

Rodrigo Siqueira-Batista¹, Andréia Patrícia Gomes¹, Larissa Calixto-Lima², Rodrigo Roger Vitorino³, Mario Castro Alvarez Perez⁴, Eduardo Gomes de Mendonça⁵, Maria Goreti de Almeida Oliveira⁵, Mauro Geller³

1. Departamento de Medicina e Enfermagem, Universidade Federal de Viçosa – UFV, Viçosa (MG), Brasil.
2. Serviço de Nutrição, Instituto Nacional do Câncer - INCA, Rio de Janeiro (RJ), Brazil.
3. Curso de Graduação em Medicina, Centro Universitário Serra dos Órgãos – UNIFESO, Teresópolis (RJ), Brasil.
4. Universidade do Estado do Rio de Janeiro – UERJ, Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
5. Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular, Universidade Federal de Viçosa – UFV, Viçosa (MG), Brasil.

Estudo realizado no Departamento de Medicina e Enfermagem e no Departamento de Bioquímica e Biologia Molecular da Universidade Federal de Viçosa (UFV), Viçosa (MG), Brasil, e no Curso de Graduação em Medicina do Centro Universitário Serra dos Órgãos (UNIFESO), Teresópolis (RJ), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 19 de Julho de 2010

Aceito em 21 de Março de 2011

Autor correspondente:

Rodrigo Siqueira-Batista
Universidade Federal de Viçosa
Departamento de Medicina e Enfermagem (DEM)
Avenida P. H. Rolfs s/n - Campus Universitário
CEP: 36571-000 – Viçosa (MG), Brasil.
E-mail: rsbatista@ufv.br

Sepse: atualidades e perspectivas

Sepsis: an update

RESUMO

O objetivo do presente artigo é oferecer uma atualização dos principais aspectos da sepsé, complicação infecciosa extremamente importante do ponto de vista da clínica e da saúde pública. Algumas hipóteses têm sido propostas para explicar sua gênese, as quais encerram aspectos referentes a interação microrganismo/sistema imune inato, a inflamação/ mediação imunológica e o sistema de coagulação. As manifestações clínicas são

variadas e dependem do local primário da infecção. A identificação precoce dos sinais e sintomas é de crucial importância para a instituição de medidas terapêuticas que se baseiam, fundamentalmente, em reposição volêmica, antibioticoterapia, emprego de corticosteróides, tratamento anticoagulante, medidas de manutenção da viabilidade biológica e suporte nutricional.

Descritores: Sepsé/fisiopatologia; Sepsé/diagnóstico; Sepsé/terapia

INTRODUÇÃO

O conceito de sepsé abrange as situações nas quais se estabelece síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS, do inglês *systemic inflammatory response syndrome*) desencadeada por infecção suspeita ou confirmada.⁽¹⁻³⁾ Do ponto de vista clínico, a apresentação da sepsé se relaciona às múltiplas possibilidades de interação entre homem e microrganismos,⁽⁴⁾ distinguindo-se, desta feita, situações como infecção, SIRS, sepsé, sepsé grave, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (Quadro 1).⁽⁵⁻⁷⁾ Estas delimitações conceituais foram propostas no ano de 1991, em uma conferência de consenso entre o *American College of Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM),⁽⁵⁾ realizada na cidade de Chicago (EUA). Dez anos após, em nova conferência, tais conceitos foram revistos, de acordo com o exposto no quadro 1.

A sepsé tem grande relevância em termos de saúde pública. Com efeito, Angus et al. (2001) estudaram 192.980 casos de sepsé grave, compreendidos em uma coorte de mais de 6,5 milhões de pacientes internados em 847 hospitais em sete estados estadunidenses e estimaram sua incidência, custo e prognóstico. A incidência de sepsé grave foi de três casos por mil habitantes (751.000 casos/ano para a população dos Estados Unidos da América – incidência que se tornou um parâmetro comum nos ensaios sobre sepsé), superando a da síndrome da imunodeficiência adquirida (AIDS) e a dos principais tipos de câncer, o que resultaria em 215.000 mortes/ano (28,6% dos casos).⁽⁸⁾ Os achados relativos aos países membros da União Européia não diferem muito deste panorama, estimando-se a ocorrência de 150.000 óbitos/ano devido à sepsé.⁽⁹⁾ No Brasil, os aspectos epidemiológicos da sepsé têm sido investiga-

Quadro 1 - Definições úteis ao entendimento da sepse.

Termo	Conceito
Colonização	Refere-se à presença de microrganismos em um determinado local, sem que esteja ocorrendo dano ao hospedeiro.
Infecção	Presença de um determinado agente que esteja causando dano ao hospedeiro (está presente resposta inflamatória ao microrganismo).
Bacteremia	Ocorrência de bactérias viáveis no sangue, podendo ser transitória; por extensão, é possível caracterizar-se viremia, fungemia e parasitemia.
Síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS)	Caracterizada por ser uma resposta inespecífica do organismo a uma variedade de situações que geram inflamação - infecção, queimaduras, pancreatite aguda, trauma, e outras. Para sua detecção, são necessárias duas das seguintes condições: Temperatura > 38,0 °C ou < 36,0 °C Frequência cardíaca > 90 bpm Frequência respiratória > 20 irpm ou PaCO ₂ < 32 mmHg Leucócitos > 12.000/mm ³ ou < 4.000/mm ³ ou > 10% de bastões
Sepse	SIRS desencadeada por infecção bacteriana, viral, fúngica ou parasitária.
Hipotensão	Pressão arterial sistólica < 90mmHg ou uma redução de 40mmHg da pressão "basal".
Sepse grave	Aquela associada com disfunção orgânica, hipoperfusão tissular (caracterizada, entre outros aspectos, por oligúria, distúrbio mental agudo e/ou acidose láctica) ou hipotensão arterial.
Choque séptico	Hipotensão (não atribuível a outra causa) com hipoperfusão tecidual ocasionada por sepse. Pode ser <i>precoce</i> , quando dura menos de uma hora (em resposta à infusão de solução cristalóide, 0,5-1 litro), ou <i>tardio</i> , com duração maior que uma hora e/ou necessidade de uso de aminas vasoativas.
Disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS)	Alterações da função de órgãos de um enfermo grave, de modo que a homeostase não pode ser mantida sem intervenção terapêutica. É <i>primária</i> se conseqüente à própria injúria (p. ex., insuficiência respiratória secundária à pneumonia comunitária grave) e <i>secundária</i> , se oriunda não da injúria, mas da resposta orgânica do hospedeiro à condição mórbida (p. ex., síndrome do desconforto respiratório agudo em enfermo com pancreatite aguda necrótica).

Fontes: American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. Crit Care Med. 1992;20(6):864-74. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31(4):1250-6.

dos, destacando-se BASES Study (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*) – estudo de coorte multicêntrico e observacional realizado em cinco unidades de terapia intensiva públicas e privadas –, no qual se identificou uma densidade de incidência de sepse de 57,9 por 1000 pacientes-dia (95% IC 51,5-65,3).⁽¹⁰⁾ A taxa de letalidade de pacientes com SIRS (independente se devido a sepse ou outra causa), sepse, sepse grave e choque séptico foi 24,2%, 33,9%, 46,9%, e 52,2%, respectivamente. É importante comentar que outras investigações como o SEPSE Brasil⁽¹¹⁾ e o COSTS,⁽¹²⁾ apontam para taxas de letalidade similares. De forma ainda mais preocupante, o estudo multicêntrico PROGRESS⁽¹³⁾ – do qual fizeram parte sete unidades de tratamento intensivo (UTIs) nacionais –, revelou que as taxas de letalidade nas UTIs no Brasil foram maiores (56%) que aquelas de outros países em desenvolvimento (45%) e de países desenvolvidos (30%), apesar de não existirem diferenças nas idades medianas de cada grupo, nem nos escores de prognóstico e de disfunção orgânica.

A definição terminológica tem auxiliado na investigação científica e na detecção precoce de casos à beira do leito. Este último elemento, associado à instituição de adequado tra-

tamento, tem se mostrado decisivo para um desenlace mais favorável da sepse. Com base nestas considerações, revisitar os principais aspectos da sepse – especialmente sua etiologia, patogênese, clínica, diagnóstico e tratamento –, com vistas ao oferecimento de elementos teóricos para uma melhor abordagem dos enfermos, é o objetivo do presente artigo.

MÉTODOS

O texto foi construído a partir de revisão da literatura com estratégia de busca definida. Os artigos foram procurados na *Scientific Electronic Library Online* (SciELO) e na *U. S. National Library of Medicine* (PubMed), no período de 01/01/2000 a 30/06/2010, elegendo-se apenas estudos realizados em seres humanos. Os termos utilizados foram:

Estratégia 1 – sepse (*sepsis*) + fisiopatologia (*pathophysiology*);

Estratégia 2 – sepse (*sepsis*) + diagnóstico (*diagnosis*);

Estratégia 3 – sepse (*sepsis*) + tratamento (*treatment*).

Além da utilização de artigos, também foram consultados livros-texto de clínica médica, infectologia e terapia intensiva,

como parte integrante do levantamento bibliográfico.

A busca empreendida permitiu a obtenção de citações distribuídas de acordo com o exposto no quadro 2. Do total de artigos encontrados, foram selecionados 40 textos - resultados de investigações empíricas e de revisões da literatura, com foco principal nos aspectos fisiopatológicos e clínico-terapêuticos da sepse, os quais subsidiaram a presente investigação. Os artigos foram lidos e as informações organizadas em diferentes seções - (1) aspectos etiológicos, (2) aspectos fisiopatológicos: imunidade, inflamação e coagulação, (3) diagnóstico, (4) tratamento e (5) considerações finais.

Quadro 2 - Número de artigos obtidos na pesquisa bibliográfica.

Estratégia de busca	Base consultada	
	Pubmed*	Scielo
Estratégia 1 (sepse + fisiopatologia)	1.488	11
Estratégia 2 (sepse + diagnóstico)	10.856	82
Estratégia 3 (sepse + tratamento)	12.663	103

*Para pesquisa na base de dados PUBMED - empregando termos em língua inglesa - foram utilizados os seguintes limites: artigos em humanos, adultos (maiores de 19 anos), publicados entre 01/01/2000 e 30/06/2010.

ASPECTOS ETIOLÓGICOS

A sepse pode sobrevir como conseqüência de diferentes processos infecciosos com distintas "portas de entrada" (focos iniciais), os quais podem ser identificados através de uma cuidadosa anamnese e de um minucioso exame físico. Todavia, há situações em que os sinais e sintomas de sepse são as primeiras manifestações da doença do paciente. Identificar a plausível origem da infecção é importante para se pensar na provável etiologia de um quadro de sepse, o que tem importância vital para a estimativa da sensibilidade do microrganismo aos antimicrobianos (por exemplo, diferenciando-se a infecção como comunitária ou hospitalar).^(1,14)

ASPECTOS FISIOPATOLÓGICOS: IMUNIDADE, INFLAMAÇÃO E COAGULAÇÃO

O desenvolvimento da sepse depende das relações estabelecidas entre o microrganismo e o hospedeiro,⁽¹⁾ destacando-se que muitos dos elementos relativos ao desencadeamento desta entidade nosológica permanecem obscuros, provavelmente pela falta de uma compreensão mais adequada das interseções entre imunidade, inflamação e coagulação.⁽⁴⁾

Interação patógeno/hospedeiro: a resposta imune inata

A interação entre microrganismos e hospedeiro se inicia pelo reconhecimento das substâncias do agente etiológico,

não-próprias, cabendo destaque aos chamados padrões moleculares relacionados aos patógenos (PMRP), estruturas moleculares não-variáveis expressas por grupos de patógenos, as quais são, habitualmente, cruciais para a virulência e/ou sobrevivência do agente. Os PMRP são identificados pelos receptores de reconhecimento de padrão (RRP), os quais são expressos por células do sistema imune inato.⁽¹⁵⁾

As endotoxinas de bactérias gram-negativas - derivadas da parede celular destas células e formadas principalmente por lipopolissacarídeos (LPS) - estão entre os mais bem estudados PMRP. Estas moléculas são transferidas aos receptores CD14 e TLR4 (este último, um representante da família *Toll-like*) - existentes na superfície de monócitos, macrófagos, células dendríticas e neutrófilos⁽¹⁶⁾ - por uma proteína plasmática ligadora de LPS chamada LBP (*LPS-binding protein*). O TLR4 parece também estar envolvido no reconhecimento de algumas proteínas virais e do ácido lipoteicoico (*Staphylococcus aureus*), embora este antígeno também seja reconhecido por outra molécula da família *Toll-like* (TLR2).⁽¹⁷⁾ De modo similar, outras moléculas da família *Toll-like* estão implicadas neste momento primeiro da resposta imune inata, como TLR3 (presumivelmente relacionado à identificação de RNA de dupla hélice), TLR5 (capaz de identificar flagelina) e TLR9 (responsável por distinguir seqüências CpG não-metiladas do DNA bacteriano).⁽¹⁵⁾ Nas infecções por bactérias gram-positivas, outra proteína *Toll-like*, o TLR2, é responsável pela sinalização da presença dos proteoglicanos destas bactérias. É importante comentar que polimorfismos nestes receptores parecem ter implicação decisiva na possibilidade - ou não - de evolução para sepse grave e choque séptico.⁽¹⁸⁾

Após esta fase de reconhecimento, sucedem-se vários eventos de ativação celular e produção de citocinas, cujo resultado é a SIRS.

Inflamação e mediação imunológica

Ato contínuo à ligação entre PMRP e os receptores *Toll-like*, acionam-se diferentes vias celulares de sinalização, incluindo a participação das proteínas intracelulares NOD (*nucleotid-binding oligomerization domain*) e MyD88 (*myeloid differentiation protein 88*).⁽¹⁹⁾ A interação de MyD88 com a enzima IRAK (quinase associada ao receptor de interleucina-1, uma serina-treonina-quinase) leva a ativação das quinases IκKa e IκKB, as quais formam o dímero IκK, que, por sua vez, "desconecta" a proteína IκB (inibidor de NF-κB) ligada ao fator de transcrição nuclear NF-κB (fator nuclear κB), responsável pela ativação de genes para transcrição de inúmeras citocinas partícipes da SIRS (relacionada à infecção ou não).⁽²⁰⁾

Essa seqüência - culminando na liberação de NF-κB -, determinam a produção e secreção de inúmeras citocinas

pró-inflamatórias, tais como interleucinas 1 (IL-1), 2 (IL-2), 6 (IL-6), 8 (IL-8), 12 (IL-12), TNF- α (fator de necrose tumoral alfa) e TNF- β (fator de necrose tumoral beta), evento considerado crucial no desenvolvimento de sepse. Vale ressaltar que alguns enfermos evoluem para o óbito precocemente, em decorrência de intensa reação inflamatória sistêmica. Entretanto, citocinas antiinflamatórias, como as interleucinas 4 (IL-4), 5 (IL-5), 10 (IL-10), 11 (IL-11) e 13 (IL-13), são igualmente produzidas - especialmente em situações nas quais o enfermo sobrevive aos distúrbios relacionados à inflamação sistêmica -, possibilitando o desenvolvimento de anergia e alentecimento da resposta aos agentes etiológicos, em um contexto típico de imunossupressão,⁽³⁾ o qual, na sepse, recebe diferentes denominações: imunoparalisia, janela de imunodeficiência, ou síndrome da resposta antinflamatória compensatória (CARS).⁽⁷⁾ A regulação deste equilíbrio pró/antiinflamatório é complexa, cabendo destaque à atuação dos monócitos/macrófagos como ativadores da resposta imune adaptativa; ao fagocitarem células necróticas ou bactérias, os macrófagos induzem os linfócitos a assumir um fenótipo Th1, o que leva à liberação de substâncias pró-inflamatórias, como interferon alfa (INF- α), interferon delta (INF- δ) e IL-2; se fagocitam células apoptóticas, ativam o fenótipo linfocitário Th2, que leva à produção de IL-4 e IL-10, as quais reduzem a resposta pró-inflamatória.⁽²¹⁾ Ademais, tem sido demonstrado que disfunções na atuação dos neutrófilos - especialmente a migração destas células, relacionada à redução da expressão de moléculas de adesão e do receptor de quimiocinas CXCR2 por estas células, consequente à intensa liberação de mediadores pró-inflamatórios - é um dos fatores responsáveis pela instalação de quadros de maior gravidade.⁽²²⁾ Com base nestas considerações, propõe-se que o balanço entre mediadores pró/antiinflamatórios - podendo-se chegar a uma situação de intensa "dissonância imunológica", denominada MARS, na qual ocorrem SIRS e CARS no mesmo paciente⁽⁷⁾ - é a chave explicativa para a evolução dos quadros de sepse.

Nesta complexa teia fisiopatogênica, o TNF- α tem um papel relevante, ao estimular os leucócitos e as células endoteliais a liberarem outras citocinas (bem como mais TNF- α), a expressar moléculas de adesão na superfície celular e a aumentar o *turnover* de ácido aracdônico.⁽²³⁾ Além disso, a interação entre TNF- α e IL-1 - por estimulação recíproca -, propicia o desenvolvimento de um estado pró-coagulante através da inibição da trombomodulina, além de promover uma série de alterações hemodinâmicas encontradas na sepse, tais como aumento da permeabilidade vascular, diminuição da resistência vascular periférica e inotropismo negativo.

Distúrbios vasculares podem ser também produzidos diretamente pelas endotoxinas - através da ativação da cascata do complemento, usualmente pela via alternativa -, resultando

na liberação de C3_a e C5_a, os quais induzem vasodilatação, aumento da permeabilidade vascular, potencialização da agregação plaquetária e ativação/agregação de neutrófilos, eventos que concorrem para a instalação das alterações microvasculares do choque séptico. As endotoxinas também levam à liberação de calicreína, cininogênio e bradicinina (pela ativação do fator XII - fator de Hageman), sendo esta última um potente agente vasodilatador e hipotensor. Vale ressaltar que a ativação do fator XII pode acionar a via intrínseca da coagulação, resultando em coagulação intravascular disseminada (CID).⁽²⁴⁾

Pode ser destacado, igualmente, o papel do óxido nítrico - no âmbito das alterações vasculares -, identificando-se maior síntese desta substância nos enfermos com sepse, com consequente vasodilatação, a qual pode ser antagonizada pelo uso de inibidores da enzima óxido nítrico sintetase.⁽²⁵⁾

O sistema de coagulação

A ativação do sistema de coagulação - desencadeada a partir da expressão do FT (fator tecidual), evento mediado por proteínas de microrganismos e por citocinas proinflamatórias - e a inibição dos fatores anticoagulantes endógenos - anti-trombina III, proteína C, proteína S e o inibidor do caminho do fator tecidual (TFPI, do inglês, *tissue factor pathway inhibitor*), os quais modulam a coagulação e aceleram a fibrinólise - têm papel decisivo na fisiopatologia da sepse grave e do choque séptico.⁽²⁶⁾ Tal cenário pode culminar na instalação da CID - caracterizada por (1) ativação intravascular da coagulação, (2) formação e deposição de fibrina na microvasculatura, (3) consumo de plaquetas e (4) alterações na fibrinólise - é classicamente encontrada nessas situações, sendo importante preditora do êxito letal. A consequência é a obstrução do fluxo vascular para órgãos e tecidos, com contribuição para a instalação de má perfusão tissular (já esperada pela hipotensão arterial crítica) e falência de órgãos e sistemas. Além disso, o consumo de fibrina e de plaquetas (devido à ativação intravascular da coagulação) pode desencadear hemorragias graves, complicando ainda mais este panorama.

Desenlaces fisiopatogênicos

A progressão da sepse pode levar a disfunções em muitos órgãos e sistemas. O mecanismo provável resulta da lesão endotelial disseminada, com extravasamento de fluidos e, em consequência, edema intersticial e hipovolemia, além dos já descritos distúrbios da coagulação (com formação de microtrombos, que diminuem o aporte de oxigênio e nutrientes para os tecidos atingidos). Ademais, há na sepse um incremento na liberação de hormônios contra-insulínicos (glucagon, corticosteróides, catecolaminas e hormônio do crescimento), resultando em hipermetabolismo, com aumento da

glicogenólise e da gliconeogênese hepática, aumento da lipólise e do catabolismo protéico muscular, intestinal e do tecido conjuntivo. Todos esses mecanismos, em conjunto, levam à hipóxia tissular, acidose láctica - a hiperlactatemia associa-se com gravidade da doença - e a morte celular.

DIAGNÓSTICO

O diagnóstico é sugerido pelos achados clínicos e laboratoriais inespecíficos (Quadro 3) e confirmado, posteriormente, pelo isolamento do agente etiológico (utilizando-se culturas de diferentes materiais biológicos). Métodos de imagem - como a radiografia, a ultrassonografia, o ecocardiograma, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética -, podem ser de grande utilidade, não só para o diagnóstico, mas também para a avaliação evolutiva.

Um grande número de substâncias biológicas tem sido investigado como biomarcadores candidatos e/ou mediadores da sepse. Proteína C reativa (CRP), procalcitonina, interleucina 6 (IL-6) e interleucina 18 (IL-18) são consideradas úteis no diagnóstico, bem como na classificação de gravidade

da sepse, embora com limitações.⁽²⁷⁻²⁹⁾ Mais recentemente, as tentativas de demonstrar a utilidade clínica como biomarcadores de sepse foram documentadas para uma ampla variedade de moléculas, incluindo a proteína do grupo de alta mobilidade (HMGB-1) e receptores de gatilho expressos em células mielóides (TREM-1). Alguns biomarcadores de sepse, como as citocinas, também são considerados importantes mediadores da sepse e a modulação dessas substâncias é de importância terapêutica.⁽³⁰⁾ Além disso, aposta-se que a delimitação de um uso conjunto de múltiplos marcadores moleculares e/ou escores de prognósticos mais precisos da gravidade poderá permitir a previsão do desfecho da sepse.⁽³¹⁾

Métodos de análise proteômica podem ser usados para investigar perfis protéicos em pacientes com sepse e choque séptico, caracterizando, assim, diferenças no mapeamento protéico eletroforético entre enfermos que sobrevivem e que evoluem para o óbito. Análise proteômica pode ser considerada para triagem de peptídeos com o objetivo de documentar a distribuição global de proteínas nas células, nos órgãos ou em outras amostras, identificando e caracterizando proteínas individuais de interesse, para, finalmente, elucidar as suas

Quadro 3 – Critérios diagnósticos: clínicos e laboratoriais para a sepse.*

Variáveis	Características
Gerais	Temperatura: febre (temperatura > 38,3 °C) ou hipotermia (temperatura < 36,0 °C) Frequência cardíaca > 90 bpm ou > 2 DP acima do valor normal para a idade Frequência respiratória: taquipnéia Alteração do sensorio Edema importante ou BH positivo (> 20ml/kg/24 horas) Hiperglicemia (excluída a possibilidade de diabetes <i>mellitus</i>): glicemia > 120mg/dl
Inflamatórias	Leucometria: leucocitose (LT > 12.000 células/mm ³) ou leucopenia (LT < 4.000 células/mm ³) ou LT normal mas com mais de 10% de formas imaturas Proteína C reativa plasmática > 2 DP acima do valor normal Procalcitonina plasmática > 2 DP acima do valor normal
Hemodinâmicas	Pressão arterial: hipotensão – PAs < 90mmHg, PAm < 70mmHg ou redução da PAS > 40mmHg em adolescentes; ou PAs/PAm < 2 DP abaixo do normal para a idade Saturação de oxigênio venoso misto: > 70%** Índice cardíaco > 3,5 litros/min**
Perfusão tecidual	Lactato sérico: hiperlactatemia (> 2,5mmol/l) Enchimento capilar reduzido
Disfunção orgânica	Gasometria arterial: hipoxemia (PaO ₂ / FiO ₂ < 300) Função renal: oligúria aguda (diurese < 0,5ml/kg/h) e creatinina sérica > 0,5mg/dl Coagulação sangüínea: INR > 1,5 ou TTP > 60s ou plaquetopenia (< 100.000/mm ³) TGI: ileo paralítico (ausência de ruídos hidroaéreos) Bilirrubinas: hiperbilirrubinemia (BT > 4mg/dl)

Fonte: Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Crit Care Med. 2003;31(4):1250-6.

BH - balanço hídrico; BPM - batimentos por minuto; BT - bilirrubina total; DP - desvio-padrão; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; INR - *international normalized ratio*; LT - leucometria total; PAm - pressão arterial média; PAO₂ - pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PAS - pressão arterial sistólica; TGI - trato gastrointestinal; TTP - tempo de tromboplastina parcial. * Para caracterização da sepse, é necessária a presença de um destes critérios em associação a infecção documentada ou suspeitada. ** Parâmetros não válidos para crianças.

interações e papéis na função biológica da célula. Desde esta perspectiva, as investigações na área de proteômica apontam para dois resultados importantes:⁽³¹⁻³³⁾ (1) a análise proteômica é um instrumento viável para excluir alterações precoces na expressão da proteína em pacientes com choque séptico; e (2) há alterações de proteínas específicas entre sobreviventes e não-sobreviventes no 28º dia, em um estágio inicial de choque séptico. Isto pode ser verificado em amostras obtidas durante as primeiras 12 horas após o diagnóstico de choque séptico. Entretanto, a fase inicial da sepse revelou diferenças significativas na expressão da proteína em pacientes que sobreviveram à sepse e ao choque séptico em comparação com não-sobreviventes. Por exemplo, o segmento BB do Fator B - um membro da via alternativa do sistema de complemento que fornece uma primeira linha de resposta à infecção, participando da citotoxicidade mediada por monócito independente de anticorpos, propagação de macrófagos, ativação do plasminogênio e proliferação de linfócitos B - encontra-se fortemente ativado em enfermos que sobreviveram à sepse.

Na avaliação e no acompanhamento do enfermo com sepse, pode-se utilizar o escore *Acute Physiologic Chronic Health Evaluation* (APACHE II) — criado para avaliar a mortalidade hospitalar, sendo baseada na avaliação fisiológica para determinação da gravidade de doenças — ainda que a melhor estratégia, para esta finalidade, seja o escore *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), o qual abrange variáveis respiratórias, hematológicas, hepáticas, cardiovasculares, neurológicas e renais.⁽³⁴⁾ Recentemente, tem-se ponderado que a associação de biomarcadores de inflamação a estes escores possa ampliar a avaliação prognóstica nos enfermos com sepse.⁽³⁵⁾

Outro importante referencial para a avaliação dos enfermos com sepse é o conceito PIRO, fundamentado em elementos multivariados, incluindo condições predisponentes (P = predisposição), natureza e extensão da injúria (I = insulto), tipo e magnitude da resposta do hospedeiro (R = resposta deletéria) e grau da disfunção orgânica resultante ou pre-existente (O = falência orgânica).⁽³⁶⁾ O conceito PIRO é útil para a classificação dos pacientes sépticos, visando o desenvolvimento de estudos para a compreensão da fisiopatologia e o aprimoramento da terapêutica.⁽³⁷⁾

TRATAMENTO

A abordagem terapêutica do enfermo com diagnóstico de sepse continua a ser um desafio para o médico, a despeito de todo o avanço da ciência contemporânea. O tratamento da sepse, da sepse grave, do choque séptico e da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) incluem (1) as manobras de reposição volêmica, (2) a abordagem da infecção, (3) o emprego de corticosteróides, (4) a terapia anticoagulante, (5)

o controle glicêmico, (6) o suporte ventilatório e (7) medidas terapêuticas adicionais.

Reposição volêmica

A condução dos casos de sepse (independentemente de sua gravidade) passa necessariamente por uma fase inicial de reposição volêmica. Em 2001, foi introduzida a estratégia da terapia precoce guiada por metas (EGDT, do inglês, *early goal directed therapy*), a qual utiliza objetivos da terapia convencional da sepse — reposição volêmica vigorosa a cada 30 minutos, até se atingir uma pressão venosa central (PVC) entre 8 e 12mmHg, uma pressão arterial média (PAM) entre 65 e 90mmHg e um débito urinário $\geq 0,5$ ml/kg/hora, evitando-se, assim, os danos causados pelo estado de perfusão tissular inadequada — em associação a condutas que visem manter a SVO₂ (saturação venosa central de oxigênio) acima de 70% (utilizando, por exemplo, hemotransfusão, aminas vasoativas, suporte ventilatório e outras intervenções).⁽³⁸⁾ Demonstrou-se uma significativa redução na letalidade no grupo abordado em conformidade com a EGDT, de modo que esta tem sido considerada o padrão-ouro para a abordagem inicial do paciente com sepse grave e choque séptico.⁽³⁸⁾

Nas situações em que a reposição volêmica não surte o efeito desejado - restauração da pressão sanguínea e da perfusão de órgãos e sistemas - devem ser empregados vasopressores, destacando-se que a noradrenalina vinha sendo considerado o fármaco de escolha.⁽³⁸⁾ Todavia, recentemente, demonstrou-se não haver diferença significativa entre a letalidade de enfermos com diagnóstico de choque, tratados com dopamina e noradrenalina, ainda que esta última tenha um menor risco de ocorrência de eventos adversos.⁽³⁹⁾

Abordagem da infecção

As diretrizes da *Surviving Sepsis Campaign* sustentam a importância de a antibioticoterapia adequada ser iniciada em até uma hora após o reconhecimento da sepse na UTI e em até três horas, nos casos atendidos nas unidades de emergência e enfermarias.⁽⁴⁰⁾ A escolha inicial do esquema terapêutico deve albergar o maior espectro possível para cobrir todos os possíveis microrganismos relacionados ao foco suspeito^(1,41) —além de possuir uma boa penetração no provável foco infeccioso —, já que há sólidas evidências de que uma terapia antimicrobiana inicial inadequada está relacionada com um pior prognóstico, mesmo quando posteriormente corrigida. A terapia inicial deve sempre ser revista após 48-72h, quando os resultados das culturas costumam estar disponíveis, sendo reajustada com o objetivo de redução do espectro, da toxicidade e dos custos.⁽⁴⁰⁾

Em associação ao uso correto de antimicrobianos, todo paciente admitido com diagnóstico de sepse deve ser avaliado

quanto à possível presença de um foco infeccioso que necessite de intervenção cirúrgica. O chamado controle do foco deve sempre ser feito, através da drenagem de abscessos, desbridamento de tecidos necróticos, remoção de dispositivos ou próteses infectadas, dentre outras medidas cabíveis.

Corticosteróides

O uso de corticosteróides (hidrocortisona 200-300 mg/dia, administrado a cada oito horas, por sete dias) é recomendado para os pacientes com choque séptico, que se mantenham hipotensos após reposição volêmica vigorosa, necessitando de fármacos vasopressores para manter uma pressão arterial satisfatória.⁽⁴²⁾ Vale ressaltar, entretanto, os resultados do estudo CORTICUS, no qual se demonstrou que a hidrocortisona não ampliou a sobrevida e não aumentou a reversão do choque em enfermos sépticos, ainda que tenha permitido uma reversão mais rápida deste último nos enfermos que responderam a este fármaco.⁽⁴³⁾

Terapia anticoagulante

A proteína C, quando ligada ao seu receptor em células endoteliais e em leucócitos (receptor celular para proteína C), tem um reconhecido papel antiinflamatório. O complexo 'proteína C/receptor' desloca-se até o núcleo, desencadeando múltiplos efeitos:⁽⁴⁴⁾ (1) diminuição da geração de trombina; (2) redução da produção de citocinas inflamatórias, através do bloqueio da ação intracelular do NF-κB; (3) impedimento da ligação do lipopolissacarídeo ao seu receptor de membrana CD14; (4) diminuição da expressão do fator tecidual; (5) minimização da expressão de moléculas de adesão; (6) redução da transcrição de genes pró-apoptóticos; e (7) aumento da produção de RNA mensageiro a partir de genes anti-apoptóticos.

O uso da proteína C ativada humana recombinante (drotrecogina alfa) reduziu a letalidade de enfermos com alto risco de morte quando administrada de modo precoce, ainda que com risco de ocorrência de graves eventos hemorrágicos. Deste modo, a despeito de sua recomendação pela *Surviving Sepsis Campaign*,⁽⁴⁰⁾ uma avaliação mais criteriosa está sendo realizada no bojo do estudo PROWESS-SHOCK, cujos resultados deverão ser publicados em breve.⁽⁴⁵⁾

Controle glicêmico

A manutenção de um estado de controle glicêmico rigoroso - perpetuação de uma glicemia < 150 mg/dl, idealmente entre 80 e 110 mg/dl - era apontada, até recentemente, como uma meta a ser atingida, havendo evidências de maior sobrevida nestas circunstâncias. Sem embargo, o estudo NICE-SUGAR, publicado em 2009, demonstrou que o controle intensivo da glicemia - 81 a 108 mg/dl - aumenta

a mortalidade entre adultos em unidade de terapia intensiva, devendo-se propor como meta a glicemia de 180 mg/dl.⁽⁴⁶⁾ Vale ressaltar que a hipoglicemia, quando diagnosticada, deve ser prontamente tratada.

Suporte nutricional

A alimentação por via oral dificilmente é utilizada no paciente séptico, pois uma gama de fatores torna sua utilização limitada - por exemplo, o estado mental do paciente, as alterações gastrointestinais e outras. Assim, vias alternativas para o suporte nutricional tornam-se necessárias para esses enfermos - desde que os mesmos não estejam hemodinamicamente instáveis, o que contraindica a terapia nutricional - minimizando o risco de instalação/agravamento da desnutrição.⁽⁴⁷⁾

A nutrição enteral (NE) é a via preferida de administração de nutrientes, pois apresenta grandes vantagens em relação à nutrição parenteral, dentre elas,^(47,48) (1) a manutenção da integridade do trato digestório, (2) a redução da frequência de complicações, (3) a minimização do risco de translocação bacteriana e (4) o menor custo.

O emprego da nutrição parenteral (NP) reserva-se para as situações nas quais a via enteral não for suficiente para atender as necessidades nutricionais estimadas - uso combinado NE/NP - ou nos contextos em que a utilização do trato gastrointestinal estiver impossibilitada (uso isolado de NP).

Recentemente tem se recomendado a suplementação com glutamina, por via intravenosa, a qual tem efeito de ativação da resposta efetora Th1 nas células do sistema imunológico e Th2 nos enterócitos.⁽⁴⁸⁾

Suporte ventilatório

A ventilação mecânica (VM) está indicada para muitos enfermos com sepse, em decorrência de insuficiência respiratória aguda relacionada à moléstia de base ou por efeitos da SIRS no aparelho respiratório, incluindo a síndrome da angústia respiratória do adulto (SARA). Nestas situações, os pacientes devem ser acoplados à VM sob sedação otimizada e com parâmetros respiratórios adequadamente ajustados. Para os enfermos com SARA, recomenda-se uma ventilação protetora, caracterizada por volumes correntes iniciais reduzidos, de 6 ml/kg de peso, em conjunto com a manutenção de pressão de pico inspiratória < 30 cm H₂O.⁽⁴⁹⁾ Uma certa quantidade de pressão expiratória positiva final (PEEP) deve ser mantida - acima de 8cmH₂O, se o objetivo for o recrutamento alveolar -, para impedir o colapso pulmonar e permitir oxigenação adequada.

Medidas terapêuticas adicionais

As diferentes complicações que podem ocorrer nos pacientes com sepse - incluindo insuficiência renal aguda,

Quadro 4 – Sumário terapêutico na sepse

Condição	Terapêutica proposta
Febre, calafrios, mialgias	Analgésicos, antitérmicos
Hipotensão	Reposição de volume guiada por metas (PVC de 8-12mmHg, PAM entre 65 e 90mmHg e débito urinário $\geq 0,5$ ml/kg/hora) e aminas vasoativas
Hipoxemia	Oxigênio suplementar, ventilação não-invasiva ou ventilação mecânica (se necessária)
SARA	Intubação orotraqueal, ventilação mecânica (volume corrente inicial = 6 ml/kg de peso e pressão de pico inspiratória < 30 cm H ₂ O) com PEEP (> 8cmH ₂ O)
Acidose metabólica	Hidratação adequada; avaliar bicarbonato (pH < 7,1)
Insuficiência renal aguda	Manejo de fluidos e eletrólitos e instituição de terapia dialítica; corrigir fármacos pelo <i>clearance</i> de creatinina
Trombocitopenia	Transfusão de plaquetas
CID	Transfusão de plasma fresco e plaquetas; uso de drotrecogina-alfa
Trombose	Uso de heparina
HDA	Aspiração nasogástrica, bloqueadores H ₂ ou da bomba de prótons; hemotransfusão se necessária
Hiperglicemia	Insulina regular (deve-se manter glicemia, idealmente, entre 80-150 mg/dl)
Hipoglicemia	Infusão contínua de glicose a 10%
Disfunção cardíaca	Aminas vasoativas (dobutamina e fenilefrina)
Hipercatabolismo	Suporte nutricional, preferencialmente com dieta enteral; deve-se evitar a sobrecarga de calorias, sob o risco de hiperalimentação

SARA - síndrome da angústia respiratória do adulto; CID - coagulação intravascular disseminada; HDA - hemorragia digestiva alta; PVC - pressão venosa central; PAM - pressão arterial média

a acidose metabólica, a CID, a hemorragia digestiva alta (HDA) e a trombose venosa profunda (TVP) - devem ser abordadas em termos terapêuticos e profiláticos,^(1,50) tal qual o apresentado no quadro 4

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Apesar da expressiva produção de conhecimento acerca da fisiopatologia e do tratamento, a sepse ainda permanece uma entidade de difícil manejo clínico. As possíveis intervenções na resposta inflamatória e na coagulação - com o objetivo de reduzir a morbidade e a mortalidade, bem como melhorar o prognóstico da sepse - têm sido extensamente investigadas. Avanços significativos - como a *early goal directed therapy* - já foram obtidos, mas, um amplo universo de possibilidades permanece por ser explorado.

Não se pode minimizar, entretanto, o necessário *pleno cuidado* ao paciente. De fato, na atualidade, o diagnóstico precoce - a partir de uma elevada suspeição clínica - e o tratamento adequado - incluindo-se todos os aspectos mencionados - permanecem como a melhor garantia de boa evolução dos sujeitos vitimados pela sepse.

CONTRIBUIÇÕES DOS AUTORES

Siqueira-Batista R, Gomes AP, Calixto-Lima L, Vitorino RR, Perez MCA e Mendonça EG elaboraram, em conjunto, as diferentes partes do artigo.

Oliveira MGA e Geller M realizaram a revisão crítica e as correções finais do texto

ABSTRACT

This paper aims to provide an update on the main aspects of sepsis, a very relevant health care issue. A number of hypotheses have been proposed to explain its origin, involving interactions between microorganisms and the innate immune system, inflammation/immune mediation and the coagulation system. The clinical features of sepsis are variable and depend on the primary site of infection. The identification of early signs and symptoms is crucial for starting therapeutic measures fundamentally based on volume resuscitation, antibiotic therapy, use of steroids, anticoagulant therapy, biologic viability maintenance interventions and nutritional support.

Keywords: Sepsis/pathophysiology; Sepsis/diagnosis; Sepsis/therapy

REFERÊNCIAS

1. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Pessoa-Júnior VP et al. Sepse. In: Rocha MOC, Pedrosa ERP. Fundamentos em infectologia. Rio de Janeiro: Rubio; 2009. p. 567-90.
2. Martin G. Epidemiology studies in critical care. Crit Care. 2006;10(2):136.
3. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment

- of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138-50. Review.
4. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Albuquerque VS, Madalon-Fraga R, Aleksandrowicz AMC, Geller M. Ensino de imunologia na educação médica: lições de Akira Kurosawa. *Rev Bras Educ Med.* 2009;33(2):186-90.
 5. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med.* 1992;20(6):864-74.
 6. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6.
 7. Perez MCA. Epidemiologia, diagnóstico, marcadores de imunocompetência e prognóstico da sepse [tese]. Rio de Janeiro: Faculdade de Ciências Médicas da Universidade do Estado do Rio de Janeiro; 2009.
 8. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10.
 9. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, et al. Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA.* 1995;274(12):968-74.
 10. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care.* 2004;8(4):R251-60.
 11. Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2006;18(1):9-17.
 12. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, Tura BR, Silva CL, Cal RG, Beer I, Michels V, Safi J, Kayath M, Silva E; Costs Study Group - Latin American Sepsis Institute. COSTS - A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. *Pharmacoeconomics.* 2008;26(5):425-34.
 13. Beale R, Reinhart K, Dobb G, Silva E, LeClerc J, Basson B, Angus D; PROGRESS Advisory Committee. PROGRESS (Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis): a preliminary report of an internet-based sepsis registry. *Chest.* 2003;124(4 Suppl):224S.
 14. Gomes AP, Siqueira-Batista R. Neisseria meningitidis com sensibilidade intermediária à penicilina: um problema emergente. *Rev Assoc Med Bras (1992).* 2002;48(2):114-114.
 15. Flohé SB, Agrawal H, Schmitz D, Gertz M, Flohé S, Schade FU. Dendritic cells during polymicrobial sepsis rapidly mature but fail to initiate a protective Th1-type immune response. *J Leukoc Biol.* 2006;79(3):473-81.
 16. Medzhitov R. Toll-like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2001;1(2):135-45.
 17. van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2008;8(1):32-43. Review.
 18. Hubacek JA, Stüber F, Fröhlich D, Book M, Wetegrove S, Ritter M, et al. Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med.* 2001;29(3):557-61.
 19. Cohen J. The immunopathogenesis of sepsis. *Nature.* 2002;420(6917):885-91.
 20. Carneiro MC, Siqueira-Batista R. O mosaico patogênico da pancreatite aguda grave. *Rev Col Bras Cir.* 2004;31(6):391-7.
 21. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmiege RE Jr, Hui JJ, Chang KC, et al. Sepsis-induced apoptosis causes progressive profound depletion of B and CD4+ T lymphocytes in humans. *J Immunol.* 2001;166(11):6952-63.
 22. Alves-Filho JC, Spiller F, Cunha FQ. Neutrophil paralysis in sepsis. *Shock.* 2010; 34 Suppl 1:15-21.
 23. Curi R, Homem de Bittencourt Júnior PI. Metabolismo do ácido araquidônico. In: Silva FP, Velasco IT, editores. *Sepse.* Barueri: Manole; 2007. p. 214-42.
 24. López-Aguirre Y, Páramo JA. Endothelial cell and hemostatic activation in relation to cytokines in patients with sepsis. *Thromb Res.* 1999;94(2):95-101
 25. Chandra A, Enkhbaatar P, Nakano Y, Traber LD, Traber DL. Sepsis: emerging role of nitric oxide and selectins. *Clinics (Sao Paulo).* 2006;61(1):71-6.
 26. Lobo SM, Lobo FRM. Markers and mediators of inflammatory response in infection and sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2007;19(2):210-5.
 27. Westphal GA, Feijó F, Andrade OS, Trindade L, Suchard C, Monteiro MAG, et al. Estratégia de detecção precoce e redução de mortalidade na sepse grave. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2009;21(2):113-23.
 28. Pettilä V, Hynninen M, Takkunen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med.* 2002;28(9):1220-5.
 29. Tschoeke SK, Oberholzer A, Moldawer LL. Interleukin-18: a novel prognostic cytokine in bacteria-induced sepsis. *Crit Care Med.* 2006;34(4):1225-33.
 30. Schefold JC, von Haehling S, Corsepis M, Pohle C, Kruschke P, Zuckermann H, et al. A novel selective extracorporeal intervention in sepsis: immunoadsorption of endotoxin, interleukin 6, and complement-activating product 5a. *Shock.* 2007;28(4):418-25.
 31. Oberholzer A, Souza SM, Tschoeke SK, Oberholzer C, Abouhamze A, Pribble JP, Moldawer LL. Plasma cytokine measurements augment prognostic scores as indicators of outcome in patients with severe sepsis. *Shock.*

- 2005;23(6):488-93.
32. Kalenka A, Feldmann RE Jr, Otero K, Maurer MH, Waschke KF, Fiedler F. Changes in the serum proteome of patients with sepsis and septic shock. *Anesth Analg*. 2006;103(6):1522-6.
 33. Shen Z, Want EJ, Chen W, Keating W, Nussbaumer W, Moore R, et al. Sepsis plasma protein profiling with immunodepletion, three-dimensional liquid chromatography tandem mass spectrometry, and spectrum counting. *J Proteome Res*. 2006;5(11):3154-60.
 34. 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.
 35. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, Bozza MT, Castro-Faria-Neto HC, Bozza PT. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care*. 2007;11(2):R49.
 36. Rabello LSCF, Rosolem MM, Leal JV, Soares M, Lisboa T, Salluh JIF. Entendendo o conceito PIRO: da teoria à prática clínica: parte 1. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(4):425-31.
 37. Rosolem MM, Rabello LSCF, Leal JV, Soares M, Lisboa T, Salluh JIF. Entendendo o conceito PIRO: da teoria à prática clínica: parte 2. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2010;22(1):64-8.
 38. Rivers E, Nguyen B, Havstad , 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.
 39. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89.
 40. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327. Erratum in *Crit Care Med*. 2008;36(4):1394-6.
 41. Siqueira-Batista R, Gomes AP. *Antimicrobianos: guia prático*. 2a. ed. Rio de Janeiro: Rúbio; 2010.
 42. LaRosa SP. Use of corticosteroids in the sepsis syndrome: what do we know now? *Cleve Clin J Med*. 2005;72(12):1121-7.
 43. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111-24.
 44. O'Brien LA, Gupta A, Grinnell BW. Activated protein C and sepsis. *Front Biosci*. 2006;11:676-98. Review.
 45. Silva E, de Figueiredo LF, Colombari F. Prowess-shock trial: a protocol overview and perspectives. *Shock*. 2010;34 Suppl 1:48-53.
 46. The NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
 47. Siqueira-Batista R, Gomes AP, Calixto-Lima L, Karkow FJ, Pessoa-Júnior VP, Alvarez-Perez MC, Geller M. Nutrição parenteral na sepse. In: Calixto-Lima L, Abrahão V, Auad GRV, Coelho SC, Gonzalez MC, Silva RLS. *Manual de nutrição parenteral*. Rio de Janeiro: Rubio; 2010. v.1, p. 207-32.
 48. Brasil. Agência Nacional de Saúde Suplementar -ANS, Associação Médica Brasileira - AMB. Diretrizes clínicas na saúde suplementar [Internet]. [citado 2009 Nov 3]. Disponível em: <http://www.projetodiretrizes.org.br/ans/diretrizes.html>
 49. Vincent JL. Give your patient a fast hug (at least) once a day. *Crit Care Med*. 2005;33(6):1225-9.
 50. Silva E, Fernandes Júnior CJ, Akamine M, et al. Sepse e choque séptico. In: Knobel E. *Condutas no paciente grave*. 3a ed. São Paulo: Atheneu; 2006. p. 61-78.