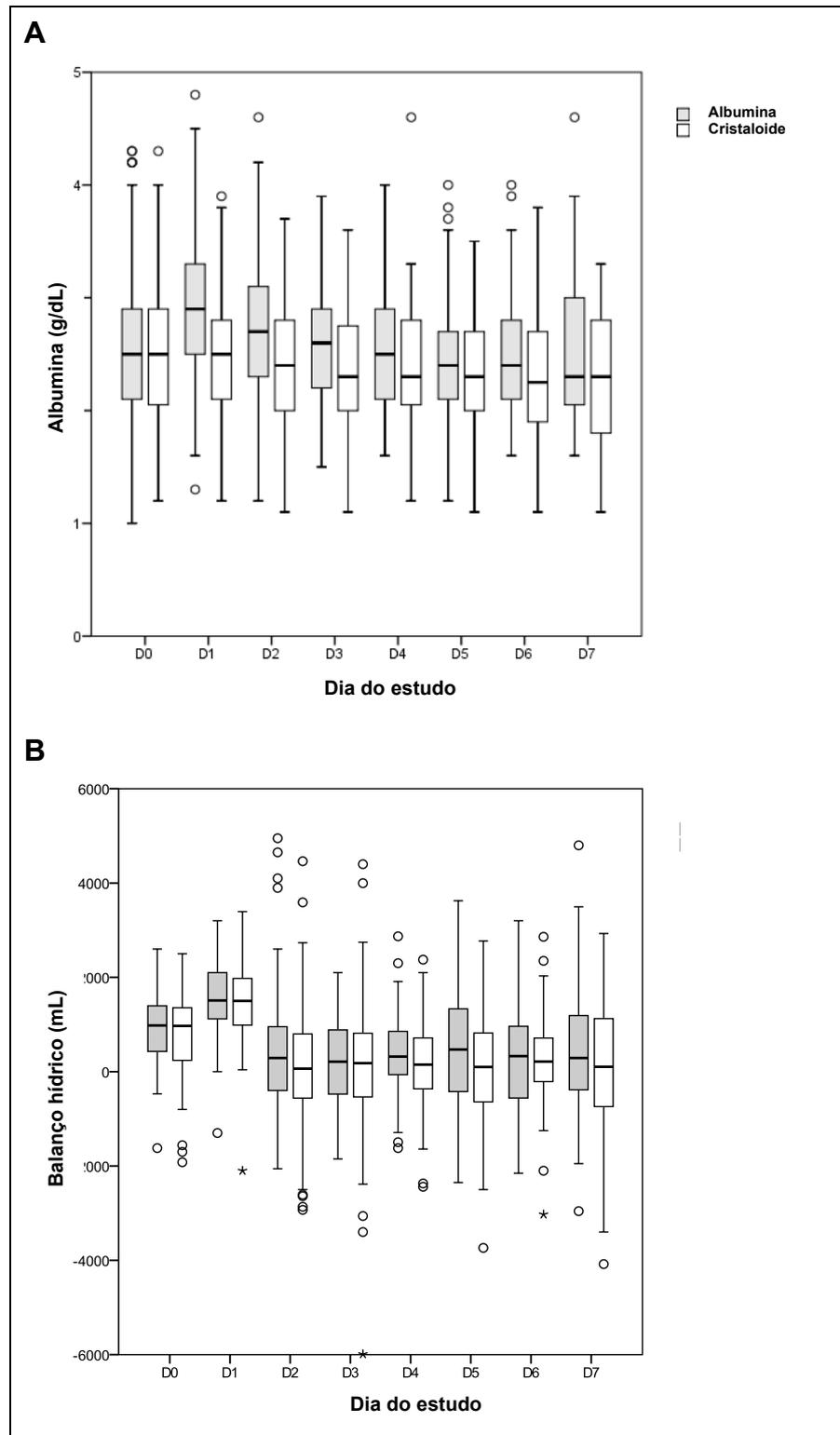
Pacientes do grupo albumina apresentaram níveis mais elevados de albumina sérica nos dias 1, 2 e 3 comparados aos pacientes do grupo cristalóide. Não houve diferença em relação à quantidade de fluido administrado, diurese ou balanço hídrico durante os primeiros 7 dias após a randomização (Tabela 5 e Gráfico 2).

Tabela 5 - Nível sérico de albumina, volume administrado de fluido e balanço hídrico durante o estudo

Dia, mediana (IIQ)	Albumina	Cristalóide	P
Albumina (g/dL)			
Dia 0	2,5 (2,1 - 2,9)	2,5 (2,0 - 2,9)	0,306**
Dia 1	2,9 (2,5 - 3,3)	2,5 (2,1 - 2,8)	<0,001**
Dia 2	2,7 (2,3- 3,1)	2,4 (2,0 - 2,8)	<0,001**
Dia 3	2,6 (2,2 - 2,9)	2,3 (2,0 - 2,8)	0,003**
Dia 4	2,5 (2,1 - 2,9)	2,3 (2,0 - 2,8)	0,066**
Dia 5	2,4 (2,1 - 2,7)	2,3 (2,0 - 2,8)	0,194**
Dia 6	2,4 (2,1 - 2,8)	2,3 (1,9 - 2,7)	0,078**
Dia 7	2,3 (2,0 - 3,0)	2,3 (1,8 - 2,8)	0,186**
Fluido administrado (mL)			
Dia 0	2105 (1650 - 2580)	1980 (1570 - 2510)	0,278**
Dia 1	2965 (2360 - 3608)	2850 (2260 - 3337)	0,117**
Dia 2	1890 (1372 - 2560)	1930 (1400 - 2473)	0,771**
Dia 3	2250 (1560 - 2575)	2175 (1621 - 2680)	0,959**
Dia 4	2236 (1680 - 2720)	2300 (1760 - 2945)	0,260**
Dia 5	2274 (1656 - 2853)	2250 (1530 - 2775)	0,532**
Dia 6	2160 (1737 - 2850)	2195 (1709 - 2696)	0,948**
Dia 7	2233 (1518 - 2908)	2375 (1703 - 3027)	0,643**
Balanço hídrico, Mediana (mL)			
Dia 0	980 (428 - 1397)	970 (240 - 1358)	0,252**
Dia 1	1510 (1120 - 2100)	1500 (987 - 1979)	0,350**
Dia 2	290 (-400 - 958)	65 (-563 - 810)	0,223**
Dia 3	212 (-500 - 890)	181 (-538 - 818)	0,754**
Dia 4	320 (-120 - 860)	150 (-370 - 750)	0,108**
Dia 5	470 (-428 - 1341)	100 (-671 - 823)	0,099**
Dia 6	330 (-566 - 1005)	214 (-223 - 737)	0,871**
Dia 7	290 (-418 - 1200)	104 (-755 - 1148)	0,474**

**teste U de Mann-Whitney
IIQ=intervalo interquartilico.

Gráfico 2 - Desenho esquemático (boxplot) dos níveis séricos de albumina e balanço hídrico durante o estudo



Não houve diferença quanto ao uso de agentes vasopressores (noradrenalina), agentes inotrópicos (dobutamina) ou transfusão de hemácias entre os grupos nos 7 dias após a randomização (Tabela 6).

Tabela 6 - Diurese, balanço hídrico e uso de drogas vasoativas nos pacientes do estudo

Variável	Albumina	Cristaloide	P
	n=180	n=180	
Diurese (mL), mediana (IIQ)			
12 horas	875 (638 - 1208)	1500 (950 - 1700)	0,633**
Dia 1	1550 (1150 - 2100)	1500 (1150 - 1900)	0,399**
Dia 2	1550 (1100 - 2100)	1850 (1205 - 2275)	0,064**
Dia 3	1635 (1088 - 2525)	2100 (1500 - 2600)	0,874**
Dia 4	1625 (1020 - 2163)	2100 (1500 - 2400)	0,029**
Dia 5	1700 (950 - 2325)	1800 (1500 - 2450)	0,238**
Dia 6	1750 (1038 - 2425)	1900 (1600 - 2650)	0,914**
Dia 7	1825 (1115 - 2425)	2150 (1500 - 2800)	0,205**
Noradrenalina, n (%)			
12 horas	87 (48,3%)	87 (48,6%)	0,959*
Dia 1	104 (65,0%)	108 (65,1%)	0,991*
Dia 2	74 (53,2%)	90 (58,8%)	0,337*
Dia 3	62 (57,9%)	69 (56,1%)	0,778*
Dia 4	50 (58,8%)	47 (50,0%)	0,237*
Dia 5	35 (52,2%)	38 (50,7%)	0,852*
Dia 6	30 (51,7%)	32 (46,4%)	0,548*
Dia 7	27 (54,0%)	25 (43,1%)	0,258*
Dobutamina, n (%)			
12 horas	9 (5,0%)	7 (3,9%)	0,617*
Dia 1	14 (8,8%)	11 (6,7%)	0,481*
Dia 2	12 (8,6%)	18 (11,8%)	0,379*
Dia 3	11 (10,3%)	13 (10,6%)	0,943*
Dia 4	9 (11,3%)	10 (11,4%)	0,981*
Dia 5	7 (10,9%)	8 (11,4%)	0,928*
Dia 6	6 (10,9%)	7 (10,3%)	0,912*
Dia 7	3 (6,0%)	4 (7,0%)	1,000***
Transfusão de concentrado de hemácias, n (%)			
12 horas	36 (20,3%)	34 (19,3%)	0,810*
Dia 1	27 (16,9%)	21 (12,7%)	0,282*
Dia 2	12 (8,6%)	16 (10,5%)	0,597*
Dia 3	10 (9,3%)	9 (7,4%)	0,590*
Dia 4	8 (8,8%)	13 (11,8%)	0,485*
Dia 5	9 (11,8%)	6 (6,7%)	0,256*
Dia 6	12 (18,8%)	9 (12,5%)	0,314*
Dia 7	6 (11,5%)	4 (7,0%)	0,514***

* teste de qui-quadrado de Pearson** teste U de Mann-Whitney, *** teste exato de Fisher
IIQ = intervalo interquartilico

Os dados hemodinâmicos encontram-se descritos na Tabela 7.

Tabela 7 - Dados hemodinâmicos dos pacientes do estudo

Variável	Albumina	Cristaloide	P
	n=180	n=180	
Frequência cardíaca (bpm), mediana (IIQ)			
D0	104 (89 - 124)	101 (87 - 118)	0,247**
D1	110 (93 - 125)	103 (90 - 118)	0,022**
D2	108 (93 - 121)	106 (87 - 120)	0,310**
D3	112 (98 - 124)	104 (88 - 126)	0,083**
D4	111 (99 - 125)	103 (88 - 121)	0,040**
D5	112 (99 - 124)	100 (86 - 115)	0,003**
D6	107 (93 - 123)	102 (86 - 115)	0,098**
D7	109 (94 - 122)	106 (90 - 117)	0,358**
Pressão arterial média (mmHg), mediana (IIQ)			
D0	73 (62 - 85)	71 (61 - 82)	0,796**
D1	68 (63 - 75)	70 (66 - 75)	0,090**
D2	70 (64 - 78)	70 (64 - 77)	0,765**
D3	70 (64 - 81)	69 (63 - 79)	0,352**
D4	69 (64 - 81)	69 (63 - 77)	0,489**
D5	70 (62 - 77)	69 (62 - 77)	0,689**
D6	70 (63 - 78)	72 (64 - 80)	0,422**
D7	69 (63 - 76)	71 (65 - 77)	0,252**
Lactato mmol/L, mediana (IIQ)			
D0	2,2 (1,4 - 4,1)	1,9 (1,2 - 3,2)	0,101**
D1	1,7 (1,3 - 3,0)	1,9 (1,4 - 3,2)	0,479**
D2	2,0 (1,4 - 2,9)	2,1 (1,4 - 2,9)	0,545**
D3	2,0 (1,4 - 2,7)	2,0 (1,4 - 2,0)	0,967**
D4	2,0 (1,3 - 2,8)	2,0 (1,5 - 2,9)	0,876**
D5	2,1 (1,5 - 3,4)	2,0 (1,7 - 3,0)	0,601**
D6	2,1 (1,3 - 3,0)	2,0 (1,5 - 2,5)	0,615**
D7	2,0 (1,4 - 3,8)	2,2 (1,7 - 2,9)	0,792**
Excesso de bases mmol/L, mediana (IIQ)			
D0	-4,80 (-8,85 - 0,28)	-3,90 (-7,70 - 0,50)	0,325**
D1	-1,55 (-4,08 - 1,35)	-1,90 (-5,70 - 1,43)	0,451**
D2	-0,60 (-3,70 - 2,10)	-0,70 (-4,15 - 2,30)	0,873**
D3	-0,30 (-3,60 - 3,10)	-0,05 (-3,48 - 3,28)	0,645**
D4	0,20 (-2,50 - 3,50)	0,90 (-3,20 - 4,10)	0,508**
D5	0,10 (-2,83 - 3,10)	1,50 (-3,15 - 4,20)	0,330**
D6	1,10 (-2,80 - 3,80)	1,00 (-3,93 - 4,25)	0,907**
D7	0,50 (-3,28 - 2,58)	1,10 (-3,53 - 4,85)	0,611**

**teste U de Mann-Whitney.
IIQ=intervalo interquartilico.

A análise dos dados laboratoriais não mostrou diferença entre os grupos quanto ao nível de lactato arterial, pH, excesso de bases, concentração de eletrólitos como sódio e cloro, nível de bilirrubinas, creatinina e ureia, proteína C-reativa, concentração de hemoglobina, contagem de leucócitos e plaquetas nos 5 dias após a randomização (Tabela 8).

Tabela 8 - Dados laboratoriais dos pacientes do estudo

Variável	Albumina	Cristaloide	P
	n=180	n=180	
Hemoglobina (g/dL), mediana (IIQ)			
Dia 0	8,9 (7,5 - 10,2)	9,0 (7,5 - 10,0)	0,612**
Dia 1	8,45 (7,4 - 9,8)	9,0 (7,7 - 10,0)	0,057**
Dia 2	9,0 (8,0 - 10,0)	9,0 (8,0 - 10,0)	0,996**
Dia 3	8,6 (7,7 - 9,7)	8,5 (7,7 - 9,8)	0,923**
Dia 4	8,9 (7,6 - 9,5)	8,6 (7,5 - 9,7)	0,751**
Dia 5	8,6 (7,7 - 9,2)	8,6 (7,8 - 9,7)	0,350**
Hematócrito (%), mediana (IIQ)			
Dia 0	27 (23 - 32)	28 (23 - 31)	0,762**
Dia 1	26 (23 - 30)	27 (24 - 30)	0,110**
Dia 2	27 (23 - 30)	27 (23 - 30)	0,990**
Dia 3	26 (24 - 29)	25 (23 - 30)	0,720**
Dia 4	27 (23 - 30)	26 (23 - 29)	0,470**
Dia 5	27 (23 - 28)	26 (24 - 30)	0,502**
Plaquetas 10 ³ /mm ³ , mediana (IIQ)			
Dia 0	151 (67 - 285)	170 (97 - 295)	0,331**
Dia 1	150 (49 - 259)	161 (92 - 279)	0,182**
Dia 2	165 (49 - 270)	155 (77 - 258)	0,737**
Dia 3	170 (62 - 271)	159 (64 - 270)	0,885**
Dia 4	169 (72 - 255)	169 (72 - 286)	0,568**
Dia 5	159 (74 - 268)	158 (80 - 270)	0,745**
Leucócitos/mm ³ , mediana (IIQ)			
Dia 0	8610 (2300 - 13613)	8340 (3640 - 16250)	0,623**
Dia 1	9355 (4788 - 15195)	9855 (4985 - 16180)	0,674**
Dia 2	9370 (5050 - 15830)	10600 (5000 - 17125)	0,469**
Dia 3	9420 (6140 - 16240)	10000 (5850 - 18455)	0,491**
Dia 4	9840 (6850 - 15990)	10700 (5810 - 15950)	0,996**
Dia 5	9840 (5225 - 16523)	10070 (5370 - 14810)	0,836**

Continua

Variável	Conclusão		P
	Albumina n=180	Cristaloide n=180	
PCR (mg/L), mediana (IIQ)			
Dia 0	189 (109 - 280)	183 (99 - 273)	0,975**
Dia 1	188 (120 - 278)	212 (123 - 301)	0,202**
Dia 2	176 (100 - 271)	190 (103 - 265)	0,643**
Dia 3	151 (67 - 245)	156 (76 - 264)	0,414**
Dia 4	124 (66 - 219)	128 (64 - 197)	0,961**
Dia 5	105 (55 - 187)	89 (46 - 155)	0,319**
Creatinina (mg/dL), mediana (IIQ)			
Dia 0	1,61 (0,81 - 2,33)	1,26 (0,75 - 2,17)	0,053**
Dia 1	1,45 (0,81 - 2,30)	1,32 (0,70 - 2,13)	0,330**
Dia 2	1,22 (0,81 - 2,48)	1,19 (0,73 - 2,31)	0,295**
Dia 3	1,27 (0,68 - 2,51)	1,20 (0,75 - 2,27)	0,877**
Dia 4	1,30 (0,67 - 2,76)	1,29 (0,8 - 2,27)	0,657**
Dia 5	1,32 (0,7 - 2,87)	1,47 (0,78 - 2,43)	0,702**
Cloro (mEq/L), mediana (IIQ)			
Dia 0	107 (103 - 113)	107 (102 - 112)	0,596**
Dia 1	109 (104 - 112)	108 (104 - 113)	0,936**
Dia 2	109 (105 - 113)	108 (105 - 113)	0,579**
Dia 3	111 (105 - 116)	109 (104 - 114)	0,161**
Dia 4	111 (105 - 116)	109 (104 - 114)	0,208**
Dia 5	110 (103 - 116)	109 (103 - 114)	0,553**
Ureia (mg/dL), mediana (IIQ)			
Dia 0	71 (42 - 108)	64 (37 - 96)	0,069**
Dia 1	65 (37 - 107)	64 (32 - 95)	0,296**
Dia 2	66 (41 - 101)	57 (33 - 96)	0,184**
Dia 3	72 (43 - 109)	71 (38 - 116)	0,934**
Dia 4	71 (40 - 132)	80 (47 - 123)	0,694**
Dia 5	82 (41 - 138)	69 (48 - 131)	0,594**
Sódio (mEq/L), mediana (IIQ)			
Dia 0	136 (132 - 141)	136 (132 - 140)	0,772**
Dia 1	140 (135 - 143)	139 (135 - 142)	0,401**
Dia 2	141 (137 - 146)	140 (137 - 144)	0,434**
Dia 3	142 (138 - 147)	141 (137 - 146)	0,135**
Dia 4	143 (138 - 147)	141 (137 - 147)	0,127**
Dia 5	142 (137 - 146)	141 (137 - 147)	0,772**
pH, mediana (IIQ)			
Dia 0	7,35 (7,28 - 7,41)	7,35 (7,30 - 7,40)	0,704**
Dia 1	7,36 (7,30 - 7,40)	7,36 (7,31 - 7,40)	0,565**
Dia 2	7,37 (7,33 - 7,40)	7,38 (7,35 - 7,41)	0,087**
Dia 3	7,38 (7,35 - 7,42)	7,38 (7,34 - 7,42)	0,749**
Dia 4	7,38 (7,34 - 7,41)	7,38 (7,34 - 7,42)	0,710**
Dia 5	7,40 (7,34 - 7,43)	7,40 (7,36 - 7,42)	0,264**

**teste U de Mann-Whitney.

IIQ = intervalo interquartilico; PCR = proteína C-reativa.

4.3 Análise de Subgrupo

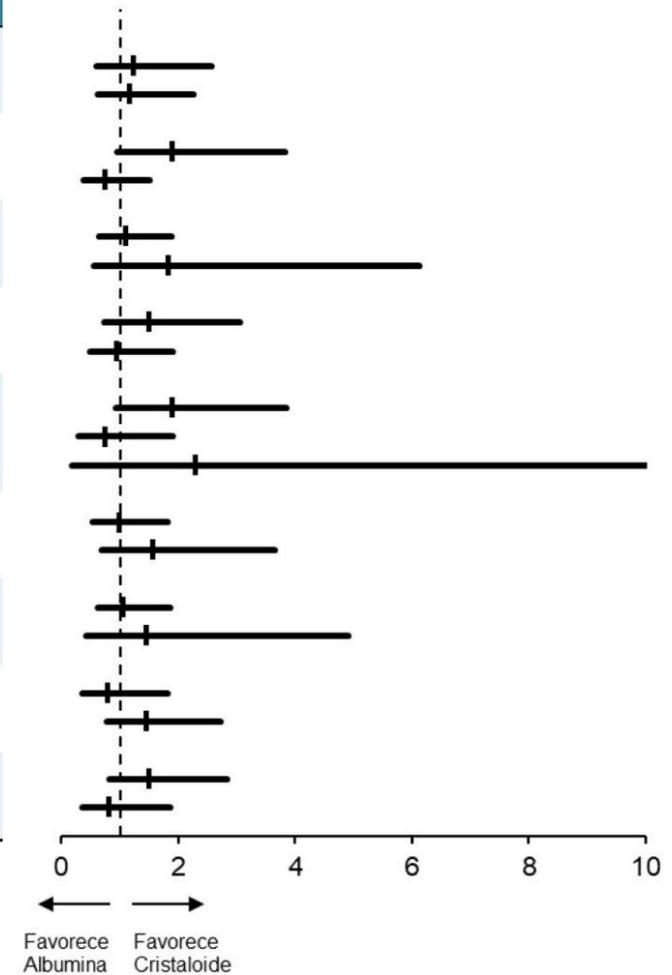
A análise de subgrupo não demonstrou diferença no desfecho primário quanto à idade, sexo, tipo de tumor, presença de doença metastática ou sítio de infecção.

Foram avaliadas a incidência do desfecho primário nos pacientes que apresentaram injúria renal aguda, choque séptico, pacientes submetidos à ventilação mecânica invasiva e albumina sérica menor que 2,5 g/dL no momento da randomização; e não houve diferença entre os grupos (Tabela 9)

Tabela 9 - Mortalidade em 7 dias, de acordo com análise de subgrupo

Mortalidade em 7 dias	Albumina	Cristaloide	OR (IC95%)	P
Idade, n (%)				
≤60 anos	20/83 (24,1%)	17/83 (20,5%)	1,23 (0,59 - 2,57)	0,576
>60 anos	26/97 (26,8%)	23/97 (23,7%)	1,18 (0,62 - 2,25)	0,620
Sexo, n (%)				
Masculino	28/96 (29,2%)	16/90 (17,8%)	1,90 (0,95 - 3,82)	0,070
Feminino	18/84 (21,4%)	24/90 (26,7%)	0,75 (0,37 - 1,51)	0,420
Tipo de tumor, n (%)				
Sólido	37/153 (24,2%)	34/152 (22,4%)	1,11 (0,65 - 1,88)	0,708
Hematológico	9/27 (33,3%)	6/28 (21,4%)	1,83 (0,55 - 6,13)	0,325
Doença metastática, n (%)				
Não	22/105 (21,0%)	16/107 (15,0%)	1,51 (0,74 - 3,06)	0,257
Sim	24/75 (32,0%)	24/73 (32,9%)	0,96 (0,48 - 1,91)	0,909
Sítio de infecção, n (%)				
Pulmão	26/72 (36,1%)	19/83 (22,9%)	1,90 (0,94 - 3,84)	0,072
Abdominal	11/46 (23,9%)	13/44 (29,5%)	0,75 (0,29 - 1,91)	0,546
Trato urinário	2/15 (13,3%)	1/16 (6,3%)	2,31 (0,19 - 28,47)	0,514
IRA à admissão, n (%)				
Não	25/118 (21,2%)	28/131 (21,4%)	0,99 (0,54 - 1,82)	0,971
Sim	21/62 (33,9%)	12/49 (24,5%)	1,58 (0,68 - 3,65)	0,285
VM à admissão, n (%)				
Não	33/153 (21,6%)	33/162 (20,4%)	1,07 (0,62 - 1,85)	0,794
Sim	13/27 (48,1%)	7/18 (38,9%)	1,46 (0,43 - 4,90)	0,541
Choque séptico à admissão, n (%)				
Não	12/78 (15,4%)	16/86 (18,6%)	0,8 (0,35 - 1,81)	0,585
Sim	34/102 (33,3%)	24/94 (25,5%)	1,46 (0,78 - 2,71)	0,233
Albumina sérica à admissão, n (%)				
≤2,5 g/dL	33/94 (35,1%)	25/95 (26,3%)	1,51 (0,81 - 2,82)	0,191
>2,5 g/dL	13/86 (15,1%)	15/85 (17,6%)	0,83 (0,37 - 1,87)	0,655

OR: odds ratio; IRA:



5 DISCUSSÃO

Este estudo clínico randomizado demonstrou que a reposição de fluidos com albumina a 4% na fase aguda da ressuscitação volêmica em pacientes sépticos não reduziu a mortalidade comparada à reposição volêmica com solução de cristalóide. Além disso, a necessidade de ventilação mecânica, vasopressores e terapia de substituição renal, tempo de internação na UTI e hospitalar, e morte em 28 dias foram semelhantes nos dois grupos. Não foi possível detectar qualquer benefício da solução de albumina na evolução das disfunções orgânicas, na melhora dos parâmetros hemodinâmicos ou nos marcadores de hipóxia tecidual.

Os achados deste estudo não sustentam os resultados observados no estudo SOAP ou nas análises de subgrupo nos estudos SAFE e ALBIOS, que sugeriram que o uso de albumina estivesse associado com uma taxa de sobrevida maior entre os pacientes com sepse grave e choque séptico¹⁷⁻¹⁹.

O presente estudo incluiu uma população com câncer e sepse grave ou choque séptico nas primeiras 6 horas do diagnóstico. Tal população representa um grupo de alto risco de pacientes com sepse, e com baixas taxas de sobrevida^{32,33}. Além disso, esse subgrupo de pacientes geralmente apresenta hipoalbuminemia à admissão hospitalar, como foi confirmado, conseqüentemente, esperava-se que esta população se beneficiaria do uso de albumina na fase aguda de ressuscitação volêmica na sepse. Porém, tal hipótese não foi confirmada.

O presente trabalho foi um estudo pragmático em uma população hipoalbuminêmica com sepse grave ou choque séptico, alocada em diferentes grupos de fluidos distintos utilizados na fase aguda de ressuscitação. Foi randomizado, realizado num hospital terciário, referência em câncer no Brasil. A estratégia da reposição volêmica nas primeiras 6 horas foi realizada de através de avaliação multimodal realizada pelo médico intensivista, utilizando monitor de débito cardíaco minimamente invasivo, ecocardiograma, avaliação dinâmica da fluido responsividade e interpretação dos sinais clínicos e marcadores de hipoperfusão tecidual^{34,35}. Os pacientes foram tratados por uma equipe de quatro médicos intensivistas treinados, que aplicaram as recomendações dos guidelines do Surviving Sepsis Campaign, incluindo uso de esteroides, transfusão de hemácias e suporte orgânico¹³.

Para este estudo, ficou definido como desfecho primário a mortalidade em 7 dias. Tal escolha baseou-se na hipótese que a reposição volêmica com albumina na fase aguda da ressuscitação resultaria em melhores alvos hemodinâmicos e, por meio de seus mecanismos de modulação endotelial, poderia trazer benefícios na prevenção da disfunção orgânica e morte^{26,36,37}.

Albumina diluída em *Ringer lactato*[®] e a solução de *Ringer lactato*[®] apenas não podem ser considerados como expansores equivalentes, mas as suas propriedades variam nos estudos prévios¹⁹.

Durante a fase aguda de ressuscitação, pacientes de ambos os grupos receberam quantidade similar de fluidos. Isto pode ser explicado pelo fato de que foram utilizadas essas diferentes soluções somente na fase aguda enquanto estudos anteriores utilizaram a solução estudada durante toda a internação na UTI^{17,38}.

Pacientes randomizados para receber albumina 4% receberam 2402 mL de fluidos na fase aguda da ressuscitação, enquanto o grupo cristalóide recebeu 2296 mL de fluidos. Diferentemente do estudo SAFE, em que os pacientes no grupo albumina receberam menos fluidos comparados ao grupo cristalóide (2300 mL *versus* 3100 mL) durante os 4 primeiros dias da internação na UTI. O presente estudo é similar ao estudo ALBIOS, em que a quantidade de fluidos administrados foi similar entre os grupos nos 7 dias de tratamento (3738 mL no grupo albumina e 3825 mL no grupo cristalóide).

Os dados do presente estudo apontam que o efeito da reposição volêmica na fase aguda com albumina não foi superior ao uso de cristalóides nos alvos hemodinâmicos, e, conseqüentemente, nos desfechos clínicos. Recentemente, um conceito emergiu nos pacientes em choque – dever-se-ia individualizar a reposição de fluidos e monitorar cada fase do tratamento – salvamento, otimização, estabilização e descalonamento^{34,39,40}. Neste estudo foram avaliados os diferentes fluidos nas fases de salvamento e otimização num grupo de pacientes com taxa de mortalidade predita elevada, que são pacientes com câncer e sepse grave/choque séptico, com escore elevado de disfunção orgânica e que apresentam baixos níveis séricos de albumina. Os dados confirmam, como já sugeridos por metanálises anteriores, que solução de coloide não é superior à solução de cristalóide em pacientes críticos com sepse^{41,42}. Acredita-se que o conjunto de medidas em que consiste o tratamento da sepse deve incluir uma avaliação adequada da volemia do paciente e rápida correção da hipovolemia, independentemente da escolha do fluido⁴³.

O presente estudo possui limitações. Foram incluídos pacientes com câncer e sepse admitidos num hospital universitário de referência, uma população de alto risco, o que limita a generalização dos achados. Além disso, foi avaliado o uso de albumina para ajuste do volume intravascular na fase aguda, não para correção de hipoalbuminemia, o que pode ter contribuído para o resultado semelhante nos dois grupos. Entretanto, nas primeiras 72 horas após a randomização, os pacientes apresentaram níveis similares de albumina sérica em ambos os grupos, dado demonstrados em estudos anteriores.

Em pacientes sépticos, o uso de albumina adicionada a cristaloides, comparado com cristalóide apenas, durante a fase aguda de ressuscitação de fluidos em pacientes com câncer e sepse não resultou em redução de mortalidade em 7 e 28 dias.

6 CONCLUSÕES

Em pacientes com câncer, a ressuscitação volêmica com albumina 4% comparado com cristalóide apenas (*Ringer lactato*[®]), durante a fase aguda da sepse não resultou em redução de mortalidade em 7 dias.

O grupo albumina não apresentou redução na mortalidade em 28 dias, escore de SOFA nos dias 1 e 7 após randomização, necessidade de ventilação mecânica invasiva, uso de agentes vasopressores, necessidade de terapia de substituição renal, tempo de internação na UTI e tempo de internação hospitalar.

7 ANEXOS

**Anexo A - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade
em Medicina da Universidade de São Paulo (CEP/FMUSP)**



APROVAÇÃO

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 16 de Março de 2011, APROVOU o Protocolo de Pesquisa nº 360/10 intitulado: "ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO DE REPOSIÇÃO VOLÊMICA NA FASE AGUDA DO CHOQUE SÉPTICO EM PACIENTES COM CÂNCER: ALBUMINA 4% VS. RINGER LACTATO" apresentado pelo Departamento de CIRURGIA

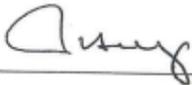
Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar ao CEP-FMUSP, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 196, de 10/10/1996, inciso IX.2, letra "c").

Pesquisador (a) Responsável: Ludhmila Abrahão Hajjar
Pesquisador (a) Executante: Juliano Pinheiro de Almeida

CEP-FMUSP, 16 de Março de 2011.

Prof. Dr. Daniel Romero Muñoz
Vice-coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

Anexo B - Aprovação do projeto no Núcleo de Pesquisa Clínica do Instituto do Câncer do Estado de São Paulo

	<p>INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO Octávio Frias de Oliveira Secretaria de Estado da Saúde Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo</p>	
<p>São Paulo, 14/07/2010</p>		
<p>Registro: NP 061-10</p>		
<p>Ref. Solicitação de execução de estudo.</p>		
<p>Estudo Prospectivo e Randomizado de recomposição na fase aguda do choque séptico em pacientes com câncer: albumina 4% vs. Ringer Lactato.</p>		
<p>Pesquisador responsável: Dr. Juliano Pinheiro de Almeida</p>		
<p>Prezado Pesquisador,</p>		
<p>Considerações e recomendações,</p>		
<p>Trata-se de um estudo prospectivo com o objetivo de comparar a mortalidade entre os grupos de pacientes tratados com albumina 4% ou solução de Ringer com lactato como estratégias de reposição volêmica em 28 dias.</p>		
<p>Informamos que sua solicitação foi DEFERIDA, mediante o compromisso de enviar mensalmente a lista de pacientes incluídas no estudo</p>		
<p>Atenciosamente,</p>		
		<p>Dr. Paulo M. G. Hoff Diretor Clínico ICFSP</p>
<p>Prof. Dr. Paulo Marcelo Gehm Hoff Diretor Clínico</p>		

Anexo C - Termo de consentimento livre e esclarecido**INSTITUTO DO CANCER DO ESTADO DE SÃO PAULO**

Octavio Frias de Oliveira
Secretaria de Estado da Saúde
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

TERMO DE CONSENTIMENTO LIVRE E ESCLARECIDO**DADOS DE IDENTIFICAÇÃO DO SUJEITO DA PESQUISA OU RESPONSÁVEL LEGAL**

1. NOME:

DOCUMENTO DE IDENTIDADE Nº: SEXO: .M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP:..... TELEFONE: DDD(.....)

2. RESPONSÁVEL LEGAL

NATUREZA (grau de parentesco, tutor, curador etc.)

DOCUMENTO DE IDENTIDADE :.....SEXO: M F

DATA NASCIMENTO:/...../.....

ENDEREÇO: Nº APTO:

BAIRRO: CIDADE:

CEP: TELEFONE: DDD (.....).....

DADOS SOBRE A PESQUISA

1. TÍTULO DO PROTOCOLO DE PESQUISA: Estudo prospectivo e randomizado de reposição volêmica na fase aguda do choque séptico em pacientes com câncer: Ringer Lactato versus albumina.....

PESQUISADOR : Juliano Pinheiro de Almeida

CARGO/FUNÇÃO: MEDICO.

INSCRIÇÃO CONSELHO REGIONAL Nº 117895

UNIDADE DO ICESP: Unidade de Terapia Intensiva

3. AVALIAÇÃO DO RISCO DA PESQUISA:

RISCO MÍNIMO RISCO MÉDIO
RISCO BAIXO RISCO MAIOR

4. DURAÇÃO DA PESQUISA : 24 MESES

1 – Essas informações estão sendo fornecidas para sua participação voluntária neste estudo, que visa comparar a reposição volêmica com albumina ou solução de *Ringer* lactato no choque séptico em pacientes com câncer. O objetivo deste estudo é avaliar se a hidratação com solução contendo albumina apresenta benefício em relação a solução de *Ringer* lactato na fase aguda do choque séptico em pacientes com câncer. Um grupo de pacientes receberá solução contendo albumina e o outro receberá exclusivamente soro *Ringer* lactato nas primeiras 24 horas de tratamento. Os participantes de cada grupo serão definidos por sorteio. O resultado da administração de solução contendo albumina ou *Ringer* lactato será medido através da melhora do paciente e de resultados de exames de sangue que serão coletados na rotina da unidade.

2 – Os procedimentos são os rotineiros para qualquer paciente internado na UTI. Coleta de exames laboratoriais, radiografia de tórax, controle de sinais vitais.

3 – Garantia de acesso: em qualquer etapa do estudo, você terá acesso aos profissionais responsáveis pela pesquisa para esclarecimento de eventuais dúvidas. O principal investigador é o Dr. Juliano Pinheiro de Almeida que pode ser encontrado no Instituto do Câncer do Estado de São Paulo – ICESP, Avenida Dr. Arnaldo, nº 251 - UTI – 10º andar, telefone 3893-3283. Se você tiver alguma consideração ou dúvida sobre a ética da pesquisa, entre em contato com o Comitê de Ética em Pesquisa (CEP) – Av. Dr. Arnaldo, 455 - Cerqueira César. CEP: 01246-903. Fone/fax: 3061-8004 – e-mail: cep.fm@usp.br.

4 – É garantida a liberdade da retirada de consentimento a qualquer momento e deixar de participar do estudo, sem qualquer prejuízo à continuidade de seu tratamento na Instituição.

5 – As informações obtidas serão analisadas em conjunto com outros pacientes, não sendo divulgada a identificação de nenhum paciente.

6 – O participante possui o direito de ser mantido atualizado sobre os resultados parciais das pesquisas conhecidos pelos pesquisadores.

Declaro que obtive de forma apropriada e voluntária o Consentimento Livre e Esclarecido deste paciente ou representante legal para a participação neste estudo.

Assinatura do responsável pelo estudo Data ____ / ____ / ____

Anexo D - Ficha de coleta de dados

ESTUDO PROSPECTIVO E RANDOMIZADO DE REPOSIÇÃO VOLÊMICA NA FASE AGUDA DO CHOQUE SÉPTICO EM PACIENTES COM CÂNCER: RINGER LACTATO VERSUS ALBUMINA		
DADOS DEMOGRÁFICOS		
1. Iniciais do paciente:	_____	
2. RGHC:	_____	
3. Data de nascimento:	____/____/____	
4. Sexo:	<input type="checkbox"/> Masculino (1)	<input type="checkbox"/> Feminino (2)
5. Raça:	<input type="checkbox"/> Branco (1)	<input type="checkbox"/> Negro (2) <input type="checkbox"/> Oriental (3)
6. Peso (kg):	_____	
7. Altura (cm):	_____	
8. Data da admissão:	____/____/____	
CARACTERÍSTICAS CLÍNICAS		
1. Neoplasia primária:		
<input type="checkbox"/> Pulmão <input type="checkbox"/> SNC <input type="checkbox"/> Pele <input type="checkbox"/> Cabeça e Pescoço <input type="checkbox"/> Esôfago <input type="checkbox"/> Estômago <input type="checkbox"/> Pâncreas <input type="checkbox"/> Fígado e vias biliares <input type="checkbox"/> Intestino Delgado <input type="checkbox"/> Retroperitônio <input type="checkbox"/> Colon-sigmóide <input type="checkbox"/> Urológico <input type="checkbox"/> Mama <input type="checkbox"/> Reto/canal anal <input type="checkbox"/> Ginecológico <input type="checkbox"/> Tireoide <input type="checkbox"/> linfoma <input type="checkbox"/> leucemia <input type="checkbox"/> mieloma <input type="checkbox"/> outros hematológicos <input type="checkbox"/> Outros: _____		
2. Status performance		
Karnofsky _____		
ECOG _____		
3. Metástase:	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
4. QT/RT nos últimos 6 meses	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
5. Cirurgia nos últimos 6 meses	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
6. Tratamento prévio (QT ou RT)	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
7. IRC prévia (Cr > 1.5)	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
8. Comorbidades:		
a. Doença vascular periférica	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
b. DPOC	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
c. Dislipidemia	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
d. Miocardiopatia	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
e. IAM prévio	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
f. Hipertensão arterial	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
g. Osteoporose	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
h. Diabetes	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
i. Doença hepática	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
j. Hipotireoidismo	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
k. AVC prévio	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
l. Tabagista atual	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
m. Tabagista prévio (> 6 meses)	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
n. Etilista prévio (> 6 meses)	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
o. Etilista atual	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)
9. Neutropenia febril	<input type="checkbox"/> Sim (1)	<input type="checkbox"/> Não (0)

DADOS CLÍNICOS DA ADMISSÃO NA UTI

1. Foco da Sepse:
 - a. Pulmonar
 - b. Corrente sanguínea
 - c. Urinário/Renal
 - d. Abdominal
 - e. Sítio Tumoral
 - f. Neurológico
 - g. Indeterminado
 - h. Outros: _____

DESFECHOS CLÍNICOS

1. Data da alta da UTI ___/___/___
 2. Reinternação na UTI Sim (1) Não (0)
 3. Decisões de fim de vida Sim (1) Não (0)
 4. Óbito Sim (1) Não (0)
- Data do óbito ___/___/___
5. Data da alta hospitalar: ___/___/___

MICROBIOLOGIA DA SEPSE ADMISSIONAL

1. Agente identificado: Sim (1) Não (0)
2. Sítio:
- Secreção traqueal/Lavado
 - Urina
 - Corrente sanguínea
 - Ferida operatória
 - Ponta de cateter
 - Ligor
 - Líquido ascítico
3. Agente:
- levedura
 - Candida albicans
 - Candida não albicans
 - Enterococo vanco S
 - Enterococo vanco R
 - Klebsiella multi S
 - Klebsiella ESBL
 - Klebsiella resistente a carbapenêmicos
 - Hodge positivo
 - Hodge inconclusivo
 - E. coli multi S
 - E. coli ESBL
 - E. coli resistente a carbapenêmicos
 - Proteus
 - Pseudomonas multi S
 - Pseudomonas resistente à carbapenêmicos
 - Staphylococcus aureus oxa S
 - Staphylococcus aureus oxa R
 - Streptococo pneumoniae
 - Stenotrophomonas
 - Enterobacter
 - S. epidermidis
 - S. capitis
 - Acinetobacter MR
 - outros

SAPS 3 (ADMISSÃO)		
Idade:		
<input type="checkbox"/> <40 anos (0 ponto)	<input type="checkbox"/> ≥ 40 e < 60 anos (5 pontos)	<input type="checkbox"/> ≥ 60 e < 70 anos (9 pontos)
<input type="checkbox"/> ≥ 70 e <75 anos (13 pontos)	<input type="checkbox"/> ≥ 75 e <80 anos (15 pontos)	<input type="checkbox"/> >80 anos (18 pontos) _____
Tempo de internação antes da admissão na UTI:		
<input type="checkbox"/> ≥ 28 dias (7 pontos)	<input type="checkbox"/> ≥14 e <28 dias (6 pontos)	<input type="checkbox"/> <14 dias (0 pontos) _____
Origem da admissão		
<input type="checkbox"/> Centro Cirúrgico (0 pontos)	<input type="checkbox"/> Pronto-Socorro (5 pontos)	<input type="checkbox"/> Outra UTI (7 pontos) _____
Drogas vasoativas		
<input type="checkbox"/> Sim (3 pontos)	<input type="checkbox"/> Não (0 pontos)	_____
Comorbidades:		
Câncer metastático	<input type="checkbox"/> Sim (11 pontos)	<input type="checkbox"/> Não (0 ponto) _____
Terapia antineoplásica	<input type="checkbox"/> Sim (3 pontos)	<input type="checkbox"/> Não (0 ponto) _____
Câncer hematológico	<input type="checkbox"/> Sim (6 pontos)	<input type="checkbox"/> Não (0 ponto) _____
IC NYHA IV	<input type="checkbox"/> Sim (6 pontos)	<input type="checkbox"/> Não (0 ponto) _____
Cirrose	<input type="checkbox"/> Sim (8 pontos)	<input type="checkbox"/> Não (0 ponto) _____
AIDS	<input type="checkbox"/> Sim (8 pontos)	<input type="checkbox"/> Não (0 ponto) _____
Admissão na UTI (16 pontos):		
<input type="checkbox"/> Planejado (0 pontos)	<input type="checkbox"/> Não planejado (3 pontos)	_____
Infecção na admissão na UTI:		
Nosocomial: (+48h hospital)		<input type="checkbox"/> Sim (4 pontos) <input type="checkbox"/> Não (0 ponto) _____
Respiratória:		<input type="checkbox"/> Sim (5 pontos) <input type="checkbox"/> Não (0 ponto) _____
Glasgow:		
<input type="checkbox"/> ≥ 13 (0 ponto)	<input type="checkbox"/> 12 – 7 (2 pontos)	<input type="checkbox"/> 6 (7 pontos) _____
<input type="checkbox"/> 5 (10 pontos)	<input type="checkbox"/> 3-4 (15 pontos)	_____
Bilirrubina:	<input type="checkbox"/> <2mg/dL (0 ponto)	<input type="checkbox"/> 2-6mg/dL (4 pontos) <input type="checkbox"/> >6mg/dL (5 pontos) _____
Temperatura:	<input type="checkbox"/> ≥34.5°C (0 ponto)	<input type="checkbox"/> <34.5°C (7 pontos) _____
Creatinina:	<input type="checkbox"/> <1.2 (0 ponto)	<input type="checkbox"/> ≥1.2 e <2.0 (2 pontos) <input type="checkbox"/> >2.0 e <3.5 (7 pontos)
	<input type="checkbox"/> >3.5 (8 pontos)	_____
FC:	<input type="checkbox"/> <120 (0 pontos)	<input type="checkbox"/> ≥120 e <160 (5 pontos) <input type="checkbox"/> ≥160 (7 pontos) _____
Leucócitos:	<input type="checkbox"/> <15000 (0 ponto)	<input type="checkbox"/> ≥ 15000 (2 pontos) _____
pH:	<input type="checkbox"/> ≥7.25 (0 ponto)	<input type="checkbox"/> <7.25 (3 pontos) _____
Plaquetas:	<input type="checkbox"/> ≥ 100mil (0 ponto)	<input type="checkbox"/> <100 e ≥50mil (5 pontos)
	<input type="checkbox"/> <50 e ≥20mil (8 pontos)	<input type="checkbox"/> <20mil (13 pontos) _____
PAS:	<input type="checkbox"/> >120mmHg (0 ponto)	<input type="checkbox"/> <120 e ≥70mmHg (3 pontos)
	<input type="checkbox"/> <70 e >40mmHg (8 pontos)	<input type="checkbox"/> <40mmHg (11 pontos) _____
Oxigenação:	<input type="checkbox"/> PaO ₂ >60mmHg e sem VM (0 ponto)	<input type="checkbox"/> PaO ₂ <60 e sem VM (5 pontos)
	<input type="checkbox"/> PaO ₂ /FiO ₂ ≥ 100 em VM (7 pontos)	<input type="checkbox"/> PaO ₂ /FiO ₂ <100 em VM (11 pontos) _____

Total:

INFORMAÇÕES GERAIS					
1.	Dia do estudo	admissão	12h		
2.	Data do estudo	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
3.	FC (bpm)				
4.	PAM (mmHg)				
5.	Lactato (mg/dL)				
6.	albumina				
7.	Hb/Ht				
8.	U/Cr				
9.	Plaquetas				
10.	BD/BI				
11.	Leuco				
12.	PCR				
13.	Na				
14.	pH				
15.	BE				
16.	Cloro				
BALANÇO, ELETRÓLITOS E FUNÇÃO RENAL					
17.	Diurese/BH				
18.	Fluido (mL)				
19.	CH (UI)				
20.	Nor (sim 1/não 0)				
21.	Dobu (sim1/não 0)				
22.	VM (sim1/não 0)				
23.	Diálise (sim1/não 0)				
SOFA EVOLUTIVO					
25.	NEURO				
26.	CV				
27.	RESP				
28.	RENAL				
29.	HEPÁTICO				
30.	HEMATO				
31.	TOTAL				

INFORMAÇÕES GERAIS						
32.	Dia do estudo					
33.	Data do estudo	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__	__/__/__
34.	FC (bpm)					
35.	PAM (mmHg)					
36.	Lactato (mg/dL)					
37.	albumina					
38.	Hb/Ht					
39.	U/Cr					
40.	Plaquetas					
41.	BD/BI					
42.	Leuco					
43.	PCR					
44.	Na					
45.	pH					
46.	BE					
47.	Cloro					
BALANÇO, ELETRÓLITOS E FUNÇÃO RENAL						
48.	Diurese/BH					
49.	Fluido (mL)					
50.	CH (U)					
51.	Nor (sim 1/não 0)					
52.	Dobu (sim1/não 0)					
53.	VM (sim1/não 0)					
54.	Diálise (sim1/não 0)					
SOFA EVOLUTIVO						
56.	NEURO					
57.	CV					
58.	RESP					
59.	RENAL					
60.	HEPÁTICO					
61.	HEMATO					
62.	TOTAL					

RESPIRATÓRIO: PaO ₂ /FIO ₂ (mmHg)	PONTUAÇÃO
< 400 +/- suporte vent	1
< 300 +/- suporte vent	2
< 200 e suporte vent	3
< 100 e suporte vent	4
CARDIOVASCULAR:	PONTUAÇÃO
PAM < 70 mmHg	1
Dopa < ou = a 5 ou dobutamina	2
Dopa > 5 ou nora até 0,1	3
Dopa > 15 ou nora > 0,1	4
FÍGADO: BILIRRUBINA (mg/dL)	PONTUAÇÃO
1,2 – 1,9	1
2,0 – 5,9	2
6,0 – 11,9	3
> 12	4
COAGULAÇÃO: N° PLAQUETAS x 10 ³)	PONTUAÇÃO
< 150	1
< 100	2
< 50	3
< 20	4
GLASGOW	PONTUAÇÃO
13 – 14	1
10 – 12	2
6 – 9	3
< 6	4
RENAL: CREATININA (mg/dL)	PONTUAÇÃO
1,2 – 1,9	1
2,0 – 3,4	2
3,5 – 4,9	3
> 5,0	4

FI_o₂: Cânula nasal: 1L/min=24%, 2L/min=28%, 3L/min=32%, 4L/min=36%. Máscara O₂: 5-6L/min=40%, 6-7L/min=50%, 7-8L/min=60%.

Volume pré UTI

8 REFERÊNCIAS

1. Carlon GC. Admitting cancer patients to the intensive care unit. *Crit Care Clin.* 1988;4(1):183-91.
2. Azoulay E, Afessa B. The intensive care support of patients with malignancy: do everything that can be done. *Intensive Care Med.* 2006;32(1):3-5.
3. Hilbert G, Gruson D, Vargas F, Valentino R, Gbikpi-Benissan G, Dupon M, Reiffers J, Cardinaud JP. Noninvasive ventilation in immunosuppressed patients with pulmonary infiltrates, fever, and acute respiratory failure. *N Engl J Med.* 2001;344(7):481-7.
4. Darmon M, Thiery G, Cioldi M, Porcher R, Schlemmer B, Azoulay E. Should dialysis be offered to cancer patients with acute kidney injury? *Intensive Care Med.* 2007;33(5):765-72.
5. Larché J, Azoulay E, Fieux F, Mesnard L, Moreau D, Thiery G, Darmon M, Le Gall JR, Schlemmer B. Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med.* 2003;29(10):1688-95.
6. Pène F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens YE, Marqué S, Charpentier J, Angus DC, Cariou A, Chiche JD, Mira JP. Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008;36(3):690-6.

7. Thursky K, Lingaratnam S, Jayarajan J, Haeusler GM, Teh B, Tew M, Venn G, Hiong A, Brown C, Leung V, Worth LJ, Dalziel K, Slavin MA. Implementation of a whole of hospital sepsis clinical pathway in a cancer hospital: impact on sepsis management, outcomes and costs. *BMJ Open Qual.* 2018;7(3):e000355.
8. Camou F, Didier M, Leguay T, Milpied N, Daste A, Ravaud A, Mourissoux G, Guisset O, Issa N. Long-term prognosis of septic shock in cancer patients. *Support Care Cancer.* 2020;28(3):1325-33.
9. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Crit Care.* 2009;13(1):R15.
10. Brown RM, Semler MW. Fluid Management in Sepsis. *J Intensive Care Med.* 2019;34(5):364-73.
11. Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, Galas FRBG, Fukushima JT, Fominskiy E, Park CHL, Osawa EA, Diz MPE, Oliveira GQ, Franco RA, Nakamura RE, Almeida EM, Abdala E, Freire MP, Filho RK, Auler JOC Jr, Hajjar LA. Liberal Versus Restrictive Transfusion Strategy in Critically Ill Oncologic Patients: The Transfusion Requirements in Critically Ill Oncologic Patients Randomized Controlled Trial. *Crit Care Med.* 2017;45(5):766-73.
12. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.

13. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, Kumar A, Sevransky JE, Sprung CL, Nunnally ME, Rochweg B, Rubenfeld GD, Angus DC, Annane D, Beale RJ, Bellinghan GJ, Bernard GR, Chiche JD, Coopersmith C, De Backer DP, French CJ, Fujishima S, Gerlach H, Hidalgo JL, Hollenberg SM, Jones AE, Karnad DR, Kleinpell RM, Koh Y, Lisboa TC, Machado FR, Marini JJ, Marshall JC, Mazuski JE, McIntyre LA, McLean AS, Mehta S, Moreno RP, Myburgh J, Navalesi P, Nishida O, Osborn TM, Perner A, Plunkett CM, Ranieri M, Schorr CA, Seckel MA, Seymour CW, Shieh L, Shukri KA, Simpson SQ, Singer M, Thompson BT, Townsend SR, Van der Poll T, Vincent JL, Wiersinga WJ, Zimmerman JL, Dellinger RP. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
14. Vincent JL, Russell JA, Jacob M, Martin G, Guidet B, Wernerman J, Ferrer R, McCluskey SA, Gattinoni L. Albumin administration in the acutely ill: what is new and where next? *Crit Care.* 2014;18(4):231.
15. Sort P, Navasa M, Arroyo V, Aldeguer X, Planas R, Ruiz-del-Arbol L, Castells L, Vargas V, Soriano G, Guevara M, Ginès P, Rodés J. Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med.* 1999;341(6):403-9.
16. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg.* 2003;237(3):319-34.

17. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R; SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004;350(22):2247-56.
18. Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, Sprung CL, Gerlach H, Ranieri VM; 'Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients' Investigators. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care*. 2005;9(6):R745-54.
19. Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L. Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med*. 2014;371(1):84.
20. Xu JY, Chen QH, Xie JF, Pan C, Liu SQ, Huang LW, Yang CS, Liu L, Huang YZ, Guo FM, Yang Y, Qiu HB. Comparison of the effects of albumin and crystalloid on mortality in adult patients with severe sepsis and septic shock: a meta-analysis of randomized clinical trials. *Crit Care*. 2014;18(6):702.
21. Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW. Albumin: biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology*. 2005;41(6):1211-9.
22. Weil MH, Henning RJ, Puri VK. Colloid oncotic pressure: clinical significance. *Crit Care Med*. 1979;7(3):113-6.
23. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM, Calman KC. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet*. 1985;1(8432):781-4.

24. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, Brimiouille S, Appoloni O, Creteur J, Vincent JL. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: a prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med.* 2006;34(10):2536-40.
25. Goldwasser P, Feldman J. Association of serum albumin and mortality risk. *J Clin Epidemiol.* 1997;50(6):693-703.
26. Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, Dupont WD, Morris JA, Bernard GR. Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med.* 2002;30(10):2175-82.
27. Lewis CA, Martin GS. Understanding and managing fluid balance in patients with acute lung injury. *Curr Opin Crit Care.* 2004;10(1):13-7.
28. Trof RJ, Sukul SP, Twisk JW, Girbes AR, Groeneveld AB. Greater cardiac response of colloid than saline fluid loading in septic and non-septic critically ill patients with clinical hypovolaemia. *Intensive Care Med.* 2010;36(4):697-701.
29. Metnitz PG, Moreno RP, Almeida E, Jordan B, Bauer P, Campos RA, Iapichino G, Edbrooke D, Capuzzo M, Le Gall JR; SAPS 3 Investigators. SAPS 3-From evaluation of the patient to evaluation of the intensive care unit. Part 1: objectives, methods and cohort description. *Intensive Care Med.* 2005;31(10):1336-44.

30. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, Reinhart CK, Suter PM, Thijs LG. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
31. Hajjar LA, Nakamura RE, de Almeida JP, Fukushima JT, Hoff PM, Vincent JL, Auler JO Jr, Galas FR. Lactate and base deficit are predictors of mortality in critically ill patients with cancer. *Clinics (Sao Paulo).* 2011;66(12):2037-42.
32. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest.* 2006;129(6):1432-40.
33. Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JV, Salluh JI, Soares M. Critically ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *J Crit Care.* 2012;27(3):301-7.
34. Saugel B, Vincent JL, Wagner JY. Personalized hemodynamic management. *Curr Opin Crit Care.* 2017;23(4):334-41.
35. Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, Beale R, Bakker J, Hofer C, Jaeschke R, Mebazaa A, Pinsky MR, Teboul JL, Vincent JL, Rhodes A. Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 2014;40(12):1795-815.

36. Quinlan GJ, Margaron MP, Mumby S, Evans TW, Gutteridge JM. Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: a possible beneficial role in plasma thiol repletion. *Clin Sci (Lond)*. 1998;95(4):459-65.
37. Fanali G, di Masi A, Trezza V, Marino M, Fasano M, Ascenzi P. Human serum albumin: from bench to bedside. *Mol Aspects Med*. 2012;33(3):209-90.
38. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-11.
39. Vincent JL, De Backer D. Circulatory shock. *N Engl J Med*. 2013;369(18):1726-34.
40. Saugel B, Trepte CJ, Heckel K, Wagner JY, Reuter DA. Hemodynamic management of septic shock: is it time for "individualized goal-directed hemodynamic therapy" and for specifically targeting the microcirculation? *Shock*. 2015;43(6):522-9.
41. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013(2):CD000567.
42. Delaney AP, Dan A, McCaffrey J, Finfer S. The role of albumin as a resuscitation fluid for patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med*. 2011;39(2):386-91.

43. Semler MW, Rice TW. Sepsis resuscitation: fluid choice and dose. *Clin Chest Med.* 2016;37(2):241-50.

APÊNDICE

Apêndice A - Artigo


Online Clinical Investigations

Lactated Ringer's Versus 4% Albumin on Lactated Ringer's in Early Sepsis Therapy in Cancer Patients: A Pilot Single-Center Randomized Trial

Clarice Hyesuk Lee Park, MD¹; Juliano Pinheiro de Almeida, PhD¹; Gisele Queiroz de Oliveira, MD¹; Stéphanie Itala Rizk, MD¹; Julia Tizue Fukushima, MSc¹; Rosana Ely Nakamura, MD¹; Matheus Moraes Mourão, MD¹; Filomena Regina Barbosa Gomes Galas, PhD²; Edson Abdala, PhD³; Maristela Pinheiro Freire, PhD³; Roberto Kalil Filho, PhD^{4,5}; Jose Otavio Costa Auler Jr, PhD²; Pasquale Nardelli, MD⁶; Greg S. Martin, MD⁷; Giovanni Landoni, MD^{6,8}; Ludhmila Abrahao Hajjar, PhD^{1,4,5}

Objective: To investigate the effects of the administration of 4% albumin on lactated Ringer's, when compared with lactated Ringer's alone, in the early phase of sepsis in cancer patients.

Design: Single-center, randomized, double-blind, controlled-parallel trial.

Setting: A tertiary care university cancer hospital.

Patients: Cancer patients with severe sepsis or septic shock.

Interventions: Between October 2014 and December 2016, patients were randomly assigned to receive either bolus of albumin in a lactated Ringer's solution or lactated Ringer's solution alone during the first 6 hours of fluid resuscitation after intensive care medicine (ICU) admission. Primary outcome was defined as death from any cause at 7 days. Secondary outcomes were defined as death from any cause within 28 days, change in Sequence Organ Failure Assessment scores from baseline to day 7, days alive and free of mechanical ventilation, days alive and free of vasopressor, renal replacement therapy during ICU stay, and length of ICU and hospital stay.

Measurements and Main Results: A total of 360 patients were enrolled in the trial. At 7 days, 46 of 180 patients (26%) died in the albumin group and 40 of 180 (22%) died in the lactated Ringer's group ($p = 0.5$). At 28 days, 96 of 180 patients (53%) died in the albumin group and 83 of 180 (46%) died in the lactated Ringer's group ($p = 0.2$). No significant differences in secondary outcomes were observed.

Conclusions: Adding albumin to early standard resuscitation with lactated Ringer's in cancer patients with sepsis did not improve 7-day survival. (*Crit Care Med* 2019; 47:e798–e805)

Key Words: albumin; cancer; crystalloids; fluids; randomized clinical trial; septic shock

Supplemental digital content is available for this article. Direct URL citations appear in the printed text and are provided in the HTML and PDF versions of this article on the journal's website (<http://journals.lww.com/ccmjournal>).

Supported, in part, by grants from departmental funds only.

Dr. Martin received funding from Grifols. The remaining authors have disclosed that they do not have any potential conflicts of interest.

This work was performed at the Cancer Institute of the University of Sao Paulo, Sao Paulo, Brazil.

For information regarding this article, E-mail: landoni.giovanni@hsr.it

Copyright © 2019 by the Society of Critical Care Medicine and Wolters Kluwer Health, Inc. All Rights Reserved.

DOI: 10.1097/CCM.0000000000003900

e798
www.ccmjournal.org
October 2019 • Volume 47 • Number 10

 Downloaded from <http://journals.lww.com/ccmjournal> by 193.50.135.104 on 10/24/2019. See the Terms and Conditions (<http://www.lww.com>) on the journal website for IP address and proxy information.

Cancer patients are at increased risk of septic shock and present high rates of mortality due to impairment in immunity, exposure to chemotherapeutic drugs, use of extensive antibiotic prophylaxis, and need of invasive devices (7, 8).

In most previous trials focusing on its use in sepsis, albumin was administered continuously during ICU stay, aiming to increase the serum levels. Hence, albumin role as a resuscitation fluid during the early phases of sepsis was never properly investigated (4, 9).

Therefore, we conducted a randomized controlled trial to investigate the effect on survival of a 4% albumin solution on stand-alone lactated Ringer's in the early phase of sepsis in cancer patients. We also performed a meta-analysis of randomized trials to assess the effects of albumin versus crystalloids solutions over mortality in septic patients.

METHODS

Trial Design and Oversight

Lactated Ringer's versus 4% Albumin on Lactated Ringer's in Early Sepsis Therapy study was an investigator-initiated, single-center, parallel, double-blind randomized controlled trial performed at the Cancer Institute of the University of Sao Paulo, Brazil, between October 2014 and December 2016. The study protocol was approved by the local ethics and research committee (Comitê de Ética Em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo—number: 360/10) and was performed in accordance with the ethical standards of the 1964 Declaration of Helsinki and its later amendments. The trial protocol was registered at ClinicalTrials.gov (NCT01337934). A written informed consent was obtained from all participants or their legally authorized next of kin. The trial was supervised by an independent data and safety monitoring board.

Patients

All adult patients (≥ 18 yr) with diagnosis of cancer admitted to the ICU due to severe sepsis or septic shock within the previous 6 hours were assessed for eligibility (10). Exclusion criteria were as follows: shock from other causes; patient already received at least 20 mL/kg of IV fluid for his/her current shock status; history of adverse reactions to human albumin; use of albumin in the last 72 hours; traumatic brain injury; hepatic cirrhosis; concomitant plasmapheresis; end-stage kidney disease; palliative care patients; participation in another interventional study; and refusal due to religious beliefs.

Randomization and Masking

After initial assessment, a member of our study team approached the patient or his/her next of kin, explaining the study protocol and obtaining a signed informed consent.

A randomization list was created by the chief statistician using computer-generated, permuted block sequences. A web-based randomization service was used to ensure allocation concealment. Eligible patients were randomized to receive either 4% albumin (Alburex—human albumin; CSL Behring, Bern, Switzerland) on lactated Ringer's (Baxter Healthcare Corporation, City of Mexico,

Mexico) or lactated Ringer's solution alone. Randomization was performed by the ICU pharmacists, who were not involved in data registration or patient care. The ICU pharmacists also prepared the study fluids, ensuring blinding through the use of identical 500-mL bags, black opaque plastic cartons and sets. The patients, treating physicians, and trial personnel were unaware of the trial group assignments and sequence.

Interventions

Fluid resuscitation was performed administering a 500-mL bag of either 4% albumin on lactated Ringer's or lactated Ringer's solution alone in less than 10 minutes. The amount of fluids needed during the early resuscitation phase of sepsis—defined as the first 6 hours of therapy—was left to the clinicians' judgment. Analysis of fluid status was based on physical examination findings and hemodynamic parameters (mean arterial pressure under 65 mm Hg, blood lactate concentration > 4 mmol/L, or base excess < -4 mmol/L). Hemodynamic resuscitation was performed using dynamic assessment of fluid responsiveness with interpretation of physical examination and markers of tissue hypoxia. Echocardiogram and cardiac output monitoring were used if needed according to the discretion of the attending physician.

The antimicrobial therapy, blood transfusion, use of vasoactive drugs, and organ support were performed according to the Surviving Sepsis Campaign recommendations (11, 12). After the early resuscitation phase, both groups received lactated Ringer's solution if more fluids were needed.

Outcomes

Primary outcome was defined as death from any cause within 7 days of randomization. Secondary outcomes were defined as death from any cause within 28 days, evaluation of Sequential Organ Failure Assessment (SOFA) score from day 1 until day 7, days alive and free of mechanical ventilation, days alive and free of vasopressor, renal replacement therapy during ICU stay, and length of ICU and hospital stay (13).

Data Collection

After randomization, we recorded demographic, hemodynamic, clinical, and laboratory data (supplemental data, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>). Data were collected by three blinded assessors (C.H.L.P., J.P.A., G.Q.O.). Patients were discharged from the ICU if their conditions were judged as clinically stable; there was no need for intensive monitoring, and no active interventions were planned. After discharge from the ICU, clinical outcomes were evaluated on the regular ward. Telephonic follow-up was performed 28 days after randomization.

Sample Size and Data Analysis

Based on the large effect size observed in small septic patients studies on albumin (14, 15) and on other agents (16, 17), we hypothesized a decrease in mortality from 28% in the lactated Ringer's group to 14% in the albumin group in the cancer patients' group. To detect such a difference, using a two-sided chi-square test, we estimated that 360 patients would have to

Park et al

be enrolled in the trial to achieve a 90% power at an α of 0.05 (18). All data analyses were carried out according to a pre-established intention-to-treat analysis plan.

Dichotomous data (including the primary outcome) were compared using a two-tailed chi-square test or Fisher exact test when appropriate. Continuous measurements were compared using the Mann-Whitney *U* test. Data are presented as medians (25th and 75th percentiles) or as means (\pm SD).

Prespecified subgroup analyses were performed in the following subgroups without the Bonferroni correction: age greater than 60 years old, sex, type of tumor, metastatic cancer, source of infection, diagnosis of septic shock at ICU admission, presence of acute kidney injury at ICU admission, mechanical ventilation at ICU admission, and albumin levels of less than or equal to 2.5 g/dL at ICU admission.

A two-sided *p* value of less than 0.05 was considered statistically significant. The statistical analyses were performed using SPSS version 20.0 (SPSS, Chicago, IL).

Meta-Analysis

An extensive literature search (update March 1, 2019) over several electronic databases was performed to identify studies performed in patients with sepsis and randomized to receive albumin versus crystalloids. Details on the search strategy and on the meta-analysis technique are available in the supplemental data (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>). Mortality was reported as risk ratios (RRs) with its 95% CI. Heterogeneity was assessed using the *I*² statistic. All calculations and graphs were performed using Review Manager (RevMan 5.3, The Nordic Cochrane Centre, Copenhagen, Denmark). We also performed a fixed-effects trial sequential analysis (TSA) using TSA Viewer (TSA Viewer 9.5.10 Beta, Copenhagen Trial Unit, Copenhagen, Denmark), for Clinical Intervention Research, Rigshospitalet, 2016).

RESULTS

Study Population

From October 2014 to December 2016, 1,168 patients were assessed for eligibility at the Cancer Institute of the University of Sao Paulo. A total of 360 patients were elected as eligible and were therefore randomized in the trial (180 patients to the albumin group and 180 to the lactated Ringer's group). Protocol deviation was observed in seven of 180 patients (4%) of albumin group and in five of 180 patients (3%) of the lactated Ringer's group. All patients were analyzed for the primary outcome. There was no loss to follow-up or exclusion after randomization (Supplemental Fig. 1, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>).

Baseline characteristics were balanced and are shown in Table 1. Most patients had solid cancer, and 148 of 360 (41%) had metastatic disease at the time of randomization. Half of the patients had received chemotherapy, radiotherapy, or oncology surgery within 6 months before randomization. No difference in performance status, assessed by the Karnofsky scale, was found between groups. Respiratory and abdominal infections were the most common sources of infection (Table 2).

Severity sepsis scores—SOFA at ICU admission and Simplified Acute Physiology Score 3 24 hours after ICU admission—were not different between groups. During the first 6 hours of resuscitation, no differences in the amounts of study fluid administered ($2,402 \pm 642$ vs $2,296 \pm 629$ mL; $p = 0.11$), requirement of vasoactive drugs, and RBC transfusion (Supplemental Table 1, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>) were found between the two groups.

Outcomes

Seven days after randomization, 46 of 180 patients (26%) died in the albumin group, whereas 40 of 180 patients (22%) died in the lactated Ringer's group ($p = 0.5$) (Table 3). No difference was observed in 28-day mortality (96/180, 53% vs 83/180, 46%; $p = 0.2$) (Table 3) or in the Kaplan-Meier survival curve ($p = 0.15$) (Fig. 1). There were no significant differences in any secondary outcomes. See Table 3 for additional information.

Patients in the albumin group reported higher levels of serum albumin in days 1, 2, and 3 when compared with patients in the lactated Ringer's group (Fig. 2; and Supplemental Table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>). There were no differences regarding the total amount of fluid received, urinary output, or net fluid balance during the first 7 days after randomization (Supplemental Table 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>). There were no differences in the requirement of vasopressor agents (norepinephrine), inotropic agents (dobutamine), or RBCs transfusion between groups within 7 days after randomization (Supplemental Table 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>). Hemodynamic data are reported in supplemental material (Supplemental Table 4, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>).

Blood tests showed no difference between groups in lactate levels, pH, base excess, electrolytes serum concentration, bilirubin levels, creatinine and urea, C-reactive protein levels, hemoglobin concentration, leucocytes, and platelets count within 7 days after randomization (Supplemental Table 5, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>). There were no significant differences in the primary outcome when the planned subgroups were analyzed (Supplemental Fig. 2, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>).

Meta-Analysis

Five randomized controlled trials (9,913 overall patients) published in the period 2004–2019 were included in the present meta-analysis. Details of included studies are reported in Supplemental Table 6 (Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>). Mortality at 28 days in septic patients was 1,208 of 4,955 (24.4%) in the albumin group versus 1,217 of 4,958 (24.5%) in the crystalloid group (RR, 1.00 [0.95–1.06]; *P*, 0%; Supplemental Fig. 3, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>). TSA analysis showed that the findings were conclusive with no significant difference between experimental and control treatment (Supplemental Fig. 4, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>).

TABLE 1. Demographic and Baseline Characteristics of the Included Population

Data	No. Values	Albumin n = 180	No. Values	Crystalloid n = 180	p
Male, n (%)	180	96 (53)	180	90 (50)	0.5 ^a
Age (yr), median (IQR)	180	62 (51–70)	180	61 (52–70)	0.6 ^b
Body mass index (kg/m ²), median (IQR)	180	23 (20–26)	180	23 (20–26)	0.9 ^b
Type of tumor, n (%)	180		180		0.9 ^a
Solid		153(85)		152 (84)	
Hematologic		27 (15)		28 (16)	
Metastatic cancer, n (%)		75 (42)		73 (41)	0.8 ^a
Disease stage, n (%)	179		176		0.2 ^a
Active/newly diagnosed		62 (35)		72 (41)	
Controlled/ remission		59 (33)		61 (35)	
Recurring/progressive disease		58 (32)		43 (24)	
Karnofsky performance status, median (IQR)	180	80 (70–90)	180	80 (70–90)	0.3 ^b
Chemotherapy/radiotherapy 6 mo before ICU admission, n (%)	180	105 (58)	180	99 (55)	0.5 ^a
Surgery 6 mo before ICU admission, n (%)	180	32 (18)	180	34 (19)	0.8 ^a
Comorbidities, n (%)					
Hypertension	180	59 (33)	179	65 (36)	0.5 ^a
Diabetes	180	27 (15)	179	27 (15)	0.9 ^a
Hypothyroidism	180	14 (8)	179	11 (6)	0.5 ^a
Chronic renal failure	180	12 (7)	180	20 (11)	0.14 ^a
Hypercholesterolemia	180	11 (6)	179	16 (9)	0.3 ^a
Heart failure	180	9 (5)	179	13 (7)	0.4 ^a
Cerebrovascular disease	180	8 (4)	179	9 (5)	0.8 ^a
Acute myocardial infarction	180	8 (4)	179	5 (3)	0.4 ^a
Chronic obstructive pulmonary disease	180	5 (3)	179	1 (0.6)	0.2 ^c
Osteoporosis	180	1 (0.6)	179	0	0.9 ^c
Liver disease	180	1 (0.6)	179	1 (0.6)	0.9 ^c
Tobacco use	179	20 (11)	179	22 (12)	0.7 ^a
Serum albumin (g/dL), median (IQR)	180	2.5 (2.1–2.9)	180	2.5 (2.0–2.9)	0.3 ^b
Nutritional risk, Nutrition Risk Screening-2002, n (%)	180		180		0.3 ^d
0		1 (0.6)		0	
1		40 (22)		32 (18)	
2		61 (34)		57 (32)	
≥ 3		78 (43)		91 (51)	
Simplified Acute Physiology Score 3, median (IQR)	180	51 (42–59)	180	52 (43–61)	0.4 ^b
Sequential Organ Failure Assessment at admission, median (IQR)	180	7 (4–10)	180	6 (4–9)	0.13 ^b
Origin from regular ward, n (%)	180	61 (34)	180	57 (32)	
Origin from emergency department, n (%)	180	119 (66)	180	123 (68)	
ICU admission at the time of randomization, n (%)	180	180 (100)	180	180 (100)	0.9 ^a
Tracheal intubation at the time of randomization, n (%)	180	27 (15)	179	18 (10)	0.2 ^a

IQR = interquartile range.

^aPearson's χ^2 test.

^bMann-Whitney U test.

^cFisher exact test.

^dLikelihood ratio test.

Park et al

TABLE 2. Clinical and Laboratory Features of Infection Causing Sepsis in the Included Population

Variable	Albumin (n = 180)	Crystalloid (n = 180)	P
Clinical presentation, n (%)			0.4 ^a
Severe sepsis	78 (43)	87 (48)	
Septic shock	102 (57)	93 (52)	
Source of infection, n (%)			0.5 ^a
Lung	72 (40)	85 (47)	
Abdominal	46 (26)	44 (24)	
Urinary tract	15 (8)	16 (9)	
Skin and soft tissue	5 (3)	7 (4)	
Blood stream	4 (2)	3 (2)	
Other	38 (21)	25 (14)	
Positive cultures, n (%)	95 (53)	100 (57)	0.5 ^a
Type of infection according to positive cultures, n (%)			0.8 ^a
Blood stream	61 (64)	58 (57)	
Urine	20 (21)	26 (26)	
Tracheal secretion	8 (8)	10 (10)	
Ascitic fluid	6 (6)	7 (7)	
Pathogen			0.6 ^a
Multidrug resistant	26 (27)	34 (34)	
Gram-negative	26 (27)	30 (30)	
Gram-positive	20 (21)	16 (16)	
Fungi	17 (18)	12 (12)	
Other	6 (6)	8 (8)	
Colonization by multidrug-resistant agent			0.6 ^b
<i>Klebsiella pneumoniae</i>	11 (29)	11 (34)	
<i>Acinetobacter baumannii</i> complex	9 (24)	4 (13)	
<i>Enterococcus faecium</i>	2 (5)	1 (3)	
Other	16 (42)	16 (50)	
Neutropenia	11 (29)	26 (26)	
Corticosteroids	95 (53)	100 (57)	
Antibiotics within 6 hr of randomization	180 (100)	180 (100)	

^aPearson's χ^2 test.

^bLikelihood ratio test.

Only three studies reported the outcome of septic shock patients: no differences in mortality were found in patients receiving albumin (373/1,059, 35%) versus patients receiving crystalloids (408/1,050, 39%) (RR, 0.93 [0.79–1.09]; *F*, 34%) (Supplemental Fig. 5, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>). However, TSA analysis was not conclusive, implying that there is still need for further research in high-risk patients with

septic shock (Supplemental Fig. 6, Supplemental Digital Content 1, <http://links.lww.com/CCM/E752>).

DISCUSSION

In this RCT, we found no difference in 7-day mortality when fluid replacement was performed with 4% albumin or lactated Ringer's solution in the early resuscitation phase of septic

TABLE 3. Primary and Secondary Outcomes in the Study Population

Variable	Albumin (n = 180)	Crystalloid (n = 180)	OR (95% CI)	p
Primary outcome				
Mortality at 7 d, n (%)	46 (26)	40 (22)	1.2 (0.74–1.95)	0.5 ^a
Secondary outcomes				
Sequential Organ Failure Assessment score difference on days 1-7, mean (IQR)				
Day 1	7 (4–10)	6 (4–9)	–	0.13 ^b
Day 2	6 (3–11)	6 (3–10)	–	0.7 ^b
Day 3	7 (4–10)	6 (3–10)	–	0.5 ^b
Day 4	7 (4–11)	5 (3–10)	–	0.06 ^b
Day 5	6 (3–9)	5 (3–10)	–	0.3 ^b
Day 6	6 (4–10)	5 (3–10)	–	0.3 ^b
Day 7	6 (3–11)	6 (3–10)	–	0.5 ^b
Days alive and free of mechanical ventilation	28 (7–28)	28 (21–28)	–	0.2 ^a
Days alive and free of vasopressor use	25 (7–27)	25 (21–27)	–	0.7 ^b
Renal replacement therapy, n (%)	16 (9)	12 (7)	1.37 (0.63–2.98)	0.4 ^a
Mechanical ventilation started after randomization, n (%)	36 (20)	39 (22)	–	0.7 ^a
ICU length of stay (d), median (IQR)	5 (3–10)	6 (3–11)	–	0.08 ^b
Hospital length of stay (d), median (IQR)	9 (4–16)	10 (6–23)	–	0.06 ^b
Mortality at 28 d, n (%)	96 (53)	83 (46)	1.34 (0.88–2.02)	0.17 ^a

IQR = interquartile range, OR = odds ratio.

^aPearson's χ^2 test.

^bMann-Whitney *U* test.

patients. Also, albumin administration did not reduce the need for mechanical ventilation, vasopressors, renal replacement therapy, ICU and hospital stay, and 28-day mortality. No benefits were detected in the evolution of organ failure, in the improvement of hemodynamic parameters and in trends of tissue hypoxia markers.

It is possible that our study is underpowered for the primary outcome because we overestimated an anticipated 50% decrease

in mortality in the treatment group. This was due to Delta inflation (19), and to the hypothesis that in our peculiar population of cancer patients, the effect of albumin on hemodynamics and endothelial modulation might have been larger than in other settings (20–22). Furthermore, small studies with impressive findings of albumin on mortality in septic patients were previously published (14, 15), and many studies performed in septic patients had reported a mortality reduction close to 50% before (16, 17) and after (23–26) the planning of our study. Nonetheless, after over a decade of randomized controlled trials investigating the role of albumin in septic patients, the issue for futility appears now clear, and the findings of our meta-analysis of RCTs clearly demonstrate it (mortality 1,208/4,955 [24.4%] in the albumin group vs 1,217/4,958 [24.5%] in the crystalloid group; RR, 1.00 [0.95–1.06] without heterogeneity) with conclusive TSA analyses. Subgroup analyses from both the SAFE (4) and ALBIOS (9) trials suggested that albumin might have a beneficial effect in patients with more severe forms of sepsis (e.g., severe sepsis for the SAFE trial and septic shock for the ALBIOS trial), and in this specific setting, our results can contribute to a better planning of future RCTs because the overall published evidence on the subgroup of septic shock patients is still inconclusive, as confirmed by our TSA meta-analysis.

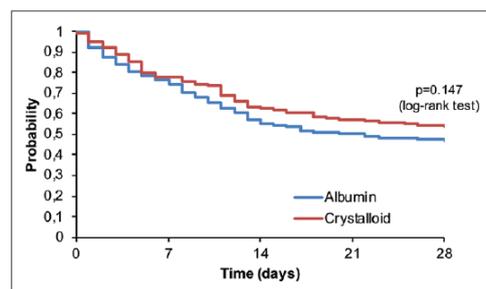


Figure 1. Twenty-eight-day mortality Kaplan-Meier curve.

Park et al

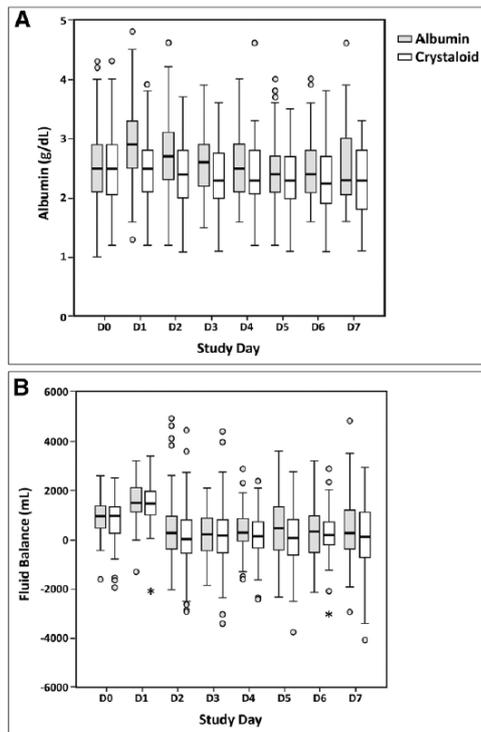


Figure 2. Seven-day albumin levels and fluid balance.

Our study differs from previous RCTs because we administered albumin only during the acute phase of resuscitation, whereas the others used albumin during a prolonged time of ICU stay. We included a population of cancer patients because 15% of all ICU admissions due to septic shock are related to an underlying malignancy and because cancer patients are at high risk of hypoalbuminemia and were not well represented in previous randomized trials (27). This subset of patients usually presents hypoalbuminemia at hospital admission, as confirmed in our study. Hence, we expected that the included population

would benefit from albumin in the early resuscitation phase of septic shock. Because sepsis is associated with 8.5% of all cancer deaths (28), identifying an effective agent to improve survival in this high-risk group of patients with low survival rates (29, 30) would have an important public health implication especially in a historical period where new promising anticancer agents are dramatically improving life expectancy.

Our study was a large pragmatic, randomized clinical study performed in a reference tertiary hospital for cancer in Brazil. The strategy of fluid replacement in the first 6 hours was based on a multimodal evaluation at the physician's discretion, using a multimodal approach (31–33). Patients were treated by a team of four trained intensivists, who applied the Surviving Sepsis Campaign Guidelines recommendations regarding all current interventions, including steroids, RBC transfusion, and organ support (11, 12).

Albumin diluted in a lactated Ringer's solution (4%) and lactated Ringer's solution alone are not equivalent as intravascular volume expanders, but there is no agreement in the literature about their relative volume (9, 34). However, in our study, patients received similar amount of fluids. This might be explained by the fact that our study focused only on the early phase of resuscitation, whereas previous trials used the studied solution during the whole ICU stay (4, 35). When comparing the total amount of fluids received in our study, we noticed that it was higher than both in the ALBIOS study (9) (1,802 vs 1,800 mL during the first 6 hr) and the SAFE study (4) (2,642 vs 3,150 mL during the first day).

In the present study, fluid replacement with albumin during the resuscitation phase of sepsis did not show any difference in outcomes when compared with lactated Ringer's alone in the correction of hemodynamic data and consequently in improving clinical outcomes. Recently, a concept has emerged in shock patients—we should individualize fluid therapy and monitoring according to each phase of disease—salvage phase, optimization phase, stabilization, and de-escalation phase (15, 36–38).

The present trial has several strengths and some limitations. Having included cancer patients with sepsis admitted to a single-referral oncologic university hospital might have limited the generalizability of our findings. However, this is the first RCT ever performed on albumin in cancer patients. Evaluating albumin to adjust intravascular volume in the acute resuscitation and not to correct hypoalbuminemia might have contributed to similar results between groups. However, in the first 72 hours after randomization, our patients had albumin levels which were low and similar to those from previous studies. Finally, the present trial

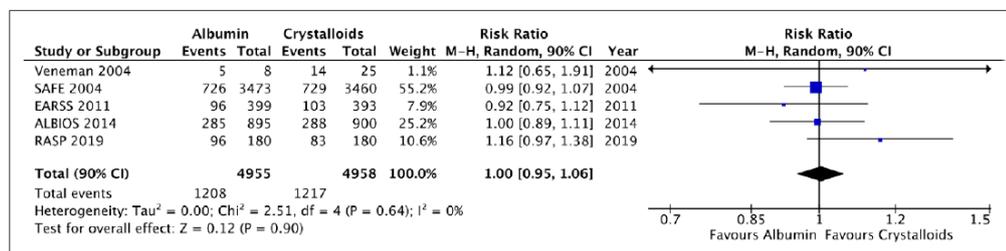


Figure 3. Forrest plot of the 28-d mortality including all randomized trials investigating the effects of albumin versus crystalloids in ICU patients.

focused on 7-day mortality. Although in literature, other sepsis trials focused on longer time frames (e.g., 28 d or longer). We decided to consider a shorter period due to the belief that a short intervention might have had short-term effects and to be sure to have a 100% follow-up in this pilot trial. These considerations, however, do not limit the novelty and peculiarity of our trial, which is one of the largest ever conducted on albumin in sepsis.

CONCLUSIONS

The use of albumin in addition to lactated Ringer's, when compared with lactated Ringer's alone, did not improve the rate of survival at 7 days in patients with septic cancer patients. A precise evaluation and correction of fluid status should be a cornerstone of modern-day sepsis treatment, regardless from the fluid used.

REFERENCES

- Vincent JL, Russell JA, Jacob M, et al: Albumin administration in the acutely ill: What is new and where next? *Crit Care* 2014; 18:231
- Sort P, Navasa M, Arroyo V, et al: Effect of intravenous albumin on renal impairment and mortality in patients with cirrhosis and spontaneous bacterial peritonitis. *N Engl J Med* 1999; 341:403-409
- Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, et al: Hypoalbuminemia in acute illness: Is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg* 2003; 237:319-334
- Finfer S, Bellomo R, Boyce N, et al; SAFE Study Investigators: A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med* 2004; 350:2247-2256
- Vincent JL, Sakr Y, Reinhart K, et al; "Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients" Investigators: Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care* 2005; 9:R745-R754
- Quinlan GJ, Martin GS, Evans TW: Albumin: Biochemical properties and therapeutic potential. *Hepatology* 2005; 41:1211-1219
- Bergamin FS, Almeida JP, Landoni G, et al: Liberal versus restrictive transfusion strategy in critically ill oncologic patients: The transfusion requirements in critically ill oncologic patients randomized controlled trial. *Crit Care Med* 2017; 45:766-773
- Larché J, Azoulay E, Fieux F, et al: Improved survival of critically ill cancer patients with septic shock. *Intensive Care Med* 2003; 29:1688-1695
- Caironi P, Tognoni G, Gattinoni L: Albumin replacement in severe sepsis or septic shock. *N Engl J Med* 2014; 371:84
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al: Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 1992; 101:1644-1655
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, et al: The surviving sepsis campaign: Results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive Care Med* 2010; 36:222-231
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, et al; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup: Surviving sepsis campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 2013; 41:580-637
- Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, et al: Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: Results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med* 1998; 26:1793-1800
- Maitland K, Pamba A, English M, et al: Randomized trial of volume expansion with albumin or saline in children with severe malaria: Preliminary evidence of albumin benefit. *Clin Infect Dis* 2005; 40:538-545
- Akech S, Gwer S, Idro R, et al: Volume expansion with albumin compared to gelofusine in children with severe malaria: Results of a controlled trial. *PLoS Clin Trials* 2006; 1:e21
- Cicarelli DD, Vieira JE, Benseñor FE: Early dexamethasone treatment for septic shock patients: A prospective randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J* 2007; 125:237-241
- Jacobs S, Price Evans DA, Tariq M, et al: Fluconazole improves survival in septic shock: A randomized double-blind prospective study. *Crit Care Med* 2003; 31:1938-1946
- Rosner B. *Fundamentals of Biostatistics*. 7th ed. Boston, MA, Cengage Learning, 2011
- Aberegg SK, Richards DR, O'Brien JM: Delta inflation: A bias in the design of randomized controlled trials in critical care medicine. *Crit Care* 2010; 14:R77
- Martin GS, Mangialardi RJ, Wheeler AP, et al: Albumin and furosemide therapy in hypoproteinemic patients with acute lung injury. *Crit Care Med* 2002; 30:2175-2182
- Quinlan GJ, Margaron MP, Mumby S, et al: Administration of albumin to patients with sepsis syndrome: A possible beneficial role in plasma thiol repletion. *Clin Sci (Lond)* 1998; 95:459-465
- Fanali G, di Masi A, Trezza V, et al: Human serum albumin: From bench to bedside. *Mol Aspects Med* 2012; 33:209-290
- Zabet MH, Mohammadi M, Ramezani M, et al: Effect of high-dose ascorbic acid on vasopressor's requirement in septic shock. *J Res Pharm Pract* 2016; 5:94-100
- Puskarich MA, Kline JA, Krabill V, et al: Preliminary safety and efficacy of L-carnitine infusion for the treatment of vasopressor-dependent septic shock: A randomized control trial. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2014; 38:736-743
- Morelli A, Ertmer C, Westphal M, et al: Effect of heart rate control with esmolol on hemodynamic and clinical outcomes in patients with septic shock: A randomized clinical trial. *JAMA* 2013; 310:1683-1691
- Xinqiang L, Weiping H, Miao Yun W, et al: Esmolol improves clinical outcome and tissue oxygen metabolism in patients with septic shock through controlling heart rate. *Zhonghua Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue* 2015; 27:759-763
- Williams MD, Braun LA, Cooper LM, et al: Hospitalized cancer patients with severe sepsis: Analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care* 2004; 8:R291-R298
- Soares M, Caruso P, Silva E, et al; Brazilian Research in Intensive Care Network (BRICNet): Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study. *Crit Care Med* 2010; 38:9-15
- Rosolem MM, Rabello LS, Lisboa T, et al: Critically ill patients with cancer and sepsis: Clinical course and prognostic factors. *J Crit Care* 2012; 27:301-307
- Danai PA, Moss M, Mannino DM, et al: The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 2006; 129:1432-1440
- Saugel B, Vincent JL, Wagner JY: Personalized hemodynamic management. *Curr Opin Crit Care* 2017; 23:334-341
- Cecconi M, De Backer D, Antonelli M, et al: Consensus on circulatory shock and hemodynamic monitoring. Task force of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med* 2014; 40:1795-1815
- Antonelli M, Levy M, Andrews PJ, et al: Hemodynamic monitoring in shock and implications for management. International Consensus Conference, Paris, France, 27-28 April 2006. *Intensive Care Med* 2007; 33:575-590
- Annane D, Siami S, Jaber S, et al; CRISTAL Investigators: Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: The CRISTAL randomized trial. *JAMA* 2013; 310:1809-1817
- Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, et al; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group: Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med* 2012; 367:1901-1911
- Vincent JL, De Backer D: Circulatory shock. *N Engl J Med* 2013; 369:1726-1734
- Saugel B, Trepte CJ, Heckel K, et al: Hemodynamic management of septic shock: Is it time for "individualized goal-directed hemodynamic therapy" and for specifically targeting the microcirculation? *Shock* 2015; 43:522-529
- Saugel B, Huber W, Nierhaus A, et al: Advanced hemodynamic management in patients with septic shock. *Biomed Res Int* 2016; 2016:8268569