

## SEPSE: UMA REVISÃO DA LITERATURA

Bruno Ferreira<sup>1</sup>; Gevana Luiza Souza Pinto<sup>1</sup>; Jackelyne Almeida da Silva<sup>1</sup>; Joanna Amália Ferreira de Araujo Dias<sup>1</sup>; Larissa Gomes Raimundo<sup>1</sup>; Luana Serrano Rodrigues de Oliveira<sup>1</sup>, Leonardo Goltara Almeida<sup>2</sup>

1- Acadêmico(a) de Medicina na Faculdade Brasileira – Multivix-Vitória

2- Professor de Medicina na Faculdade Brasileira – Multivix-Vitória, Mestrado em Gestão Pública

### RESUMO

A definição de sepse como uma síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) consequente a uma reação infecciosa caracterizada por alterações da temperatura ( $>38^{\circ}\text{C}$  ou  $<36^{\circ}\text{C}$ ), frequência cardíaca ( $>90$  bpm), frequência respiratória ( $>20$  irpm ou  $\text{pCO}_2$  – pressão parcial de gás carbônico –  $<32\text{mmHg}$ ), leucócitos ( $>12.000/\text{mm}^3$  ou  $<4.000\text{mm}^3$  ou bastonetes  $>10\%$ ) foi elaborada em 1991 pela *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee*. Por se tratar de uma enfermidade com manifestações clínicas diversas, deve ser diagnosticada e tratada precocemente devido à sua alta mortalidade, mas não possui um exame padrão ouro que auxilie este diagnóstico. O estudo PROGRESS revelou que as taxas de letalidade das UTIs (unidades de terapia intensiva) no Brasil foram maiores (56%) que aquelas de outros países em desenvolvimento (45%) e de países desenvolvidos (30%). Em 2016 foi lançado o Terceiro Consenso Internacional de Sepse e Choque Séptico (Sepse-3), estudo que, entre outros aspectos, aborda a questão financeira dessa desordem nos EUA, revelando um gasto superior a U\$ 20 bilhões, em 2011. No Brasil, o BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*), ressaltou que 32% do total de gastos com a saúde destinam-se à abordagem da sepse. Devido aos altos índices de mortalidade e alto custo para tratamento das complicações, faz-se necessário o rápido diagnóstico e intervenção. Com o intuito de padronizar a conduta da equipe de saúde dos hospitais, o comitê de diretrizes da Campanha Sobrevivendo à Sepse, lança periodicamente diretrizes que contêm protocolos de abordagem e tratamento dessa enfermidade, que norteiam os protocolos utilizados nos hospitais brasileiros.

**Palavras-chave:** Sepse, choque séptico, protocolo, ILAS, Sepse-3.

### INTRODUÇÃO

Em 1991 o *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference Committee* definiu sepse como síndrome de resposta inflamatória sistêmica (do inglês, *systemic inflammatory response syndrome* - SIRS), consequente a uma reação infecciosa suspeita ou comprovada, que pode evoluir para uma disfunção aguda de

órgão, secundária a esta infecção (sepse grave) e ao choque séptico (sepse grave associada a hipotensão refratária a reposição volêmica). A SIRS caracteriza-se pela presença de duas ou mais das seguintes alterações: temperatura > 38°C ou < 36°C; frequência cardíaca > 90 bpm; frequência respiratória > 20 irpm ou pCO<sub>2</sub> (pressão parcial de gás carbônico) < 32mmHg; leucócitos > 12.000/mm<sup>3</sup> ou < 4.000/mm<sup>3</sup> ou bastonetes > 10%.

Apesar de muito usada nos últimos tempos, a definição de sepse tornou-se questionável, pois diversos pacientes hospitalizados preenchiam critérios que definiam sepse, mas não necessariamente apresentava potencial risco de vida que justificasse a ação imediata exigida no tratamento de sepse devido sua alta letalidade.

Com o intuito de atualizar o conceito de sepse e padronizar a conduta da equipe de saúde dos hospitais, o comitê de diretrizes da Campanha Sobrevivendo à Sepse (CSS) lançou diretrizes que contêm protocolo de tratamento para essa enfermidade. A primeira diretriz lançada pela CSS ocorreu em 2004, em seguida surgiu a publicação de 2008. Hoje os hospitais Brasileiros predominantemente se baseiam nas atualizações terapêuticas realizadas pelo CCS em 2012; entretanto foi lançado, recentemente, o Terceiro Consenso Internacional de Sepse e Choque Séptico (Sepse-3).

A sepse trata-se de uma enfermidade com manifestações clínicas diversas, dependentes do grau de gravidade. Deve ser diagnosticada e tratada precocemente devido sua alta mortalidade, mas não há um exame padrão ouro que auxilie este diagnóstico. Diante desta certeza, SINGER, Mervyn et al. (2016), redefiniu, nesta última atualização, os critérios de sepse e choque séptico como sendo a disfunção orgânica que causa risco de vida devido a uma resposta do hospedeiro desregulada à infecção. Esta nova definição enfatiza a primazia da resposta não homeostática do hospedeiro à infecção, a potencial letalidade que é consideravelmente superior a uma infecção simples e a necessidade de reconhecimento urgente.

A disfunção orgânica supracitada é caracterizada na presença de dois pontos ou mais no escore de *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), citados adiante na tabela 1.

Tabela 1 - Escore de avaliação sequencial de falha orgânica<sup>a</sup>.

Sistema	Escore				
	0	1	2	3	4
Respiração					
PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> mmHg (kPa)	≥ 400(53.3)	< 400(53.3)	< 300 (40)	< 200 (26.7) com suporte de ventilação	< 100 (13.3) com suporte de ventilação
Coagulação					
Plaquetas, x10 <sup>3</sup> /μL	≥ 150	< 150	< 100	< 50	< 20
Fígado					
Bilirrubina, mg/dL (μmol/L)	< 1.2 (20)	1.2-1.9 (20- 32)	2.0-5.9 (33- 101)	6.0-11.9 (102-204)	> 12.0 (204)
Cardiovascular					
	PAM ≥ 70mmHg	PAM < 70mmHg	Dopamina < 5 ou dobutamina (várias doses) <sup>b</sup>	Dopamina 5.1-15 ou Epinefrina ≤ 0.1 ou norepinefrina ≤ 0.1 <sup>b</sup>	Dopamina > 15 ou Epinefrina > 0.1 ou norepinefrina > 0.1 <sup>b</sup>
Sistema nervoso central					
Escala de Coma de Glasgow <sup>c</sup>	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal					
Creatinina, mg/dL (μmol/L)	< 1.2(100)	1.2-1.9 (110-170)	2.0-3.4 (171- 299)	3.5-4.9 (300-440)	> 5 (440)
Excreção de Urina, mL/dL				< 500	< 200
Abreviações: FiO <sub>2</sub> , fração inspirada de oxigênio; PAM, pressão arterial média; PaO <sub>2</sub> , pressão parcial de oxigênio. <sup>a</sup> Adaptada de SINGER, Mervyn et al.(2016)			<sup>b</sup> Doses de catecolamina são administradas em μg/kg/min por pelo menos 1 hora. <sup>c</sup> Escala de Coma de Glasgow varia de 3-15 pontos; pontuação maior indica melhor função neurológica.		

Essa atual definição permite identificar a real gravidade da sepse, visto que apenas uma infecção com alterações dos sinais vitais, por exemplo, não é mais determinante de tal entidade, e sim a associação entre infecção e desordem orgânica decorrente de uma resposta inapropriada do organismo; portanto é necessária uma predisposição para que ocorra tal desordem.

De acordo com o Sepsis-3, choque séptico é um subconjunto da sepse em que anormalidades do metabolismo circulatórios e celulares subjacentes são profundos o suficiente para aumentar substancialmente a mortalidade, sendo muito maior do que na sepse isolada. Os critérios clínicos para identificar o paciente com choque séptico são: hipotensão (pressão arterial média – PAM – < 65mmHg), nível de lactato elevado (>2mmol/L após a fluidoterapia adequada) e uma necessidade constante de terapia vasopressora.

Nota-se que, segundo o Sepsis-3, o termo “sepse grave” está em desuso. Este fato refuta a ideia de que o atual conceito de sepse traz consigo a importância desta entidade, ao ponto de necessitar tratamento precoce para evitar suas possíveis complicações, devido sua alta taxa de letalidade no meio hospitalar.

## **EPIDEMIOLOGIA**

Segundo o Sepsis-3, no ano de 2011 a sepse foi responsável por mais de U\$ 20 bilhões de dólares, o correspondente a 5,2% do total dos gastos hospitalares nos EUA. Embora não aponte números precisos, o novo consenso mostra o aumento de sua incidência na população mundial, o que provavelmente é reflexo do aumento da expectativa de vida e o maior número de comorbidades associadas. O estudo estima que a sepse seja a principal causa de mortalidade no mundo. Além dos gastos públicos destinados ao tratamento dos pacientes com sepse, existe ainda a consciência no crescente aumento dos gastos com os pacientes sobreviventes a esta desordem, já que muitas vezes existem sequelas psicológicas, físicas e cognitivas, que implicam em estratégias de saúde significativas a longo prazo.

No Brasil, através do BASES (*Brazilian Sepsis Epidemiological Study*), desenvolvido em dois estados brasileiros com uma amostra de 3.128 pacientes em cinco Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) públicas e privadas, constatou-se que 16,7% apresentaram diagnóstico de sepse, com uma taxa de mortalidade de 46,6%. Vale ressaltar que a taxa de letalidade em choque séptico chega a 52,2%. Em relação aos custos destinados pelo governo à saúde, chega a um percentual de 32% do total de gastos. Outras pesquisas como a SEPSE Brasil e COSTS apontam para índices correspondentes, já o estudo PROGRESS revela que as taxas de letalidade das UTIs no Brasil foram maiores (56%) que aquelas de outros países em desenvolvimento (45%) e de países desenvolvidos (30%).

## FISIOPATOLOGIA

O processo de desenvolvimento da sepse depende das relações estabelecidas entre o microrganismo, o hospedeiro e a resposta inflamatória exacerbada que pode ser desencadeada. Existem diversas variáveis como, por exemplo, idade do hospedeiro, presença de comorbidades, estado nutricional, virulência das cepas e sítio de infecção, estabelecendo relação direta com a evolução do quadro clínico do paciente. Em resumo, o processo inflamatório possibilita um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio, gerando uma hipoperfusão tecidual generalizada, hipóxia celular, metabolismo anaeróbico, hiperlactatemia, acidemia, entre outros.

O processo fisiopatológico se inicia com a ativação da resposta imune inata, em que há reconhecimento das substâncias do agente etiológico. As células apresentadoras de antígenos possuem receptores de reconhecimento padrão, capazes de reconhecer epítomos moleculares relacionados ao patógenos. Assim, essa identificação é inespecífica e mediada por eventos de ativação celular e produção de citocinas, resultando na SIRS.

A grande maioria dos patógenos possuem padrões moleculares, epítomos, associados à membrana celular, o que permite a sua identificação pelo sistema imune. Como por exemplo, bactérias Gram negativas possuem lipopolissacarídeos (LPS). O epítomo é identificado principalmente por linfócitos T CD4, macrófagos, monócitos, células dendríticas e neutrófilos que possuem o receptor TLR4 (receptor da família toll-like). Este receptor pode estar também envolvido no reconhecimento de algumas proteínas virais e do ácido lipoteicóico (presente no *Staphylococcus aureus*). No entanto, nas infecções por bactérias gram-positivas, comumente o receptor envolvido é o TLR2.

De modo semelhante, outros receptores toll-like estão relacionados à resposta imune inata, como por exemplo: TLR3, referido como identificador de RNA de dupla hélice; TLR5, que se liga à flagelina (proteína estrutural do flagelo bacteriano); e TLR9, responsável por distinguir sequências CpG não-metiladas do DNA bacteriano.

Em seguida, é observado a atuação de diversas vias de sinalização responsáveis pela interação entre as proteínas MyD88 e a IRAK. A interação destas proteínas, é capaz de promover a liberação do fator nuclear de transcrição NF- $\kappa$ B (fator nuclear kappa B), responsável pela ativação de genes para transcrição de inúmeras citocinas pró inflamatórias como as interleucinas 1 (IL-1), 2 (IL-2), 6 (IL-6), 8 (IL-8), 12 (IL-12).

A interação do fator de necrose tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ) com a IL-1 proporciona um estado pró-coagulante, além de ser responsável pelo aumento da permeabilidade vascular por induzir a expressão de V-cam e I-cam (moléculas de adesão) na superfície de células endoteliais,

facilitando a diapedese de macrófagos e recrutamento de novas células inflamatórias. Este processo induz turnover do ácido araquidônico e da fosfolipase A2 e promove estimulação da via ciclooxigenase e lipooxigenase, produzindo tromboxinas, prostaciclina e prostaglandinas, que são fundamentais para o processo de vasodilatação sistêmica e redução da resistência vascular periférica. O aumento de citocinas pró-inflamatórias é capaz de gerar, no miocárdio, um déficit de bomba, culminando em inotropismo negativo e conseqüentes alterações hemodinâmicas.

Na sepse, o paciente cursa com choque distributivo, resultante de um estado de coagulação intravascular disseminada (CIVD). Tal quadro é justificado pela inibição de fatores anticoagulantes como a antitrombina III, proteína C, proteína S e pela deposição de fibrina resultante da ativação da via extrínseca da coagulação – fator IX e X, acionados diretamente pela IL-6. Ademais, esta é também inibidora do fator de plasminogênio e principal indutora do aumento de fator de agregação plaquetária (PAF). As junções de todos estes mecanismos culminam em queda da atividade fibrinolítica. A principal repercussão hemodinâmica, é a má perfusão tecidual e falência de alguns sistemas, resultante da obstrução do fluxo sanguíneo a órgãos relacionados. Vale ressaltar que a partir deste estado de CIVD o paciente pode evoluir com hemorragia grave, resultante do consumo de plaquetas e fibrina.

Resumidamente, a lesão endotelial no estado séptico, resulta em aumento da permeabilidade dos vasos e extravasamento de fluidos, cursando com edema intersticial e, principalmente, hipovolemia. A oxigenação tecidual pode diminuir à medida que microtrombos aderem em capilares funcionantes, provocando obstrução e a tumefação das células endoteliais. Ademais, a sepse é vista como um estado hipercatabólico, que culmina com a liberação de hormônios contrarreguladores da insulina, induzindo um acréscimo na gliconeogênese e glicogenólise hepática, aumento da lipólise e do catabolismo proteico. Mesmo em um estado hiperglicêmico o lactato é produzido como resultante do estado de hipóxia.

## DIAGNÓSTICO E TRATAMENTO

**Segundo a definição mais tradicional, o diagnóstico de sepse é feito pelo preenchimento de pelo menos dois critérios para SIRS e a comprovação de um foco infeccioso. Dentre os critérios de SIRS estão: temperatura corporal > 38°C ou < 36°C, taquicardia com frequência > 90 bpm, taquipnéia com frequência > 20 irpm, pressão arterial de dióxido de carbono (PaCO<sub>2</sub>) < 32mmHg, franca leucocitose (mais de 12.000 células/mm<sup>3</sup>) ou leucopenia (leucócitos < 4.000 células/mm<sup>3</sup>) ou presença de mais de 10% de formas jovens.**

De acordo com as diretrizes da CSS, para realizar diagnóstico de sepse grave, é necessário a presença de lesão em órgão alvo, seja comprovado através de exames laboratoriais ou clinicamente. Deste modo, o paciente pode evoluir com oligúria, acidose metabólica, elevação significativa nos níveis de bilirrubina sérica (> 2 vezes o valor de referência), alteração do nível de consciência ou hipotensão arterial com uma pressão sistólica menor que 90mmHg, PAM < 65mmHg ou queda de 40mmHg na PA (pressão arterial) basal, definindo o choque séptico.

No choque séptico, uma das principais estratégias definidas é a reposição volêmica adequada e suficiente para estabelecer melhoras na pressão sistólica. Entretanto, em virtude do mecanismo fisiopatológico, alguns pacientes podem cursar com extravasamento de líquidos para fora do vaso e vasodilatação sistêmica, logo, mesmo a dispor de correta infusão de fluidos, o paciente permanece hipotenso, sendo cabível a administração de aminas vasoativas na tentativa da vasoconstrição sistêmica, melhora da pressão arterial e débito cardíaco.

Devido aos altos índices de mortalidade, esses quadros necessitam de rápido diagnóstico e intervenção. Desta maneira, foi estabelecido pelo ILAS (instituto latino americano de sepse) um protocolo composto por pacotes. Em suma, caracterizam-se por medidas de identificação e conduta no paciente diagnosticado com sepse, sepse grave ou choque séptico.

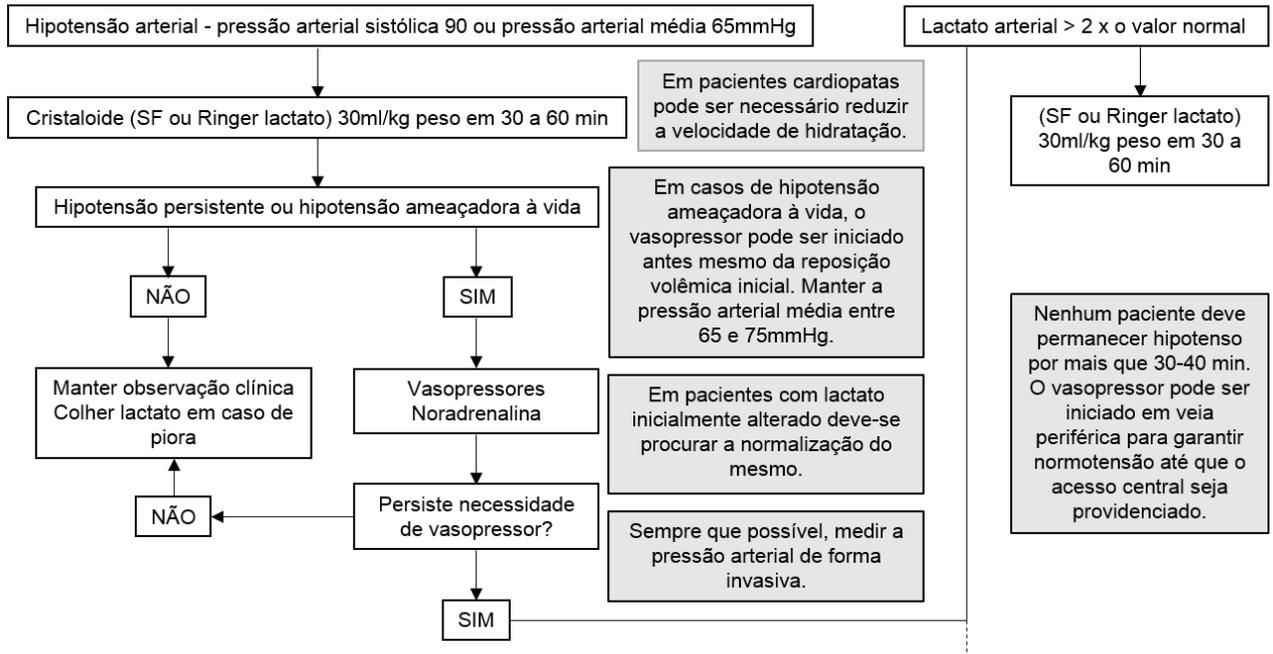
Apesar do Sepse-3 propor novas definições e tratamento para sepse, o ILAS decidiu não endossar tais definições pelos seguintes motivos: excluem a hipotensão e hiperlactatemia como sérios riscos de morte para o paciente; têm como base países de primeiro mundo, à despeito de sepse ter uma prevalência universal; e, por último, tendem a aumentar a especificidade do diagnóstico de sepse, apesar de o principal objetivo ser a detecção precoce, pois influencia na redução da mortalidade. Por estes motivos e pelo fato do tratamento no Brasil ainda se basear nos conceitos do ILAS, serão abordados seus conceitos a seguir.<sup>21</sup>

O Pacote de 3 horas (Quadro 1) consiste na coleta de lactato sérico para análise em até 30 minutos, dada a importância de tal dado para a avaliação da gravidade da sepse; em seguida, deve-se coletar duas amostras para hemocultura, preferencialmente de vários sítios pertinentes, antes da administração da antibioticoterapia. A antibioticoterapia empírica deve ser iniciada o mais rapidamente, em no máximo 1h da suspeita clínica do diagnóstico de sepse, sabendo-se que caso o diagnóstico não seja comprovado posteriormente, a antibioticoterapia pode ser suspensa. O antibiótico utilizado deve ser consultado de acordo com o protocolo de epidemiologia do hospital em questão.

Os pacientes hipotensos devem ser ressuscitados hemodinamicamente com reposição volêmica agressiva. Sendo administrado pelo menos 30ml/kg de cristalóide, colóides proteicos, albumina ou soro albuminado. O uso de amido é contraindicado, por levar a um

aumento na incidência de insuficiência renal. A velocidade dessa infusão deve ser o mais rápido possível, de trinta a sessenta minutos. Cardiopatas podem necessitar de uma infusão mais lenta e o uso de vasopressores pode ser necessário para garantir a pressão de perfusão necessária.

Quadro 1 – Pacote de 3-6 horas – Otimização Hemodinâmica<sup>a</sup>



<sup>a</sup>Adaptado de ILAS. Protocolo de tratamento (2015)

Abreviação: SF, solução fisiológica.

O pacote de ressuscitação no choque séptico intitulado como o das seis horas (Quadro 2) preconiza que se após a infusão de líquidos não for obtido uma PAM mínima de 65mmHg, inicia-se a administração de vasopressores. A principal droga de escolha é a noradrenalina. O uso de dopamina deve ser restrito, doses acima de 5µg/kg deve ser administrada apenas em pacientes com baixo risco de arritmia. A dose dopaminérgica está contraindicada.

A monitoração da pressão arterial deve ser invasiva, já que a aferição por manguito não é fidedigna. De acordo com o ILAS, todo paciente hipotenso após reposição volêmica adequada e com hiperlactatemia inicial devem ser reavaliados monitorando-se a pressão venosa central, a variação de pressão de pulso, a variação de distensibilidade de cava, a responsividade a fluídos, a SvO<sub>2</sub> (saturação de oxigênio venoso misto), o tempo de enchimento capilar, a

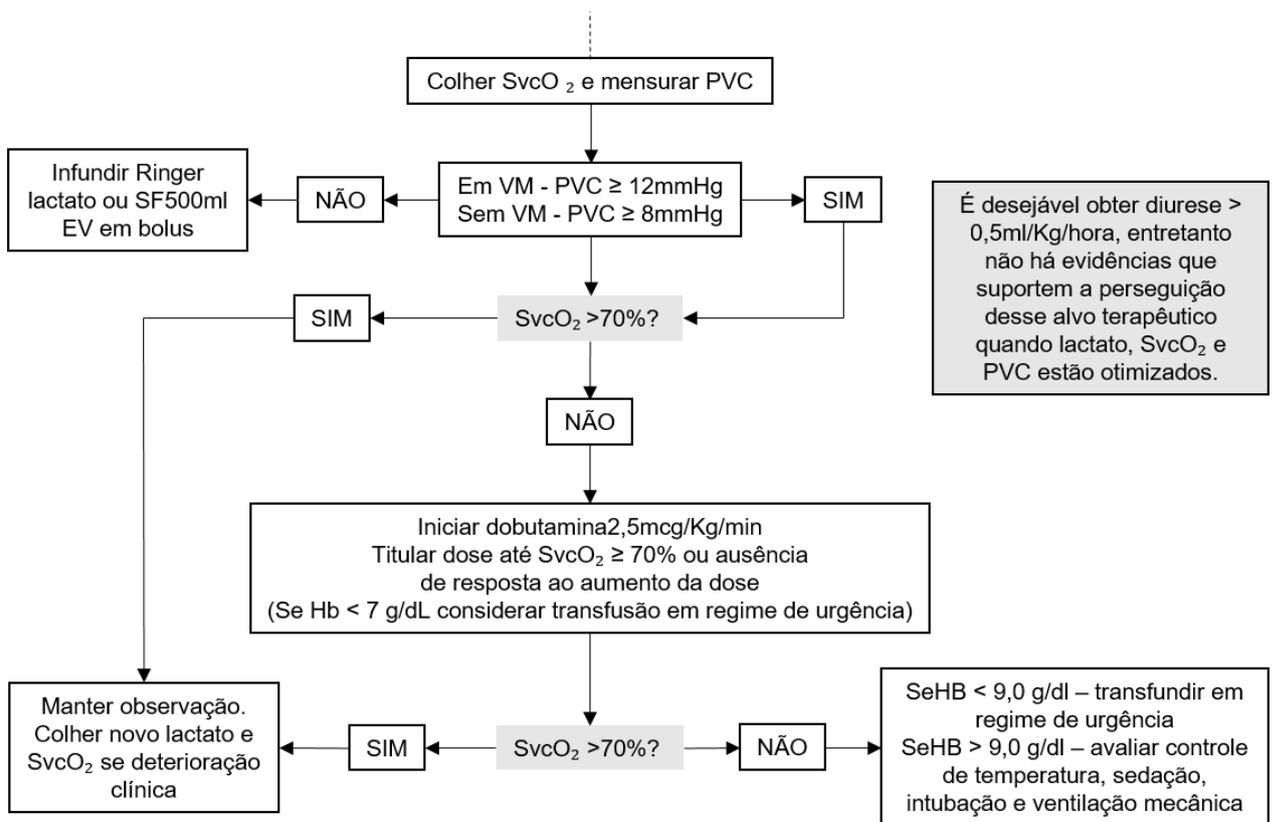
intensidade de livedo reticular e sinais indiretos (por exemplo, melhora do nível de consciência ou presença de diurese).

O protocolo estipula uma reposição volêmica contínua de acordo com o status perfusional, com o intuito de que seja atingida uma PVC (pressão venosa central) de 8 a 12mmHg, PAM  $\geq$  65mmHg, diurese  $>$  0,5ml/kg/h, pressão venosa (veia cava superior) ou SvO<sub>2</sub> de 70% ou 75%, respectivamente.

Aos pacientes que apresentam uma hemoglobina menor que 7,0g/dL, está indicado a transfusão sanguínea, já aqueles que apresentam hemoglobina maior que 7,0g/dL se recomenda o uso de dobutamina. A dose inicial é 2,5 $\mu$ g/Kg, seguida de um aumento sequencial de 2,5  $\mu$ g/Kg, com dose máxima de 20  $\mu$ g/Kg. O principal objetivo é estabilizar a SvO<sub>2</sub>  $>$  70%. Na ausência de resposta, deve-se desestimular novos aumentos da dose. Em quadros que a SvO<sub>2</sub> continua abaixo de 70% mesmo após infusão de dobutamina em paciente com hemoglobina menor que 9g/dL, é recomendado transfusão sanguínea, com monitorização da SvO<sub>2</sub> a cada unidade transfundida.

Quando o lactato ultrapassa duas vezes o valor de referência constitucional, deve ter um clareamento de 10 a 20% do valor deste, visando a normalização. Portanto, nova dosagem deve ser solicitada no pacote de 6 horas. O uso de bicarbonato só pode ser considerado em pacientes com pH abaixo de 7,15, pois, na maioria das vezes, pH acima desse valor é corrigido após adequada perfusão. Em portadores de hipertensão arterial sistêmica, em vigência dos sintomas, esta recomendado a redução da pós-carga com o uso de vasodilatadores endovenosos de curto efeito.

Outras recomendações disponibilizadas pelo ILAS é o uso de hidrocortisona, somente em pacientes com choque séptico refratário. A glicemia capilar deve ser mantida entre 80 - 180mg/dl. Em estados hiperglicêmicos e em pacientes fazendo uso de ventilação mecânica preconiza-se manter a pressão platô abaixo de 30cm H<sub>2</sub>O.

Esquema 2 – Pacote de 6 horas - Otimização de SvcO<sub>2</sub> / PVC<sup>a</sup>

<sup>a</sup>Adaptado de ILAS. Protocolo de tratamento (2015)

Abreviações: SvcO<sub>2</sub>, saturação venosa central e mista de oxigênio; PVC, pressão venosa central; VM, ventilação mecânica; SF, solução fisiológica; EV, endovenoso; Hb/HB, hemoglobina.

## CONCLUSÃO

Após revisão bibliográfica para a confecção deste trabalho, nota-se que há uma divergência nas definições diagnósticas e alguns aspectos do tratamento da sepse entre as literaturas utilizadas como referência para a abordagem do tema. Tal fato decorre das diferentes realidades globais. Apesar disso, é unânime entre os consensos a importância do reconhecimento precoce e instituição da terapêutica adequada, dada a elevada taxa de letalidade desta enfermidade.

## REFERÊNCIAS

BEALE, R. et al. PROGRESS Advisory Committee. PROGRESS (Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis): a preliminary report of an internet-based sepsis registry. **Chest**

**Journal**, v. 124, n.4, p.124-224, 2003. Disponível em: < <http://journal.publications.chestnet.org/article.aspx?articleID=1091282> > Acesso em: 06 mar. 2016.

BOECHAT, A.L. et al. Sepse: diagnóstico e tratamento. **Revista Brasileira de Clínica Médica**, São Paulo, v.8, n.5, p.420-427, 2010. Disponível em: < [http://www.researchgate.net/profile/Antonio\\_Boechat/publication/259892187\\_Sepse\\_Diagnostico\\_e\\_Tratamento/links/0f31752e6f54c627fd000000.pdf](http://www.researchgate.net/profile/Antonio_Boechat/publication/259892187_Sepse_Diagnostico_e_Tratamento/links/0f31752e6f54c627fd000000.pdf) >. Acesso em: 10 mar. 2016

CARDOSO, L. T. Q. et al. Epidemiology of sepsis in a Brazilian teaching hospital. **Critical Care**, v. 13, p. 1-1, 2009. Disponível em < [https://www.researchgate.net/publication/225958073\\_Epidemiology\\_of\\_sepsis\\_in\\_a\\_Brazilian\\_teaching\\_hospital](https://www.researchgate.net/publication/225958073_Epidemiology_of_sepsis_in_a_Brazilian_teaching_hospital) > Acesso em 06 Mar. 2016.

CORDIOLI, Ricardo Luiz et al . Sepse e gravidez: sabemos tratar? **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo, v. 25, n. 4, p. 334-344, Dec. 2013. Available from < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2013000400334&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2013000400334&lng=en&nrm=iso) >. Acesso em: 06 Mar. 2016.

DELLINGER, R. Phillip et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. **Intensive care medicine**, v. 39, n. 2, p. 165-228, 2013. Tradução disponível em: < <http://www.survivingsepsis.org/SiteCollectionDocuments/Guidelines-Portuguese.pdf> >. Acesso em: 10 mar. 2016.

HENKIN, C. et al. Sepse: uma visão atual. **Scientia medica**, Porto Alegre, v.19, n.3, p. 1315-145, 2009. Disponível em: < <http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/4716/4285> >. Acesso em: 10 mar. 2016.

ILAS. **Folder tratamento.** Disponível em: < [http://www.ilasonlinems.org.br/ilasonlinems/PDF/15 - folder tratamento.pdf](http://www.ilasonlinems.org.br/ilasonlinems/PDF/15-folder%20tratamento.pdf) >. Acesso em: 13 mar. 2016

ILAS. **Por que o ILAS não endossou as novas definições de sepse publicadas hoje no JAMA ?** 2016. Disponível em: < <http://ilas.org.br/upfiles/arquivos/justificativa-pt.pdf> >. Acesso em: 08 abr. 2016.

ILAS. **Protocolo de tratamento.** Disponível em: < [http://ilas.org.br/ilasorgbr/upfiles/arquivos/Protocolo de tratamento - sugestao - versao jun2015.pdf](http://ilas.org.br/ilasorgbr/upfiles/arquivos/Protocolo%20de%20tratamento%20-%20sugestao%20-%20versao%20jun2015.pdf) >. Acesso em: 13 mar. 2016.

JA, S. et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, 2006, v.18, n.1, p.9-17. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v18n1/a03v18n1> >. Acesso em: 10 mar. 2016.

KOENIG, Alvaro et al. Estimativa do impacto econômico da implantação de um protocolo hospitalar para detecção e tratamento precoce de sepse grave em hospitais públicos e privados do sul do Brasil. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 22, n. 3, p. 213-219, 2010. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2010000300001](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2010000300001) > acesso em: 10 mar. 2016.

LONGO, Jameson et al. **Harrison Medicina Interna**: volumes I e II. 17.ed. Mc Graw Hill, 2008.

MATOS, Gustavo Faissol Janot de; VICTORINO, Josué Almeida. Critérios para o Diagnóstico de Sepse, Sepse Grave e Choque Séptico. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, Morumbi, Sp, v. 2, n. 16, p.102-103, abr. 2004.

PEREIRA JÚNIOR, Gerson Alves et al. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. **Medicina, Ribeirão Preto**, Ribeirão Preto, n. 31, p.349-362, jul. 1998. Disponível em: < <http://www.revistas.usp.br/rmrp/article/view/7681/0> > Acesso em: 06 mar. 2016.

REZENDE, Ederlon et al. Epidemiology of severe sepsis in the emergency department and difficulties in the initial assistance. **Clinics**, v. 63, n. 4, p. 457-464, 2008. Disponível em: < [http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1807-59322008000400008&script=sci\\_arttext&lng=pt](http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1807-59322008000400008&script=sci_arttext&lng=pt) > Acesso em: 06 mar. 2016.

SILVA, E. et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). **Critical Care**, Londres, v.8, n.4, p.251-260, 2004. Disponível em: < <http://www.ccforum.com/content/8/4/R251> >. Acesso em: 10 mar.2016.

SINGER, Mervyn et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). **JAMA**, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016. Disponível em: < <http://jama.jamanetwork.com/article.aspx?articleid=2492881> > Acesso em: 06 Mar. 2016.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo et al. Linfócitos T CD4+CD25+ e a regulação do sistema imunológico: perspectivas para o entendimento fisiopatológico da sepse. **Rev. bras. ter. intensiva**, São Paulo, v. 24, n. 3, p. 294-301, Sept. 2012 . Disponível em < [http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci\\_arttext&pid=S0103-507X2012000300014&lng=en&nrm=iso](http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103-507X2012000300014&lng=en&nrm=iso) >. Acesso em: 14 Mar. 2016.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo et al. Sepse: atualidades e perspectivas. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v.23, n.2, p.207-216, 2011. Disponível em: < <http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n2/a14v23n2.pdf> >. Acesso em: 07 mar. 2016.

SOGAYAR, A.M.C. et al. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. **Pharmacoeconomics**, v.26, n.5, p.425-434, 2008. Disponível em: < <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/18429658> > Acesso em: 06 mar. 2016.

SURVIVINGSEPSIS. **Guideline**. Disponível em: < <http://www.survivingsepsis.org/sitecollectiondocuments/guidelines-portuguese.pdf> >. Acesso em: 13 mar. 2016.