

Denison de Oliveira Couto¹,
 Arnaldo Aires Peixoto Júnior^{1,2}, João
 Luis Melo de Farias³, Diogo de Brito
 Sales⁴, João Paulo Aquino Lima⁴,
 Raphael Silva Rodrigues⁴, Francisco
 Albano de Meneses^{1,2}

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará - UFC - Fortaleza (CE), Brasil.
2. Curso de Medicina, Faculdade Christus – Fortaleza (CE), Brasil.
3. Programa de Residência Médica em Medicina Intensiva, Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará - UFC - Fortaleza (CE), Brasil.
4. Faculdade de Medicina, Universidade Federal do Ceará – UFC - Fortaleza (CE), Brasil.

Estudo realizado na Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Universitário Walter Cantídio, Universidade Federal do Ceará - UFC - Fortaleza (CE), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 2 de Maio de 2011
 Aceito em 4 de Agosto de 2011

Autor correspondente:

Francisco Albano de Meneses
 Unidade de Terapia Intensiva
 Rua Capitão Francisco Pedro, 1290
 CEP: 60430-270 – Fortaleza (CE),
 Brasil.
 Fone/Fax: (85) 3366-8162
 E-mail: falbano@uol.com.br

Associação entre sexo e mortalidade em pacientes com sepse: os hormônios sexuais influenciam o desfecho?

Gender and mortality in sepsis: do sex hormones impact the outcome?

RESUMO

Objetivo: Análise comparativa da mortalidade em dois subgrupos de pacientes com sepse, diferenciados pela idade e sexo, admitidos na unidade de cuidados intensivos de um hospital de ensino.

Métodos: De dezembro de 2005 a abril de 2008, de um total de 628 pacientes admitidos na unidade de cuidados intensivos, 133 tinham o diagnóstico de sepse e foram separados em dois subgrupos com base na idade: subgrupo G1, com idades entre 14 – 40 anos e subgrupo G2, com idade acima de 50 anos. Os pacientes com idades entre 41 e 50 anos (n = 8) foram excluídos. Os subgrupos foram caracterizados quanto aos dados demográficos, indicadores prognósticos (escore APACHE II, disfunção orgânica e choque circulatório) e desfecho (mortalidade).

Resultados: O subgrupo G1 (n = 44)

tinha 27 (61,4%) pacientes do sexo feminino e o subgrupo G2 (n = 81) tinha 40 (49,4%) pacientes do sexo feminino. A média do escore APACHE II, incidência de disfunção de múltiplos órgãos e progressão para choque circulatório não foram estatisticamente diferente entre pacientes femininos e masculinos em ambos os subgrupos. A taxa de mortalidade geral foi menor em mulheres do que em homens do subgrupo G1 (P = 0,04); no subgrupo G2 foi observada uma tendência inversa.

Conclusões: Em pacientes com sepse, mulheres abaixo dos quarenta anos de idade, portanto em período fértil, tiveram menor mortalidade do que homens; houve uma tendência para menor mortalidade entre homens com mais de 50 anos.

Descritores: Hormônios gonadais; Sepse/mortalidade; Prognóstico; Fatores sexuais; Feminino

INTRODUÇÃO

A sepse é uma resposta sistêmica complexa à infecção que se caracteriza por defeitos multifatoriais e inter-relacionados na função cardiopulmonar e metabolismo tissular.⁽¹⁾ Os distúrbios hemodinâmicos, do fornecimento de oxigênio e das trocas gasosas pulmonares têm sido intensamente investigados, porém os mecanismos que dão base às diferenças entre os gêneros com relação às respostas imunes e hormonais induzidas pela sepse, ainda são insuficientemente compreendidos.⁽²⁻⁵⁾

Há muito tempo tem sido reconhecido que o gênero contribui para a incidência e evolução de distúrbios do sistema imune. Mais recentemente, diversos estudos clínicos e experimentais demonstraram um dimorfismo entre os gêneros em relação à resposta imune e susceptibilidade no choque, sepse e trauma.⁽⁶⁻¹¹⁾

Os dados até aqui obtidos fornecem uma provável explicação para os mecanismos dos efeitos de estímulo imunológico dos estrógenos. Foi demonstrado

que os efeitos favoráveis provêm de efeitos em receptores extranucleares e nucleares. O estrógeno rapidamente ativa diversas proteino-quinases e fosfatases, assim como a liberação de cálcio em diferentes tipos celulares. Este é um exemplo dos promissores efeitos adjuvantes dos estrógenos para tratar condições fisiopatológicas adversas após lesões agudas.⁽³⁻⁵⁾

Este estudo teve como objetivo esclarecer o impacto dos hormônios sexuais no prognóstico da sepse.

MÉTODOS

Este estudo retrospectivo incluiu todos os pacientes consecutivamente admitidos a uma unidade de terapia intensiva (UTI) clínica com 6 leitos, de um hospital universitário de referência entre dezembro de 2005 e abril de 2008. O protocolo cumpriu os padrões éticos do nosso Comitê para Proteção de Indivíduos Humanos e foi aprovado por esse comitê sob o número 054.08.08; a necessidade de obtenção do termo de consentimento livre e esclarecido foi dispensada em função da natureza observacional do estudo. Os pacientes com sepse foram divididos em dois subgrupos, conforme a idade: (G1) 14 a 40 anos de idade e (G2), pacientes com mais de 50 anos de idade. Os pacientes com idades entre 41 e 50 anos foram excluídos, para evitar a fase de modificação dos níveis hormonais (climatério) e informações imprecisas sobre terapia de reposição hormonal. Segundo as informações colhidas por ocasião da admissão à UTI, as mulheres pertencentes ao subgrupo G1 estavam em pré-menopausa, enquanto as pertencentes ao subgrupo G2 estavam em pós-menopausa e não faziam uso de terapia de reposição hormonal.

Os critérios utilizados para definição de sepse foram de uma resposta sistêmica a infecção apresentando duas ou mais das condições a seguir: temperatura corpórea superior a 38°C ou inferior a 36°C, frequência cardíaca superior 90 batimentos por minutos, frequência respiratória superior a 20 respirações por minuto ou PaCO₂ inferior a 32 mmHg; contagem de leucócitos superior a 12.000/mm³, inferior a 4.000/mm³ ou com mais do que 10% de bastonetes (formas imaturas).⁽¹⁾ Foram também incluídos no estudo pacientes com sepse grave (sepse associada com disfunção orgânica) ou choque séptico (hipotensão induzida por sepse apesar de ressuscitação volêmica apropriada).⁽¹⁾ Quando da admissão à UTI, foram registrados os seguintes dados: idade, gênero, disfunção orgânica (respiratória, neurológica, hematológica, cardiovascular, hepática e renal) segundo as pontuações SOFA (*Sepsis-related Organ Failure Assess-*

ment),⁽¹²⁾ APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*)⁽¹³⁾ e os desfechos na UTI (mortalidade e duração da permanência na UTI).

Os dados das variáveis contínuas são expressos como média ± desvio padrão (DP) ou mediana com variação interquartil (IQR), segundo seu padrão de distribuição. As variáveis categóricas são expressas como n(%). As variáveis contínuas foram comparadas usando o teste t de Student e o teste U de Mann-Whitney, conforme adequado; as variáveis categóricas foram comparadas utilizando o teste do Qui-quadrado. Foram realizadas análises uni e multivariadas para avaliar os fatores independentes de risco associados com mortalidade em cada um dos subgrupos. O valor de $p < 0,05$ foi considerado para significância estatística.

RESULTADOS

Um total de 628 pacientes foi admitido à UTI durante o período do estudo, sendo que 133 deles atendiam os critérios de sepse. Oito pacientes foram excluídos por terem idades entre 41 e 50 anos. O subgrupo G1 (n=44) tinha 27 pacientes do sexo feminino (61,4%) enquanto no subgrupo G2 (n=81) 40 pacientes (49,4%) eram do sexo feminino. Dentre os 125 pacientes incluídos, 12 tinham sepse não complicada e os demais tinham sepse grave. A incidência de choque séptico foi de 32%. As características dos pacientes quando da admissão à UTI (idade, APACHE II) e suas disfunções foram similares para pacientes dos sexos feminino e masculino, em ambos os subgrupos. A duração da permanência na UTI foi maior para as mulheres do subgrupo G2, quando comparado aos pacientes do sexo masculino do mesmo subgrupo. Não foi identificada qualquer diferença estatisticamente significativa para o tratamento de suporte (respiratório, uso de drogas vasoativas, diálise e hemoterapia) entre os pacientes masculinos e femininos de ambos os subgrupos (Tabela 1).

Não houve diferenças estatisticamente significantes entre homens e mulheres de ambos os subgrupos com relação à incidência de disfunções de múltiplos órgãos ($p = 0,89$) ou progressão para choque circulatório ($p = 0,46$). Entretanto, no subgrupo G1 a taxa geral de mortalidade foi mais baixa nas pacientes do sexo feminino do que nos pacientes do sexo masculino. Para o subgrupo G2, observou-se uma tendência inversa. (Figura 1).

A análise univariada demonstrou que a pontuação APACHE II se associou com taxas mais elevadas de mortalidade nos subgrupos G1 e G2 (Tabela 2). Entretanto, a análise de regressão linear multivariada das variáveis

Tabela 1 – Dados demográficos e sobre os suportes terapêuticos utilizados em pacientes com sepse admitidos à unidade de terapia intensiva

Subgrupos	G1 (14 – 40 anos)		G2 (> 50 anos)	
		Valor de p		Valor de p
Dados demográficos				
Idade [¥]				
Feminino	25,5 ± 5,8	0,158	68,1 ± 10,9	0,757
Masculino	29,0 ± 7,2		68,9 ± 12,3	
APACHE II [¥]				
Feminino	20,4 ± 9,0	0,401	22,8 ± 7,5	0,312
Masculino	22,6 ± 6,9		24,5 ± 9,4	
Permanência na UTI (dias) [§]				
Feminino	4,0 (1,0-12,0)	0,591	10,0(5,0-25,7)	0,010
Masculino	1,0 (1,0-12,7)		6,0 (1,0-15,0)	
Disfunções na admissão (n) [§]				
Feminino	2,5 (1,0-3,0)	0,512	3,0 (2,0-4,0)	0,934
Masculino	3,0 (2,0-3,0)		3,0 (2,0-4,0)	
Suportes[£]				
Respiratório				
Feminino	15 (55,6)	0,101	29 (67,4)	0,492
Masculino	13 (76,5)		24 (58,5)	
Hemoderivados [£]				
Feminino	6 (22,2)	0,083	15 (34,9)	0,553
Masculino	8 (47,1)		17 (41,5)	
Diálise [£]				
Feminino	4 (14,8)	0,278	16 (37,2)	0,449
Masculino	5 (29,4)		12 (29,3)	
Drogas vasoativas [£]				
Feminino	19 (70,4)	0,943	28 (65,1)	0,990
Masculino	12 (70,6)		27 (65,9)	

Valores expressos como média ± DP, mediana (IQ) e n (%). APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; UTI - unidade de terapia intensiva. ¥ teste t de Student; § teste U de Mann-Whitney; £ Qui-quadrado; p < 0,05. Foram excluídos pacientes na faixa etária de 41 a 50 anos.

contínuas (idade, pontuação APACHE II, duração da permanência na UTI e número de disfunções orgânicas) mostrou que a pontuação APACHE II é um fator de risco independente associado com aumento da mortalidade para o subgrupo G1 (Rsqr ajustada = 0,35; p = 0,005), mas não para o subgrupo G2 (Rsqr ajustada = 0,05; p = 0,55).

A análise univariada e multivariada das variáveis categóricas mostrou que gênero masculino e uso de suporte ventilatório foram fatores de risco para maior mortalidade durante a permanência na UTI para os pacientes do subgrupo G1. Entretanto, para o subgrupo G2 apenas o suporte ventilatório persistiu com fator de risco para aumento da mortalidade (Tabelas 2 e 3).

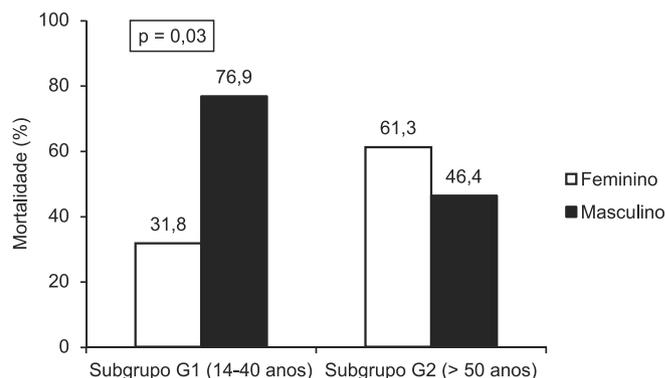


Figura 1 – Taxas de mortalidade nos subgrupos G1 (14-40 anos) e G2 (> 50 anos) de pacientes com sepse admitidos à unidade de terapia intensiva

Tabela 2 – Análise multivariada dos fatores de risco associados a mortalidade nos subgrupos G1 (14-40 anos) e G2 (> 50 anos) de pacientes com sepse admitidos à unidade de terapia intensiva

	Sobreviventes	Não sobreviventes	Valor de p
Subgrupo G1			
Idade [¥]	27,1 ± 6,5	26,7 ± 6,7	0,858
APACHE II [¥]	16,7 ± 6,4	28,0 ± 6,5	< 0,001
Permanência na UTI (dias) [§]	2,0 (1,0-12,2)	10,0 (5,0-17,0)	0,076
Disfunções na admissão (n) [§]	1,0 (1,0-2,0)	1,0 (1,0-2,0)	0,350
Suporte respiratório [£]	36,8	94,1	< 0,0001
Hemoderivados [£]	26,3	52,9	0,171
Diálise [£]	10,5	35,3	0,113
Drogas vasoativas [£]	57,9	88,2	0,065
Sexo masculino [£]	10,5	64,7	0,001
Subgrupo G2			
Idade [¥]	68,2 ± 11,2	68,8 ± 12,1	0,828
APACHE II [§]	20,0 (17,0-25,5)	24,0 (21,0-27,5)	0,028
Permanência na UTI (dias) [§]	4,5 (2,0-9,5)	5,0 (2,7-10,2)	0,705
Disfunções na admissão (n) [§]	3,0 (2,0-4,0)	3,0 (2,0-4,0)	0,902
Suporte respiratório [£]	37,5	82,9	< 0,0001
Hemoderivados [£]	30,0	40,4	0,372
Diálise [£]	28,2	34,0	0,643
Drogas vasoativas [£]	62,5	65,9	0,823
Sexo masculino [£]	52,5	48,9	0,830

Valores expressos como média ± DP e n (%). APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation*; UTI - unidade de terapia intensiva. ¥ teste t de Student; § teste U de Mann-Whitney; £ Qui-quadrado; p < 0,05.

Tabela 3 – Análise multivariada dos fatores de risco associados com a mortalidade nos subgrupos G1 (14-40 anos) e G2 (> 50 anos) de pacientes com sepse admitidos à unidade de terapia intensiva

	OR	IC95%	Valor de p
Subgrupo G1			
Suporte respiratório	0,04	0,002 - 0,068	0,026
Hemoderivados	1,09	0,126 - 9,459	0,937
Diálise	0,20	0,001 - 2,722	0,228
Drogas vasoativas	5,01	0,215 - 116,9	0,316
Sexo masculino	0,06	0,005 - 0,084	0,003
Subgrupo G2			
Suporte respiratório	0,08	0,08 - 0,02	< 0,001
Hemoderivados	0,54	0,18 - 1,64	0,283
Diálise	0,61	0,19 - 1,87	0,388
Drogas vasoativas	2,79	0,81 - 9,60	0,102
Sexo masculino	0,99	0,37 - 2,67	0,997

OR - odds ratio; IC95% – intervalo de confiança de 95%; p < 0,05.

DISCUSSÃO

Um crescente interesse tem se manifestado nos últimos anos em relação à influência do gênero no tratamento e desfechos de doenças agudas. Foi identificado que resposta à sepse

em pacientes criticamente enfermos é diferente em pacientes femininos e masculinos, porém as diferenças com base no sexo em termos de desfechos clínicos nesta condição específica são menos bem estabelecidas.⁽²⁾

Nosso estudo demonstrou que no subgrupo G1, com pacientes na faixa etária entre 14 e 40 anos, a taxa de mortalidade foi mais baixa em mulheres do que em homens. É provável que as mulheres neste subgrupo tivessem seus hormônios sexuais dentro dos limites da normalidade. Este fato concorda com dados clínicos e experimentais da literatura. Enquanto foram amplamente relatadas diferenças entre os gêneros no desenvolvimento de respostas protetoras e adaptativas do hospedeiro, vem se tornando claro que o gênero pode também influenciar o reconhecimento precoce de insultos microbianos e a produção de respostas imunes inflamatórias.⁽¹⁴⁾ Neste subgrupo de pacientes, o gênero masculino e o uso de suporte ventilatório foram considerados fatores de risco associados com taxas maiores de mortalidade na UTI. O tamanho limitado da amostra impede que se obtenha uma melhor análise da interação entre estes dois fatores na determinação de taxas mais elevadas de mortalidade.

Em modelos animais de trauma-hemorragia, os macrófagos esplênicos e peritoneais, assim como a função das células T, estão deprimidas em machos, mas não em fêmeas.⁽³⁾ Ou-

tros estudos demonstraram que a taxa de sobrevivência e a indução de sepse subsequente após trauma-hemorragia são significativamente mais elevadas em machos e em fêmeas ovariectomizadas, comparativamente a fêmeas no proestro.⁽⁴⁾ Estes dados fornecem uma base para esta dicotomia entre os sexos, e indica que a administração de estrógenos pode melhorar a depressão imune e aumentar a taxa de sobrevivência após trauma-hemorragia. Outros estudos também indicam que os androgênios causam imunodepressão após trauma-hemorragia em machos.⁽⁵⁾ Contrastantemente, esteroides sexuais femininos aparentemente possuem propriedades imunoprotetoras após trauma e perda sanguínea grave.⁽³⁻⁵⁾ Como alternativa, efeitos indiretos dos hormônios sexuais, isto é, modulação das respostas cardiovasculares ou enzimas da síntese de androgênios e estrógenos poderiam contribuir para as respostas imunes específicas dos gêneros.⁽²⁾ Estudos recentes indicam que hormônios sexuais, como a deidroepiandrosterona (DHEA) também modulam a função das células mononucleares do sangue periférico em pacientes cirúrgicos.⁽⁵⁾ A DHEA parece ter um efeito imunoprotetor na sepse, e a IL-6 pode estar envolvida na redução de complicações sépticas mediada por DHEA.⁽¹⁵⁾

Embora tenha sido demonstrado que a depleção de testosterona, uso de antagonistas do receptor de testosterona ou o tratamento com estrógenos previnem a depressão das funções imunológicas após trauma-hemorragia, ainda não foi estabelecido se as diferenças na proporção testosterona-estradiol são responsáveis pela disfunção imune. Além do mais, foram identificados receptores para hormônios sexuais em diversas células imunes, o que sugere um efeito direto.^(5,16)

Em relação aos efeitos do 17-estradiol na expressão do padrão de reconhecimento de células imunes sentinelas inatas, que reconhecem as endotoxinas, foi demonstrado que a retirada dos estrógenos endógenos diminui a produção tanto de citocinas tanto pró quanto anti-inflamatórias, com uma redução concomitante dos níveis circulantes de proteína de ligação a lipopolissacarídeos e da expressão na superfície celular de macrófagos murinos do receptor Toll-like 4.⁽⁶⁾

Nossos dados não mostraram qualquer diferença significativa nas taxas de mortalidade no subgrupo G2, porém a mortalidade tendeu a ser maior entre mulheres. Angstwurm et al. mostraram que a taxa de mortalidade não é dependente do sexo em pacientes idosos com infecções, mas se correlaciona com níveis maiores de 17-estradiol em ambos os gêneros, com aumento dos níveis de progesterona em homens e de testosterona em mulheres. Embora a progesterona e a testosterona possam ser provenientes das glândulas adrenais, os níveis de cortisol se encontram apenas moderadamente aumentados, e não se associam com a sobrevivência. Assim, devem estar envolvidas outras vias de produção de esteroides sexuais. As taxas mais altas de mortalidade observadas no

grupo de mulheres mais idosas pode indicar uma perda dos efeitos protetores do estradiol.⁽¹⁷⁾

Rettew et al. investigaram os efeitos do 17-estradiol na susceptibilidade a endotoxinas em camundongos. A reposição exógena de 17-estradiol, mas não de progesterona, aumentou de forma significativa os níveis de proteína ligante a lipopolissacarídeos, a expressão de receptor Toll-like 4 na superfície celular e de CD14 em macrófagos. Este efeito correspondeu a níveis significativamente mais altos de citocinas inflamatórias após teste in vivo com lipopolissacarídeos, com um aumento acentuado na morbidade associada a endotoxinas.⁽⁶⁾

Os dados que dão suporte às diferentes respostas fisiopatológicas dos gêneros à sepse são menos claros do que os oriundos de modelos em animais. Em um paralelo interessante com os modelos murinos previamente descritos, Schröder et al. demonstram que os pacientes do gênero masculino com sepse têm níveis mais altos do pró-inflamatório TNF- α , enquanto pacientes do gênero feminino com sepse tiveram níveis mais elevados do anti-inflamatório IL-10.⁽¹⁸⁾ A genética e o gênero dos pacientes interagem para influenciar a resposta fenotípica final à sepse, como foi previamente demonstrado em modelos em animais. Polimorfismos comuns nos genótipos de proteína ligante a lipopolissacarídeos podem estar associados com um maior risco de sepse e menor sobrevivência a esta condição clínica entre os homens, porém não nas mulheres.⁽¹⁹⁾

Nosso estudo tem algumas limitações importantes: trata-se de um estudo retrospectivo, consequentemente com um acesso limitado a outros fatores de risco para mortalidade na UTI; os níveis hormonais não foram avaliados, e apenas um centro tomou parte do estudo. Apesar disto, este estudo demonstrou evidências clínicas em seres humanos que podem ser exploradas em outros estudos prospectivos para esclarecer o papel desempenhado pela resposta hormonal na sepse. A análise de amostras com maior número de pacientes sépticos poderá ajudar na melhor caracterização dos efeitos protetores da pré-menopausa em mulheres.

CONCLUSÃO

No ambiente de cuidados intensivos, há diferenças entre os gêneros que são aparentes. Com base nos dados observacionais existentes, não se obteve até aqui uma resposta definitiva sobre os diferentes desfechos decorrentes de diferenças independentes entre os gêneros. Em nosso estudo, pacientes do sexo feminino com sepse com menos de 40 anos de idade, portanto durante sua fase fértil, tiveram um índice de mortalidade menor do que pacientes do sexo masculino na mesma faixa etária. Paralelamente ocorreu uma tendência a menor mortalidade entre homens na faixa etária acima de 50

anos, possivelmente em razão de respostas imunes e orgânicas dimórficas relacionadas ao gênero e à idade. São necessários outros estudos para esclarecer a fisiopatologia que forma a base das diferenças relacionadas ao gênero nos desfechos de sepse. Isto nos possibilitará o desenvolvimento de terapias e intervenções específicas para o gênero que viabilizem a melhora dos desfechos para todos os pacientes sépticos.

ABSTRACT

Objective: Comparative assessment of the mortality rates of two septic patients' ages and/or gender subgroups, admitted to the intensive care unit of a university hospital.

Methods: From December 2005 to April 2008, from a total of 628 patients, 133 were admitted to the intensive care unit with sepsis and included into two age subgroups: (G1) 14 - 40 years old

and (G2) more than 50 years old. Patients aged between 41 and 50 years old (n = 8) were excluded. Demographic data, prognostic indicators (APACHE II score, organ dysfunction and circulatory shock) and outcome (mortality) were analyzed.

Results: Of the G1 patients (n = 44), 27 were female (61.4%), and in G2 (n = 81), 40 were female (49.4%). For both groups, mean APACHE II scores, multi-organ dysfunction and progression to circulatory shock rates were not significantly different between female and male patients. For G1, overall mortality rate was lower in female than in male patients ($P = 0.04$), while for G2, the opposite trend was observed.

Conclusions: In this sample, reproductive age female patients younger than 40 years old showed lower mortality rates compared with age-matched male patients; for patients older than 50 years old, male patients had lower mortality rates than female patients.

Keywords: Gonadal hormones; Sepsis/mortality; Prognosis; Sex factors; Female

REFERÊNCIAS

- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55.
- Fowler RA, Filate W, Hartleib M, Frost DW, Lazongas C, Hladunewich M. Sex and critical illness. *Curr Opin Crit Care*. 2009;15(5):442-9. Review.
- Raju R, Bland KI, Chaudry IH. Estrogen: a novel therapeutic adjunct for the treatment of trauma-hemorrhage-induced immunological alterations. *Mol Med*. 2008;14(3-4):213-21. Erratum in *Mol Med*. 2008;14(11-12):752.
- Raju R, Chaudry IH. Sex steroids/receptor antagonist: their use as adjuncts after trauma-hemorrhage for improving immune/cardiovascular responses and for decreasing mortality from subsequent sepsis. *Anesth Analg*. 2008;107(1):159-66.
- Angele MK, Frantz MC, Chaudry IH. Gender and sex hormones influence the response to trauma and sepsis: potential therapeutic approaches. *Clinics (São Paulo)*. 2006;61(5):479-88.
- Rettew JA, Huet YM, Marriott I. Estrogens augment cell surface TLR4 expression on murine macrophages and regulate sepsis susceptibility in vivo. *Endocrinology*. 2009;150(8):3877-84.
- Rettew JA, Huet-Hudson YM, Marriott I. Testosterone reduces macrophage expression in the mouse of toll-like receptor 4, a trigger for inflammation and innate immunity. *Biol Reprod*. 2008;78(3):432-7.
- Samy TS, Zheng R, Matsutani T, Rue LW 3rd, Bland KI, Chaudry IH. Mechanism for normal splenic T lymphocyte functions in proestrus females after trauma: enhanced local synthesis of 17beta-estradiol. *Am J Physiol Cell Physiol*. 2003;285(1):C139-49.
- Bruland T, Dai HY, Lavik LA, Kristiansen LI, Dalen A. Gender-related differences in susceptibility, early virus dissemination and immunosuppression in mice infected with Friend murine leukaemia virus variant FIS-2. *J Gen Virol*. 2001;82(Pt 8):1821-7.
- Schneider CP, Nickel EA, Samy TS, Schwacha MG, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. The aromatase inhibitor, 4-hydroxyandrostenedione, restores immune responses following trauma-hemorrhage in males and decreases mortality from subsequent sepsis. *Shock*. 2000;14(3):347-53.
- Diodato MD, Knöferl MW, Schwacha MG, Bland KI, Chaudry IH. Gender differences in the inflammatory response and survival following hemorrhage and subsequent sepsis. *Cytokine*. 2001;14(3):162-9.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*. 1996;22(7):707-10.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
- Combes A, Luyt CE, Trouillet JL, Nieszkowska A, Chastre J. Gender impact on the outcomes of critically ill patients with nosocomial infections. *Crit Care Med*. 2009;37(9):2506-11.

15. Hildebrand F, Pape HC, Hoevel P, Krettek C, van Griensven M. The importance of systemic cytokines in the pathogenesis of polymicrobial sepsis and dehydroepiandrosterone treatment in a rodent model. *Shock*. 2003;20(4):338-46.
16. Angele MK, Schwacha MG, Ayala A, Chaudry IH. Effect of gender and sex hormones on immune responses following shock. *Shock*. 2000;14(2):81-90.
17. Angstwurm MW, Gaertner R, Schopohl J. Outcome in elderly patients with severe infection is influenced by sex hormones but not gender. *Crit Care Med*. 2005;33(12):2786-93.
18. Schröder J, Kahlke V, Staubach KH, Zabel P, Stüber F. Gender differences in human sepsis. *Arch Surg*. 1998;133(11):1200-5.
19. Hubacek JA, Stüber F, Fröhlich D, Book M, Wetegrove S, Ritter M, et al. Gene variants of the bactericidal/permeability increasing protein and lipopolysaccharide binding protein in sepsis patients: gender-specific genetic predisposition to sepsis. *Crit Care Med*. 2001;29(3):557-61.