

COMO EU TRATO A SEPSE

Afonso José Celente Soares¹

Após mais de 40 anos ininterruptos de atividade como médico dentro de Unidade de Terapia Intensiva (UTI), sendo 38 anos na UTI do HFAG, meu local principal de trabalho, pretendo, nesta publicação, dar a minha visão sobre como devemos abordar a sepse.

Como tudo que fazemos em medicina é fruto de publicações científicas e experiência profissional, em alguns momentos do texto os senhores perceberão minhas opiniões pessoais sobre o tema. Também tomei a liberdade de colocar como referências algumas poucas publicações minhas sobre o assunto.

Quando estamos nos referindo a sepse, duas atitudes fundamentais e que são interligadas devem ser tomadas pelo médico que atende este modelo de paciente. A figura 1 exemplifica estas ações necessárias para uma abordagem adequada.

Primeira atitude – reconhecer que o paciente tem sepse, ou seja, fazer o diagnóstico da sepse.

A definição de sepse, que desde fevereiro de 2016 foi revista e aceita pela literatura, é a seguinte: presença de uma disfunção orgânica severa devido à resposta desregulada do hospedeiro à infecção¹.

Sabemos que a sepse e as consequentes disfunções orgânicas severas podem levar o paci-

ente ao óbito se não reconhecidas com rapidez e tratadas imediatamente. Tem importância global devido ao número grande de pacientes acometidos e custos elevados de tratamento².

A patogênese da sepse ainda é não completamente entendida, porém tanto os microrganismos envolvidos/produtos liberados, assim como a resposta inflamatória sistêmica do organismo, que é intensa e desregulada nesta patologia, contribuem para o quadro de gravidade³.

Devemos desde já assinalar que independente do microrganismo envolvido ou sítio de infecção, existem semelhanças na apresentação clínica da sepse nos pacientes acometidos.

Na prática clínica, os dados que usamos para fazer o diagnóstico de infecção são os mesmos para diagnosticar a sepse. Por exemplo, febre e leucocitose com formas jovens na periferia estão presentes nas duas condições e não permitem a diferenciação.

Na verdade, diagnosticar a sepse nem sempre é fácil e o médico emergencista que atende estes pacientes no pronto-socorro acaba muitas vezes reconhecendo a infecção nos pacientes, mas não faz o diagnóstico de sepse. Realmente, isto é um problema, porque até hoje não temos um teste diagnóstico sensível e específico para a sepse^{4,5,6}.

Como ajudá-los neste dilema? Na minha

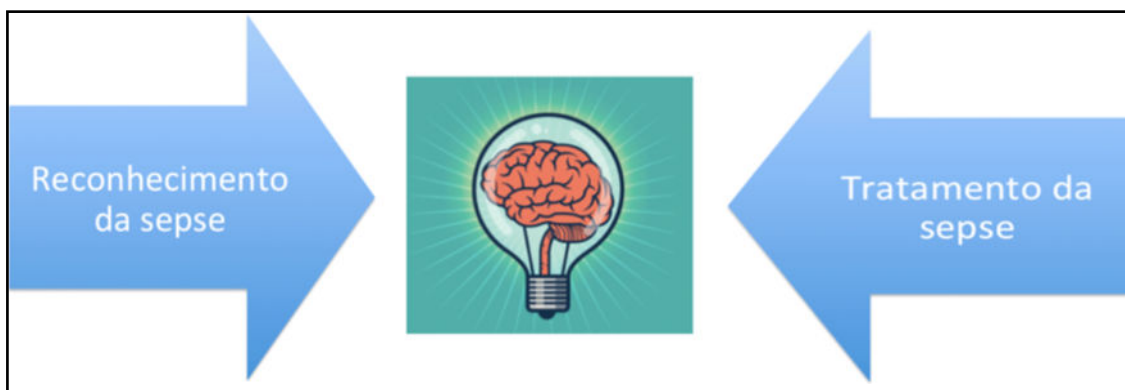


Figura 1. Atitudes básicas que devem ser tomadas pelo médico na abordagem da sepse.

1 - Tenente-Coronel Médico R1, PhD – Coordenador Técnico da UTI do Hospital de Força Aérea do Galeão (HFAG) Especialista em Medicina Intensiva (AMIB). Editor Científico da Revista da Saúde da Aeronáutica. Contato: Estrada do Galeão, 4101. Ilha do Governador. Rio de Janeiro-RJ. CEP: 21.941-000. E-mail: afonsoceleante@gmail.com

visão, temos que minimizar a chance de erro, que neste contexto é não reconhecer a sepse. Há alguns anos, publiquei um trabalho para facilitar o reconhecimento da sepse pelos emergencistas e intensivistas. Sempre que o emergencista ou intensivista estiver diante de uma infecção, deve se perguntar se a sepse está presente ou não. Chamei de ABC da sepse para facilitar a lembrança de itens que julguei importantes e que são os seguintes: o A refere-se ao estágio da sepse, o B refere-se ao foco de infecção e o C refere-se ao microrganismo provavelmente envolvido⁷.

Diante de uma “infecção”, o médico já pensa na condição de maior gravidade, a sepse, e, de uma forma mais ampla, já pensa nas decisões que vai ter que tomar no caso atendido. Outra forma é como nos referimos a determinadas patologias. Ao invés de dizer que o paciente tem pneumonia severa, diga que estamos diante de uma sepse de foco pulmonar. A chance de errar, não reconhecendo a sepse, tende a diminuir.

Outro problema é: como reconhecer a disfunção orgânica severa nos pacientes com infecção, item necessário para o diagnóstico de sepse? A recomendação da literatura é que utilizemos um escore de disfunção orgânica, o SOFA para pontuar, o que requer dados laboratoriais e, no ambiente da emergência, isto, na minha visão, não é prático.

Por outro lado usar o Qsofa, serve apenas para reconhecer possibilidade de patologia grave no paciente e não é específico para a sepse¹.

Na minha visão é mais fácil olhar a presen-

ça de disfunção mirando os órgãos nobres e olhar, como por exemplo, a presença de hipóxia, hipotensão, sinais de hipoperfusão, oligúria, alteração do sensorio.

Qualquer um destes presentes associado à infecção, é sinônimo de sepse presente. Use o dado clínico da febre para diagnosticar a infecção e procure sempre a disfunção orgânica neste paciente. Se presente, possivelmente estamos diante de sepse.

Então, na primeira atitude, resumidamente: Temos o paciente com infecção? Sim ou Não?

Este paciente com infecção apresenta disfunções orgânicas severas, ameaçadoras a sua vida? Sim ou Não?

Se as respostas nas duas perguntas forem Sim, estamos diante de um caso de sepse.

De maneira proposital, não fiz comentários específicos sobre o choque séptico, que representa o paciente com sepse que evoluiu com sinais de choque e, portanto, tem maior mortalidade. Representa a forma mais grave da patologia e será abordada com detalhes mais adiante.

Depois, ou mesmo paralelamente ao diagnóstico da sepse, o passo seguinte é:

Segunda atitude – iniciar o tratamento da sepse.

Como trata-se de paciente grave, na minha visão, alguns princípios fundamentais devem ser levados em conta ao tratar o paciente grave, como mostrado na figura 2, abaixo:



Figura 2: Princípios fundamentais no atendimento ao paciente grave.

Fundamental também, logo após o diagnóstico da sepse, a coleta de culturas e o início imediato de antimicrobianos visando uma cobertura ampla dos microrganismos mais prováveis, de acordo com o sítio identificado ou não da infecção, sendo estas medidas feitas sempre dentro da primeira hora após o diagnóstico de sepse^{8,9,10}. O tempo zero é o momento do diagnóstico da sepse. A ex-

pressão “tempo é vida” cabe aqui.

Alguns comentários adicionais são necessários nestes dois pontos.

Primeiro, a coleta de culturas deve ser sempre em dois frascos de hemoculturas e do fluido biológico envolvido pelo sítio de infecção (urina, escarro, líquor, coleção puncionada ou drenada e outras não citadas), de acordo com cada caso.

Segundo, esta cobertura antimicrobiana inicial deve ser ampla e adequada para cobrir os microrganismos mais prováveis que sejam responsáveis pela sepse em questão (lembre-se do ABC da sepse já citado acima). Coleções devem ser drenadas de pronto. Abscessos, empiema, peritonite são exemplos. Tecidos desvitalizados devem também ser abordados.

Livros relativos ao tema, recomendações de sociedades e protocolos feitos pelas comissões de controle de infecção dos hospitais (CCIH) são muito úteis e devem ser consultados para esta decisão inicial crucial.

Mais adiante, depois de alguns dias, com os resultados das culturas na mão, podemos mudar, ajustar ou descalonar o esquema, de acordo com a resposta do paciente. Até mesmo suspender os antimicrobianos. Porém, devemos ter muito cuidado. Nem todas as culturas colhidas dos nossos pacientes são positivas. Culturas negativas não invalidam, em princípio, o diagnóstico de sepse e devem ser interpretadas com cautela, caso a caso.

Oferecer rapidamente os suportes que se fazem necessários para as disfunções orgânicas presentes, serão os pontos que comentaremos a seguir. O correto para este paciente é que seja internado para tratamento na UTI, onde todos os recursos necessários para o seu tratamento estão disponíveis.

Lembrete importante no acompanhamento destes casos: estamos diante de uma infecção grave e devemos olhar o organismo como um todo e qualquer intervenção feita em um sistema orgânico influencia outro sistema. Caso haja uma resposta favorável ao tratamento da sepse, isto leva à retirada de todos os suportes orgânicos oferecidos anteriormente. Por outro lado, se não oferecermos imediatamente os suportes para as disfunções ameaçadoras à vida, o paciente morre antes mesmo dos antimicrobianos poderem ter efeito previsto.

Vamos abordar agora as intervenções que devem ser feitas para o tratamento e o suporte das disfunções orgânicas:

Fluidos. Caso o paciente séptico esteja hipotenso, iniciar imediatamente reposição com solução cristalóide isotônica. Ressuscitar é o termo que define esta intervenção. A recomendação é repor 30ml/Kg em 3 horas. Para um paciente de 70kg, isto significa repor em torno de 2000ml nesse intervalo de tempo. Obtenha um acesso venoso profundo logo que possível. Este tipo de via é a mais apropriado para a infusão de fluidos nesta patologia.

Jamais pense que é uma "receita de bolo" pois o volume planejado inicialmente pode ser pouco para um paciente com sepse com 20 anos de idade e coração normal e muito para um paciente com sepse com 80 anos e cardiopatia grave. A técnica conhecida por desafiar com fluidos talvez seja a mais apropriada para avaliar a resposta à infusão de volume. Faça alíquotas de 500ml em 30 minutos e observe a resposta.

A forma preferencial de administrar o fluido é sempre observando a resposta hemodinâmica do

paciente, se houve melhora ou não, com o volume administrado. Ficando junto ao leito, fica mais fácil tomar decisões neste momento de ressuscitação. Dados relativos à macrohemodinâmica (ex: níveis tensionais) e também relativos à perfusão tecidual (ex: lactato sérico) devem ser observados para avaliar benefício ou não da intervenção.

Quanto ao tipo de fluido, a escolha inicial será pela solução cristalóide. O que se discute nestes últimos anos é qual solução cristalóide escolher. Repor a solução salina (NaCl 0,9%) ou a solução balanceada (Ringer Lactato)?

Os dados publicados até o momento que apontam para uma chance um pouco maior de injúria renal aguda quando repomos com a solução salina quando comparada com a reposição de solução balanceada, neste contexto ainda não são suficientes para mudar a nossa conduta de escolher a solução cristalóide mais utilizada, a solução salina¹¹.

A reposição de colóides nestes casos, a albumina humana, embora possa ter alguns benefícios teóricos, os trabalhos publicados não mostraram que o uso deste colóide faz diferença na mortalidade e, portanto, não tem lugar na escolha inicial de fluidos a repor na sepse¹².

O dito acima em relação à reposição com fluidos vale, obviamente, para os paciente com choque séptico. Definimos o choque séptico pela presença dos sinais de hipoperfusão no paciente séptico. Hipotensão que não respondeu à infusão de fluidos e a manutenção do lactato elevado após a otimização da oferta de fluidos (correção da hipovolemia), necessitando, obrigatoriamente, do uso de drogas vasoativas para a sustentação dos níveis tensionais.

Em outras palavras, no choque séptico somente o volume não vai resolver a instabilidade hemodinâmica e vamos ter que utilizar as drogas vasoativas. O suporte hemodinâmico é peça fundamental no tratamento do choque séptico.

Basicamente, dispomos de três drogas vasoativas para usar neste cenário. Como droga vasopressora, a preferência recai sobre a noradrenalina. Deve sempre ser utilizada em veia profunda e em infusão contínua por bomba infusora (BI).

Na prática clínica, para facilitar e organizar o setor, usamos a chamada solução padrão (como a droga é diluída para ser infundida, o que nos facilita saber quantos microgramas (μg) da droga está contido em 1 ml).

O preparo da solução padrão pode variar entre os serviços. Inicia-se a infusão com doses baixas e logo a seguir titulamos (aumentamos ou diminuímos) a dose para alcançar a meta desejada. Referimo-nos em relação à dose que está sendo infundida de nora em $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$. A maioria dos trabalhos aponta para o alvo de PAM $\geq 65\text{mmHg}$ ¹³.

Quando encontramos a indicação de uso de droga inotrópica, para incrementar o débito cardíaco, a preferência recai sobre a dobutamina, onde devemos observar os vários aspectos descritos no parágrafo acima.

Em algumas situações, de não resposta ao

uso da nora, o que nos obriga a aumentar a sua dose, devemos pensar na associação da vasopressina, que, usada junto com a nora nestes casos, pode trazer benefícios hemodinâmicos. A infusão venosa da vasopressina é titulada em U/min¹⁴.

Em casos selecionados, podemos indicar e monitorizar o DC no choque, incluindo o choque séptico, por várias tecnologias disponíveis. A monitorização por contorno de pulso tem sido a mais utilizada nas últimas décadas. A seleção do paciente para monitorizar o débito cardíaco deve ser individualizada¹⁵.

Observe os seguintes aspectos para decisão: resposta inicial ao tratamento do choque, tempo de evolução do choque, idade do paciente e presença de comorbidades¹⁶. Consulte na web o aplicativo *cardiac output score*, desenvolvido por mim, para melhor entendimento deste raciocínio (<https://itunes.apple.com/br/app/cardiac-outputscore/id542221891?mt=8>).

O suporte ventilatório é importantíssimo e decisões imediatas devem ser tomadas sob pena de perdermos nosso paciente rapidamente. A hipóxia deve ser corrigida.

Na sepse e principalmente no choque séptico a hipóxia ocorre por vários mecanismos, a saber: hipóxica, anêmica, isquêmica ou circulatória e a mitocondrial. A sepse/choque séptico é uma das causas de Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (SDRA ou ARDS em inglês) e a abordagem da insuficiência respiratória aguda decorrente inclui o acesso à via aérea por tubo orotraqueal (TOT), sedação, analgesia, acoplar ao ventilador e ventilá-lo de forma preconizada para a SDRA (modo pressão controlada, uso da PEEP, limites de pressões na via aérea, posição prona, entre outras recomendações).

Não faça volume demais nos pacientes com SDRA. O edema pulmonar por alteração da permeabilidade capilar, característico desta síndrome, tende a se agravar, piorando a troca gasosa, a relação p/F.

Podemos lançar mão de uma tecnologia que permite mensurar a água extravascular pulmonar e desta forma repor fluidos de modo mais judicioso. Após melhora do quadro, proceder o desmame e a extubação do paciente. Modo PSV e protocolo do setor. Pode consultar matemática do desmame para melhor entendimento na minha visão^{17,18,19,20}.

Neste ponto, com as disfunções já citadas e com algumas horas de tratamento, o paciente grave já estará na UTI com TOT, acoplado ao ventilador, acesso venoso central, PAM, cateter vesical, SNE posicionada, várias BI no leito e já avaliado quanto a necessidade ou não de monitorar o DC. O trabalho é muito grande e depende de equipe multidisciplinar treinada.

Cabe destacar a importância da avaliação sequencial dos marcadores de perfusão tecidual como o lactato, para, junto com os dados macrohemodinâmicos, observar se o paciente apresenta resposta favorável ou não às medidas implementadas^{21,22}.

O suporte à função renal inclui inicialmente as medidas de restauração do volume intravascular e dos níveis tensionais visando preservar o débito urinário e a função renal. Vários outros fatores que não hemodinâmicos podem contribuir para o desenvolvimento da injúria renal aguda na sepse/choque séptico.

Muitos pacientes evoluem oligoanúricos e as consequências relacionadas, como escórias nitrogenadas elevadas, distúrbios eletrolíticos e acidobásicos e hipervolemia. A acidose metabólica pode ser severa ou mesmo agravada pela piora da função renal e contribuir para uma maior mortalidade.

Envolver o nefrologista na avaliação precoce destes pacientes nos estágios iniciais da injúria renal aguda tem sido muito importante na condução destes casos. O início do suporte dialítico é tarefa do nefrologista, assim como a modalidade da diálise a ser utilizada, leia-se intermitente, estendida ou contínua²³.

O suporte nutricional é fundamental para uma resolução favorável do caso. É, normalmente, iniciado após a fase de ressuscitação, estabilização hemodinâmica e o adequado suporte ventilatório. Na prática clínica, após 24-48hs da internação dos pacientes sépticos. A preferência é sempre pela via enteral, levando-se em conta a motilidade do trato gastrointestinal e também a dose das drogas vasoativas, que, para o início da dieta enteral, a dose de nora não deve estar elevada.

Quanto à oferta calórica, a visão dos trabalhos mais recentes sugere que nos dias iniciais seja "apenas trófica" e, após estabilização/melhora, seja feita a progressão da dieta até atingir o volume calórico planejado para o paciente²⁴.

O suporte metabólico também é muito importante. O controle da glicemia se faz necessário visto que níveis elevados de glicemia estão relacionados à maior resposta inflamatória, resposta imune à infecção comprometida e desfechos desfavoráveis. O controle da glicemia é feito com o uso da insulina regular, muitas vezes em infusão venosa contínua em bomba infusora, de forma protocolizada dentro das UTIs¹⁰.

O uso de corticosteroides na sepse/choque séptico passou por várias modificações nas últimas décadas. Na visão atual está indicado o uso de doses moderadas de hidrocortisona por 5 a 7 dias apenas nos casos de choque séptico que estejam em uso de doses elevadas de noradrenalina^{10,25}.

As alterações da esfera hematológica que ocorrem na sepse/choque séptico devem ser manuseadas obedecendo alguns princípios. A anemia deve ser corrigida, caso os níveis de hemoglobina estejam $\leq 7\text{g/dL}$, olhando-se, naturalmente, particularidades do paciente em questões que possam nos fazer agir de outra maneira em relação à anemia.

Quanto às anormalidades da coagulação, a mais comum o alargamento do INR, se for somente alteração laboratorial discreta, sem sangramento ativo, a conduta pode ser apenas a observação. O mesmo vale para a plaquetopenia. Por outro lado,

sabemos que este paciente será invadido, procedimentos invasivos serão realizados e, a correção de anormalidades da coagulação será necessária para podermos tratar o nosso paciente com segurança^{26,27}.

A profilaxia da hemorragia digestiva alta por gastrite erosiva é feita em todos os casos com administração de ranitidina ou omeprazol. Não esquecendo que o início da dieta enteral faz parte da profilaxia¹⁰.

A profilaxia da TVP/TEP é feita em todos os paciente com HBPM. Caso contraindicada, usamos o compressor pneumático¹⁰.

Qual o prognóstico da sepse²⁸? Para que “lado” o paciente vai? Embora estejamos utilizando as medidas preconizadas, o resultado final do tratamento é sempre uma incógnita.

O período de tratamento da sepse/choque séptico transcorre por vários dias e, na maioria das vezes, dura em torno de duas semanas. Nestes dias, muitas intervenções referidas acima serão acrescentadas de acordo com a evolução de um paciente específico.

Mudanças também poderão ser necessárias, citando como exemplo o esquema de antimicrobianos com já sinalizado acima, ajustes da ventilação, das drogas vasoativas, tipo de diálise, reposição de hemocomponentes, trocas de acesso vascular, entre várias outras não citadas. Digo sempre que é muito difícil tratar a sepse/choque séptico, um verdadeiro desafio.

Algumas vezes, vamos inclusive caracterizar o paciente como não responsivo e fazer o diagnóstico de falência de múltiplos órgãos. Vamos impor limites ao tratamento²⁹? O responsável legal, o envolvimento da família para participar de decisões a respeito do tratamento do paciente cada vez mais é visto como importantíssima e nos ajuda a decidir o que é melhor para aquele paciente específico. Chama-se atendimento centrado no paciente.

Não posso deixar de fazer algumas considerações sobre a infecção adquirida após a admissão, ou melhor dizendo, a sepse adquirida na UTI.

Para tratar do paciente gravemente enfermo, lançamos mão de vários procedimentos invasivos e, junto com as várias peculiaridades que podem estar presentes no paciente internado na UTI, leia-se neoplasia, idade avançada, doença neurodegenerativa, politrauma severo, PO de grande cirurgia, todas contribuem para uma chance maior do nosso paciente desenvolver sepse.

A principal causa de óbito nos dias atuais dentro das UTIs é a falência de múltiplos órgãos relacionada à sepse. O diagnóstico da infecção/sepse/choque séptico é feito de forma já comentada acima, sendo que, cabe ao intensivista um papel muito importante, pois estas infecções são causadas na grande maioria dos casos por microrganismos com padrão de multiresistência e, mesmo fazendo a sua identificação e tratamento adequado, a mortalidade é altíssima, chegando a mais de 60 a 80% dos pacientes tratados.

Aqui entra o papel muito importante das

CCIHs para nos ajudar neste tratamento.

Cabe, também, não esquecer das medidas de prevenção das infecções dentro das UTIs, que devem ser enfatizadas a todo momento e envolver todos os profissionais que habitam o setor.

Até as famílias podem ajudar, observando se medidas simples de segurança e qualidade estão sendo implementadas na UTI, como colocado em minha publicação recente sobre o tema³⁰.

REFERÊNCIAS

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour C, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (sepsis-3). *JAMA - Journal of the American Medical Association*. 2016.
2. Mayr FB, Yende S, Angus DC. Epidemiology of severe sepsis. *Virulence*. 2014.
3. Cohen J, Vincent JL, Adhikari NKJ, Machado FR, Angus DC, Calandra T, et al. Sepsis: A roadmap for future research. *The Lancet Infectious Diseases*. 2015.
4. Pierrakos C, Vincent JL. Sepsis biomarkers: A review. *Crit Care*. 2010.
5. Soares AJC, Santos MF, Chung J, David CMN, Domont GB. [Proteomics and sepsis: new perspectives for diagnosis]. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2007.
6. Soares AJC, Santos MF, Trugilho MRO, Neves-Ferreira AGC, Perales J, Domont GB. Differential proteomics of the plasma of individuals with sepsis caused by *Acinetobacter baumannii*. *J Proteomics*. 2009.
7. Soares A. ABC of the sepsis. 22nd ESICM Annu Congr. 2009;S26.
8. 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.
9. Gauer RL. Early recognition and management of sepsis in adults: The first six hours. *Am Fam Physician*. 2013.
10. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Critical Care Medicine*. 2017.
11. Zayed YZM, Aburahma AMY, Barbarawi MO, Hamid K, Banifadel MRN, Rashdan L, et al. Balanced crystalloids versus isotonic saline in critically ill patients: Systematic review and meta-analysis. *Journal of Intensive Care*. 2018.
12. Otten D. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. *Journal of Emergency Medicine*. 2014.
13. Finfer SR, Vincent JL. Severe Sepsis and Septic Shock - *NEJM*. 2013.
14. Kampmeier TG, Rehberg S, Westphal M, Lange M. Vasopressin in sepsis and septic shock. *Minerva Anesthesiol*. 2010.
15. Lawson T, Hutton A. Cardiac output monitoring. *Updat Anaesth*. 2012.
16. Soares AJC. Score to indicate cardiac output

- monitoring. *Pediatr Crit Care Med*. 2011.
17. Morizio A, Kupfer Y, Tessler S, Schuller D, Schuster DP. Fluid-Management Strategies in Acute Lung Injury. *Nejm*. 2006.
 18. Network A. Ventilation With Lower Tidal Volumes As Compared With Traditional Tidal Volumes for Acute Lung Injury and the Acute Respiratory Distress Syndrome. *Nejm*. 2000.
 19. Guérin C. Prone ventilation in acute respiratory distress syndrome. *Eur Respir Rev*. 2014.
 20. Soares AJC, Soares D, Soares CAL. Weaning's Mathematics - Place numbers and remove your patient from mechanical ventilation. *Crit Care Med*. 2011; 39(12):131.
 21. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004.
 22. Mikkelsen ME, Miltiades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah C V., et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009.
 23. Soares DM, Pessanha JF, Sharma A, Brocca A, Ronco C. Delayed Nephrology Consultation and High Mortality on Acute Kidney Injury: A Meta-Analysis. *Blood Purif*. 2017.
 24. Wischmeyer PE. Nutrition Therapy in Sepsis. *Critical Care Clinics*. 2018.
 25. Venkatesh B, Finfer S, Cohen J, Rajbhandari D, Arabi Y, Bellomo R, et al. Adjunctive Glucocorticoid Therapy in Patients with Septic Shock. *N Engl J Med*. 2018.
 26. Retter A, Wyncoll D, Pearse R, Carson D, Mckechnie S, Stanworth S, et al. Guidelines on the management of anaemia and red cell transfusion in adult critically ill patients. *Br J Haematol*. 2013.
 27. Semeraro N, Ammollo CT, Semeraro F, Colucci M. Coagulopathy of Acute Sepsis. *Semin Thromb Hemost*. 2015.
 28. Soares AJC. Evaluation of the Prognosis of Sepsis with Mass Spectrometry. *Crit Care Med*. 2015; 43(12):274.
 29. Aslakson RA, Randall Curtis J, Nelson JE. The changing role of palliative care in the ICU. *Critical Care Medicine*. 2014.
 30. Soares AJC, Soares DSAM. Healthcare with quality, safety and family. 29th Annu Natl Forum Qual Improv Heal Care. 2017;story board 380.