

SEPSE BACTERIANA: LEVANTAMENTO DO PERFIL EPIDEMIOLÓGICO DO MUNICÍPIO DE MANHUAÇU/MG E DISCUSSÃO SOBRE A FISIOPATOLOGIA E FATORES RELACIONADOS A AGRAVOS

Macsuelen de Souza Jacob¹, Eduardo Junio Dias Andrade², Felipe Pinheiro Ramos³, Patrícia Costa Lopes⁴, Yan Ker Marrara Peixoto⁵, Renata de Freitas Mendes⁶

¹Acadêmica de enfermagem, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, macsuellen15@gmail.com

² Acadêmico de Enfermagem, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, edujrandrade@gmail.com

³ Acadêmico de Medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, felipepr@gmail.com

⁴ Acadêmica de Medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, patriciacostalopes04@gmail.com

⁵ Acadêmico de Medicina, UNIFACIG, Manhuaçu-MG, yankemp@hotmail.com

⁶Doutora em Genética e Biotecnologia, Docente UNIFACIG, Manhuaçu-MG, renatamendes@sempre.unifacig.edu.br

Resumo: A sepse é uma resposta descontrolada do hospedeiro à infecção, sendo definida como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) associada à infecção. Pode ser dividida em três quadros: Sepse, Sepse grave e Choque Séptico. Esse quadro apresenta-se com a maior prevalência e comorbidade em pacientes hospitalizados, e os agravos podem muitas vezes culminar em óbito. O objetivo deste estudo é corroborar com a investigação do perfil de casos de sepse da cidade de Manhuaçu, nesse estudo foi realizada uma revisão bibliográfica sobre essa fisiopatologia, diagnóstico e tratamento a fim de agregar conhecimento e propor medidas de intervenção aos dados encontrados. Posteriormente pretende-se avaliar os prontuários dos pacientes atendidos no principal hospital da região e assim avaliar o tratamento prescrito e o perfil de resistência dos microrganismos relacionados sendo assim possível propor medidas de estratégia em saúde para o controle e prevenção da doença.

Palavras-chave: microrganismos; diagnóstico; tratamento; septicemia; infecção

Área do Conhecimento: Ciências da Saúde

BACTERIAL SEPSIS: SURVEY OF THE EPIDEMIOLOGICAL PROFILE OF THE MUNICIPALITY OF MANHUAÇU / MG AND DISCUSSION ON PHYSIOPATHOLOGY AND FACTORS RELATED TO AGGRAVATIONS

Abstract: Sepsis is an uncontrolled host response to infection, being defined as a systemic inflammatory response syndrome (SIRS) associated with infection. It can be divided into three frames: sepsis, severe sepsis and septic shock. This condition presents itself with the highest prevalence and comorbidity in hospitalized patients, and the conditions can often culminate in death. The aim of this study is to corroborate the investigation of the profile of sepsis cases in the city of Manhuaçu. In this study, a bibliographic review was carried out on this pathophysiology, diagnosis and treatment in order to add knowledge and propose intervention measures to the data found. Subsequently, it is intended to evaluate the medical records of patients seen at the main hospital in the region and thus evaluate the prescribed treatment and the resistance profile of the related microorganisms, thus making it possible to propose health strategy measures for the control and prevention of the disease.

Keywords: microorganisms; diagnosis; treatment; septicemia; infection

INTRODUÇÃO

Também conhecida como “Infecção Generalizada”, a sepse corresponde à inflamação sistêmica que acomete o organismo como resposta a uma infecção que pode estar restrita a algum órgão ou à disseminação do patógeno pelo tecido sanguíneo, podendo levar a um quadro de falência

múltipla de órgãos e, conseqüentemente, a óbito, conforme o Instituto Latino Americano de Sepsis (ILAS, 2018).

Essa infecção pode ser de etiologia bacteriana, viral, fúngica ou protozoária e um dos principais motivos que fazem com que o número de casos de sepsis nas instituições hospitalares seja crescente é a multirresistência bacteriana (ILAS, 2015). Além disso, a reduzida taxa de acesso a serviços de terapia intensiva coopera para com o agravamento desse cenário (MACHADO; AZEVEDO, 2018).

A sepsis causada por bactérias apresenta-se com a maior prevalência e comorbidade em pacientes hospitalizados. Esses microrganismos apresentam uma grande capacidade de disseminação, diferentes mecanismos de infecção e colonização de seus hospedeiros, além de alta taxa de mutagenese e aquisição de resistência (CDC, 2013). Em distintas situações, a sepsis bacteriana costuma ser o fator responsável pela morte do paciente, como no caso de queimaduras graves e de bebês nascidos com baixo peso, prematuros e/ou que precisem ficar longos períodos internados, estando estes mais susceptíveis a adquirirem esse tipo de complicação nosocomial (MACEDO et al., 2005).

Os dados atuais mostram que a sepsis é uma das principais causas de mortalidade hospitalar tardia e a principal causa de morte nas Unidades de Terapia Intensiva (UTI), superando o infarto do miocárdio e o câncer (ILAS, 2018). Um dos maiores problemas, segundo a World Health Organization (WHO, 2020), é que o diagnóstico dessa situação muitas vezes é tardio e, assim, de maneira subdiagnosticada, acarreta um número próximo a 6 milhões de mortes anuais ao redor do mundo, sobretudo, em países de rendas baixa e média.

É imprescindível para o sucesso da terapia e diminuição da mortalidade que os primeiros sinais e sintomas da sepsis sejam reconhecidos e que o tratamento seja iniciado precocemente. Se assim for, o risco de morte é reduzido pela metade. As suas sintomatologias são mais discretas em relação a outros quadros, por isso podem representar uma ameaça mortal maior. É fundamental, também, entender o tratamento da sepsis como uma questão holística e multifatorial, buscando o conhecimento da sua magnitude, como se distribuem na população, do desconhecimento da doença ao tratamento, servindo de base para estruturar o planejamento e avaliação dos procedimentos e protocolos de intervenção a níveis destes agravos (ARAÚJO, 2014).

Nesse sentido, o objetivo desse estudo foi realizar um apanhado epidemiológico dos casos de sepsis notificados no município de Manhuaçu, Minas Gerais, a partir de dados disponibilizados pelo DATASUS e posteriormente fazer uma revisão de literatura acerca do tema buscando compreender o que pode contribuir para o surgimento da condição clínica e medidas de controle e prevenção da mesma.

METODOLOGIA

Trata-se de um estudo de abordagem quali-quantitativa, dividido em dois métodos, respectivamente: levantamento bibliográfico e levantamento de dados secundários.

Para construção desse trabalho buscou-se artigos relacionados ao tema nas bases de dados acadêmicas “Scielo”, “Pubmed” e “Google Acadêmico”, nesse sentido os estudos considerados relevantes para essa discussão e que estavam disponíveis na versão completa foram incluídos. Além disso, para construção do perfil epidemiológico da cidade de Manhuaçu entre os anos de 2014 a 2018 foram utilizados dados tabulados do DATASUS, sistema de informação do Ministério da Saúde.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

Esse estudo teve como finalidade reunir informações sobre a sepsis, trabalhos que discutiam sua epidemiologia, fisiopatologia, principais microrganismos envolvidos, sinais clínicos, sintomas e suas particularidades, diagnóstico e tratamento, para enfim propor intervenções no contexto de nosso município que possam minimizar os impactos dos agravos gerados a essa patologia. Assim como cuidados em saúde e estratégias de prevenção para reduzir os índices de mortalidade em consequência deste agravo, sensibilizando os profissionais em saúde, demonstrando aspectos comuns e inerentes ao perfil das pessoas que são assistidas na cidade de Manhuaçu.

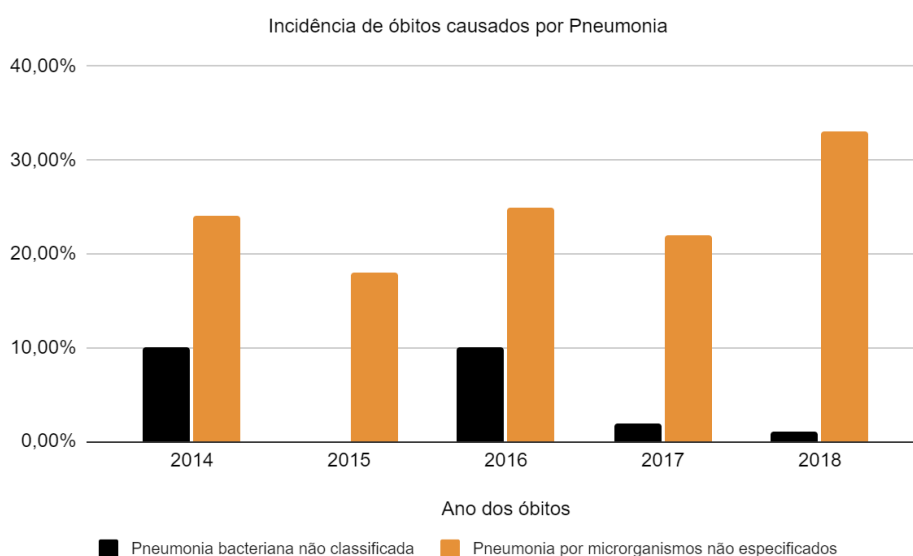
Epidemiologia

Dados e microrganismos

A despeito da sepse estar relacionada a qualquer foco infeccioso, as infecções mais comumente associadas à sua ocorrência são a pneumonia, a infecção intra-abdominal e infecção urinária. Pneumonia, na maior parte dos levantamentos epidemiológicos, é o foco responsável pela metade dos casos. São ainda focos frequentes a infecção relacionada a cateteres, abscessos de partes moles, meningites, endocardites. O foco infeccioso tem íntima relação com a gravidade do processo. Por exemplo, a letalidade associada à sepse de foco urinário é reconhecidamente menor do que a de outros focos. Tanto infecções de origem comunitária como aquelas associadas à assistência à saúde podem evoluir para sepse, sepse grave ou choque. Mesmo germes amplamente sensíveis advindos da comunidade podem levar a quadros graves. No entanto, nem sempre é possível identificar o agente. As hemoculturas são positivas em cerca de 30% dos casos e em outros 30% a identificação é possível por meio de cultura de outros sítios (ILAS, 2015).

De acordo com o DATASUS, no município de Manhauçu entre os anos de 2014 a 2018, na categoria óbitos por residência por ano segundo CID-10 apontam a pneumonia causada por microrganismos não identificados como a maior causa de óbitos (Figura 1), sendo coerente à bibliografia estudada.

Figura 1 - Taxa de Incidência de óbitos por Pneumonia categorizado CID 10 (J15 E J18) em Manhauçu nos anos 2014 a 2018.



Fonte: MS/SVS/CGIAE - Sistema de Informações sobre Mortalidade - SIM

O perfil de resistência do agente etiológico parece ser um fator relevante para determinar a evolução da doença. A multirresistência bacteriana, amplamente presente no ambiente hospitalar, é uma das principais causas de aumento da incidência, embora sua relação direta com maior letalidade não esteja clara. Pacientes com microrganismos multirresistentes muitas vezes trazem consigo outros determinantes de mau prognóstico. Em termos dos agentes etiológicos, tanto bactérias gram-negativas quanto gram-positivas estão implicadas. As infecções fúngicas, como por *Candida* sp., representam uma parcela menor, embora crescente, dos casos nos quais o agente etiológico é identificado (ILAS, 2015).

Sobre o perfil de contágio, maior parte dos casos está relacionado a contaminação hospitalar, devido a episódios de pneumonia por aspiração e/ou associada a uso de respirador, além de infecções relacionadas a assistência à saúde (IRAS) como relacionadas a procedimentos de sutura e abscessos. De perfil comunitário a sepse está relacionada comumente a casos de pneumonia, infecção do trato urinário e meningite (ILAS, 2015).

A seguir temos a lista disponibilizada pelo DATASUS sobre as classificações de septicemia CID-10 contidas nas informações em saúde (TABNET-DATASUS) (Quadro 1). De acordo com a consulta ao DATASUS foi possível verificar que entre os anos de 2014 a 2018 houveram 194 casos de óbito notificados relacionados a septicemia, no Município de Manhauçu (BRASIL, 2020).

Quadro 1: Diferentes classificações de septicemia (CID-10) contidas no sistema TABNET-DATASUS.

Diferentes Classificações

Categoria CID-10	Septicemia por salmonela
	Septicemia carbunculosa
	Septicemia por Erysipelothrix
	Septicemia listeriótica
	Septicemia estreptocócica
	Septicemia por Streptococcus do grupo A
	Septicemia por Streptococcus do grupo B
	Septicemia por Streptococcus do grupo D
	Septicemia por Streptococcus pneumonia
	Outras septicemias estreptocócicas
	Septicemia estreptocócica não especificada
	Outras septicemias
	Septicemia por Staphylococcus aureus
	Septicemia por outros estafilococos especificados
	Septicemia por estafilococos não especificados
	Septicemia por Haemophilus influenzae
	Septicemia por anaeróbios
	Septicemia por outros microorganismos gram-negativos
	Outras septicemias especificadas
	Septicemia não especificada
	Septicemia actinomicótica
	Septicemia por Candida
	Septicemia bacteriana do recém-nascido
	Septicemia do recém-nascido devida a estreptococo do grupo B
	Septicemia do recém-nascido devida a outros estreptococos e aos não especificados
	Septicemia do recém-nascido devida ao Staphylococcus aureus
	Septicemia do recém-nascido devida a outros estafilococos e aos não especificados
	Septicemia do recém-nascido devida a Escherichia coli
	Septicemia do recém-nascido devida a anaeróbios
	Outras septicemias bacterianas do recém-nascido
	Septicemia bacteriana não especificada do recém-nascido

Fisiopatologia

O quadro inflamatório é uma resposta fisiológica normal do hospedeiro contra agentes infecciosos. A sepse e SIRS – síndrome da resposta inflamatória sistêmica, são caracterizadas pela excessiva produção e liberação de mediadores inflamatórios, e excessiva ativação de células inflamatórias, levando à uma anarquia metabólica, ou seja, o próprio organismo não detém controle do quadro que ele próprio desenvolveu. O desenvolvimento da sepse, depende diretamente das relações entre microrganismo e hospedeiro, evidenciando que muitos dos elementos relativos à evolução desta entidade nosológica permanecem obscuros, devido à falta de uma compreensão ampla das interseções entre a tríade imunidade, inflamação e coagulação (SIQUEIRA-BATISTA, 2011).

A priori, a interação entre microrganismos e hospedeiro inicia-se pelo reconhecimento das substâncias do agente causante, não-próprias, ressaltando os padrões moleculares relacionados ao patógenos – PMRP, que por sua vez são estruturas moleculares não-variáveis expressas por grupos de patógenos, as quais geralmente são indispensáveis para a virulência e/ou sobrevivência do agente. Os PMRP são identificados pelos receptores de reconhecimento padrão – RRP, expressos por células na resposta imune inata.

De acordo com o que fora mencionado, as endotoxinas da parede celular de microrganismo Gram-negativos (lipopolissacarídeos – LPS) e exotoxinas de alguns Gram-positivos (peptidoglicanas – PEG, ácido lipoteicoico), interagem com receptores específicos na superfície de monócitos, denominados "*toll-like receptors*", resultando em uma complexa cascata de eventos que envolvem a ativação de neutrófilos, macrófagos e linfócitos e a liberação de mediadores inflamatórios.

As células TCD4 ativadas podem produzir citocinas com atividades pró-inflamatórias – TNF- α , IFN- γ , IL-2, sendo denominadas células Th1, ou citocinas com atividade anti-inflamatórias – IL-4, IL-10, sendo estas denominadas células Th2. Diante do supracitado, os

fatores que determinam a predominância de Th1 ou Th2 na sepse permanecem desconhecidos, mas tangenciam com a influência do tipo de patógeno, tamanho do inóculo e local da infecção. Em um primeiro momento, na quebra da homeostasia, a sepse é caracterizada por uma elevação de mediadores inflamatórios, entretanto, com a evolução do quadro, há uma alteração para um estado de imunossupressão. É válido explicar que polimorfismos nos receptores toll-like parecem ter implicação decisiva na possibilidade - ou não - de evolução para sepse grave e choque séptico (SIQUEIRA-BATISTA, 2012).

A reação inflamatória inicial, leva à geração de radicais livres e óxido nítrico sintase. A posteriori, a produção de óxido nítrico ativa a enzima guanilato ciclase solúvel e gera GMP cíclico, levando à desfosforilação da miosina na parede muscular endotelial, e consequente vasodilatação e aumento a permeabilidade do leito vascular (JUNIOR, 1998).

Diagnóstico

A Sepse é uma resposta descontrolada do hospedeiro à infecção, sendo definida como uma síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SIRS) associada à infecção (VINCENT, 2008). Pode ser dividida em três quadros: Sepse, Sepse grave e Choque Séptico (BONE et al., 1991).

O diagnóstico da Sepse não é simples de ser feito e passa por constantes mudanças, não havendo, portanto, um teste padrão-ouro para essa patologia. Uma das razões para isso, é que ainda não foram encontrados marcadores biológicos que caracterizassem com alta especificidade a Sepse ou que indiquem o seu prognóstico (EVANS, 2018).

Diante disso e do alto índice de morbimortalidade da doença, em 2002, foi criada a Campanha Sobrevivendo à Sepse, que visou a criação de diretrizes globais para o melhor diagnóstico e manejo desses pacientes. Essas diretrizes vêm sendo constantemente atualizadas devido às constantes atualizações na conduta necessária para enfrentar a Sepse.

Para avaliar a presença de SIRS associada à infecção, foi proposta uma lista de sinais e sintomas que abrangem vários fatores pela *International Sepsis Definition Conference* (LEVY, et al., 2003). Além disso, para identificar o caso de Choque Séptico é vigente a definição do Terceiro Consenso Internacional de Definições para Sepse e Choque Séptico (Sepse-3). O Choque Séptico ocorre quando o lactato está acima de 2 mMol/L e há hipotensão mesmo após a reposição volêmica (SINGER et al., 2016).

Outra ferramenta muito útil é o escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) e o qSOFA (*Quick SOFA*). O escore SOFA, muito conhecido pelos profissionais que lidam com Terapia Intensiva, tem uma boa validade preditiva e após analisados mais de um milhão de prontuários, descobriu-se que um escore de 2 pontos ou mais é um critério para se considerar a possibilidade de Sepse (SEYMOUR et al., 2016).

Além disso, foi proposto o qSOFA que leva em conta três fatores: Frequência Respiratória $\geq$ 22 ipm; Pressão Arterial Sistólica $\leq$ 100 mmHg; Escala de Coma de Glasgow < 15 . A presença de dois ou mais desses fatores é um indicador grave que deve levar os médicos a cogitarem o início de um tratamento, avaliar a necessidade de cuidados intensivos e investigar a falha de órgãos. Após comparações, o qSOFA se provou como avaliação de maior valor preditivo do que o SOFA (SEYMOUR et al., 2016).

Idealmente, são recomendadas a cultura microbiológica em dois conjuntos de hemocultura (anaeróbicos e aeróbicos) antes do início da terapia antimicrobiana em paciente com suspeita de sepse (WEINSTEIN et al., 1983). Entretanto, o tratamento deve ser feito precocemente para o melhor prognóstico. Por isso, é necessário avaliar a necessidade do início do tratamento quanto ao risco de iniciar a terapia antimicrobiana sem que sejam obtidos os resultados dos testes de cultura de sangue (FERRER et al., 2009).

Tratamento

A abordagem terapêutica do paciente com diagnóstico de sepse continua a ser um desafio, a despeito de todo o avanço da ciência contemporânea. O tratamento da sepse, da sepse grave, do choque séptico e da disfunção de múltiplos órgãos e sistemas (DMOS) incluem as manobras de reposição volêmica, a abordagem da infecção, o emprego de corticosteróides, a terapia anticoagulante, o controle glicêmico, o suporte ventilatório e medidas terapêuticas adicionais (BATISTA et al., 2011).

Com isso, a alta mortalidade por sepse grave e choque séptico está intimamente relacionada à inadequação da abordagem do agente infeccioso. A conduta terapêutica, incluindo a antimicrobiana, vai diferir, substancialmente, de acordo com o local da infecção primária. O controle do foco é pré-requisito para que as defesas do hospedeiro, bem como a antibioticoterapia, tenham

sucesso na eliminação do agressor. Vários trabalhos demonstram que a escolha inicial inadequada do esquema antimicrobiano pode levar a aumento significativo da taxa de mortalidade em pacientes sépticos (SALOMÃO et al., 2011).

Desse modo, a antibioticoterapia precoce é um dos pilares do manejo da sepse com tempo ideal de ocorrência na primeira hora. Pacientes com suspeita de sepse devem receber antibioticoterapia empírica de amplo espectro em uma hora idealmente, com coleta de culturas previamente. Contudo, se a coleta de culturas implicar em atraso na antibioticoterapia, a administração da medicação deve ser priorizada. Diversos estudos apontam o início precoce de antibióticos na primeira hora de atendimento sendo responsável por aumento de sobrevivência. A antibioticoterapia empírica deve ser guiada por princípios básicos visando a cobertura mais específica possível. Por isso deve ser levado em conta comorbidades do hospedeiro, perfil de sensibilidade e antimicrobianos local, sítio de infecção primária, tempo de internação e utilização de dispositivos invasivos (GOBBO, 2019).

Assim como a rápida administração de antimicrobianos, o controle do foco infeccioso, com consequente redução da carga bacteriana, é fundamental para que se interrompa a ativação da cascata inflamatória. Apesar do termo controle de foco ser utilizado frequentemente como tratamento cirúrgico, os procedimentos de remoção de cateteres, próteses e corpos estranhos também estão associados a este conceito. Faz-se necessário, diante de indícios infecciosos, a realização do diagnóstico anatômico específico para verificar se há necessidade emergencial de remoção do foco. São exemplos de focos a serem abordados cirurgicamente os abscessos, infecção intra-abdominal, empiemas torácicos, artrite séptica, pielonefritis obstrutivas, colangite, necrose pancreática infectada e mediastinite. Outros focos requerem apenas a sua retirada como, por exemplo, cateteres vasculares ou dispositivo contraceptivo intra-uterino infectados (ILAS, 2015).

O estudo da sepse tem crescido exponencialmente nos últimos anos. Na última década, as publicações vinculadas ao descritor “sepsis” aumentaram mais de 30%. Novos campos de discussão envolvem diagnóstico biomolecular e aprimoramento de biomarcadores, tanto com intenção diagnóstica, como de controle de tratamento e predição de prognóstico. Além disso, estratégias de manejo envolvendo filtração plasmática de toxinas e aplicação de imunoglobulinas são abordagens terapêuticas não consolidadas com resultados preliminares entusiasmantes que necessitam maiores dados para mudança de perspectiva nos próximos anos (GOBBO, 2019).

CONCLUSÃO

Conclui-se que a sepse é um grave problema de saúde pública, é imprescindível sua investigação e contextualização clínica, para auxiliar em ações preventivas, de diagnósticos precoce e tratamento mais eficazes. Diante dessa realidade, é necessário compreender que o fenômeno se constitui em problema relacionado proteção contra microrganismos, como a utilização de equipamentos de precaução padrão (EPI's), devendo ter foco de importantes ações de saúde em todo o cenário brasileiro. O reconhecimento precoce se constitui como um desafio, pois é observado tanto empiricamente e referenciado na literatura que o reconhecimento do quadro séptico, muitas vezes, não ocorre em tempo hábil, e isso aumenta o risco do óbito, como foi discutido acima. Portanto, faz-se relevante a necessidade de uma equipe multiprofissional na detecção desses microrganismos causadores, identificação e evolução correta do paciente, e na instituição de medidas preventivas e de tratamento baseados em evidências científicas.

REFERÊNCIAS

ARAÚJO, M. **Identificação da Sepse pela equipe de Enfermagem em um serviço de emergência de um hospital geral**. Universidade Federal de Santa Catarina, 2014

BONE, R. C. et al. **Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis**. Chest, v. 101, n. 6, p. 1644-1655, 1992.

BRASIL, Ministério da Saúde. **Sistema de informações hospitalares do SUS**. 2020.

Centre for Disease Control and prevention. **Antibiotic Resistance Threats in the United States**, 2013. Disponível em: <http://www.cdc.gov/drugresistance/threatreport-2013/pdf/ar-threats-2013-508.pdf>.

EVANS, T. **Diagnosis and management of sepsis**. Clinical Medicine, v. 18, n. 2, p. 146, 2018.

FERRER, R. et al. **Effectiveness of treatments for severe sepsis: a prospective, multicenter, observational study**. American journal of respiratory and critical care medicine, v. 180, n. 9, p. 861-866, 2009.

GOBBO, M. (2019-2020). **Manejo do choque séptico: O que há de novo?** . PEBMED, 12-16.

INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE (ILAS). **O que é sepse. Brasil, 2018**. Disponível em: < <https://www.ilas.org.br/o-que-e-sepse.php> >. Acesso em 10 de maio de 2020.

INSTITUTO LATINO AMERICANO PARA ESTUDOS DA SEPSE (ILAS). **Sepse: um problema de saúde pública**. 2015.

JÚNIOR, Gerson Alves Pereira et al. **Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas**. Medicina (Ribeirão Preto. Online), v. 31, n. 3, p. 349-362, 1998.

LEVY, M. M. et al. **sccm/esicm/accp/ats/sis international sepsis definitions conference**. Intensive care medicine, v. 29, n. 4, p. 530-538, 2003.

MACEDO, J. L. S. et al. **Fatores de risco da sepse em pacientes queimados**. Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgiões, v. 32, n. 4, p. 173-177, 2005.

MACHADO, F. R.; AZEVEDO, L. C. P. **Sepsis: a threat that needs a global solution**. Critical care medicine, v. 46, n. 3, p. 454-459, 2018.

SALOMÃO, Reinaldo et al. **Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: abordagem do agente infeccioso - controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano**. Rev. bras. ter. intensiva [online], v. 23, n. 2, p.145-157, 2011.

SEYMOUR, C. W. et al. **Assessment of clinical criteria for sepsis: for the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3)**. Jama, v. 315, n. 8, p. 762-774, 2016.

SINGER, M. et al. **The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3)**. Jama, v. 315, n. 8, p. 801-810, 2016.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo et al. **Linfócitos T CD4+ CD25+ e a regulação do sistema imunológico: perspectivas para o entendimento fisiopatológico da sepse**. Revista Brasileira de terapia intensiva, v. 24, n. 3, p. 294-301, 2012.

SIQUEIRA-BATISTA, Rodrigo et al. **Sepse: atualidades e perspectivas**. Rev. bras. ter. intensiva, São Paulo , v. 23, n. 2, p. 207-216, June 2011 .

VINCENT, J. L. **Clinical sepsis and septic shock—definition, diagnosis and management principles**. Langenbeck's archives of surgery, v. 393, n. 6, p. 817-824, 2008.

WEINSTEIN, M. P. et al. **The clinical significance of positive blood cultures: a comprehensive analysis of 500 episodes of bacteremia and fungemia in adults**. I. Laboratory and epidemiologic observations. Reviews of infectious diseases, v. 5, n. 1, p. 35-53, 1983.

WORLD HEALTH ORGANIZATION (WHO). **Improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis**. Genebra, 2020. Disponível em: < <https://www.who.int/sepsis/en/> >. Acesso em: 10 de maio de 2020.