



CENTRO UNIVERSITÁRIO DE BRASÍLIA
FACULDADE DE CIÊNCIAS DA EDUCAÇÃO E SAÚDE - FACES
CURSO DE BIOMEDICINA

PRISCILA DE MEDINA SATRIANO

EVOLUÇÃO DAS DIRETRIZES INTERNACIONAIS DE DEFINIÇÃO E IDENTIFICAÇÃO DA
SEPSE E CHOQUE SÉPTICO

Trabalho de Conclusão de Curso, apresentado no formato de artigo científico ao Centro Universitário de Brasília como requisito parcial para conclusão do Curso de Bacharelado em Biomedicina sob orientação da Professora Msc. Fabíola Fernandes dos Santos Castro.

Brasília

2017

Resumo

A sepse se caracteriza por uma resposta inflamatória e imunológica sistêmica exacerbada, em resposta à uma infecção, o que leva a uma perda no equilíbrio homeostático do corpo e na disfunção de vários órgãos. Várias definições ao longo da história foram elaboradas e aplicadas ao conceito de sepse e choque séptico, principalmente pelo fato de que não se possuía o conhecimento necessário do significado dos quadros clínicos específicos e comuns em pacientes com sepse e do procedimento correto diante deles. O objetivo foi a análise das diferenças entre as diretrizes publicadas de definição e identificação da sepse e choque séptico. Artigo escrito na forma de revisão bibliográfica narrativa de literatura nacional e internacional no período de 1992 a 2017. É necessário o estabelecimento de um escore global de identificação da sepse e choque séptico em países de baixo, médio e alto desenvolvimento para uma coleta de dados mais eficiente, além do posicionamento de grandes organizações mundiais quanto ao endossamento de diretrizes.

Palavras-chave: Sepse, Choque Séptico, Sepse Grave, JAMA, Diretrizes, Infecção, ILAS, Bundles, Surviving Sepsis Campaign, SOFA, qSOFA, MODS, SIRS, Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, Falência Múltipla de Órgãos.

ABSTRACT

Sepsis is characterized by an exacerbated inflammatory and systemic immune response in response to an infection, leading to a loss in homeostatic balance of the body and dysfunction of various organs. Several definitions throughout history were elaborated and applied to the concept of sepsis and septic shock, mainly due to the fact that the necessary knowledge of the meaning of the specific and common clinical conditions in patients with sepsis and the correct procedure before them was not available. The objective was to analyze the differences between the published guidelines for the definition and identification of sepsis and septic shock. Article written as a narrative bibliographic review of national and international literature from 1992 to 2017. It is necessary to establish a global sepsis and septic shock score in low-, middle and high-developing countries for a more efficient data collection, in addition to the positioning of large organizations worldwide in the endorsement of guidelines.

Keywords: Sepsis, Septic Shock, Severe Sepsis, JAMA, Guidelines, Infection, ILAS, Bundles, Surviving Sepsis Campaign, SOFA, qSOFA, MODS, SIRS, Systemic Inflammatory Response Syndrome, Multiple Organ Failure.

* Graduanda do curso de Biomedicina do Centro Universitário de Brasília – UniCEUB -
priscila.satriano@gmail.com

** Biomédica. Mestre em Ciências da Saúde pela Universidade de Brasília (2013) –
fabiolafercastro@gmail.com

1. INTRODUÇÃO

Várias definições ao longo da história foram elaboradas e aplicadas ao conceito de sepse e choque séptico, principalmente pelo fato de que não se possuía o conhecimento necessário do significado dos quadros clínicos específicos comuns em pacientes com sepse e do procedimento correto diante deles (SALES JUNIOR *et al*, 2006).

A sepse se caracteriza por uma resposta inflamatória e imunológica sistêmica exacerbada, em resposta à uma infecção, que leva a uma perda no equilíbrio homeostático e na disfunção de vários órgãos (TODESCHINI; TREVISOL, 2011). Inicialmente, a Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) surgiu no consenso entre associações médicas que visavam a padronização de quadros patológicos associados a sepse, sendo a SIRS um conjunto de manifestações de uma resposta inflamatória grave não obrigatoriamente provocada por uma infecção. Alterações na frequência cardíaca, temperatura, respiração e contagem de leucócitos são respostas clínicas esperadas no quadro de SIRS (BONE *et al*, 1992). É necessária uma terapia medicamentosa nas primeiras seis horas iniciais para evitar o acometimento sistêmico de órgãos associado à persistência do quadro de sepse, uma vez que o diagnóstico muitas vezes é feito tardiamente (ILAS, 2016).

De acordo com a definição mais recente publicada pelo *Journal of the American Medical Association* (JAMA), em português, Jornal da Associação Médica Americana, a sepse é composta por um conjunto de anormalidades, causada pela desregulação da resposta inflamatória do paciente em resposta à uma infecção. Já o choque séptico é um subconjunto de sepse acompanhado por anormalidades severas no metabolismo circulatório, celular e metabólico. A diferença bruta entre sepse e choque séptico se direciona para a gravidade e probabilidade de mortalidade do paciente (SINGER *et al*, 2016).

Com a evolução da ciência foi possível estabelecer padrões de alterações fisiológicas, patológicas e bioquímicas que correlacionadas indicam se o paciente possui um quadro de sepse ou choque séptico, a gravidade desse quadro e o procedimento adequado a ser adotado. A carência de abordagem terapêutica correta diante de um paciente com quadro infeccioso está diretamente relacionada com as altas taxas de incidência e mortalidade da sepse (SALOMÃO *et al*, 2011).

Mais recentemente, para a confirmação do quadro clínico do paciente, na iniciativa de dinamizar e agilizar o diagnóstico, foi desenvolvido um sistema de score (pontuação) com as principais alterações clínicas, chamado de SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment Score*), em português, Score de avaliação de falhas sequenciais de órgãos. É uma ferramenta

usada na beira dos leitos com o intuito de identificar pacientes com suspeita/confirmação de infecção que estão sob maior risco de mortalidade (SINGER *et al*, 2016).

O JAMA é o principal – mas não único – órgão associado às diretrizes para a setorização de padrões de definição, identificação e tratamento da sepse e choque séptico. Atualmente, a *Global Sepsis Alliance* (GSA) foi desenvolvida a partir da união de mais de cinquenta entidades internacionais com o objetivo de uma melhor percepção da sepse e de medidas para o seu controle (STEHR; REINHART, 2013).

Até o contexto atual foram realizadas três grandes conferências para atualização dos conceitos envolvidos, A Sepsis-1, Sepsis-2 e Sepsis-3, nos anos de 1992, 2001 e 2016 respectivamente. O objetivo central das conferências foi a padronização de definições e termos relacionados a sepse, como uma forma de dinamizar e agilizar o processo de diagnóstico e tratamento (MATOS; VICTORINO, 2004).

Desde o ano de 2002, através da união das entidades médicas *Society of Critical Care Medicine*, *European Society of Intensive Care Medicine* e *Internacional Sepsis fórum*, desenvolveu-se uma campanha nomeada *Surviving Sepsis Campaign* (Campanha Sobrevivendo à Sepse), com o intuito de propagar um protocolo baseado em estudos e evidências científicas disponíveis para auxiliar uma equipe multiprofissional no tratamento dos pacientes. Um dos principais objetivos da campanha é a adesão das instituições de saúde às práticas. No Brasil, o projeto é gerido pelo Instituto Latino Americano para Estudos de Sepse (ILAS). Um sistema de pacotes, intitulados “bundles”, em inglês, foi desenvolvido em associação ao Institute for Healthcare Improvement, na intenção de complementação, que se denomina um conjunto de intervenções definidas por evidências, que, quando aplicadas em conjunto, apresentaram uma maior eficácia em comparação quando foram aplicadas individualmente (SILVA, 2006).

Nesse sentido, objetivo do presente trabalho é analisar as diretrizes disponíveis publicadas para a definição e identificação da Sepse e Choque séptico, destacando a diferença entre elas, uma vez que não existe um protocolo geral obrigatório a ser seguido pelas instituições de saúde, e estas que, por vezes, discordam entre si.

2. METODOLOGIA

A revisão bibliográfica adotada no trabalho foi realizada na forma de narrativa de literatura nacional e internacional sobre o tema proposto, que promove uma acessibilidade mais ampla à trabalhos e diretrizes internacionais relacionadas ao objetivo e tema do trabalho. A estratégia metodológica adotada – revisão bibliográfica – permite ao pesquisador a analisar

os dados e acervo sobre um tema com o intuito de explicar e debatê-lo com base em referências teóricas, seja em periódicos, livros, revistas e outros (MARTINS; PINTO, 2001).

Foram feitas pesquisas em artigos científicos e teses nacionais e internacionais nas bases de dados PubMed, Elsevier, Scielo, Medline e Google acadêmico no período de 1992 a 2017, sendo adicionados artigos clássicos para elucidação de alguns termos.

Para a busca de material adequado ao trabalho, foram utilizadas palavras-chave como Sepsis, Choque Séptico, Sepsis Grave, JAMA, Diretrizes, Infecção, ILAS, Bundles, Surviving Sepsis Campaign, SOFA, qSOFA, MODS, SIRS, Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, Falência Múltipla de Órgãos, combinadas entre si, de duas a duas.

3. DESENVOLVIMENTO

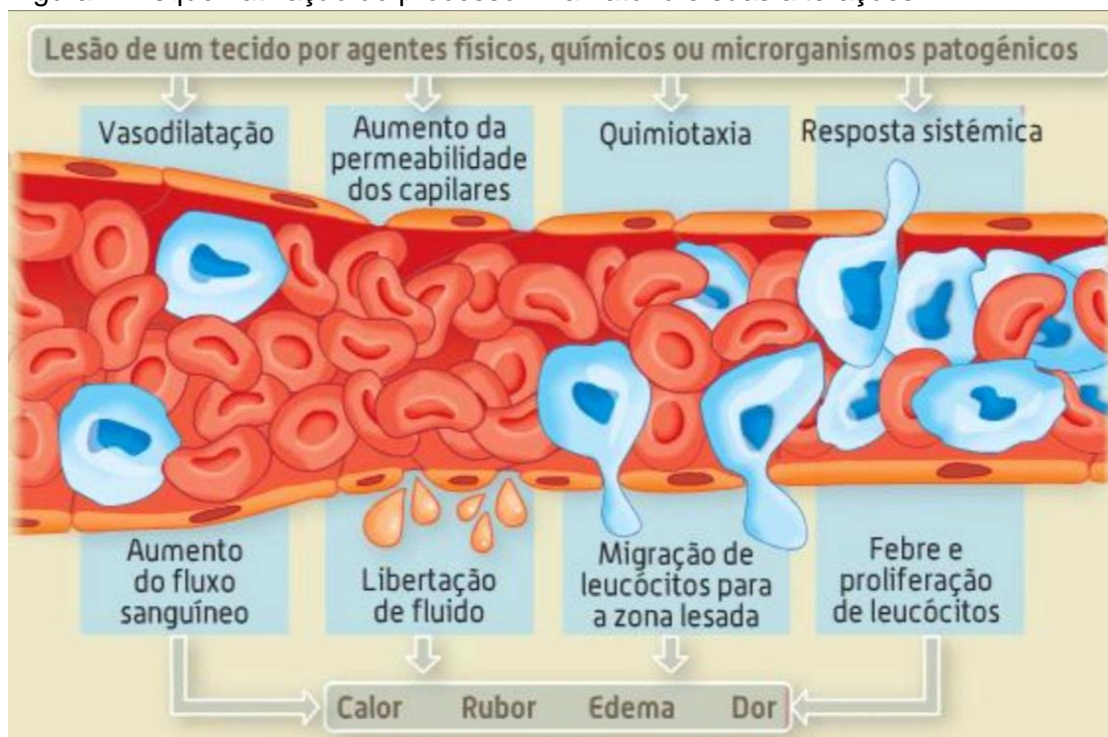
3.1 O Processo Inflamatório

O processo inflamatório se descreve por uma resposta do organismo em caráter de defesa na presença de um agente agressor, promovendo o reparo tecidual e cura do organismo. Este é mediado por fatores pró e anti-inflamatórios. A não intervenção do processo inflamatório no paciente pode ser considerado um dos fatores determinantes na alta mortalidade de pacientes com sepsis e choque séptico (ZALDIVAR *et al*, 2006; BENJAMIN, 2001).

A inflamação é uma reação complexa que envolve respostas vasculares, ativação e migração de leucócitos e reações sistêmicas. O processo é subdividido em agudo e crônico. A inflamação aguda tem como finalidade uma resposta rápida, pois possui a capacidade de se mobilizar em minutos, tem continuidade curta e durante a sua ação ocorre a exsudação de fluidos, de proteínas plasmáticas – causando edema – e a mobilização de leucócitos, principalmente de neutrófilos. A vasodilatação e o aumento da permeabilidade da membrana ampliam o fluxo sanguíneo da região, o que provoca a exsudação de líquidos, deixando o sangue mais viscoso com maior concentração de hemácias e leucócitos, permitindo a migração de células para o espaço intersticial, no local da lesão, como demonstra a Figura 1 (KUMAR; ABBAS; FAUSTO, 2004).

Tanto a inflamação crônica quanto a inflamação aguda são reações de resposta. Há a influência de mediadores inflamatórios agindo de modo local e sistêmico, ativando células envolvidas no processo e aumentando a sua ação inicial em resposta ao estímulo lesivo. Verifica-se a incidência de febre, alterações na contagem de leucócitos, hipotensão e alterações no metabolismo lipídico (GERALDO; ALFENAS, 2008).

Figura 1: Esquemática do processo inflamatório e suas alterações



TRINDADE, C. **O que é a inflamação?** Disponível em <<http://clnicasportif.com.br/o-que-e-a-inflamacao>>. Acesso em: 01 jul. 2017.

Dentro da gama de marcadores, as citocinas destacam-se por sua ação na resposta do hospedeiro como reguladores pró-inflamatórias e anti-inflamatórias. No geral, as citocinas geram o recrutamento de leucócitos para o foco inflamatório e, conseqüentemente, uma ativação da ação microbicida. Há diversos mediadores reguladores, como, por exemplo, o Fator de Necrose Tumoral (TNF), as Interleucinas (IL), Interferons (IFN), quimiocinas (citocinas quimiotáticas), e fatores de crescimento. A partir do momento que estas citocinas pró e anti-inflamatórias se encontram na circulação, a inflamação é caracterizada como sistêmica (CARVALHO; LEMÔNICA, 1998; BENJAMIN, 2001; VOLP *et al*, 2008).

O Fator de Necrose Tumoral (TNF) é uma das citocinas mais importantes, pois evidencia-se como uma das primeiras citocinas detectadas em pacientes com sepse por ser um mediador central de resposta de fase aguda, atuando na cascata das citocinas (estimulando a síntese), na produção de fibrinogênio pelo fígado, produção de Proteína C Reativa (PCR) e outras moléculas do processo. As Interleucinas são citocinas anti-inflamatórias na sua maioria, e tem como função equilibrar as ações dos mediadores pró-inflamatórios, diminuindo sua síntese e antagonizando suas ações. É evidente que a alta concentração de substâncias que inibem o processo inflamatório é prejudicial ao organismo, uma vez que o combate à infecção fica prejudicado. Sugere-se, então, que o desequilíbrio entre as ações das citocinas pró e anti-inflamatórias está intimamente relacionado com a severidade do quadro séptico (FRANCISCO *et al*, 2006; YUDKIN *et al*, 1999; VAN DER POLL; SAUERWEIN, 1993).

A preocupação na presença de um quadro de inflamação crônica reside no fato de que a longo prazo o estímulo progressivo dos agentes inflamatórios e do sistema imune inato, provocando lesões tissulares, problemas cardiovasculares, obesidade e câncer (LAHOZ; MOSTAZA, 2007).

A PCR é uma proteína de fase aguda importante para o estudo reacional do corpo em resposta à uma inflamação. É utilizada também como um biomarcador para a sepse, não se limitando a ela. A PCR é secretada principalmente pelo fígado logo após o estímulo inflamatório, especificamente por Interleucinas e TNF, podendo levar dias para os níveis atingirem o valor basal. É essencial para o monitoramento de pacientes em estado crítico e em pacientes que estão iniciando o tratamento. O Fibrinogênio e a PCR, ambos marcadores de inflamação sistêmica, tem sido utilizado para predizer condições clínicas de cunho cardíaco (AGUIAR, 2013; VOLP *et al*, 2008).

A relação da prova de PCR ser interpretada em conjunto com a VHS (Velocidade de Hemossedimentação) é a de que o exame de VHS expressa a alteração (o aumento) na concentração plasmática de proteínas de fase aguda, avaliando uma resposta mais lenta. O exame, em sua normalidade, varia dentro de limites distintos em faixa etária e sexo diferentes. A presença destas proteínas afeta diretamente o Potencial Zeta, reduzindo-o e facilitando a formação do *roleaux*, o empilhamento de hemácias aderidas, levando à um resultado alterado do exame (ROSA NETO; CARVALHO, 2009; DOS SANTOS *et al*, 2000).

Outro biomarcador importante relacionado ao diagnóstico é a Procalcitonina (PCT), precursora da calcitonina. O nível normal em pacientes saudáveis é relativamente nulo, logo, em pacientes com disfunção orgânica, os níveis estarão aumentados (BALCI *et al*, 2003). É conhecido que o sistema de atuação bacteriana inibe o depósito de calcitonina e procalcitonina nos grânulos secretórios, como normalmente ocorreria através de uma sobre-regulação do gene CALC-I, o que estimula a síntese dos precursores da calcitonina – PCT – para a produção da calcitonina em outros tecidos com função semelhante. Outras moléculas, como a Interleucina-1 e TNF α , também induzem a sobre-regulação do gene, resultando em grandes quantidades de PCT na circulação (OCHOA DIAZ, 2008).

Em vários estudos realizados com pacientes sépticos, constatou-se que a PCT é confiável no momento de avaliar se um paciente está séptico ou não e consegue fornecer o prognóstico de pacientes em tratamento, indicando uma evolução clínica favorável ou não através da monitoração dos níveis de PCT. Concluindo, a PCT não só auxilia no diagnóstico da sepse, diferenciando-a de um quadro de SIRS, como também pode indicar sua sua severidade (HARBARTH *et al*, 2001; MÜLLER *et al*, 2000; SCHRODER *et al*, 1999; BALCI *et al*, 2002).

Um importante marcador de resposta à um estresse metabólico, como um edema endotelial em resposta à inflamação, é o nível de lactato sérico. Quando há o aumento da resistência hidráulica nas microcirculações, comprometendo o fluxo sanguíneo, ocorre uma diminuição da extração do oxigênio, levando à uma hipóxia tecidual, metabolismo anaeróbio e síntese de lactato. É considerado como um marcador diagnóstico, terapêutico e de prognóstico da hipóxia tecidual e choque hipovolêmico, relacionado com a mortalidade de várias situações clínicas (CICARELLI *et al*, 2007; NGUYEN *et al*, 2004; REVELLY *et al*, 2005).

3.2 O Sistema Imune

Os patógenos possuem moléculas específicas denominadas PAMPs (Padrão Molecular Associado a Patógenos), que são reconhecidas por receptores específicos de reconhecimento padrão, os PRRs. Há também mais duas classes de receptores relacionados ao reconhecimento das PAMPs, os Toll Like (TLRs) e os receptores Nod (NLRs). As citocinas proinflamatórias e interferon do tipo I são produzidos em larga escala quando a ativação dos receptores TLRs e NLRs aumenta. Os NLRs, como função secundária se organizam formando uma estrutura chamada inflamassoma, este que também controla a produção de citocinas proinflamatórias (PAIVA-OLIVEIRA *et al*, 2012).

A agregação do processo inflamatório e a ação do sistema imune é determinante para a eficácia da eliminação do patógeno. A primeira imunidade mobilizada para a proteção do hospedeiro é a inata, sendo um processo não específico que ativa a imunidade celular (linfócitos) e humoral (anticorpos), que já existe antes de ocorrer a ativação do processo. Dentro da imunidade inata temos células efectoras, que agem como uma contenção primária no caso de infecção: os Neutrófilos, Macrófagos, Células Dendríticas e Células Natural Killer (NK). As células dendríticas são especializadas na apresentação de antígenos (CAA) aos linfócitos (imunidade adquirida). Os neutrófilos, leucócitos mais presentes no sangue periférico, possuem uma capacidade fagocitária estimulada pelos seus receptores e sofrem degranulação. Os macrófagos são células fagocíticas presentes nos tecidos, podendo residir por até meses no local, e, além de sua função fagocítica na imunidade inata, também atua como CAA. Por fim, as células Natural Killer não tem uma linha de defesa específica, sendo o seu reconhecimento apenas através da identificação de células infectadas por bactérias, vírus, protozoários ou células tumorais, que induzem a sua lise celular. Além disso, também auxiliam na mobilização de neutrófilos, macrófagos e na ativação dos linfócitos B e T (CRUVINEL *et al*, 2010).

A imunidade adquirida é desenvolvida apenas após o contato e apresentação de moléculas antigênicas pelas CAAs ao sistema imune. Esta imunidade é subdividida em Humoral e Celular. A imunidade celular envolve os Linfócitos T e seus subtipos (TCD4 ou T

auxiliar e TCD8 ou T citotóxico), e são estimulados por microrganismos fagocitados – que ativa os TDC4 – ou que se multiplicam no interior celular (como os vírus, por exemplo) – ativando os TCD8. Por sua vez, a imunidade humoral envolve os Linfócitos B, estes que promovem a eliminação do patógeno e estimulam o processo de produção de anticorpos (DA SILVA, 2011).

3.3 Conferências Sepsis-1 e Sepsis-2

No ano de 1992 foi realizada a primeira conferência, nomeada de Sepsis-1, com objetivo de modificar definições e diretrizes para a identificação de sepse e choque séptico, pretendendo melhorar a habilidade de detecção de pacientes com a enfermidade, levando à uma intervenção terapêutica precoce e melhor prognóstico (JAPARI *et al*, 1992).

Devido a novos dados coletados, constatou-se a necessidade de uma complementação na lista de sintomas e sinais associados às enfermidades descritas, baseado na evidência de que as definições e conceitos discutidos em Sepsis-1 não promovem adequadamente o estabelecimento de um estadiamento ou estratificação de risco do paciente. Assim, em 2001, foi realizada a segunda conferência de consenso para a atualização das definições, a Sepsis-2 (GRANJA; PÓVOA, 2015).

A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS), foi descrita como uma particularidade clínica não necessariamente causada por uma infecção. A SIRS se caracteriza pelos parâmetros de: temperatura maior que 38°C ou menor que 36°C, frequência cardíaca maior que 90bpm, taquipnéia manifestada por frequência respiratória superior a 20/respirações por minuto ou hiperventilação, instituído por PaCO₂ menor que 32mmHg e alteração na contagem de células brancas, superior a 12.000/cu mm ou menor que 4.000/cu mm; ou a presença de mais de 10% de neutrófilos imaturos. É necessário a verificação de ocorrência da SIRS na ausência de outras causas para estas anormalidades, como quimioterapia, neutropenia induzida ou leucopenia. Choque, falência renal, e Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos (MODS) são quadros frequentes de complicações desenvolvidas pela SIRS (BONE *et al.*, 1992).

O conceito de SIRS se concretiza na descrição de que uma resposta inflamatória sistêmica pode ser iniciada por uma variedade de condições infecciosas ou não infecciosas. Em 2001 chegou-se à conclusão de que o conceito apresentado em 1992 é inespecífico no momento de diagnosticar a causa da síndrome, ou no momento da criação de um padrão de identificação que distingue a reposta do hospedeiro. Diante da limitação, criou-se uma lista de possíveis sinais de uma reposta inflamatória sistêmica em resposta à uma infecção, representada na Tabela 1, para a complementação do diagnóstico. É importante ressaltar que os sinais descritos não são específicos para a sepse. Novas moléculas bioquímicas, como a

Interleucina 6 e Adrenomodulina foram detectadas em níveis elevados em pacientes dentro dos critérios de identificação de 1992, o que sugere o futuro desuso da observação das manifestações proteicas durante a inflamação sistêmica como parte do diagnóstico e a inserção futura destes marcadores bioquímicos e/ou imunológicos para a caracterização do quadro clínico (LEVY *et al*, 2001; MARSHALL *et al*, 2000).

Tabela 1: Novos critérios diagnósticos implementados para identificação da Sepsis de acordo com Sepsis-2:

Infecção^a

Documentada ou Suspeita e algum dos seguintes^b:

Parâmetros gerais

Febre (temperatura corporal $>38.3^{\circ}\text{C}$)
Hipotermia (temperatura corporal $< 36^{\circ}\text{C}$)
Frequência cardíaca $>90\text{bpm}$ ou >2 SD acima do valor normal para a idade
Taquipnéia: $>30\text{bpm}$
Estado mental alterado
Edema significativo ou balanço de fluidos positivo ($>20\text{ml/kg}$ durante 24h)
Hiperglicemia (Glicose plasmática $>110\text{mg/dl}$ ou 7.7mM/l) na ausência de diabetes

Parâmetros Inflamatórios

Leucocitose (Contagem de glóbulos brancos $>12,000/\mu\text{l}$)
Leucopenia (Contagem de glóbulos brancos $<4,000/\mu\text{l}$)
Contagem de glóbulos brancos com $>10\%$ de formas imaturas
Proteína C plasmática >2 SD acima do valor normal
Procalcitonina plasmática >2 SD acima do valor normal

Parâmetros Hemodinâmicos

Hipotensão arterial^b (pressão arterial sistólica $<90\text{mmHg}$, pressão arterial média <70 , ou diminuição da pressão arterial sistólica $>40\text{mmHg}$ em adultos ou <2 DP abaixo do normal para a idade)
Saturação venosa mista de oxigênio $>70\%^b$
Índice cardíaco $>3.5 \text{ l min}^{-1} \text{ m}^{-2\text{c,d}}$
Parâmetros de disfunção orgânica
Hipoxemia arterial ($\text{PaO}_2/\text{FIO}_2 < 300$)
Oligúria aguda (produção de urina $<0.5 \text{ ml kg}^{-1} \text{ h}^{-1}$ ou 45 mM/l por 2h)
Aumento de creatinina $\geq 0.5 \text{ mg/dl}$
Anormalidades da Coagulação (razão normalizada internacionalmente $>1,5$ ou tempo de ativação parcial da tromboplastina $>60 \text{ s}$)
Ileus (ausência de sons intestinais)
Trombocitopenia (número de plaquetas $<100.000/\mu\text{l}$)
Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total plasmática $>4\text{mg/dl}$ ou 70mmol/l)

Parâmetros de perfusão tecidual

Hiperlactatemia ($> 3 \text{ mmol/l}$)
Diminuição do preenchimento capilar ou manchas

Legenda:

^a Definido como um processo patológico induzido por um microrganismo

^b Valores acima de 70% são normais em crianças (normalmente 75-80%), logo, não devem ser usados como sinal de sepse em recém-nascidos

^c Valores entre 3,5-5,5 são normais em crianças, portanto, não devem ser usados como sinal de sepse em recém-nascidos ou crianças

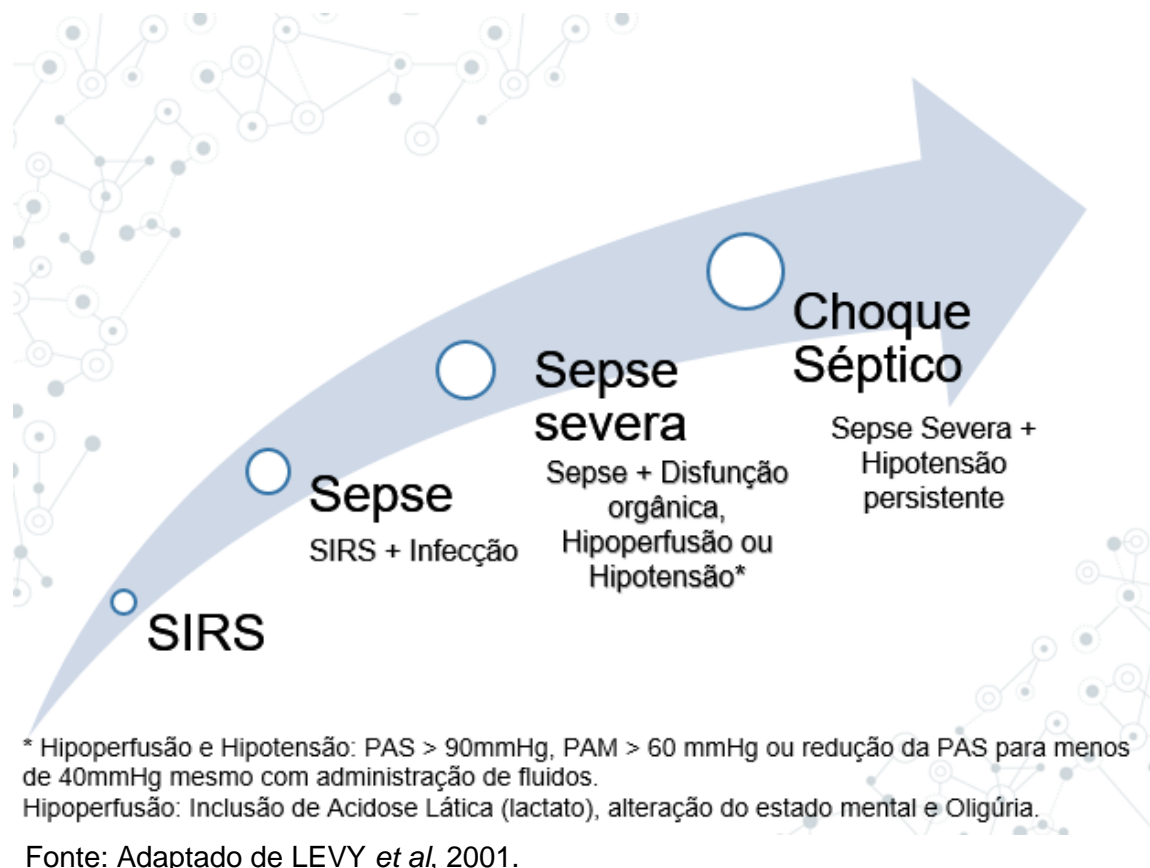
^d Critérios de diagnóstico para sepse na população pediátrica são sinais e sintomas de inflamação e infecção com hiper ou hipotermia (Temperatura retal $>38,5^{\circ}\text{C}$ ou $<35^{\circ}\text{C}$), taquicardia (podendo ser ausente em pacientes com hipotermia) e pelo menos uma das seguintes indicações de alteração orgânica: estado mental alterado, hipoxemia, nível sérico de lactato aumentado e pulsos de delimitação.

Fonte: Adaptado de LEVY *et al*, 2001.

Para BONE *et al.* (1992), em Sepsis-1, a sepse é um resultado confirmado de um processo infeccioso associado a SIRS. O termo septicemia foi descrito, no passado, como a presença de microrganismos ou suas toxinas no sangue, porém, por ser usado no sentido amplo da palavra, gerou ambiguidade nos dados apresentados. Por não se enquadrar adequadamente a todos os organismos patológicos que podem infectar o sangue, a abolição do termo foi sugerida. Deve ser analisado se as alterações fisiológicas devem representar uma alteração aguda no paciente, na ausência do conhecimento de outras causas para as anormalidades. A sepse severa se denomina como uma sepse associada a disfunção de um órgão, hipoperfusão ou hipotensão (pressão arterial sistólica abaixo de 90mmHg – em crianças >2 SD para a idade, pressão arterial média inferior a 60mmHg ou redução da pressão arterial sistólica para menos que 40mmHg, mesmo com a administração de fluidos e na ausência de outras causas da hipotensão), reduzida por sepse. A hipoperfusão inclui acidose láctica, oligúria e alteração no estado mental. O choque séptico foi classificado como um subtipo de sepse severa, sendo caracterizada por hipotensão induzida persistente mesmo com a administração de fluidos, com anormalidades associadas. A condição se inicia como uma infecção e potencialmente gera a sepse com disfunção sistêmica dos órgãos e choque séptico, tendo bacteremia e hipotensão como parte do processo (CARNEIRO *et al*, 2017).

Na conferência de Sepsis-2, LEVY *et al.* (2001), mantém os critérios de aceção da sepse, sepse severa e choque séptico, como representa a Figura 2. Com a consideração da revisão dos critérios diagnósticos, demonstrou-se a necessidade que os critérios sejam amplamente adequados e sensíveis o suficiente, tanto para a aplicação de pesquisadores em estudos observacionais, quanto para o cuidado de pacientes à beira do leito e aplicáveis a pacientes adultos, pediátricos e neonatais.

Figura 2: Definições e padrões de identificação utilizados em Sepsis-1 e Sepsis-2



A Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos (MODS) é a detecção de uma alteração na função orgânica no paciente doente. O termo disfunção caracteriza um fenômeno no qual a função do órgão não é mais capaz de manter a homeostase, ou seja, é um padrão de múltiplos e progressivos sinais e sintomas que devem ser patogenicamente relacionados. A MODS, para ser melhor entendida, foi dividida em primária e secundária. A MODS primária é o resultado direto de uma patologia bem definida, na qual a disfunção orgânica ocorre precocemente e é diretamente atribuível a patologia propriamente dita. Uma resposta inflamatória anormal e excessiva, tanto no início como na progressão, não é tão evidente como no MODS secundário. O MODS secundário não se desenvolve em resposta direta à patologia, mas como uma consequência da resposta do organismo, sendo identificado no contexto como SIRS. Quando se trata de um processo provocado por uma infecção, os termos Sepse e SIRS são sinônimos, representando o MODS um espectro grave de severidade da doença (BONE *et al*, 1992).

Com base no trabalho desenvolvido por DENOIX *et al* (1946) na estratificação da classificação de tumores pelo sistema TNM – grupos que indicam diferentes extensões do envolvimento patológico diretamente relacionado ao prognóstico do paciente de acordo com o grupo enquadrado – foi desenvolvido pela conferência um sistema, ainda rudimentar, para a classificação da sepse, nomeado PIRO (acrônimo do inglês Predisposition, Insult, Deleterious Response and Organ Failure), estratificando também o estagiamento da sepse

por análise do paciente diante dos fatores de predisposição (condição anterior ao quadro de sepse), natureza e extensão do insulto (infecção propriamente dita, com a análise do agente etiológico e demais informações, bem como a localização da infecção), natureza e magnitude da resposta do hospedeiro (inflamatória e imune), e o grau da disfunção orgânica. Conclui-se que o sistema PIRO é apenas uma introdução à um estudo gerador de hipóteses para pesquisas (GRANJA; PÓVOA, 2015; LEVY *et al*, 2001)

3.4 Conferência Sepsis-3

A falência múltipla de órgãos é descrita como um processo gradativo, englobando alterações contínuas nos órgãos através de graus variáveis. Por meio de estudos foi possível determinar que a falência definitivamente não é um quadro classificado como “presente” ou “ausente”, sendo essencial sua avaliação em escala. A identificação de um quadro de falência múltipla de órgãos é baseada em um conjunto pré-determinado de variáveis simples, objetivas e repetíveis, específicas a um órgão em questão, sendo facilmente implantadas na rotina. É importante ressaltar que a disfunção não é um processo estático, no qual há a probabilidade de mudanças ao decorrer do tempo, e as variáveis devem ser maleáveis o suficiente para acompanhar este fator temporal (FERREIRA *et al*, 2001; MARSHALL *et al*, 1995).

O índice SOFA foi criado com o intuito de classificar pacientes sépticos em Unidades de Terapia Intensiva (UTI's), descrevendo uma sequência de complicações associadas. Pode ser aplicado para auxiliar na compreensão do processo de disfunção e/ou falha dos órgãos com suas respectivas relações, e avaliar a eficiência das terapias ao decorrer do quadro. O sistema consiste na análise de um total de seis órgãos com uma pontuação variando de 0 (normal) a 4 (anormal) para cada órgão e registro diário de pontuação. Duas outras pontuações de gravidade semelhantes foram propostas, a Multiple Organ Dysfunction Score e a Pontuação de Bruxelas, porém, concluiu-se que o SOFA atendeu melhor aos dados clínicos correlacionados com a sepse (VICENT *et al*, 1996; BAUE, 1975; FRY *et al*, 1980).

A pontuação base do sistema SOFA não deve ser considerada zero no momento em que há informações sobre o prontuário médico do paciente, na situação em que o doente possuía disfunção orgânica antes do quadro de infecção. Os critérios para o score estão representados na Tabela 2 (CARNEIRO *et al*, 2017).

Tabela 2: Score SOFA associado à sepse

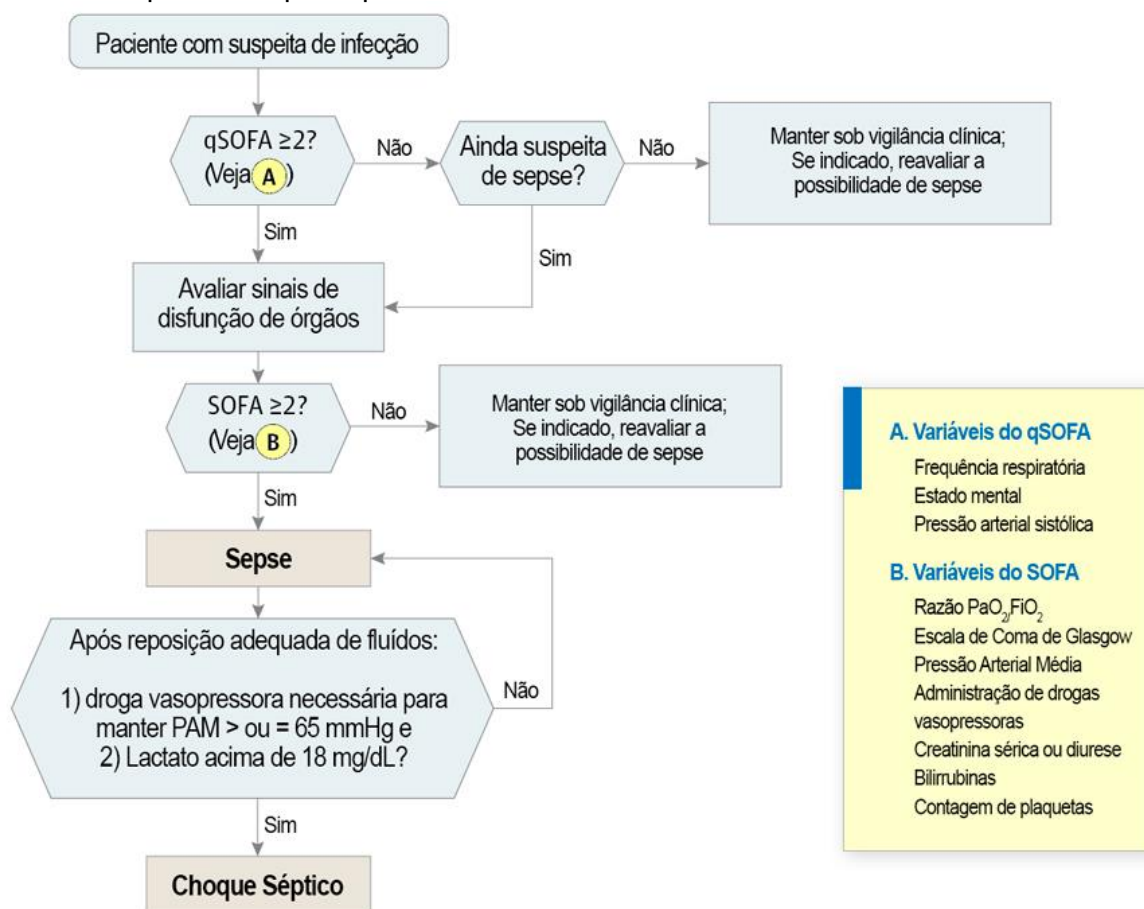
Sistema:	Pontuação				
	0	1	2	3	4
Respiratório					
PaO ₂ , mmHg (kPa)	≥ 400	< 400	< 300	<200 com suporte ventilatório	< 100 com suporte ventilatório
Coagulação					
Plaquetas, x10 ³ /μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Hepático					
Bilirrubina, mg/dL	> 1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 5.9	6.0 – 11.9	> 12.0
Cardiovascular					
	Pressão Arterial Média ≥ 70mmHg	Pressão Arterial Média < 70mmHg	Dopamina < 5 ou Dobutamina (qualquer dose)	Dopamina 5.1 – 15 ou Epinefrina ≤ 0.1 ou Norepinefrina ≤ 0.1	Dopamina >15 ou Epinefrina >0.1 ou Norepinefrina >0.1
Sistema Nervoso Central					
Escala de coma Gasglow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinina, mg/dL	< 1.2	1.2 – 1.9	2.0 – 3.4	3.5 – 4.9	> 5.0
Urina produzida, mL/dia				< 500	< 200

Fonte: Adaptado de SINGER *et al*, 2017.

Um parâmetro simplificado do score SOFA foi concebido através do Sepsis-3, nomeado de “*quick SOFA*” ou qSOFA. Este parâmetro de rápida análise tem como intenção a identificação de pacientes adultos com suspeita de infecção com probabilidade alta de resultados considerados ruins. Inclui: (1) Frequência respiratória ≥ 22/minuto, (2) Estado mental alterado e (3) Pressão Arterial Sistólica ≤ 100 mmHg. Associa-se à elevada mortalidade quando se confirma pelo menos dois dos critérios inclusos (SINGER *et al*, 2017; CARNEIRO *et al*, 2017).

Na intenção de dinamizar a operacionalização do critério SOFA e qSOFA para identificar pacientes com sepse e choque séptico, foi desenvolvido um algoritmo organizacional para os critérios clínicos. Ao avaliar um paciente com suspeita de infecção que esteja fora da UTI, o clínico deve analisar as variáveis do qSOFA. Caso o paciente esteja enquadrado no score de 2 ou mais no qSOFA, a árvore diagnóstica é seguida, com demonstração a Tabela 3 (SINGER *et al*, 2017).

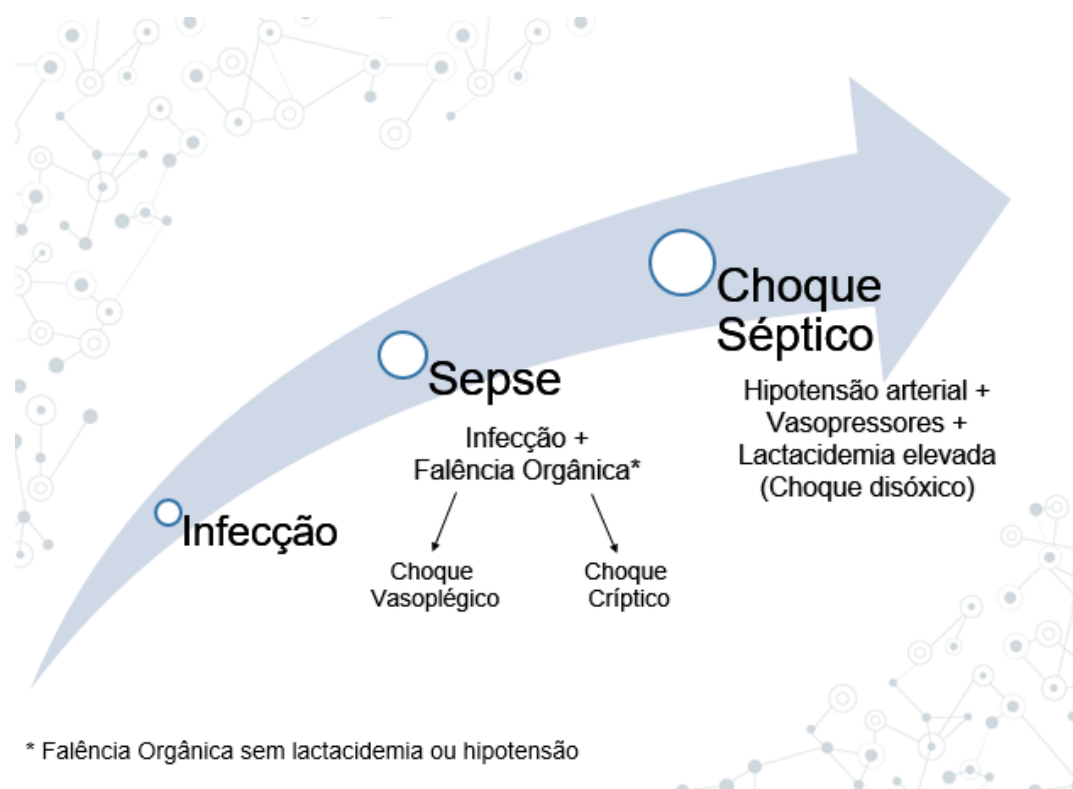
Tabela 3: Algoritmo organizacional de critérios clínicos para identificar pacientes com sepse e choque séptico



Fonte: Adaptado de SINGER *et al*, 2017.

Resumidamente, o critério anterior de caracterização de sepse grave se enquadra na definição de sepse apresentada em Sepsis-3, porém, a nova definição de sepse abrange quadros distintos (como por exemplo falência orgânica sem hipotensão ou lactato elevado, hipotensão arterial mesmo com vasopressores em qualquer dose desde que o nível de lactato seja ≤ 18 mg/dL, caracterizados, respectivamente, como choque vasoplégico e choque críptico). Ou seja, a estratificação anterior de gravidade e consequente mortalidade da infecção era de sepse (infecção associada à SIRS), sepse grave (Sepse com falência orgânica, hipotensão arterial e/ou hipoperfusão) e choque séptico (hipotensão arterial persistente mesmo após a administração de fluidos) se reduziu em infecção simples, sepse (infecção com indícios de falência orgânica) e choque séptico (hipotensão arterial com utilização de vasopressores e lactacidemia elevada). Esta mudança está representada pela Figura 3 (LEVY *et al*, 2010; PUSKARICH *et al*, 2011; STERLING *et al*, 2013; RANZANI *et al*, 2013).

Figura 3: Alterações das definições e padrões de identificação em Sepsis-3



Fonte: Adaptado de SINGER *et al*, 2001.

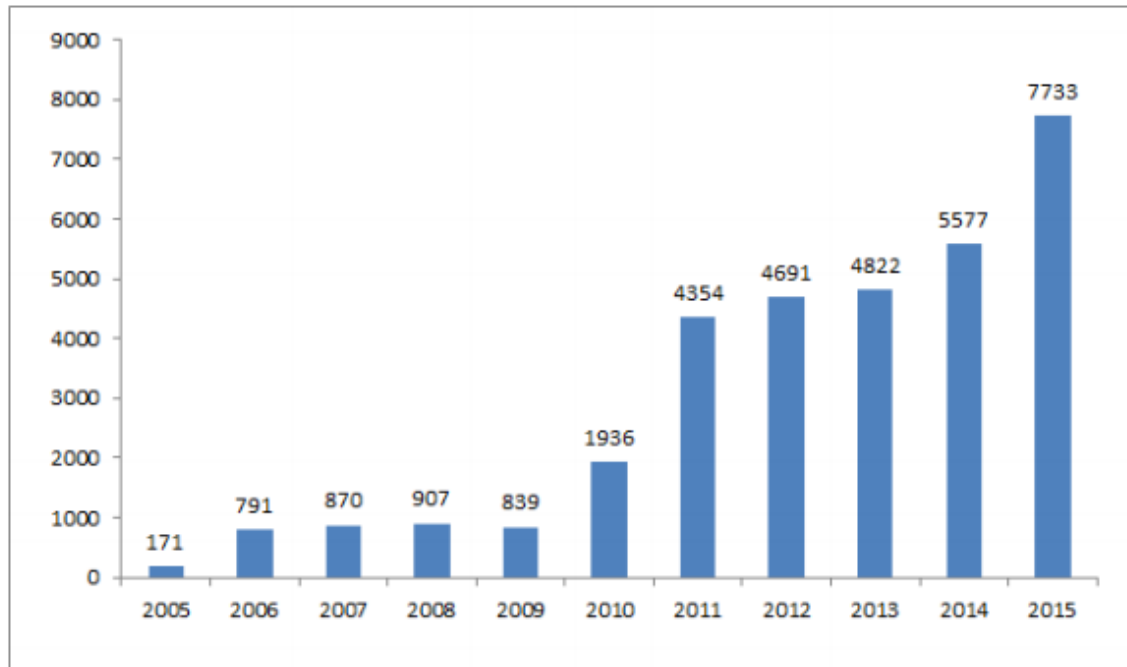
3.5 Instituto Latino Americano da Sepse - ILAS

O ILAS optou publicamente por não endossar as definições expostas em Sepsis-3, juntamente com outras sociedades americanas, como a *American College of Chest Physicians* e a *American College of Emergency Physicians*. A carta-resposta publicada no site do próprio instituto pontua os motivos do não endossamento: (1) De acordo com o ILAS, a sepse se comporta de maneiras diferentes em países com diferentes recursos (chamado de LMIC – *low and middle income countries*). Estes países não possuíam direito a voz e voto na conferência; (2) os critérios de disfunção orgânica ficaram mais limitados, o que seleciona uma população mais gravemente doente. Para países com excesso de sensibilidade, é uma vantagem, contrário do cenário dos países LMIC; (3) Os critérios de classificação do qSOFA são inaceitáveis, pois os pacientes enquadrados possuem alta taxa de mortalidade no país, logo, a melhora nos critérios da SIRS é mais vantajoso e (4) O lactato não deveria ser excluído dos critérios de disfunção orgânica para sepse, pois a presença de hiperlactatemia associada a hipotensão aumenta o risco de morte, mesmo sendo fatores de risco independentes (ILAS, 2016)

Conforme ocorre o crescimento das áreas da bioengenharia, proteômica e genômica ao longo dos anos, será visível os avanços na compreensão da fisiopatologia da doença e, conseqüentemente, na instituição de terapias mais eficazes. Procedimentos associados à Biologia Molecular, como a Reação em Cadeia da Polimerase (PCR), serão essenciais para a dinamização do diagnóstico, auxiliando em uma detecção mais precoce de um quadro infeccioso e suas particularidades (SALES JÚNIOR, 2006).

Em janeiro de 2016 o ILAS divulgou um relatório nacional que reuniu vários dados de pacientes sépticos distribuídos pelo país, desde o ano de 2005 até 2015, englobando um total de 32.694 pacientes incluídos, distribuídos em 119 instituições de saúde brasileiras participantes. A coleta de dados para o relatório foi feita através do uso do software próprio do Instituto chamado ILASonline®, em conjunto com os centros de saúde participantes. Na figura 2, verifica-se o evidente aumento de pacientes com sepse grave ou choque séptico desde 2005. De acordo com o banco de dados do ILAS, a taxa de mortalidade por sepse grave e choque séptico, dentre os pacientes cadastrados no ano de 2015 chegou a 34,5%, enquanto dez anos antes, em 2005, essa porcentagem era de 56,7% (ILAS, 2016).

Figura 4: Número de pacientes incluídos com sepse grave e choque séptico no Brasil, por ano.



Fonte: ILAS, 2016.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

Conforme analisada a evolução nas definições clínicas apresentadas em cada conferência, percebe-se a necessidade de estudos mais específicos e extensos na coleta de dados para a definição dos padrões das condições clínicas associadas à sepse, como disfunção orgânica e SIRS, bem como a integração de um adequado sistema de escore entre países de baixo, médio e alto desenvolvimento, uma vez que os recursos para diagnóstico são distintos, o que influencia diretamente na taxa de mortalidade da sepse e choque séptico nesses países. É evidente atualmente que nos países LMIC, principalmente, tanto o sistema SOFA *sepsis-related* quanto o *quickSOFA* possuem baixa sensibilidade para a previsão da mortalidade, detalhe importante no momento da abordagem clínica para estabelecer um quadro de sepse e prover o tratamento adequado ao paciente no menor espaço de tempo possível.

É também evidente a importância de uma padronização mundial destas definições e métodos de identificação, uma vez que órgãos de influência, como a Organização Mundial da Saúde, não se posicionam quanto ao endossamento de qualquer diretriz, deixando a critério de cada estabelecimento o endossamento ou não das diretrizes publicadas, dificultando, assim, a coleta de dados coesivos para a atualização dos parâmetros.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABBAS, A. K.; LICHTMAN, A. H. **Imunologia Básica – Funções e Distúrbios do Sistema Imunológico**. 2ª Ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 2007.
- AGUIAR, F. J. B. *et al.* Proteína C reativa: aplicações clínicas e propostas para utilização racional. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 59, n. 1, p. 85-92, jan-fev. 2013.
- AOKI, M. N. *et al.* Vírus: uma possível associação em câncer de mama. **Revista Biosáude**, Londrina, v. 11, n. 2, p. 82-92, jan. 2006.
- BAUE, A. E. Multiple, progressive, or sequential systems failure: a syndrome of the 1970s. **Archives of Surgery**, Chicago, v. 110, n. 7, p. 779-781, jul. 1975
- BALCI, C. *et al.* Usefulness of procalcitonin for diagnosis of sepsis in the intensive care unit. **Critical Care**, London, v. 7, n. 1, p. 85-90, jan. 2003.
- BENJAMIN, C. **Atualização sobre mediadores e modelos experimentais de sepse**. 2001. 18 f. Tese de Pós-Doutorado para obtenção de grau de Pós-Doutorado em Farmacologia na Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto, São Paulo, 2001.
- BONE, R. C. *et al.* 1992 ACCP/SCCM consensus conference: Definitions for Sepsis and Organ Failure and Guidelines for the use of innovative therapies in Sepsis. **Chest Journal**, Glenview, v. 101, n. 6, p. 1644-1655, jun. 1992.
- CARVALHO, W. A.; LEMÔNICA, L. Mecanismos celulares e moleculares da dor inflamatória. Modulação periférica e Avanços terapêuticos. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Salvador, v. 48, n. 2, p. 137-158, abr. 1998.
- CARNEIRO, A. H.; PÓVOA, P.; GOMES, J. A. Dear Sepsis-3, we are sorry to say that we don't like you. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 29, n. 1, p. 4-8, jan. 2017.
- CICARELLI, D. D. *et al.* Lactato como prognóstico de mortalidade e falência orgânica em pacientes com síndrome da resposta inflamatória sistêmica. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 57, n. 6, p. 630-638, nov-dez. 2007.
- CRUVINEL, W. M. *et al.* Fundamentos da imunidade inata com ênfase nos mecanismos moleculares e celulares da resposta inflamatória. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 50, n. 4, p. 434-461, jul-ago. 2010.
- DA SILVA, F. M. **Modulação do sistema imunológico em pacientes transplantados – revisão bibliográfica**. 2011. Trabalho de Conclusão de Curso para obtenção do grau de Licenciado em Biologia da Universidade de Brasília/Universidade Estadual de Goiás, Brasília, 2011.
- DEMO, P. Pesquisa: **Princípios científicos e educativos**. 7ª Edição. São Paulo: Cortez, 2000.
- DENOIX, P. Enquete permanent dans les centres anticancereaux. **Bulletin Institute National D'Hygiène**, La Santé, v. 1, p. 70-75, jan. 1946.
- DOS SANTOS, V. M. *et al.* Velocidade de sedimentação das hemácias: utilidade e limitações. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 46, n. 3, p. 232-236, set. 2000.
- FERREIRA, F. L.; BOTA, D. P.; BROSS, A. *et al.* Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. **Journal of the American Medical Association**, New York, v. 286, n. 14, p. 1754-1758, out. 2001.

FRANCISCO, G.; HÉRNANDEZ, C.; SIMÓ, R. Serum markers of vascular inflammation in dyslipidemia. **Internacional Journal of Clinical Chemistry and Diagnostic Laboratory Medicine**, Barcelone, v. 369, n. 1, p. 1-16, jul. 2006.

FRY, D. E. *et al.* Multiple system organ failure: the role of uncontrolled infection. **Archives of Surgery**, Maryland, v. 115, n. 2, p. 136-140, feb. 1980.

GERALDO, J. M.; ALFENAS, R. C. G. Papel da Dieta na Prevenção e no Controle da Inflamação Crônica – Evidências Atuais. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 60, n. 2, p. 184-195, abr. 2008.

GRANJA, C.; PÓVOA, P. PIRO na estratificação da sepse: realidade ou miragem? **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 27, n. 3, p. 196-198, jul-set. 2015.

HARBARTH, S. *et al.* Diagnostic value of procalcitonin, interleukin-6 and interleukin-8 in critically ill patients admitted with suspected sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 164, n. 3, p. 396-402, New York, aug. 2001.

ILAS (Instituto Latino Americano da Sepse). **Sepsis 3.0**. Disponível em <<http://www.toob.com.br/clientes/ilas/interacoes/sepse-3-0/>>. Acesso em 25 out. 2016.

ILAS (Instituto Latino Americano da Sepse). **Campanha. Sepse em adultos. Livro: Sepse, um problema de saúde pública**. Disponível em <<http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/ferramentas/livro-sepse-um-problema-de-saude-publica-cfm-ilas.pdf>>. Acesso em 03 fev. 2017.

ILAS (Instituto Latino Americano da Sepse). **Relatório Nacional Sepse e Choque Séptico 2005-2016**. Disponível em <<http://www.ilas.org.br/assets/arquivos/relatorio-nacional/relatorio-nacional-final.pdf>>. Acesso em 17 mar. 2017.

JAPARI, H. S. *et al.* Sepsis and septic shock: a review for clinicians. **Pediatric Infectious Disease Journal**, Philadelphia, v. 11, n. 9, p. 739-749, sep. 1992.

KUMAR, V.; ABBAS, A. K.; FAUSTO, N. **Robbins & Cotran: Patologia – Bases patológicas das doenças**. 7ª Ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2004.

LAHOZ, C.; MOSTAZA, J. M. Atherosclerosis As a Systemic Disease. **Revista Española de Cardiología**, Madrid, v. 60, n. 2, p. 184-195, feb. 2007.

LEVY, M. M. *et al.* 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. **Intensive Care Medicine**, Paris, v. 29, n. 4, p. 530-580, apr. 2003.

LEVY, M. M. *et al.* The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. **Intensive Care Medicine**, Paris, v. 36, n. 2, p. 222-231, feb. 2010.

MARTINIS, G. A; PINTO, R. L. **Manual para elaboração de trabalhos acadêmicos**. São Paulo: Atlas, 2001.

MARSHALL, J. C. SIRS and MODS: what is their relevance to the Science and practice of intensive care? **Shock Journal**, Baltimore, v. 14, n. 6, p. 586-589, dec. 2000.

MARSHALL, J. C. *et al.* The Multiple Organ Dysfunction Score: A reliable descriptor of a complex clinical outcome. **Critical Care Medicine**, Mount Prospect, v. 23, n. 10, p. 1638-1652, oct. 1995.

MATOS, G. F. J; VICTORINO, J. A. Critérios para o Diagnóstico de Sepse, Sepse grave e Choque Séptico. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 16, n. 2, p. 102-104, jun. 2004.

- MÜLLER, B. *et al.* Calcitonin precursors are reliable markers of sepsis in a medical intensive care unit. **Critical Care Medicine**, Mount Prospect, v. 28, n. 4, p. 977-983, apr. 2000.
- NEUFELD, P. M. Definindo infecção fúngica invasiva: sumário de um consenso internacional. **Revista Brasileira de Análises Clínicas**, Rio de Janeiro, v. 36, n. 2, p. 67-69, out. 2004.
- NGUYEN, H. B. *et al.* Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. **Critical Care Medicine**, Mount Prospect, v. 32, n. 8, p. 1637-1642, aug. 2004.
- OCHOA DIAZ, M. M. **Procalcitonina como biomarcador diagnóstico nas doenças infecciosas**. 2008. Monografia (Especialista) apresentada ao programa de Especialização em Medicina Tropical da Faculdade de Medicina da Universidade de Brasília, Brasília, 2008.
- PAIVA-OLIVEIRA, E. L. *et al.* Inflamassoma e sua repercussão clínica: revisão da literatura. **Revista de Ciências Médicas e Biológicas**, Salvador, v. 11, n. 1, p. 96-102, jan-abr. 2012.
- PUSKARICH, M. A. *et al.* Outcomes of patients undergoing early sepsis resuscitation for cryptic shock compared with overt shock. **Resuscitation Journal**, Niel, v. 82, n. 10, p. 1289-1293, oct. 2011.
- RANZANI, O. T. *et al.* Reclassifying the spectrum of septic patients using lactate: severe sepsis, cryptic shock, vasoplegic shock and dysoxic shock. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 270-278, ago. 2013.
- RIBEIRO, M. P. D. **Epidemiologia de infecções fúngicas invasivas em receptores de transplante de células tronco hematopoiéticas e em pacientes com Leucemia Mielóide Aguda ou Mielodisplasia**. 129 f. 2011. Dissertação de Mestrado apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Medicina da Universidade Federal do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2011.
- REVELLY, J. P. *et al.* Lactate and glucose metabolism in severe sepsis and cardiogenic shock. **Critical Care Medicine**, Mount Prospect, v. 33, n. 10, p. 2235-2240, out. 2005.
- ROSA NETO, N. S.; CARVALHO, J. F. O uso de provas de atividade inflamatória em reumatologia. **Revista Brasileira de Reumatologia**, São Paulo, v. 49, n. 4, p. 413-430, ago. 2009.
- SALES JUNIOR, J. A. L. *et al.* Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em Unidades de Terapia Intensiva brasileiras. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 18, n. 1, p. 9-17, mar. 2006.
- SALOMÃO, R. *et al.* Diretrizes para tratamento da sepsis grave/choque séptico: abordagem do agente infeccioso – controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 145-157, jun. 2011.
- SCHRODER, J. *et al.* Procalcitonin as a marker of severity in septic shock. **Langenbecks Archives of Surgery**, Germany, v. 384, n. 1, p. 33-38, feb. 1999.
- SILVA, ELIÉZER. Surviving Sepsis Campaign: Um esforço mundial para mudar a trajetória da Sepsis Grave. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, V. 18, n. 4, p. 325-327. São Paulo, out. 2006.
- SINGER, M. *et al.* The third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). **Journal of the American Medical Association**, New York, v. 315, n. 8, p. 801-810, fev. 2016.
- SIQUEIRA-BATISTA, R; GOMES, A. P; VELASCO, C. M. M. O. Nutrição na sepsis. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 10, n. 5, p 420-426, out. 2012.

STEHR, S. N; REINHART, K. Sepsis as a global health problem – why we need a Global Sepsis Alliance. **Shock Journal**, Baltimore, v. 39, n. 7, p. 3-4, may. 2013.

SUTTERWALA, F. S.; OGURA, Y.; FLAVELL, R. A. The inflammasome in pathogen recognition and inflammation. **Journal of Leukocyte Biology**, Winston-Salem, v. 82, n. 2, p. 259-264, aug. 2007.

STERLING, S. A. *et al.* Characteristics and outcomes of patients with vasoplegic versus tissue dysoxic septic shock. **Shock Journal**, Baltimore, v. 40, n. 1, p. 11-14, jul. 2013.

TODESCHINI, A. B; TREVISOL, F. S. Sepse associada ao cateter venoso central em pacientes adultos internados em unidade de terapia intensiva. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v. 9, n. 5, p. 334-337, set-out. 2011.

TORTORA, G. J.; FUNKE, B. R.; CASE, C. L. **Microbiologia**. Porto Alegre: Artmed, 10ª Ed, 2012.

VAN DER POLL, T.; SAUERWEIN, H. P. Tumor necrosis factor-alpha: its role in the metabolic response to sepsis. **Journal Clinical Science**, London, v. 84, n. 3, p. 247-256, mar. 1993.

VOLP, A. C. P. *et al.* Capacidade dos biomarcadores inflamatórios em prever a síndrome metabólica. **Arquivos Brasileiros de Endocrinologia e Metabologia**, Rio de Janeiro, v. 52, n. 3, p. 537-549, abr. 2008.

YUDKIN, J. S.; STEHOUEW, C. D. A.; EMEIS, J. J.; COPPACK, S. W. C-reactive protein in healthy subjects: association with obesity, insulin resistance, and endothelial dysfunction: a potential role for cytokines originating from adipose tissue? **Journal of Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology**, Dallas, v. 19, n. 4, p. 972-978, apr. 1999.

ZALDIVAR, F.; WANG-RODRIGUEZ, J.; NEMET, D.; SCHWINDT, C.; GALASSETTI, P.; MILLS, P. J, *et al.* Constitutive pro- and anti-inflammatory cytokine and growth factor response to exercise in leukocytes. **Journal of Applied Physiology**, Bethesda, v. 100, n. 4, p. 1124-1133, apr. 2006.