



---

**ARTIGO DE REVISÃO**

---

***Avanços no diagnóstico e tratamento da sepse****Advances in sepsis diagnosis and treatment*Paulo R.A. Carvalho<sup>1</sup>, Eliana de A. Trotta<sup>2</sup>**Resumo**

**Objetivo:** Apresentar uma revisão crítica e atualizada sobre a sepse, principalmente os aspectos diagnósticos e terapêuticos.

**Fontes dos dados:** Pesquisa bibliográfica em periódicos indexados em base Medline, tanto de revisão como ensaios clínicos e pesquisa laboratorial.

**Síntese dos dados:** A Conferência Internacional sobre Definição de Sepse ampliou a relação de possíveis sinais clínicos e laboratoriais de sepse, o que poderá permitir a suspeição e manejo iniciais mais eficazes. Na avaliação laboratorial, além da pesquisa do agente infectante, vários marcadores da resposta inflamatória tais como as citocinas inflamatórias e a procalcitonina, têm sido identificados, mas ainda sem sensibilidade e especificidade suficientes para diagnóstico seguro. Quanto ao tratamento, as intervenções precoces sobre os distúrbios hemodinâmicos continuam sendo primordiais para o desfecho, assim como o uso racional de antimicrobianos. Terapias de remoção de toxinas e de aumento da resposta imune inata ainda não provaram definitivamente seu valor. O uso de bloqueadores da resposta inflamatória isolados, em qualquer fase do seu estágio, falhou em reduzir a mortalidade. O corticóide ressurgiu com resultados animadores, mesmo em pacientes sem insuficiência adrenal relacionada à sepse. A proteína C ativada (drotrecogina- $\alpha$ ), em um grande estudo, mostrou redução de 6% de mortalidade em uma amostragem selecionada, oferecendo uma possibilidade de melhor prognóstico na sepse.

**Conclusões:** Comparativamente aos avanços dos últimos anos, pouco se obteve com relação à diminuição de mortalidade por sepse, pela complexidade das relações patógeno-hospedeiro. A regulação individual de cada reação do hospedeiro não mostrou o efeito esperado. Algumas estratégias, já conhecidas, foram reafirmadas como benéficas, e outras, como o uso de corticóide e a proteína C ativada, estão surgindo como terapias promissoras. As pesquisas apontam para a combinação de terapias imunomoduladoras como a melhor alternativa para melhorar o desfecho na sepse.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(Supl.2):S195-S204:* Sepse, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, cuidado intensivo.

**Abstract**

**Objective:** To present a critical and updated review about sepsis, focusing especially on diagnosis and treatment.

**Source of data:** Literature review of Medline, including review articles, clinical trials and original research.

**Summary of the findings:** The International Sepsis Definitions Conference amplified the list of possible clinical and laboratory signs of sepsis, which may allow for more efficacious suspicion and management. In terms of laboratory evaluation, in addition to the research for infectious agents, many inflammatory response markers, such as inflammatory cytokines and procalcitonin, have been identified. However, they lack sensitivity and specificity for safe diagnosis. In terms of treatment, early intervention to prevent hemodynamic disturbances is still essential for a positive outcome, together with the appropriate use of antimicrobials. The value of treatments to remove toxins and to increase the innate immune response has not yet been established. The use of isolated inflammatory response blockers, at any stage of sepsis, does not decrease mortality. The use of corticosteroid makes a comeback with encouraging results, even in patients without sepsis-related adrenal insufficiency. A large study on activated protein C (drotrecogin- $\alpha$ ) reports a 6% decrease in mortality in a selected sample, suggesting the possibility of a better prognosis for sepsis patients.

**Conclusions:** In comparison to the advances of the past few years, little has been achieved in terms of decreasing sepsis-related mortality due to the complexity of the pathogen-host relationships. The individual regulation of host reactions did not have the expected effects. The benefits of some known strategies were confirmed. Other types of treatment, such as corticosteroids and activated protein C therapies, are emerging as promising alternatives. Research indicates that the combination of immune modulator therapies is probably the best choice to improve outcomes in sepsis.

*J Pediatr (Rio J) 2003;79(Supl.2):S195-S204:* Sepsis, systemic inflammatory response syndrome, critical care.

---

1. Doutor em Pediatria pela Universidade Federal do Rio Grande do Sul (UFRGS).

2. Professora adjunta do Departamento de Pediatria da UFRGS.

*“Our arsenals for fighting off bacteria are so powerful, and involve so many different defense mechanisms, that we are more in danger from them than from the invaders.*

*We live in the midst of explosive devices; we are mined.”*

**Lewis Thomas, 1972**

## Introdução

A sepse é uma síndrome complexa causada pela resposta inflamatória sistêmica descontrolada do indivíduo, de origem infecciosa, caracterizada por manifestações múltiplas, e que pode determinar disfunção ou falência de um ou mais órgãos ou mesmo a sua morte.

Na última década ocorreram inúmeros avanços no entendimento da fisiopatologia desta síndrome, através de estudos multicêntricos, que resultaram na sugestão de alguns marcadores diagnósticos e no potencial benefício de inúmeras alternativas terapêuticas<sup>1-3</sup>. Tanto o diagnóstico precoce da sepse quanto a mudança ou interrupção do seu curso têm sido persistentemente perseguidas pelos pesquisadores nesses últimos anos. Entretanto, a má evolução clínica e/ou a manutenção de elevada mortalidade nos pacientes com sepse ainda não sinalizam para um desfecho próximo ou exitoso na busca de soluções para esse mal.

Desde o Consenso de 1991, as novas definições e os critérios para o diagnóstico da sepse, mesmo que carecendo de especificidade, especialmente para o paciente pediátrico<sup>4</sup>, permitiram que os pesquisadores falassem a mesma linguagem e comparassem os resultados de seus ensaios. Em 2001, a Conferência Internacional de Definição da Sepse, congregando um número maior de pesquisadores e peritos de várias partes do mundo, optou por não modificar as definições vigentes e por ampliar a lista de sinais e sintomas da sepse (Tabela 1), valorizando assim a experiência clínica dos intensivistas<sup>5</sup>.

O uso do termo sepse não está restrito apenas à síndrome inflamatória sistêmica secundária à infecção bacteriana, mas àquela resultante de qualquer microrganismo e/ou seus produtos (toxinas). O termo sepse é aplicável somente quando a resposta sistêmica é clinicamente relevante, podendo manifestar-se por uma variedade de situações, de complexidade crescente: (a) sepse grave, entendida como sepse associada à disfunção de órgãos, hipoperfusão (que inclui, mas não está limitada à acidose láctica, oligúria ou uma alteração aguda do estado de consciência) e hipotensão; (b) choque séptico, entendido como a sepse associada com as alterações da hipoperfusão mais a hipotensão persistente mesmo após ressuscitação volumétrica adequada, e (c) síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO), que pode representar o estágio final da resposta inflamatória sistêmica grave<sup>5-7</sup>. Entretanto, os limites que separam a sepse da sepse grave, e essa do choque séptico não são claramente detectados na prática clínica das UTIs, ou mesmo do ponto de vista conceitual<sup>8,9</sup>. A última conferência sobre sepse propôs o desenvolvimento de um sistema de

estagiamento para a sepse que venha a caracterizar melhor a síndrome com base nos fatores predisponentes e nas condições pré-mórbidas, na natureza da infecção subjacente, nas características da resposta do hospedeiro e na extensão da disfunção de órgãos resultante (sistema PIRO)<sup>5</sup>.

**Tabela 1** - Critérios diagnósticos para a sepse

### **Infecção documentada ou suspeitada e algum dos seguintes critérios:**

#### – **Variáveis gerais**

- Febre (temperatura central > 38,3° C)
- Hipotermia (temperatura central < 36° C)
- Frequência cardíaca > 90 bpm ou > 2 DP acima do valor normal para a idade
- Taquipnéia
- Alteração de sensório
- Edema significativo ou balanço hídrico positivo (> 20 ml/kg/24 horas)
- Hiperglicemia na ausência de diabete (glicemia > 120 mg/dl)

#### – **Variáveis inflamatórias**

- Leucitose (contagem leucócitos totais > 12.000 / mm<sup>3</sup>)
- Leucopenia (contagem leucócitos totais < 4.000 / mm<sup>3</sup>)
- Contagem de leucócitos totais normal com > 10% de formas imaturas
- Proteína C- reativa no plasma > 2 DP acima do valor normal
- Procalcitonina plasmática > 2 DP acima do valor normal

#### – **Variáveis hemodinâmicas**

- Hipotensão arterial (PAs < 90 mmHg, PAM < 70 mmHg, ou redução da PAs > 40 mmHg em adolescentes, ou PAs / PAM < 2 DP abaixo do normal para idade)
- Saturação de oxigênio venoso misto > 70% (não válido para crianças)
- Índice cardíaco > 3,5 l/min (não válido para crianças)

#### – **Variáveis de disfunção de órgãos**

- Hipoxemia arterial (PaO<sub>2</sub> / FiO<sub>2</sub> < 300)
- Oligúria aguda (diurese < 0,5 ml/kg/h)
- Creatinina > 0,5 mg/dl
- Alterações de coagulação (INR > 1,5 ou KTTTP > 60 s)
- Íleo (ausência de ruídos hidroaéreos)
- Trombocitopenia (contagem de plaquetas < 100.000 / mm<sup>3</sup>)
- Hiperbilirrubinemia (Bilirrubina total > 4 mg/dl)

#### – **Variáveis de perfusão tecidual**

- Hiperlactatemia (> 1 mmol/l)
- Enchimento capilar reduzido ou moteamento

Modificado de Levy e cols., 2001, International Sepsis Definitions Conference. DP: desvio padrão, PAs: pressão arterial sistólica, PAM: pressão arterial média, PaO<sub>2</sub>: pressão parcial de oxigênio arterial, FiO<sub>2</sub>: fração inspirada de oxigênio, INR – *international normalized ratio*, KTTTP: tempo de tromboplastina parcial.

## Epidemiologia

A sepse tem representado um pesado fardo para os sistemas de saúde em todo o mundo, tanto do ponto de vista econômico como social. De acordo com estudo epidemiológico dos EUA, nos últimos 20 anos, a incidência da sepse

aumentou de 82,7 para 240,4/100 mil habitantes, bem como as mortes relacionadas a ela, ainda que a taxa de mortalidade geral entre os pacientes com sepse tenha sido reduzida nesse período<sup>10</sup>. Estudo de Watson e cols., baseado nas altas hospitalares pediátricas dos EUA em 1995, revelou uma prevalência de 0,56 casos de sepse grave em crianças/1.000 habitantes/ano<sup>11</sup>. Para Angus e cols., em 847 hospitais federais dos EUA, em 1995, ocorreram 3 casos de sepse grave para cada grupo de 1.000 habitantes e 2,26 casos para cada grupo de 100 altas hospitalares, sendo que 68% recebeu algum tipo de cuidado intensivo ou intermediário. A mortalidade geral ficou em torno de 28%, mas variou de acordo com a faixa etária: 10% em crianças e 38% em idosos com mais de 85 anos<sup>12</sup>. De acordo com Brun-Buisson e cols., baseado em UTIs de adultos francesas, a mortalidade de 28 dias após a alta foi 56% para sepse grave e 60% para sepse grave com cultura negativa<sup>13</sup>. No estudo de Angus e cols., os custos causados pela sepse foram maiores em lactentes, nos não sobreviventes, nos pacientes de UTI, nos pacientes cirúrgicos e naqueles com falência de mais de um órgão<sup>12</sup>.

O aumento nas taxas de incidência e de morbimortalidade relacionadas à sepse nas últimas décadas está diretamente relacionado aos avanços médicos obtidos nesse período, onde cada vez mais são tratados pacientes gravemente doentes e em estágios de doença mais avançados. Pelo menos 50% dos casos relatados no estudo de Watson e cols. tinham uma doença subjacente, enquanto 23% eram recém-nascidos de baixo peso<sup>11</sup>. Outro aspecto relevante a ser considerado é o da sepse secundária em pacientes criticamente doentes internados por diferentes causas, seja pelo seu comprometimento imunológico, seja pelas condutas e procedimentos médicos imputados aos mesmos durante sua permanência nas UTIs e hospitais<sup>14</sup>.

As taxas de sepse relatadas na literatura podem variar de acordo com as características de cada local. Nos EUA e Europa, a sepse é responsável por 2-11% das internações em UTI<sup>15</sup>. Análise retrospectiva de Jacobs e cols., em mais de 2.000 admissões de uma UTI pediátrica, identificou 42,5% de pacientes com doença infecciosa, dos quais 63% com choque séptico<sup>16</sup>. Proulx e cols., avaliando 1.058 admissões em UTIP de hospital universitário canadense, identificaram 82% de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), sendo 23% de etiologia infecciosa (sepse), das quais 2% com choque séptico<sup>9</sup>.

### **Diagnóstico**

O diagnóstico da sepse é o primeiro dos desafios com os quais se depara o clínico ou intensivista, especialmente por que a sua identificação, quando não for suficientemente precoce que permita alguma intervenção, poderá resultar em choque, falência orgânica ou até a morte do paciente. O diagnóstico precoce da sepse continua sendo uma tarefa das mais difíceis, seja porque as suas primeiras manifestações clínicas podem passar despercebidas, seja porque podem

ser confundidas com aquelas de outros processos não infecciosos. Além disso, os indicadores laboratoriais indiretos (hemograma, coagulograma, glicemia, etc.), usualmente empregados para chegar ao diagnóstico da sepse, individualmente são poucos sensíveis e menos ainda específicos. Da mesma forma, os resultados de exames bacteriológicos coletados por ocasião da primeira suspeita não estão imediatamente disponíveis para orientar terapias específicas.

Na última década, inúmeros marcadores têm sido sugeridos para o diagnóstico precoce da sepse, dentre os quais está a dosagem sérica de algumas citocinas - interleucina-1 (IL-1), interleucina-6 (IL-6), interleucina-8 (IL-8) e interleucina-10 (IL-10), fator de necrose tumoral (TNF), de seus respectivos receptores solúveis (receptor do TNF), proteínas de fase aguda (proteína C-reativa) e procalcitonina<sup>17</sup>.

### **Clínico**

Os critérios do Consenso de 1991 que caracterizavam a SRIS secundária à infecção (sepse), além de serem inadequados para pacientes pediátricos, eram inespecíficos mesmo para pacientes adultos. A observação e o cuidado de pacientes nas UTIs pediátricas e neonatais têm mostrado que os sinais e sintomas da sepse são muito variáveis, de acordo com as diferentes faixas etárias do paciente, não podendo se restringir a desvios de apenas algumas variáveis fisiológicas. Assim, quanto mais jovem a criança, mais inespecíficos são os sintomas da sepse. Nenhum sinal clínico é sensível ou específico o suficiente para indicar infecção grave, especialmente em pacientes muito doentes<sup>14</sup>.

A recente Conferência Internacional sobre Definição de Sepse, ainda que mantendo as definições propostas pelo consenso anterior, ampliou a lista de possíveis sinais clínicos e laboratoriais da sepse, contemplando inúmeros indicadores de infecção grave na criança (Tabela 1). Os pesquisadores e peritos consideraram ser primordial o diagnóstico da sepse à beira do leito sobre o critério para entrada em pesquisa clínica<sup>5</sup>.

Assim, para o clínico ou o intensivista, o diagnóstico de sepse está baseado em um alto índice de suspeita, onde se exige uma minuciosa coleta de informações sobre o estado atual e os antecedentes médicos do paciente, uma boa avaliação clínica, alguns exames laboratoriais, além de um rigoroso acompanhamento clínico do paciente. Frente a uma suspeita de infecção grave, deve ser excluída a possibilidade de se tratar de alguma outra condição inflamatória sistêmica não infecciosa.

### **Laboratorial**

A avaliação laboratorial ou complementar é capaz de revelar dois aspectos distintos da sepse. O primeiro é o que se refere à busca ou identificação do agente agressor, através do rastreamento microbiológico do paciente; o segundo, diz respeito à identificação de alterações metabólicas

licas ou da homeostasia, indicativas de comprometimento sistêmico e de órgãos específicos.

A avaliação microbiológica inclui exames diretos e culturais de sangue (dois ou mais), de urina, de liquor, de fezes, de secreções, de aspirado de intestino delgado, de exsudatos, e de petéquias e sufusões (na suspeita de meningococemia), preferencialmente antes da utilização de terapias antimicrobianas (AMs). O liquor sempre deve ser obtido, especialmente no recém-nascido e nos lactentes jovens, tendo o cuidado de obtê-lo com segurança, isto é, sem colocar em risco o paciente.

No caso de pacientes hospitalizados, a coleta de material para cultura deve incluir também todas as “quebras de barreira” do hospedeiro, ou seja, cateteres venosos ou arteriais (sangue de cateteres), sonda vesical, tubo traqueal ou traqueostoma (aspirado traqueal), e suturas ou cicatrizes de procedimento cirúrgico recente.

Apesar dos grandes esforços no sentido de isolar os microrganismos, em média, as culturas de sangue são positivas em 34% dos pacientes “sépticos”, variando entre 9 e 64%<sup>18</sup>. Quantos desses episódios são sepse não bacterêmicas ou falhas nos métodos de cultivo e identificação microbiológica, ou ainda SRIS não infecciosas, permanece uma incógnita.

Na suspeita de sepse de paciente com longa permanência na UTI, torna-se mandatória a investigação para infecção sistêmica causada por fungo. Atualmente, os fungos, e, especialmente as espécies de *Candida*, são responsáveis por cerca de 5% das sepse<sup>18</sup>. A presença de fatores de risco adicionais aumenta a chance de infecção fúngica, tais como utilização de múltiplos esquemas de AMs, de AMs de largo espectro, de nutrição parenteral, presença prolongada de cateter central, e colonização de trato digestivo por *Candida*.

A avaliação laboratorial para identificação de comprometimento sistêmico inclui desde a busca de indicadores de resposta inflamatória no sangue periférico (mediadores endógenos, indicadores de fase aguda) até a pesquisa de indicadores de distúrbios orgânicos e metabólicos, visando as terapias de suporte. Os indicadores da presença da resposta inflamatória sistêmica, na sua maioria, carecem de sensibilidade e especificidade para o diagnóstico da sepse, mas podem ter valor prognóstico e de acompanhamento da resposta à terapêutica. Aumento de lactato sérico, de citocinas séricas, de fator estimulante das colônias de granulócitos e de óxido nítrico plasmático (através dos níveis plasmáticos de nitrato/nitrito) podem ser indicadores precoces de SRIS, ainda que a maioria deles não esteja disponível de forma rápida. A procalcitonina, que é liberada na circulação simultaneamente com as citocinas, e tem uma meia-vida mais longa, pode ter valor no diagnóstico precoce da sepse neonatal<sup>14</sup>. Em adultos, a procalcitonina tem sido referida como um indicador de sepse em pacientes com SRIS<sup>19</sup>, e como um instrumento prognóstico em pacientes sépticos<sup>20</sup>. Apesar de ter grande potencial, no momento a procalcitonina ainda não pode ser caracteri-

zada como um marcador definitivo de sepse em pacientes com SRIS, talvez tendo maior utilidade para excluir esse diagnóstico<sup>21</sup>.

## Tratamento

A resposta inflamatória sistêmica da sepse, em função de circunstâncias ainda não estabelecidas, pode se restringir a um fenômeno autolimitado ou pode progredir para quadros de maior gravidade, como sepse grave, choque séptico e disfunção ou falência de um ou mais órgãos. Apesar da grande quantidade de investigações e de relatos sobre SRIS, sepse e síndromes correlatas nos últimos anos, e do indiscutível melhor entendimento sobre as suas respectivas patogêneses, a abordagem inicial da sepse continua sendo predominantemente de suporte. Na suspeita de SRIS, se nenhum outro importante evento não infeccioso é detectado, a conduta deve ser orientada para a sepse. Ou seja, além das medidas de suporte de vida, quando indicadas, outras medidas devem ser tomadas de acordo com a gravidade de apresentação da respectiva síndrome.

### *Terapia precoce orientada por metas*

Os limites que separam a sepse da sepse grave, e essa do choque séptico ou da disfunção de múltiplos órgãos não são claramente detectados na prática clínica<sup>8,9</sup>. No processo de evolução da resposta inflamatória da sepse ocorrem fenômenos cardiovasculares, como hipovolemia, vasodilatação periférica, depressão miocárdica, aumento da permeabilidade endotelial e hipermetabolismo. Assim, em geral, o intensivista é levado a corrigir a pré-carga, a pós-carga e a contratilidade cardíaca para atender a relação oferta/demanda de oxigênio aos tecidos, para manter uma adequada perfusão celular e prevenir a disfunção de órgãos<sup>22</sup>.

Da mesma forma, como a primeira hora é de extrema importância na avaliação e no primeiro atendimento do paciente vítima de trauma, também na sepse, a evolução para uma condição mais crítica do paciente ocorre, em geral, fora da UTI. É nesse lapso de horas que antecede a admissão do paciente à UTI que o reconhecimento precoce da má evolução da sepse, bem como uma terapia mais agressiva, poderão trazer os benefícios necessários para mudar o seu desfecho<sup>23</sup>.

De acordo com Rivers e cols.<sup>24</sup>, a avaliação hemodinâmica precoce com base no exame físico, nos sinais vitais, na pressão venosa central e no débito urinário não é suficiente para detectar a hipóxia tecidual global persistente. Eles recomendam uma estratégia de ressuscitação mais definitiva, como a terapia orientada por metas, que inclui a manipulação da pré-carga (PVC entre 8 e 12 mmHg), da pós-carga (PAM  $\geq$  65 mmHg e  $\leq$  90 mmHg) e da contratilidade cardíaca (saturação de oxigênio do sangue venoso misto [ $SvO_2$ ]  $\geq$  70%) para atingir um equilíbrio entre a oferta e a demanda de oxigênio sistêmicos. A terapia proposta, que deve ocorrer nas primeiras 6 a 8 horas após a identificação

do paciente séptico, incluiria ressuscitação volumétrica vigorosa a cada 30 minutos, até atingir uma PVC entre 8 e 12 mmHg; uso de vasopressores se  $PAM \leq 65$  mmHg, procurando mantê-la acima desse nível, ou uso de vasodilatadores se  $PAM \geq 90$  mmHg, procurando mantê-la abaixo desse limite; e, se  $SvO_2 \leq 70\%$ , transfusão de concentrado de hemácias para atingir hematócrito de pelo menos 30%. Após otimização da PVC, PAM e hematócrito, se continuar a  $SvO_2 \leq 70\%$ , uso de dobutamina contínua em doses crescentes até a  $SvO_2 \geq 70\%$ , ou até que a dose de dobutamina tenha atingido o limite de 20  $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$ . Os parâmetros para confirmação da meta proposta incluiriam a normalização da  $SvO_2$ , da concentração do lactato arterial, do déficit de base e do pH. Essa estratégia de tratamento precoce da sepse orientada por metas, quando comparada com estratégia padrão, resultou em menos disfunções orgânicas graves e menor mortalidade<sup>1,22,24</sup>.

Ainda que não se disponha de estudos comparativos utilizando a terapia orientada por metas em pacientes pediátricos, algumas das considerações feitas por Rivers e cols. provavelmente não se apliquem à criança. No choque séptico da criança sempre ocorrem déficits de volume consideráveis, e independentemente de monitorização invasiva, a infusão de grandes volumes de soluções cristalóides isotônicas nas primeiras horas do atendimento é mandatória e está associada à menor taxa de mortalidade<sup>23</sup>. Mesmo com um déficit volumétrico de 25 a 30% da volemia, a PAM da criança se mantém estável por um período mais longo, à custa de um aumento da resistência vascular sistêmica. Dessa forma, a PAM não é um bom sinal para a indicação de reposição volumétrica na criança com choque. Também, o uso da dopamina é preferido como primeira escolha de terapia inotrópica na criança, no lugar da dobutamina<sup>23</sup>.

#### ***Terapia relacionada ao agente agressor***

Os antimicrobianos (AMs) são os agentes mais específicos e acessíveis para o tratamento do paciente com infecção, embora representem uma abordagem somente parcial do problema. Nas últimas quatro décadas, os estudos sobre efeito do uso de AMs nas infecções graves por germes gram-positivos ou gram-negativos têm demonstrado uma considerável redução da morbidade e da mortalidade das populações afetadas pelos mesmos<sup>18</sup>. Os AMs podem ser mais úteis no tratamento de estágios clínicos precoces da sepse, antes que a produção seqüencial dos mediadores do hospedeiro determine estágios mais adiantados na cascata inflamatória, com eventuais danos teciduais graves<sup>18</sup>. Entretanto, alguns autores sustentam a idéia de que os AMs podem exacerbar a resposta inflamatória devido à lise dos microrganismos, com liberação de material de sua parede celular e conseqüente produção de mediadores inflamatórios endógenos<sup>2</sup>.

Terapias empíricas com AMs têm sido recomendadas, especialmente em pacientes com sepse grave e choque séptico. AMs desenvolvidos na última década, dos grupos

do carbapenem (imipenem e meropenem), e das cefalosporinas de 3ª e 4ª gerações, têm sido propostos como monoterapia substitutiva da associação de aminoglicosídeo com  $\beta$ -lactâmico para a sepse grave e choque séptico. No caso de AMs dos grupos das penicilinas de espectro estendido (associações com ticarcilina ou piperacilina), do monobactam (aztreonam) ou das quinolonas, as recomendações apontam para a sua utilização como terapia empírica combinada<sup>18</sup>.

Também a remoção ou drenagem de foco infeccioso (p.ex., peritonite, empiema, osteoartrite séptica, tecido necrosado), bem como a retirada de corpo estranho infectado (inclusive dispositivos invasivos), são de importância relevante para interromper o estímulo infeccioso, uma vez que tal medida tenderá a diminuir ou descontinuar a produção dos mediadores endógenos da sepse, com eventual redução do potencial de auto-sustentação da resposta inflamatória sistêmica.

#### ***Terapia direcionada à melhoria da imunidade inata***

Uma das tentativas de melhora da eficiência antibiótica é o aumento da imunidade inata, pelo aumento do número de leucócitos. No estudo de Rott e colaboradores, o uso precoce de filgrastima em pacientes adultos, apesar de ter obtido o efeito esperado da droga (aumento de leucócitos até  $75 \times 10^9$  cel/l), não modificou a mortalidade dos pacientes em 28 dias<sup>25</sup>.

#### ***Terapia direcionada à resposta inflamatória sistêmica***

A maioria dos pesquisadores concorda que melhores taxas de sobrevida em pacientes com sepse grave só poderão ser atingidas com terapias adicionais às terapias antimicrobianas convencionais. Quanto mais se conhece a complexidade e a interdependência dos mecanismos fisiopatológicos da sepse, mais se buscam estratégias terapêuticas com base em substâncias que modulem ou interrompam os efeitos dos mediadores endógenos e exógenos da sepse.

A intervenção em qualquer passo da seqüência dos eventos fisiopatológicos que caracterizam a resposta inflamatória sistêmica da sepse, no sentido de modificar (modular) essa reação do hospedeiro, parece ser a estratégia terapêutica com maiores perspectivas de mudar os resultados desalentadores da terapia da sepse. Infelizmente, o uso clínico de terapias bloqueadoras de mediadores individuais têm falhado em reduzir a mortalidade geral associada à sepse (Tabela 2).

Mais de 30 estudos cegos randomizados envolvendo 12.000 pacientes mostraram que o uso de anticorpos bloqueadores (antifator de ativação plaquetária, antibradicinina, antiprostaglandina, anticorpo monoclonal anti-TNF, antagonista de receptor IL-1, receptor solúvel TNF, inibidor da sintase do óxido nítrico) não mudou o curso clínico ou a mortalidade de pacientes com sepse, e algumas vezes, até prejudicou aqueles pacientes<sup>26</sup>.

**Tabela 2 -** Estratégias terapêuticas potenciais da sepse

Alvo	Agente	Ação
Endotoxinas	anticorpos monoclonais	efeito neutralizante ou opsonizante
Complexo LPS-LBP	anticorpos anti-LBP proteína BPI	↓ ativação dos macrófagos induzidos pelo LPS bloqueio resposta inflamatória induzida pelo LPS
TNF	anticorpos monoclonais anti-TNF receptores solúveis TNF	ligação e inativação de TNF- $\alpha$ ligação do TNF- $\alpha$ livre
Interleucina-1	receptor antagonista da IL-1	interferência no receptor de ligação da IL-1
Citoquinas / toxinas circulantes	corticosteróides, pentoxifilina, amrinona MSEC	bloqueio da síntese de TNF depuração exógena citoquinas / toxinas circulantes
PAF	antagonista receptor PAF acetil-hidrolase do PAF inibidor da fosfolipase A2	interferência receptor de ligação do PAF  ↓ níveis de PAF e leucotrienos
Tromboxane	dazoxiben, cetoconazol	inibição da sintase-tromboxane
Óxido nítrico	inibidor da sintase NO (L-NAME)	redução na produção NO
Radicais livres O <sup>2</sup>	N-acetilcisteína, selênio, vitaminas C e E	inativação / redução na produção de radicais livres O <sup>2</sup>
Metabólitos ácido araquidônico	indometacina, ibuprofeno antagonistas receptores leucotrienos	inibição vias cicloxigenase e lipoxigenase bloqueio de receptores de prostaglandinas
Coagulação	antitrombina III, inibidor da via fator tissular, proteína C ativada	anticoagulação, ↓ mediadores pró-inflamatórios inibição ativação neutrófilos, ↓ produção citoquinas, ↓ ativação de plaquetas
Imunidade	imunoglobulinas, interferon- $\gamma$ , G-CSF	

Modificado de Sáez-Llorens X et al.<sup>2</sup> e Bochud PY<sup>15</sup>.

LPS: lipopolissacarídeo, LBP: proteína de ligação de lipopolissacarídeo, BPI: proteína bactericida de aumento de permeabilidade, TNF: fator de necrose tumoral, IL-1: interleucina-1, MSEC: métodos de substituição extracorpórea, PAF: fator de ativação plaquetária, NO: óxido nítrico, L-NAME (N-nitro-L-arginina metil-éster): inibidor competitivo da sintetase do óxido nítrico, G-CSF: fator estimulante de colônias de granulócitos.

Os agentes que se ligam ou que neutralizam os componentes da parede celular bacteriana (anticorpos antiendotoxina, antiproteína de ligação de lipopolissacarídeos, anti-receptores CD14, antiproteína de aumento de permeabilidade) ou aqueles que modulam a resposta imediata do hospedeiro a esses produtos tóxicos (pentoxifilina, amrinona) não se mostraram muito válidos para o tratamento da sepse. A maioria dos estudos até agora realizados não mostrou resultados definitivamente negativos, porém se continua buscando respostas através de estudos colaborativos melhor desenhados. Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com 847 pacientes de 53 hospitais dos EUA, utilizando duas doses de anticorpo monoclonal E5 contra endotoxina, demonstrou que não houve redução de mortalidade em pacientes com sepse por germes gram-negativos sem choque, mas que houve uma

maior resolução de falência de órgãos nesses pacientes<sup>27</sup>. Um estudo mais recente, que utilizou anticorpo monoclonal humano para um antígeno comum às enterobactérias, também demonstrou falha em reduzir a mortalidade<sup>28</sup>.

A pentoxifilina, da mesma forma que a amrinona, inibe a fosfodiesterase, aumentando as concentrações de AMP-cíclico intracelular, resultando em redução no acúmulo de citoquinas, especialmente TNF- $\alpha$ . Estudo europeu multicêntrico, duplo-cego, randomizado, com 100 recém-nascidos, demonstrou redução na mortalidade de prematuros com sepse no grupo que recebeu pentoxifilina, 5 mg/kg/h por 6 horas, em 6 dias consecutivos<sup>29</sup>.

Ainda que, em tese, sempre se tenha considerado os corticosteróides como tendo alguma ação de bloqueio da síntese de citoquinas, o seu uso e eficácia na sepse ou no

choque séptico não vinham sendo sustentados por evidências clínicas, havendo inclusive estudos sugerindo que a sua utilização poderia ser prejudicial aos pacientes<sup>30</sup>. Mais recentemente, aumentou novamente o interesse pelo uso de corticosteróides na sepse. A observação de que a sepse grave pode estar associada à insuficiência adrenal relativa ou à resistência aos receptores glicocorticóides induzida pela inflamação sistêmica fez aumentar o interesse por estudos que avaliam a utilidade dos corticóides, em baixas doses, na situação de sepse. Estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de Annane e cols., indicou que pacientes com sepse extremamente doentes e com choque persistente, necessitando vasopressores e ventilação mecânica, foram beneficiados com o uso de doses fisiológicas de corticosteróides por 7 dias, com redução do tempo de uso de vasopressores e da taxa de mortalidade, quando comparados com os controles<sup>31</sup>. Da mesma forma, recente estudo randomizado, duplo-cego, controlado com placebo, de Keh e cols., indicou que o uso contínuo de hidrocortisona em baixas doses foi benéfico para pacientes em choque séptico, restaurando a estabilidade hemodinâmica em comparação aos controles<sup>32</sup>.

Os agentes que neutralizam ou previnem a ação das citocinas inflamatórias nos respectivos receptores, tais como os anticorpos monoclonais anti-TNF- $\alpha$  tenderiam a reduzir a produção dos mediadores seguintes da cascata inflamatória (interleucina-1 [IL-1] e interleucina-6 [IL-6]), hipoteticamente preveniriam os danos fisiopatológicos, melhorando a taxa de sobrevivida. Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado, com 1.879 pacientes de 105 hospitais dos EUA e Canadá, utilizando anticorpo monoclonal murino para o TNF- $\alpha$  (TNF- $\alpha$  Mab), não mostrou diferença na mortalidade de 28 dias entre os pacientes que receberam o anticorpo e os que receberam placebo<sup>33</sup>. Outro estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado, com 498 pacientes de 44 hospitais dos EUA e Europa, recebendo receptores solúveis de fusão protéica para o TNF- $\alpha$  (p55), também não demonstrou redução da mortalidade entre os que receberam o anticorpo em relação ao placebo<sup>34</sup>.

Os receptores antagonistas à IL-1 tenderiam a atenuar as alterações hemodinâmicas, reduzir a gravidade da acidose láctica e melhorar as taxas de sobrevivida. O Grupo Investigador da Sepse para Antagonistas dos Receptores da Interleucina-1, através de estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado, com 696 pacientes de 91 hospitais dos EUA e Europa, não demonstrou redução de mortalidade com o uso de antagonista de receptor de IL-1 humano recombinante, comparado com o uso de placebo<sup>35</sup>.

O PAF, fator de ativação plaquetária, é um fosfolípido produzido pelos macrófagos, neutrófilos, plaquetas e células endoteliais, que pode mediar as ações de inúmeras citocinas. Assim, antagonistas de receptores de PAF poderiam ser úteis na terapia da sepse por gram-negativos. Estudo multicêntrico, randomizado, duplo-cego e controlado com 600 pacientes com sepse grave, que testaram

antagonistas de receptores PAF por quatro dias, não demonstrou qualquer redução na taxa de mortalidade dos mesmos<sup>36</sup>.

Sabe-se hoje que a produção de NO, óxido nítrico (vasodilatador endógeno), é responsável por alguns dos efeitos nocivos da resposta inflamatória sobre os órgãos-alvo (vasodilatação e hipotensão, e depressão miocárdica no choque séptico). Ele é produzido a partir da L-arginina, com o auxílio da sintetase NO (NOs), sendo que a sua inibição ou bloqueio é uma das estratégias terapêuticas para minimizar esses efeitos. Embora a sua inibição em animais com sepse possa levar à normalização da pressão arterial, pode determinar também outros efeitos indesejáveis (p. ex., redução do índice cardíaco e aumento de pressão pulmonar). Imagina-se que o inibidor da NOs - L-NAME (N-nitro-L-arginina metil-ester) deva também inibir os efeitos benéficos do NO, e que apenas em situações de superprodução de NO poderia haver um real benefício desse agente. A estratégia terapêutica de utilização de inibidores da NOs não está suficientemente testada em humanos.

O processo de ativação e degranulação de PMN causado pelos mediadores inflamatórios determina uma grande produção de radicais livres. Acredita-se que os antioxidantes endógenos (vitaminas C e E,  $\beta$ -caroteno, catalase e superóxido-dismutase) seriam insuficientes para neutralizar essa explosão de radicais livres e evitar o dano celular na SRIS. Estudos de sepse em modelos animais já mostraram efeitos benéficos de tratamento com varredores de radicais livres de oxigênio (superóxido-dismutase e catalase)<sup>2,24</sup>. Outras terapias com agentes antioxidantes ( $\alpha$ -tocoferol, dimetil-sulfoxide, coenzima Q10, N-acetilcisteína, glutation, alopurinol, entre outras) estão em avaliação através de estudos em animais, com resultados ainda inconclusivos.

Considera-se que os produtos resultantes do metabolismo do ácido araquidônico, pelas duas vias (ciclooxigenase e lipoxigenase), tais como prostaglandinas e tromboxanes, parecem desempenhar papel considerável nos órgãos-alvo quando da evolução da resposta inflamatória e da disfunção de órgãos. Vários inibidores da ciclooxigenase (indometacina, ibuprofeno) parecem ter efeito benéfico em pontos específicos da cascata inflamatória e na sobrevivida de animais. Estudo multicêntrico randomizado, duplo-cego e controlado com ibuprofeno em 455 pacientes com sepse mostrou redução nos níveis de prostaciclina e tromboxane, redução na febre, taquicardia, acidose láctica e consumo de oxigênio, e, no entanto, não preveniu o desenvolvimento de choque ou de síndrome da angústia respiratória, nem melhorou a sobrevivida dos pacientes<sup>37</sup>. Estudo de Arons e cols. em pacientes com sepse hipotérmica, comparativamente aos pacientes febris, demonstrou uma redução de mortalidade em pacientes tratados com ibuprofeno<sup>38</sup>. A maioria das estratégias terapêuticas com antiinflamatórios não esteróides, até agora tentadas, e que continuam em investigação, tem falhado em demonstrar resultados definitivamente positivos para o tratamento da sepse grave e do choque

séptico. Estudo de meta-análise de 18 ensaios clínicos em fases II e III, sobre o uso de agentes não-esteróides com propósito antiinflamatório para tratamento da sepse, baseado em 6.429 pacientes, demonstrou haver apenas tendências de benefício para esses pacientes, sem contudo alterar significativamente a sua mortalidade<sup>3</sup>.

A heparina também tem sido estudada no tratamento da sepse, pelas suas propriedades imunomoduladoras e por inibir, *in vitro*, a ligação da L- e da P-selectina, a partir da observação de que ratos deficientes em L-selectina são imunes à endotoxemia letal. Em um estudo randomizado, duplo-cego e controlado com placebo, Derhaschnig e cols. testaram heparina não fracionada e heparina de baixo peso molecular, após infusão de lipopolissacarídeo em voluntários saudáveis. No grupo que recebeu heparina não fracionada, houve significativa redução na linfocitopenia e na *down-regulation* da L-selectina, induzidas pela toxina, evidenciando um provável mecanismo de ação da heparina no tratamento da sepse<sup>39</sup>.

Outro anticoagulante que tem sido pesquisado no tratamento da sepse é a antitrombina, que combina dois efeitos: além de anticoagulante, também tem ação antiinflamatória, inibindo as proteases que interagem com as células que liberam mediadores pró-inflamatórios. A ligação com o receptor celular *syndecan-4* interfere com a sinalização intracelular induzida por mediadores como o lipopolissacarídeo. Tem sido apontada como benéfica em pequenas coortes de pacientes sépticos com distúrbios de coagulação<sup>40</sup>. No entanto, em um grande estudo de fase III, multicêntrico, duplo-cego e controlado por placebo (*KyberSept Trial*), envolvendo 2.314 adultos com sepse grave, o uso de antitrombina III iniciada nas primeiras 6 horas não diminuiu a mortalidade em 28 dias (objetivo principal) ou em 56 e 90 dias (objetivo secundário). Quando a amostra foi estratificada quanto ao uso concomitante de heparina com antitrombina, não houve diferença na mortalidade em 28 dias, mas foi significativamente menor aos 90 dias no grupo que não usou heparina<sup>41</sup>. O uso concomitante de heparina, além de produzir mais hemorragias, pode ter diminuído o efeito antiinflamatório da antitrombina. Posteriormente, Hoffmann e cols. demonstraram, em laboratório, que o uso de antitrombina preveniu, de forma significativa, a interação leucócitos-endotélio e lesão capilar, em modelo animal de sepse por injeção de lipopolissacarídeo; no entanto, nos animais que receberam antitrombina associada à heparina, as lesões foram semelhantes às aquelas ocorridas nos controles (que receberam apenas a toxina), assim elucidando o efeito adverso da associação das drogas<sup>42</sup>. Um estudo multicêntrico, observacional, realizado na Itália com 216 pacientes que usaram antitrombina por sepse, CIVD e outras condições clínicas, também concluiu que essa terapia não beneficiou os pacientes com sepse, com relação à mortalidade. Nessa amostragem, não houve diferença com relação ao uso concomitante de heparina<sup>43</sup>.

Uma das terapias que tem se mostrado promissora no tratamento da sepse parece ser a proteína C ativada humana recombinante, ou drotrecogina- $\alpha$ . A proteína C ativada é uma proteína endógena, que promove fibrinólise e inibe a trombose e a inflamação. Na sepse, pela ação das citocinas inflamatórias, existe uma diminuição da conversão de proteína C inativa em proteína C ativada. O efeito antiinflamatório da drotrecogina pode se dar de forma direta, pela inibição da ativação dos neutrófilos, da produção de citocinas induzida pelo lipopolissacarídeo, e da adesão das células ativadas ao endotélio. O efeito também pode ser indireto, através da inibição da geração de trombina, o que leva à diminuição da ativação das plaquetas, recrutamento de neutrófilos e degranulação dos mastócitos. Em um estudo randomizado, multicêntrico, duplo-cego, controlado com placebo, com o uso contínuo de drotrecogina- $\alpha$  (Xigris<sup>®</sup>; Eli Lilly Co.) por 96 horas ou placebo, em 1.690 pacientes em sepse grave, a mortalidade geral foi menor aos 28 dias no grupo tratado, representando redução no risco absoluto de morte de 6,1%<sup>44</sup>. A droga foi liberada para uso com base neste único estudo. Devido ao seu potencial em provocar hemorragias graves e seu alto custo, tem sido recomendada seleção criteriosa dos pacientes a serem submetidos a esse tratamento<sup>45,46</sup>.

Foi observado que muitos pacientes graves, mesmo não diabéticos, fazem hiperglicemia e têm diminuição de resposta à insulina endógena, possivelmente pelo aumento da proteína de ligação do fator de crescimento insulina-like. O uso de insulina exógena para manter glicemia dentro de parâmetros normais mostrou-se benéfico, com relação ao desfecho, em pacientes com enfarto do miocárdio. Na sepse, existe a hipótese de que a normoglicemia restaure a capacidade fagocítica dos neutrófilos, prejudicada pela hiperglicemia. Outro mecanismo potencial é o efeito antiapoptótico da insulina via ativação da via fosfatidilinositol-3-kinase-Akt<sup>1,22</sup>. Baseado nesses princípios, foi realizado um estudo prospectivo, randomizado, controlado, em 1.548 pacientes adultos pós-cirurgia cardíaca, em ventilação mecânica. O grupo controle recebeu infusão de insulina, quando necessário, para manter glicemias entre 180 e 220 mg/dl, enquanto o grupo de tratamento recebeu insulina de forma sistemática para manter normoglicemia (glicose entre 80 e 110 mg/dl). O grupo tratado teve redução na mortalidade em 5 dias em 32% (objetivo principal), assim como menor mortalidade durante a hospitalização, menor mortalidade por disfunção múltipla de órgãos e menos episódios de sepse (objetivos secundários)<sup>47</sup>.

Outra estratégia já sugerida no passado e que ganha espaço entre as estratégias de tratamento da sepse inclui os métodos de substituição extracorpórea, como a hemofiltração arteriovenosa contínua e a plasmaferese, especialmente em situações de sepse grave e de SDMO. Poderiam ser utilizadas em qualquer uma das fases do processo inflamatório, tendo como objetivo reduzir a concentração dos mediadores inflamatórios da cascata inflamatória (exógenos e endógenos), e, conseqüentemente, o seu potencial de



determinar lesões em órgãos-alvo. Estudo clínico multicêntrico, randomizado e controlado, em sete UTIs terciárias e com 30 pacientes com sepse submetidos à plasmaferese contínua por 34 horas, mostrou apenas atenuação da resposta de fase aguda da sepse e tendência à menor falência de órgãos, mas sem qualquer efeito na resposta das citoquinas e na mortalidade final<sup>48</sup>. Estudo clínico randomizado e controlado, envolvendo 106 pacientes adultos com sepse grave ou choque séptico, mostrou que o grupo tratado com plasmaferese teve taxa de mortalidade de 28 dias após alta 20% menor do que o grupo controle, que recebeu apenas o tratamento padrão para o choque<sup>49</sup>.

Apesar de alguns resultados encorajadores iniciais, a maioria das pesquisas com substâncias moduladoras da reação inflamatória falhou em reduzir efetivamente a mortalidade. As razões postuladas para essa falha incluem as disparidades entre o modelo animal e a realidade clínica, a heterogeneidade dos pacientes e das manifestações de sepse, e a complexidade da cascata inflamatória<sup>50</sup>.

### **Outras terapias potenciais**

Inúmeros novos agentes parecem ser eficazes em modelos animais, proporcionando novas esperanças no tratamento da sepse. O interferon- $\gamma$  foi considerado capaz de restaurar a expressão do HLA-DR do macrófago e a produção do TNF- $\alpha$  em pacientes com sepse. Administração de anticorpos contra produtos da ativação do complemento C5a reduziu a frequência de bacteremia, prevenindo a apoptose e melhorando a sobrevida. Administração de anticorpos contra o fator inibitório da migração de macrófagos protegeu ratos de peritonites. Estratégias que bloqueiam a apoptose de linfócitos ou de células epiteliais gastrintestinais têm melhorado a sobrevida em modelos experimentais de sepse<sup>1</sup>.

Concluindo, podemos afirmar que, apesar dos avanços tecnológicos diagnósticos e terapêuticos dos últimos anos, pouco progresso foi conseguido em relação à mudança de mortalidade na sepse. Isso se deve à complexidade das relações agressor-hospedeiro, que não podem ser reguladas, e cuja modulação depende muito mais da resposta do hospedeiro do que da intervenção terapêutica. Algumas estratégias certamente são benéficas, como o reconhecimento precoce da sepse, uma intervenção inicial agressiva contra os distúrbios hemodinâmicos e o manejo racional dos antimicrobianos. Qualquer avanço no entendimento dessas três estratégias certamente aumentará as chances prognósticas, porém não se espera que sejam de grande magnitude. A combinação de terapias imunomoduladoras parece ser o futuro da pesquisa nessa área. O uso de corticóide, em pacientes com insuficiência adrenal ou não, está ressurgindo como uma estratégia promissora. Da mesma forma, a drotrecogina- $\alpha$  parece ter sido a única substância que demonstrou impacto na mortalidade, ainda que de forma não excepcional. No entanto, recomendamos cautela com o entusiasmo inicial com relação à drotrecogina, considerando que desde a publicação do ensaio original, não

houve reprodução da pesquisa em outro cenário. Em função das particularidades da criança, da escassez de estudos e da complexidade da sepse nesse grupo etário, os pediatras devem estar atentos às novas descobertas nessa área.

### **Referências bibliográficas**

- Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Eng J Med* 2003;348:138-50.
- Sáez-Llorens X, McCracken GH. Sepsis syndrome and septic shock in pediatrics: current concepts of terminology, pathophysiology, and management. *J Pediatr* 1993;123:497-508.
- Zeni F, Freeman B, Natanson C. Anti-inflammatory therapies to treat sepsis and septic shock: a reassessment. *Crit Care Med* 1997;25:1095-1100.
- 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;20:864-74.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 2003;31:1250-6.
- 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;20:864-74.
- Despond O, Proulx F, Carcillo JA, Lacroix J. Pediatric sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Curr Opin Pediatr* 2001;13:247-53.
- Bone RC. Sir Isaac Newton, sepsis, SIRS, and CARS. *Crit Care Med* 1996;24:1125-8.
- Proulx F, Fayon M, Farrell CA, Lacroix J, Gauthier M. Epidemiology of sepsis and multiple organ dysfunction syndrome in children. *Chest* 1996;109:1033-7.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Eng J Med* 2003;348:1546-54.
- Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:695-701.
- 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;29:1303-10.
- 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;274:968-74.
- Leclerc F, Martinot A, Fourier C. Definitions, risk factors, and outcome of sepsis in children. In: Tibboel D, van der Voort E, editores. *Update in Intensive Care and Emergency Medicine* 25. *Intensive care in Childhood. A Challenge to the Future*. Berlin: Springer-Verlag; 1996. p. 227-38.
- Bochud PY, Calandra T. Pathogenesis of sepsis: new concepts and implications for future treatment. *BMJ* 2003;326:262-6.
- Jacobs RF, Sowell MK, Moss M, Fiser DH. Septic shock in children: bacterial etiologies and temporal relationships. *Pediatr Infect Dis J* 1990;9:196-200.
- Moscovitz H, Shofer F, Mignott H, Behrman A, Kilpatrick L. Plasma cytokine determination in emergency department patients as a predictor of bacteremia and infectious disease severity. *Crit Care Med* 1994;22:1102-7.

18. Bochud PY, Glauser MP, Calandra T. Antibiotics in sepsis. *Intens Care Med* 2001;27 Suppl :33-48.
19. Guven H, Altintop L, Baydin A, Esen S, Aygun D, Hokelec M, Doganay Z, Bek Y. Diagnostic value of procalcitonin levels as an early indicator of sepsis. *Am J Emerg Med* 2002;20:202-6.
20. Pettila V, Hynninen M, Takkinen O, Kuusela P, Valtonen M. Predictive value of procalcitonin and interleukin 6 in critically ill patients with suspected sepsis. *Intensive Care Med* 2002;28:1220-5.
21. Gattas DJ, Cook DG. Procalcitonin as a diagnostic test for sepsis: health technology assessment in the ICU. *J Crit Care* 2003;18:52-8.
22. Vincent JL, Abraham E, Annance D, Bernard G, Rivers E, Van den Berghe G. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care* 2002;6 Suppl 3:1-18.
23. Carcillo JA, Fields AI, Task Force Members. Clinical practice parameters for hemodynamic support of pediatric and neonatal patients in septic shock. *Crit Care Med* 2002;30:1-13.
24. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 2001;345:1368-77.
25. Rott RK, Lodato RF, Patrick W, Cade JF, Fotheringham N, Milwee S, et al. Pneumonia Sepsis Study Group Multicenter, double-blind, placebo-controlled study of the use of filgrastim in patients hospitalized with pneumonia and severe sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:367-73.
26. Glauser MP. Pathophysiology basis of sepsis: considerations for future strategies of intervention. *Crit Care Med* 2000;28 Suppl:4-8.
27. Bone RC, Balk RA, Fein AM, Perl TM, Wenzel RP, Reines HD, et al. A second large controlled clinical study of E5, a monoclonal antibody to endotoxin: results of a prospective, multicenter, randomized, controlled trial. *Crit Care Med* 1995;23:994-1006.
28. Albertson TE, Panacek EA, MacArthur RD, Johnson SB, Benjamin E, Matuschak GM, et al. Multicenter evaluation of a human monoclonal antibody to Enterobacteriaceae common antigen in patients with Gram-negative sepsis. *Crit Care Med* 2003;31:419-27.
29. Lauterbach R, Pawlik D, Kowalczyk D, Ksycinski W, Helwich E, Zembala M, et al. Effect of the immunomodulating agent, pentoxifylline, in the treatment of sepsis in prematurely delivered infants: a placebo controlled, double-blind trial. *Crit Care Med* 1999;27:807-14.
30. Cronin L, Cook DJ, Carlet J. Corticosteroid treatment for sepsis: a critical appraisal and meta-analysis of the literature. *Crit Care Med* 1995;23:1430-9.
31. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 2002;288:862-71.
32. Keh D, Boehnke T, Weber-Cartens S, Schulz C, Ahlers O, Bercker S, et al. Immunologic and hemodynamic effects of "low dose" hydrocortisone in septic shock. *Am J Respir Crit Care Med* 2003;167:512-20.
33. Abraham E, Anzueto A, Gutierrez G, Tessler S, San Pedro G, Wunderink R, et al. Double-blind randomized controlled trial of monoclonal antibody human tumor necrosis factor in treatment of septic shock. *Lancet* 1998;351:929-33.
34. Abraham E, Glauser MP, Butler T, Garbino J, Gelmont D, Laterre PF, et al. p55 Tumor necrosis factor receptor fusion protein in the treatment of patients with severe sepsis and septic shock. A randomized controlled multicenter trial. *JAMA* 1997;277:1531-8.
35. Opal SM, Fisher CJ Jr, Dhainaut JFA, Vincent JL, Brase R, Lowry SF, et al. Confirmatory interleukin-1 receptor antagonist trial in severe sepsis: a phase III, randomized, double blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* 1997;25:1115-24.
36. Dhainaut JF, Tenaillon A, Hemmer M, Damas P, Le Tulzo Y, Radermacher P, et al. Confirmatory platelet-activating factor receptor antagonist trial in patients with severe gram-negative bacterial sepsis: a phase III, randomized, double-blind, placebo-controlled, multicenter trial. *Crit Care Med* 1998;26:1963-71.
37. Bernard GR, Wheeler AP, Russell JA, Schein R, Sumner WR, Steinberg KP, et al. The effects of ibuprofen on the physiology and survival of patients with sepsis. *N Eng J Med* 1997;336:912-8.
38. Arons MM, Wheeler AP, Bernard GR, Christman BW, Russell JA, Schein R, et al. Effects of ibuprofen on the physiology and survival of hypothermic sepsis. *Crit Care Med* 1999;27:699-707.
39. Derhaschnig U, Pernerstorfer T, Knechtelsdorfer M, Hollenstein U, Panzer S, Jilma B. Evaluation of antiinflammatory and antiadhesive effects of heparins in human endotoxemia. *Crit Care Med* 2003;31:1108-12.
40. Roemisch J, Gray E, Hoffmann JN, Wiedermann CJ. Antithrombin: a new look at the actions of a serine protease inhibitor. *Blood Coagul Fibrinolysis* 2002;13:657-70.
41. Warren BL, Eid A, Singer P, Pillay SS, Carl P, Novak I, et al. Caring for the critically ill patient. High-dose antithrombin III in severe sepsis: a randomized controlled trial. *JAMA* 2001;286:1869-78.
42. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Kaneider NC, Duzendorfer S, et al. Adverse effect of heparin on antithrombin action during endotoxemia: microhemodynamic and cellular mechanisms. *Thromb Haemost* 2002;88:242-52.
43. Messori A, Vacca F, Vaiani M, Tripolli S, and the Gruppo di Studio sull'antitrombina III. Antithrombin III in patients admitted to intensive care units: a multicenter observational study. *Critical Care Med* 2002;6:447-51.
44. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, et al. Recombinant Human Activated Protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) Study Group. Efficacy and safety of recombinant human activated Protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 2001;344:699-709.
45. Sollet JP, Garber GE. Selecting patients with severe sepsis for drotrecogin alfa (activated) therapy. *Am J Surg* 2002;184(6A Suppl):11-18.
46. Cohen H, Welage LS. Strategies to optimize drotrecogin alfa (activated) use: guidelines and therapeutic controversies. *Pharmacotherapy* 2002;22(12 Pt 2):223-35.
47. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 2001;345:1359-67.
48. Reeves JH, Butt WW, Shann F, Layton JE, Stewart A, Waring PM, et al. Continuous plasmafiltration in sepsis syndrome. *Crit Care Med* 1999;27:2096-104.
49. Busund R, Koukline V, Utrobin U, Nedashkovsky E. Plasmapheresis in severe sepsis and septic shock: a prospective, randomised, controlled trial. *Intensive Care Med* 2002;28:1434-9.
50. Krishnagopalan S, Dellinger RP. Innovative therapies for sepsis. *BioDrugs* 2001;15:645-54.

Endereço correspondência:

Dr. Paulo R.A. Carvalho

Av. Encantado, 249 – Petrópolis

CEP 904770-420 – Porto Alegre – RS

E-mail: carvalho.conex@uol.com.br