

MECANISMOS MOLECULARES DA SÍNDROME DA RESPOSTA INFLAMATÓRIA SISTÊMICA EM VIGÊNCIA DA SEPSE.

Molecular Mechanisms of Systemic Inflammatory Response Syndrome in Sepsis.

Marcus Vinicius do Nascimento Oliveira, Bianca Cestari Zychar.

Centro Universitário Faculdades Metropolitanas Unidas - FMU- São Paulo, Campus Santo Amaro, Departamento de Ciências e Saúde – Biomedicina.

{marcus.nascoliver@gmail.com, biancazychar@gmail.com}

Resumo: A sepse é a principal causa de morte nas Unidades de Tratamento Intensivo (UTIs) fazendo desta patologia um problema de caráter mundial e grande impacto na saúde pública. Esta patologia é caracterizada por inflamação na tentativa de eliminar o agente infeccioso, através de um processo sequencial, desencadeando liberação de diversos mediadores inflamatórios e substâncias vasoativas, potencializando ainda mais este quadro. Este processo sequencial a entrada de microrganismo na corrente sanguínea é denominado Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) e induz desequilíbrio fisiológico, responsável principalmente pela migração leucocitária, expressão de moléculas de adesão, interação leucócito-endotélio, edema extravascular, aumento da permeabilidade endotelial relacionado diretamente com a Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos (SDMO). Os fatores determinantes para má evolução e óbito ainda não são totalmente compreendidos, fato também dependente de doenças pré-existentes do paciente, diagnóstico e tempo de tratamento. Desta forma, foi objetivo deste trabalho descrever os mecanismos gerais da SIRS em especial a ação das principais moléculas envolvidas neste processo, através da revisão da literatura nos bancos de dados Scielo, Pubmed e Google Acadêmico sobre o referido tema, sendo consensual entre os autores que a principal causa de morte na sepse se dá pela resposta inflamatória exacerbada. Ainda é descrito que na rotina clínica, carecem marcadores inflamatórios que possam refletir com acuracidade o diagnóstico do estágio da gravidade da sepse para nortear o prognóstico e a terapêutica adequada.

Palavras-chaves: Moléculas de adesão, interação leucócito-endotélio, infecção, inflamação e Sepse.

Abstract: Sepsis the main cause of death in Intensive Care Units (ICUs) making this pathology a global problem and a major impact on public health. This pathology is characterized by inflammation in the attempt to eliminate the infectious agent, through a sequential process, triggering the release of several inflammatory mediators, boosting this condition. This sequential process, the entry of microorganism into the bloodstream is called Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) and induces physiological imbalance, mainly responsible for leukocyte migration, adhesion molecule expression, leukocyte-endothelium interaction, extravascular edema, increased endothelial permeability, related directly with Multiple Organ Dysfunction Syndrome (MODS). The determinants of poor outcome and death are still not fully understood, a fact that is also dependent on preexisting diseases, diagnosis and treatment time. In this way, it was the objective of this work to describe the general mechanisms of SIRS, in particular, the action of the main molecules involved in this process, through the literature review in the Scielo, Pubmed and Google Academic databases on this topic. The authors agree that the main cause of death in sepsis is due to the exacerbated inflammatory response. It is also described that in the clinical routine, inflammatory markers are needed that can accurately reflect the diagnosis of sepsis severity stage to guide prognosis and appropriate therapy.

Keywords: Adhesion Molecules, Leukocyte endothelial interaction, infection, inflammation, SIRS and Sepsis.

InterfacEHS - Revista de Saúde, Meio ambiente e Sustentabilidade
Vol. 14 no. 2 – Dezembro de 2019, São Paulo: Centro Universitário Senac
ISSN 1980-0894

Portal da revista InterfacEHS <http://www3.sp.senac.br/hotsites/blogs/InterfacEHS/>

E-mail: Interfacehs@sp.senac.br

Esta obra está licenciada com uma Licença Creative Commons Atribuição-Não Comercial-Sem Derivações 4.0 Internacional 

1. Introdução

A Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) é o processo desencadeado subsequente a uma agressão ao organismo, seja ela por trauma, queimadura ou principalmente pela ação de microrganismos. O termo SIRS é comumente utilizado para descrever um processo que ocorre após a entrada de microrganismos na corrente sanguínea sendo eles fungos, vírus ou principalmente bactérias, tal evento é denominado como sepse (Benjamim, 2001).

Desta forma, sepse, é a patologia causada pela ação conjunta da infecção na corrente sanguínea associada a SIRS, induzindo produção e liberação de mediadores inflamatórios, com intuito de estabelecer proteção ao hospedeiro (Benjamim, 2001; Ince, 2005; Elbers et al., 2006; Aird, 2003).

Esta tentativa deliberada de proteção pode levar muitas vezes ao desequilíbrio homeostático generalizado, ocasionando a Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos (SDMO) também associados à alta permeabilidade da barreira endotelial causando redução na volemia e extravasamento de proteínas plasmáticas (Ince, 2005; Elbers et al., 2006; Aird, 2003; Aird, 2004). A sepse e subsequente falência de múltiplos órgãos apresentam-se como uma das principais causas de morte entre os pacientes admitidos nas unidades de terapia intensiva (Vincente, 2008).

O processo de resposta inflamatória na sepse inicia-se pela resposta imune inata, por meio do reconhecimento de microrganismos através de receptores específicos que influenciam a ativação da cascata de eventos intracelulares que promovem a expressão gênica e proteica de moléculas pró-inflamatórias como o fator de necrose tumoral alfa (TNF- α) e Interleucina - 1 β (IL-1 β) e ainda a liberação de citocinas anti-inflamatórias como a Interleucina - 10 (IL-10) (Henkin et al, 2009).

Concomitantemente durante a vigência da sepse, somados a ativação dos receptores que reconhecem os microrganismos, ocorre liberação de substâncias vasoativas como o Óxido Nítrico ou Nitric Oxid (NO), seguida da ativação das células endoteliais, expressão de moléculas de adesão, como as CAMs (Cell Adhesion Molecules) induzindo interação leucócito-endotélio, através de contatos adesivos denominados rolling, adesão e transmigração leucocitária, por meio de um mecanismo preciso com potencial aditivo/cooperativo de interação, que pode ocorrer mediante a abertura de junções das células endoteliais adjacentes (via para-celular) ou ainda em alguns ocorre pelo corpo celular (via transcelular) (Carman et al., 2004; Ley, 2007; Nourshargh et al., 2010).

O conjunto deste processo potencializa a reação inflamatória no hospedeiro, gerando principalmente alteração no fluxo sanguíneo e aumento da permeabilidade vascular, edema e migração de leucócitos para os tecidos inflamados na tentativa de debelar a infecção (Deitch, 1992; Yahuchi et al., 2004; Kim et al., 2000).

Esta resposta inflamatória descontrolada ou SIRS é um dos fatores resultantes da SDMO, que se dá pela diminuição no débito cardíaco, redução no fluxo sanguíneo e consequentemente diminuição na distribuição de oxigênio pelos órgãos o que resultará na falência por hipóxia (Henkin et al., 2009).

A sequência e os eventos que causam a SDMO ainda não estão bem elucidados, isso porque independente da oferta de oxigênio as células podem reagir à agressão modificando completamente a sua fisiologia, além de ser um processo bastante dinâmico com diferentes graus de disfunção orgânica, que independem exclusivamente dos fatores relacionados ao patógeno, mas também dos fatores intrínsecos do paciente (Henkin et al., 2009).

Os mediadores inflamatórios são variados e derivam tanto de precursores plasmáticos quanto de células, incluindo os radicais livres, óxido nítrico e os derivados do ácido

araquidônico, gerando principalmente alteração do fluxo sanguíneo e aumento da permeabilidade vascular, intensificando a gravidade da sepse (Mesquita et al., 2009).

A sepse consiste em um quadro de infecção associado à resposta inflamatória generalizada e pode ser dividida em 3 fases: sepse leve, caracterizada pela presença do agente infeccioso na corrente sanguínea associado a SIRS; sepse grave, relacionada com a Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos, e por fim choque séptico que é caracterizado pela hipotensão associada a hiperlactatemia sendo este o quadro mais agravado da patologia e com alto nível de mortalidade (Viana et al., 2016; Silva et al., 2016).

Importante salientarmos que a sepse tem um alto índice de mortalidade, estudos evidenciaram que cerca de 46% dos pacientes diagnosticados com sepse foram a óbito em média no 28º dia de tratamento, a mortalidade na sepse foi de 16%, na sepse grave 34% enquanto no choque séptico 65%. As principais via de infecções descritas são o trato respiratório 69% e infecções abdominais 23%, tendo maior prevalência na infecção por bactérias Gram – negativas (Mesquita et al., 2008).

Desta forma, foi objetivo deste trabalho foi descrever os mecanismos gerais da Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica em vigência da sepse especificando a ação do óxido nítrico, citocinas e moléculas de adesão através de uma revisão da literatura sobre o referido tema.

2. Matérias e Métodos

Foi realizada uma revisão sistêmica bibliográfica de artigos nos bancos de dados Scielo, Pubmed e Google Acadêmico utilizando-se os seguintes descritores no idioma português: "Moléculas de adesão, interação leucócito-endotélio, infecção, inflamação e Sepse". E em inglês "Adhesion Molecules, leucocyte endothelial interaction, infection, inflammation, SIRS e Sepsis. Os critérios para seleção dos artigos foram: idioma português e inglês; artigos completos; sem um limite temporal, priorizando os estudos dos últimos 10 (dez) anos. Também foram usados dados extraídos de bibliotecas virtuais e da plataforma do Instituto Latino Americano da Sepse (ILAS).

3. Discussão

Foram selecionados para este trabalho 27 artigos e 1 livro, no idioma português e inglês que descrevem aspectos aos mecanismo moleculares da SIRS em vigência da sepse, na qual ressaltam a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SIRS) como um processo desencadeado após uma agressão ao organismo, acompanhado da liberação de mediadores inflamatórios que agem a fim de estabelecer proteção ao hospedeiro frente esta agressão.

O quadro de SIRS pode ser definido quando o paciente apresenta duas ou mais características clínicas como: hipertermia, hipotermia, taquicardia, taquipneia e aumento ou diminuição na contagem de glóbulos brancos (Benjamim, 2001).

A presença do agente microbiano ou de seus constituintes no hospedeiro, como a endotoxina de bactérias gram negativas, são considerados os fatores de ativação do estado inflamatório sistêmico na sepse (Guiout et al., 1984; Heuman et al., 1998). Estes, quando reconhecidos por receptores presentes em componentes da resposta imune, desencadeiam a produção e liberação de mediadores inflamatórios capazes de reconhecer a presença de bactérias na circulação, o que desencadeia um processo sequencial e potencializado, induzindo desequilíbrio homeostático micro e macrocirculatórios (Deitch, 1992; Yaguchi et al., 2004; Kim, 2000).

Sabe-se que durante a SIRS ocorre expressão de moléculas vasoativas como o NO que é um radical livre e ativador de células endoteliais, iniciando a mediação de eventos intracelulares e extracelulares e subsequente, dilatação do endotélio e diminuição do fluxo sanguíneo e pressão arterial (Carman et al., 2004; Nourshargh et al., 2010; Souza, 2017).

O Óxido Nítrico (NO) está relacionado com diversos eventos fisiopatológicos, entre eles está a ativação do GMPc que é responsável pela vasodilatação, inibição da agregação plaquetária e modulação do recrutamento leucocitário e sua adesão ao endotélio. Além de estar relacionado diretamente a esses fatores ele promoverá resistência a vasoconstritores que resultará em uma severa hipotensão o que é bem característico do choque séptico, em testes realizados constatou-se que caso o NO fosse inibido acarretaria uma alta liberação de vasoconstritores o que ocasionaria lesão tecidual e uma morte rápida de diversas células (Salles et al., 1999).

Em um processo fisiológico, a sua principal função é preservar a integridade das junções endoteliais, mantendo a função de barreira, bem como autorregular o tônus vasomotor e a liberação de vasodilatadores locais (Palmer et al., 1987; Trzeciak et al., 2008). As células endoteliais são altamente sensíveis a mudanças no meio extracelular, estas reagem com sinais intracelulares podendo que podem atuar de forma adaptativa (ativação endotelial) ou de forma não adaptativas e prejudiciais ao hospedeiro (disfunção endotelial) (Trzeciak et al., 2008).

Na sepse o resultado da disfunção endotelial causa um desequilíbrio da homeostasia microcirculatória que, se não corrigida, pode prejudicar o transporte de oxigênio, culminando em hipóxia celular, SDMO e progredir para a morte (Aird, 2003).

Concomitante a expressão do NO, agentes quimiotáticos que medeiam a expressão de moléculas de adesão que servem como contatos adesivos entre leucócitos e endotélio causando migração leucocitária circulante para a região do tecido lesado (Butcher, 1991; Springer, 1994; Rankin, 2004).

As moléculas de adesão são glicoproteínas expressas na superfície das células e podem estar ligadas a outras células ou promover ligação diretamente com o endotélio, tais moléculas são divididas em 3 grupos, sendo elas: Selectinas, responsável inicialmente pelo contato dos leucócitos com o endotélio durante o rolamento e recrutamento leucocitário; Integrinas, também conhecida como CD11 que medeiam uma firme adesão leucócito endotélio e CAMs (Cell Adhesion Molecules), pertencentes à subfamília das imunoglobulinas, envolvidas na adesão e na migração entre leucócitos e as célula endoteliais (Butcher, 1991; Springer, 1994; Rankin, 2004; Rose et al., 2007; Katagiri et al., 2003; Shimonaka et al., 2003; Kinashi et al., 2005).

Ainda em vigência da sepse, os agentes microbianos são reconhecidos por receptores presentes em componentes da resposta imune, desencadeiam a produção e liberação de mediadores inflamatórios, tais como fator de necrose tumoral alfa (TNF- α), interleucina-1 (IL-1) e interleucina-6 (IL-6) que potencializam o quadro séptico e SIRS (Henkin et al., 2009; Pereira et al., 2013; Oliveira et al., 2011).

Citocinas pró-inflamatórias, como TNF- α e IL-1, liberadas na sepse, têm um papel importante no desenvolvimento de choque séptico e disfunção orgânica (Bozza et al., 2007). Zaroni e col. (2009) observou que a microcirculação mesentérica de ratos após obstrução intestinal e isquemia apresenta alterações na interação leucócito-endotélio, com aumento de expressão de P-selectina e ICAM-1, responsáveis pelo rolling e adesão de leucócitos (Zaroni et al., 2009). Estudos ainda demonstram significativa redução de leucócitos após o bloqueio de PECAM-1 em pulmão, fígado e músculo estriado da pele em camundongos, após a indução de endotoxina de bactérias Gram negativas, sugerindo que durante a sepse, possa ocorrer um aumento da expressão de moléculas de adesão através da liberação de mediadores pró-inflamatórios (Nolte et al., 2004).

O mecanismo geral da SIRS não está totalmente elucidado uma vez que, temos diversas reações acontecendo ao mesmo tempo, o que é descrito na literatura até o momento trata-se de um processo subsequente a uma agressão, e que esta resposta potencializada agrava o quadro do paciente sendo precursora da Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos (SDMO)(Henkin et al., 2009; Perez et al., 2009).

Até o presente momento, não existem marcadores específicos da doença, assim o diagnóstico é feito com a associação de evidências clínicas com o quadro de SIRS através da citometria de fluxo e hemocultura. Cabe ressaltar que o tratamento, ainda, é baseado na antibioticoterapia, administração de vasopressores, corticosteroides e reposição volêmica (Henkin et al., 2009; Perez et al., 2009).

Cabe ressaltar, que entre os autores estudados a descrição é de que a principal causa da morte por sepse está relacionada a resposta inflamatória exacerbada (SIRS), através da liberação de mediadores inflamatórios e expressão das moléculas de adesão que potencializam os efeitos inflamatórios e alterações microcirculatórias, comprometendo o órgão infectado e progredindo para a Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos (SDMO), além disso a interação leucócito endotélio, mediada pelas moléculas de adesão, induzem o extravasamento da proteína plasmática com redução na volemia por aumento da permeabilidade vascular.

Sendo uma patologia de importância para a saúde pública são registrados anualmente cerca de 400.000 novos casos de sepse no Brasil, onde há óbito de cerca de 46% dos pacientes internados, tendo como potencializador do mal prognóstico a Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica, apesar dos dados epidemiológicos da Sepse não serem fidedignos por conta de subnotificações fica clara a relevância de estudo sobre o referido tema (ILAS).

4. Considerações finais

Desta forma, os autores descrevem que os principais mecanismos da SIRS na sepse são sequenciais e com envolvimento de: reconhecimento bacteriano através de receptores específicos, liberação de moléculas pró e anti-inflamatórias, expressão de moléculas de adesão, recrutamento e transmigração leucocitária e expressão de moléculas vaso ativas. Este mecanismo é capaz de gerar intenso desequilíbrio fisiológico possibilitando ao paciente um mal prognóstico e óbito.

Representando um grave problema de saúde pública em todo o mundo, esta patologia acomete anualmente cerca de 400.000 novos casos no Brasil o que leva a ocupação de 30% dos leitos das UTIs e cerca de 50% dos pacientes vão a óbito no período de tratamento, além do alto número de morbidade e mortalidade, a sepse gera altos custos investidos em seu tratamento (ILAS), dito isto é racional o estudo sobre os mecanismos relacionados a SIRS, bem como o entendimento dos mediadores inflamatórios envolvidos neste processo, na tentativa de desenvolver novas perspectivas terapêuticos para a redução da morbimortalidade na sepse.

5. Referências Bibliográficas

1. Aird WC. The role of the endothelium in severe sepsis and multiple organ dysfunction syndrome. *Blood* 2003 May 15;101(10):3765–3777.
2. Aird WC. Endothelium as an organ system. *Crit Care Med* 2004 May;32(5 Suppl):S271–S279.

3. Benjamim CF, Atualização Sobre Mediadores e Modelos Experimentais da Sepse, Simpósio de Medicina Intensiva 3ª Parte Capítulo II, Ribeirão Preto 2001.
4. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, Bozza MT; Castro-Faria-Neto HC; Bozza PT. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Crit Care* 2007, 11:R49.
5. Butcher EC. Leukocyte-endothelial cell recognition: three (or more) steps to specificity and diversity. *Cell*. 1991;67(6):1033-6.
6. Carman CV, Springer TA. A Transmigratory cup in leukocyte diapedesis both through individual vascular endothelial cells and between them. *J Cell Biol*. 2004;167: 377-88.
7. Deitch EA. Multiple organ failure. Pathophysiology and potential future therapy. *Ann Surg*. 1992; 216: 117-134.
8. Elbers PWG & Ince C. Bench-to-beside review: Mechanisms of illness-classifying microcirculatory flow abnormalities in distributive shock. *Crit Care* 2006;10: 1-8.
9. Guiout H F L, Furth R. Selective antimicrobial modulation of the intestinal flora. Prophylaxis against infection in neutropenic patients. *Infection*. 1984; 12: 1-4.
10. Heuman D, Glauser M P, Calandra T. Molecular basis of host-pathogen interaction in septic shock. *Current Opinion in Microbiology*. 1998;1:49-55.
11. Henkin CS, Coelho JC, Paganella MC, Siqueira RS, Dias FS. Sepse: Uma Visão Atual. 2009.
12. Ince C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005;9(4):S13-9.
13. Instituto Latino Americano da Sepse, 2016, disponível em :<https://www.ilas.org.br>
14. Júnior J A L S, David C M, Hatum R, Souza P C, Japiassú A, Pinheiro C T S, Friedman G, Silva O B, Dias M D'A, Koterba E, Dias F S, Piras C, Luiz R R. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Revista Brasileira de Terapia Intensiva* 2006.
15. Katagiri K, Maeda A, Shimonaka M, Kinashi T. RAPL, a Rap1-binding molecule that mediates Rap1-induced adhesion through spatial regulation of LFA-1. *Nature Immun*. 2003; 4: 741-48.
16. Kim P K, Deutschman CS. Inflammatory responses and mediators. *Surg Clin North Am*. 2000; 80(3): 885-94.
17. Kinashi, T, Katagiri, K. Regulation of immune cell adhesion and migration by regulator of adhesion and cell polarization enriched in lymphoid tissues. *Immunology*. 2005;116(2),164-71.
18. Ley K. Adhesion Molecules: Function and Inhibition 1 ed. Basel- Boston-Berlim: Birkhäuser. 2007.
19. Mesquita D, Júlio A, Pereira A, Catelan T T T, Souza A W S, Silva N P, Andrade L E, Crúvinel W M. aspectos celulares e moleculares da inflamação. *Revista sinopse de reumatologia*. 2008. Disp em: <http://www.moreirajr.com.br>

20. Nourshargh S, Hordijk PL, Sixt M. Breaching multiple barriers: leukocyte motility through venular walls and the interstitium. *Nature Reviews*. 2010; 11:366-78.
21. Nolte D, Kuebler WM, Muller WA, Wolff KD, Messmer K. Attenuation of leukocyte sequestration by selective blockade of PECAM-1 or VCAM-1 in murine endotoxemia. *Eur Surg Res*. 2004; 26:331-7.
22. Oliveira CMB, Sakata RK, Issy AM, Gerola LR, Salomão R. Citocinas e Dor. *Revista Brasileira Anestesiol* 2011;61:2:255-265.
23. Palmer RM, Ferrige AG, Moncada S. Nitric oxide release accounts for the biological activity of endothelium-derived relaxing factor. *Nature* 1987 Jun 11-17;327(6122):524-26.
24. Perez, MCA. Epidemiologia, diagnóstico, marcadores de imunocompetência e prognóstico da sepse. Tese apresentada, para obtenção do título de Doutor, ao Programa de Pós-Graduação em Fisiologia Fisiopatologia Clínica e Experimental – FISCLINEX – da Universidade do Estado do Rio de Janeiro [Internet]. 2009 [citado 2016 Abr 01]. Disponível em: http://www.files.scire.net.br/atrio/uerj-fisclinex_upl/THESIS/101/mario_castro_alvarez_perez.pdf.
25. Pereira RF, Valenssio RT, Magosso RF. Influência do exercício físico sobre os marcadores inflamatórios. 2013.
26. Rankin JA. Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical issues*, v.15, n.1, p.3-17, 2004.
27. Rose DM, Alon R, Ginsberg MH. Integrin modulation and signaling in leukocyte adhesion and migration. *Immunol Reviews*. 2007;218:126-34.
28. Salles MJC, Sprovieri SRS, Bedrikow R, Pereira AC, Cardenuto SL, Azevedo PRC, Silva TM, Golin V. Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica/sepse – revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia- trabalho realizado no Serviço de Emergência da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo – Departamento de Medicina da Faculdade de Ciências Médicas – SP 1999.
29. Shimonaka M, Katagiri K, Nakayama T, Fujita N, Tsuruo T, Yoshie O, Kinashi T. Rap1 translates chemokine signals to integrin activation, cell polarization, and motility across vascular endothelium under flow. *J. Cell Biol*. 2003;161(2): 417-27.
30. Silva E, Machado F. Sepse: Conceito e Epidemiologia. ILAS 2016.
31. Souza L A. "Óxido Nítrico"; Brasil Escola. Disponível em <<http://brasilecola.uol.com.br/quimica/oxido-nitrico.htm>>. Acesso em 07 de março de 2017.
32. Springer, TA. (1994) Traffic signals for lymphocyte recirculation and leucocyte emigration: the multi-step paradigm. *Cell* 76: 301-314.
33. Trzeciak S, Cinel I, Dellinger RP, Shapiro NI, Arnold RC, Parrillo JE, Hollenberg SM. Resuscitating the microcirculation in sepsis: the central role of nitric oxide, emerging concepts for novel therapies, and challenges for clinical trials. *Acad Emerg Med*. 2008; 15(5): 399-413.
34. Viana R, Machado F, Souza J. Sepse um problema de saúde pública: a atuação e colaboração da enfermagem na rápida identificação e tratamento da doença/ Conselho Regional de Enfermagem – São Paulo: COREN-SP, 2016 ISBN 978-85-68720-03-05.

35. Vincent JL, Atalan HK. Epidemiology of severe sepsis in the intensive care unit. *Br J Hosp Med (Lond)*. 2008 Aug; 69(8):442-3.
36. Yaguchi A, Lobo FLM, Vincent JL, Pradier O. Platelet function in sepsis. *J Thromb Haemost*. 2004; 2: 2096-102.
37. Zanoni FL, Benabou S, Greco KV, Moreno ACR, Cruz JWMC, Filgueira FP, MartinezMB, de Figueiredo LFP, Pocha e Silva M, Sannomiya P. Mesenteric microcirculation dysfunctions and translocation of indigenous bacteria in a rat model of strangulated small bowel obstruction. *Clinics*, 2009; 64(9): 911-9.