

Fluidoterapia nos pacientes em choque séptico: revisão de literatura

Fluid therapy on patients in septic shock: literature review

Resumo

Sepse, definida pela Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) secundária a um agente infeccioso, é uma afecção comum em cães e gatos e está relacionada a altos índices de morbidade e mortalidade nestas espécies. Sua patogenia é complexa e multifatorial, mas a instabilidade hemodinâmica tem sido apontada como fator relevante para o alto índice de óbito nos pacientes, pois gera hipóxia e subsequente disfunção de múltiplos órgãos. O tratamento é baseado na terapia guiada por metas e tem como objetivo restaurar o equilíbrio circulatório pela infusão de grandes quantidades de fluido, sendo que a escolha da fluidoterapia adequada é ainda muito controversa. Assim, esta revisão descreve a fisiopatogenia da seps e compara resultados do uso de colóides e cristalóides apresentados nos periódicos consultados.

Abstract

Defined by the Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS), which is secondary to an infectious agent, sepsis is a common affection in dogs and cats, being related to high morbidity and mortality rates in these species. The pathogenesis is multifactorial and complex. Hemodynamic instability is being identified as a key factor for the high mortality rate, since it causes hypoxia and subsequent multiple organ dysfunction. The treatment consists of goal-oriented therapy and the primary objective is to restore the circulatory balance through the infusion of large amounts of fluid. However, choosing the adequate fluid therapy is still very controversial. Thus, the objective of this review is to describe the pathophysiology of sepsis and to compare the results of the use of the colloids and crystalloids presented in the scientific articles analyzed.

Recebido em 09 de maio de 2017 e aprovado em 14 de novembro de 2017.

Natalia Alves Cardoso¹
Celso Braga Sobrinho¹

Rua Riachuelo, 255, Vila Vitoria
Mauá/SP, CEP: 09360-030
✉ naatalia.c@hotmail.com



Palavras-chave

Sepsis. Choque séptico. Fluidoterapia.
Coloides e cristaloides.

Keywords

Sepsis. Septic shock. Fluid resuscitation.
Colloids and crystalloids.

A sepse, definida pela Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) secundária a um processo infeccioso, é uma afecção comum em cães e gatos, geralmente causada por bactérias Gram-positivas que ativam acentuadamente o sistema imunológico do paciente, levando-o a lesões endoteliais difusas, ativação da cascata de coagulação e diminuição da fibrinólise, que reduzem a perfusão tecidual sistêmica. Caso não haja tratamento adequado, a sepse pode causar disfunções orgânicas – denominada sepse grave – que, se não for responsiva à reposição volêmica, caracterizará choque séptico.

Os sinais clínicos da sepse muitas vezes são inespecíficos e não patognomônicos, com diagnóstico desafiador e dependente de exames complementares, como aferição da pressão venosa central, saturação de oxigênio em sangue venoso central e depuração de lactato.

A partir do diagnóstico da sepse, seu tratamento deverá se estabelecer o mais rápido possível com a “terapia guiada por metas” que preconiza, nas primeiras seis horas, o controle da pressão venosa central, do débito urinário e da pressão arterial média com emprego de reposição volêmica agressiva, bem como de medicamentos antimicrobianos e vasopressores. Em humanos, os fluidos cristaloides são amplamente utilizados como fluidoterapia de escolha, enquanto na Medicina Veterinária são utilizadas soluções coloides. Diante de tal divergência e da falta de estudos acerca da fluidoterapia ideal para cães e gatos, este trabalho revisa os aspectos da sepse e compara os benefícios e malefícios dos diversos tipos de fluido utilizados em animais em sepse grave e choque séptico.

¹ Universidade Metodista de São Paulo – São Paulo, São Paulo, Brasil.

Revisão de literatura

Fisiopatologia da sepse e choque séptico

O termo sepse se origina do grego *sêpsis* e significa putrefação ou morte (SALLES et al., 1999). Mesmo descrita há muitos anos na Medicina, somente em 1992 foi publicado um consenso sobre suas definições e diretrizes de tratamento (BONE et al., 1992). Em 2001, o segundo consenso em definições da sepse criou o sistema PIRO (predisposição, infecção, resposta e disfunção orgânica), que classifica o paciente quanto à gravidade e o prognóstico de parâmetros clínicos e laboratoriais (RABELLO et al., 2009).

Sepse é uma síndrome clínica caracterizada pela invasão de micro-organismos e/ou suas toxinas na corrente sanguínea associada à síndrome da resposta inflamatória sistêmica a essa invasão (BONE et al., 1992). Em alguns casos a sepse pode se agravar causando disfunção orgânica (por definição, sepse grave) e, se associada à instabilidade cardiovascular refratária à administração de fluidos, o paciente estará em choque séptico (BRADY et al., 2000).

Choque é um quadro clínico definido como a incapacidade do sistema circulatório em fornecer oxigênio aos tecidos, levando à diversas disfunções orgânicas, sendo classificado como cardiogênico, obstrutivo, distributivo ou hipovolêmico. O choque séptico é de origem inicialmente distributiva, mas em alguns casos pode se tornar hipovolêmico devido a grandes perdas hídricas para o interstício (MARTINS et al., 2013).

A patogenia da sepse inclui a ativação exacerbada da resposta imune aguda com liberação de citocinas pró inflamatórias, que determinam uma situação em que o organismo não consegue controlar o que ele próprio criou (BONE et al., 1992). A primeira resposta imune à infecção ou bacteremia é inespecífica e conta com a ativação de células fagocitárias como os macrófagos, monócitos e granulócitos polimorfonucleares, além da ação do sistema complemento. Em seguida, as células endoteliais são estimuladas pelas endotoxinas dos micro-organismos Gram-negativos e pelo ácido teicóico dos Gram-positivos, desencadeando a cascata inflamatória ao produzir inicialmente as interleucinas 1 e 6. O fator de necrose tumoral que ativa as células-alvo e induzem a produção de mediadores secundários, como interleucina -10, quimiocinas, espécies reativas de oxigênio, espécies reativas de nitrogênio, eicoisânóides e enzimas proteolíticas, reativam os fagócitos e a cascata inflamatória, formando um ciclo vicioso.

A destruição do endotélio pela aderência de polimorfonucleares ativos aumenta a permeabilidade vascular e o edema tecidual, ampliando a reação inflamatória, particularmente na microcirculação dos pulmões, prejudicando assim a homeostasia e facilitando o crescimento

bacteriano disseminado (PEREIRA JÚNIOR et al., 1998). Vale ressaltar que o papel da interleucina-10 é inibir a síntese de outras citocinas, atuando como anti-inflamatório que promove a Síndrome da Resposta Anti-inflamatória Compensatória (CARS), responsável por agravar o quadro do paciente e provocar dissonância imunológica, em que a SIRS e a CARS acontecem concomitantemente (PEREZ, 2009). Este desequilíbrio promove a progressão da resposta imunológica à infecção, afetando desta forma os demais órgãos e tecidos saudáveis, podendo culminar na Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos (CHACAR et al., 2014).

Além de alterações inflamatórias, as citocinas levam as células endoteliais a promover um quadro pró-coagulante e pró-trombótico pela expressão de tromboplastina, inibidor do ativador do plasminogênio e do fator ativador plaquetário, além da diminuição da produção de trombosmodulina, podendo causar coagulação intravascular disseminada (CID) e consequente obstrução do fluxo vascular, promovendo diminuição da perfusão tecidual e falência de órgãos e sistemas (SIQUEIRA-BATISTA et al., 2011).

Os distúrbios circulatórios encontrados na sepse são condizentes com um quadro de hipovolemia relativa, caracterizando o choque como distributivo. As alterações observadas são causadas principalmente pela produção intensa e desregulada de óxido nítrico pelas células endoteliais, aumentando o GMP cíclico (induzindo o relaxamento da musculatura lisa) e os níveis de bradicinina, um potente agente vasodilatador e hipotensor (KNOBEL, 1996). A ativação do sistema complemento com produção de C3 e C5 também colabora com a vasodilatação e o aumento da permeabilidade vascular (FRACASSO, 2008). A disfunção cardiovascular é complexa e motivada não só pelas mudanças de tônus vascular, como também pelas alterações sistólicas e diastólicas de ambos os ventrículos. A hipertensão pulmonar colabora para a disfunção ventricular direita, causando sua dilatação e deslocando o septo interventricular para a esquerda, dificultando assim o enchimento diastólico e consequentemente a pré-carga do ventrículo esquerdo (MITSUO; SHIMAZAKI; MATSUDA, 1992).

Clinicamente, os animais apresentam depressão, pulso fraco, taquicardia, taquipneia, mucosas congestas, aumento do tempo de preenchimento capilar, diminuição do débito urinário; inicialmente se observa hipertermia que, no entanto, evolui para hipotermia (BRADY et al., 2000). Nos gatos, a despeito de muitas vezes não apresentarem sinais clínicos marcantes, eventualmente registra-se a “tríade da morte dos felinos”, caracterizada por bradicardia, hipotensão e hipotermia (REDAELL, 2005). Os exames laboratoriais apontam hiperlactatemia, leucocitose ou leucopenia,

hipoalbuminemia, plaquetopenia, hiponatremia, hipocloremia, hipocalcemia e hiperbilirrubinemia (BARTON, 2005).

Os cães da raça Rottweiler e Dobermann apresentam predisposição a parvovirose e a possuir leucócitos mais reativos (com maior resposta inflamatória), com consequente pior prognóstico em relação à sepse. Já os gatos positivos para Vírus da Imunodeficiência Felina e/ou Vírus da Leucemia Felina, ou que façam quimioterapia possuem maior predisposição e pior prognóstico nos casos de sepse (CHACAR et al., 2014).

A peritonite é a causa mais frequente de sepse grave em cães e pode ser secundária à ingestão de corpo estranho, a neoplasias gastrintestinais, a enterotomias e a ruptura uterina por piometra (KALENSKY et al., 2012). Em gatos, a ocorrência de sepse se associa a, principalmente, abscessos hepáticos, piotórax, bacteremia, pneumonia, endocardite, pielonefrite, piometra, pancreatite séptica e meningite (CHACAR et al., 2014).

A reposição volêmica é a principal intervenção para o suporte hemodinâmico do paciente em choque séptico, e sua rápida intervenção eleva a taxa de sobrevivência e reduz as disfunções orgânicas permanentes (BOZZA et al., 2001). Em 2001 foi instituída a estratégia da terapia precoce guiada por metas, que preconiza uma vigorosa reposição volêmica a cada 30 minutos, até que sejam atingidas pressão venosa central situada entre 8 e 12 mmHg, pressão arterial média entre 65 e 90 mmHg e débito urinário $\geq 0,5$ ml/kg/hora, evitando danos por perfusão tissular inadequada (RIVERS et al., 2011). Vistas a gravidade dos quadros de choque séptico e a importância da reposição volêmica em sua reversão, muito se tem estudado acerca do melhor fluido a ser administrado. Fluidos cristaloides, como o Ringer Lactato e a solução

fisiológica, apresentam baixo peso molecular, promovem pouca alteração no volume plasmático e não são indicados para a expansão ou reposição volêmica; já os coloides, como os derivados do plasma e a Dextrana, de alto peso molecular, promovem o rápido aumento da pressão coloidosmótica e são os mais indicados em casos de choque (AULER JÚNIOR; FANTONI, 1999).

Além da instituição da reposição volêmica precoce, o tratamento da sepse pode incluir drogas vasoativas e inotrópicas, pois a disfunção vascular observada é multifatorial (RAMOS; AZEVEDO, 2014). A norepinefrina é o fármaco vasoativo mais indicado, sendo potencializado pela associação com a epinefrina ou a vasopressina (DELLINGER et al., 2013). O inotrópico de escolha é a dobutamina, utilizada em casos de disfunção miocárdica ou em pacientes em hipoperfusão mesmo após o controle da pressão arterial média (WESTPHAL et al., 2011). Nos pacientes não responsivos à reposição volêmica, os corticosteroides podem ser empregados no controle da pressão arterial, e dentre eles o mais indicado é a hidrocortisona por cinco dias ou, particularmente, pelo período de administração das drogas vasoativas (DELLINGER et al., 2013).

A manutenção do estado hemodinâmico deve se associar ao controle microbiano de início imediato, antes mesmo da obtenção do resultado dos exames de cultura. Os antibióticos de amplo espectro são indicados, e também deve ser considerada intervenção cirúrgica para a eliminação do foco infeccioso (CHACAR et al., 2014); o espectro do antibiótico utilizado deve ser reavaliado após 72h ou assim que o resultado da cultura estiver disponível. Outras medidas incluem o controle da glicemia, a nutrição enteral ou parenteral, o suporte ventilatório e a transfusão de plaquetas conforme a necessidade (DELLINGER et al., 2013).

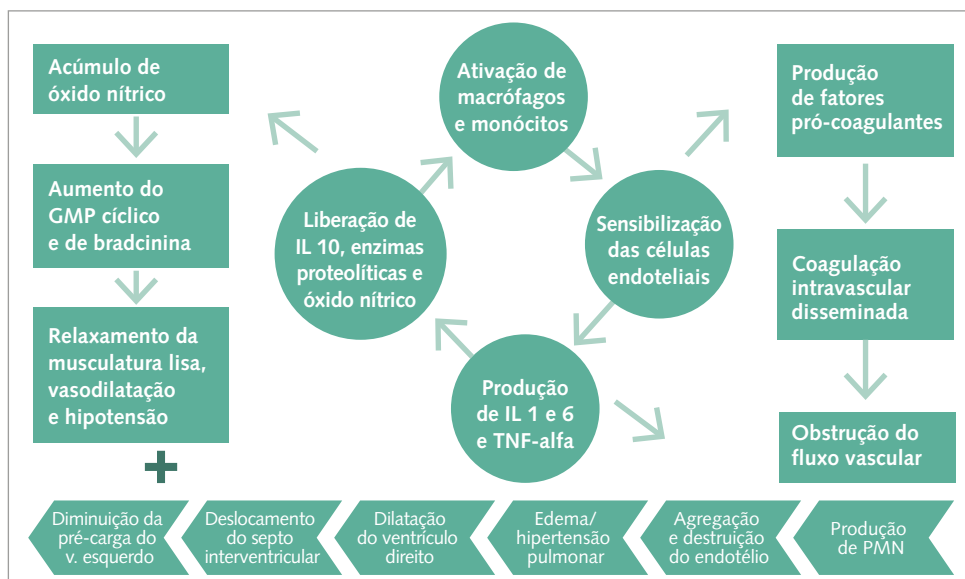


Figura 1 - Fisiopatogenia da sepse. Fonte: Elaborado pelos autores.

Cristaloide *versus* coloide durante a fluidoterapia na sepse e choque séptico

Em 2001 na França, 129 pacientes humanos em sepse grave ou choque séptico tratados com coloides foram distribuídos aleatoriamente em dois grupos: grupo 1, com 65 pacientes tratados com hidroxietilamido (HES), e grupo 2, com 64 pacientes tratados com gelatina. Vinte e sete pacientes do grupo 1 e 15 do grupo 2 desenvolveram insuficiência renal aguda (IRA), sugerindo que o uso de HES nos pacientes em choque séptico deve ser evitado, enquanto o uso de cristaloídes se mostrou mais seguro (SCHORTGEN et al., 2001). Em contrapartida, Sakr et al. (2007) analisaram os registros de 198 unidades de tratamento intensivo na Europa e não encontraram relação entre a administração de HES com a incidência de insuficiência renal, contudo levantando a hipótese de que tal resultado talvez se devesse ao emprego de doses menores de HES que o recomendado, ou ainda à incapacidade da mensuração da taxa de filtração glomerular, determinando um resultado possivelmente não fidedigno (SAKR et al., 2007). Já em 2004, um ensaio clínico realizado em 16 hospitais da Oceania com 6997 pacientes que necessitaram de ressuscitação hídrica por depleção volêmica e receberam aleatoriamente albumina 4% ou solução salina, não foi observada diferença entre os grupos em relação à quantidade de casos de Disfunção Múltipla de Órgãos, nem no período de permanência na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), levando o autor a declarar indiferença na escolha de albumina em relação à solução salina (THE SAFE STUDY INVESTIGATORS, 2004).

Nesse mesmo ano, o Núcleo de Ensino e Pesquisa do Centro de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein e a Associação de Medicina Intensiva Brasileira realizaram o primeiro Consenso Brasileiro de Sepse, evento delineado para aprimoramento e padronização do diagnóstico e tratamento da sepse em todos os hospitais brasileiros. Para tanto, diversos especialistas da comunidade científica brasileira foram convidados a escrever sobre questões como epidemiologia, fisiopatologia, diagnóstico e tratamento do paciente séptico, e classificar as recomendações de “A” para as de grande evidência a “D” para menor evidência. Foi relatada indiferença na formação de edema pulmonar no uso de coloides em relação ao uso de cristaloídes, sendo que o único ponto negativo no uso de coloides foi o custo elevado. Portanto, os dois fluidos foram satisfatórios e apresentaram recomendação de grau “C” (AKAMINE et al., 2004).

Brunkhorst et al. (2008) compararam os resultados do uso de HES ou de Ringer Lactato em 600 pacientes em choque séptico, contudo a análise foi interrompida antes do esperado pelo seu alto teor de risco, pois houve

um alto índice de óbito após 90 dias de tratamento em consequência da insuficiência renal nos pacientes que receberam HES, sugerindo que este medicamento não deveria ser utilizado por seu efeito cumulativo tóxico provocar insuficiência renal aguda e por estar ligado ao óbito. Durante tratamento do choque séptico, a associação de albumina e solução cristaloide não foi superior ao tratamento realizado unicamente com a solução, haja vista que o número de óbitos foi equivalente nos dois tipos de tratamentos realizados após 90 dias de acompanhamento. (CAIRONI et al., 2014).

Chest (2012 apud MYBURGH et al., 2012) constatou que não havia diferença na mortalidade entre os pacientes humanos em choque séptico tratados apenas com salina 0,9% ou com a associação de salina 0,9% e hidroxietilamido, entretanto pacientes que receberam ressuscitação com HES precisaram de terapia de substituição renal.

A análise dos resultados de 78 trabalhos comparando o uso de coloides ou cristaloídes no tratamento da sepse em humanos, dos quais: 70 trabalhos apresentaram dados relacionados à mortalidade, dos quais 56 compararam o tratamento coloide *versus* cristaloide; 11 de comparação entre coloide no cristaloide hipertônico *versus* cristaloide isotônico; e três ensaios comparando coloide *versus* cristaloide hipertônico não encontraram evidências de que as soluções coloides reduzissem o risco de morte, e que o HES poderia até aumentar a mortalidade (PEREL; ROBERTS; KER, 2013).

A Associação de Medicina Intensiva Brasileira, juntamente com a Sociedade Brasileira de Infectologia e o Instituto Latino Americano de Sepse elaboraram um documento indicando a melhor alternativa de ressuscitação hemodinâmica nos diferentes estágios da sepse em seres humanos, com base na análise dos resultados apresentados nos artigos do acervo PubMed, (Pesquisa Bibliográfica em Publicações Médicas). Em relação aos fluidos, foi descrita a ausência de benefício no uso de coloides como expansores plasmáticos, existindo inclusive a possibilidade de que o seu uso aumentasse a mortalidade por disfunção múltipla orgânica (WESTPHAL et al., 2011).

Na Medicina Veterinária, Caldeira (2010), verificou que, em cadelas com piometra evoluída para quadro de sepse, não houve melhora na pressão coloidosmótica após a administração de solução coloide, e que valores baixos desta pressão estavam diretamente ligados a níveis elevados de falência múltipla de órgãos.

Strano et al. (2010) constataram que não houve diferença no fluxo renal de ratos com sepse induzida por ligadura e punção do ceco tratados com solução salina isotônica ou com solução hipertônica, mas que a pressão arterial se reestabeleceu mais adequadamente nos animais tratados com a solução hipertônica.

Em 2012, um comitê de 68 especialistas discutiu o melhor protocolo de tratamento para pacientes humanos em sepse; as recomendações foram classificadas em evidência alta como “A” a muito baixa como “D”, e recomendação forte como “1” ou “2” como fraca. O consenso obtido foi que a reposição volêmica agressiva deve ser realizada a partir do momento de identificação de hipoperfusão, e que nas primeiras seis horas devem ser alcançados níveis de pressão venosa central situados entre 8 e 12 mmHg, pressão arterial média maior ou igual a 65 mm Hg e diurese maior ou igual a 0.5 mL/kg/hr, recomendação esta de grau 1C. Com relação ao tipo de fluidoterapia, os cristaloides foram considerados melhor escolha e o uso de HES não foi recomendado para qualquer momento da sepse ou do choque séptico, recomendação de grau 1B. Para tal afirmação foi levado em conta que não houve qualquer benefício no uso de coloides quando comparado a cristaloides em três testes randomizados (n = 704), e que as soluções coloidais apresentavam um custo muito mais elevado. Além disso, foram usados três estudos recentes, denominados Crystmas, 6S e Chest, que comparam o uso de HES com outros fluidos. O estudo com Crystmas comparou o uso de HES com solução salina 0,9% e não constatou diferença na mortalidade entre os grupos; o estudo 6S registrou o aumento da mortalidade nos pacientes em que foi utilizado HES em relação aos que utilizaram Ringer; e o estudo Chest comparou o uso de HES com solução salina isotônica 18% e não verificou a existência de superioridade em nenhum dos fluidos com relação a taxa de mortalidade, mas o grupo que usou HES teve maior necessidade de terapia de substituição renal, em 7% (DELLINGER et al., 2013).

Considerações finais

Nesta revisão da literatura não foi observada melhora nos pacientes humanos com o uso associado de coloides a cristaloides em relação ao uso somente de cristaloides, além de relacionar o uso de coloides ao aumento da incidência de insuficiência renal aguda, indicando superioridade dos cristaloides no tratamento de sepse e choque séptico. Na Medicina Veterinária não existem estudos suficientes para uma conclusão adequada sobre o efeito do uso de coloides em comparação aos cristaloides. ☹

Referências

- AULER JÚNIOR, J. O. C.; FANTONI, D. T. Reposição volêmica nos estados de choque hemorrágico e séptico. **Revista Brasileira de Anestesiologia**, Rio de Janeiro, v. 49, n. 2, p. 126-138, mar./abr. 1999.
- AKAMINE N. et al. Suporte hemodinâmico. In: CONSENSO brasileiro de sepse: parte III. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 16, n. 4, p. 241-245, out./dez. 2004.
- BARTON, L. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. (Eds.). **Textbook of veterinary internal medicine**. 6. ed. Toronto: W. B. Saunders, 2005. p. 452-454.
- BRADY, C. A. et al. Severe sepsis in cats: 29 cases (1986-1998). **Journal of the American Veterinary Medical Association**, Schaumburg, v. 217, n. 4, p. 531-535, aug. 2000.
- BRUNKHORST, F. M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 358, n. 2, p. 125-139, jan. 2008.
- BONE, R. C. et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. **Chest**, Glenview, v. 101, n. 6, p. 1644-1655, jun. 1992.
- BOZZA, F. A. et al. Early fluid resuscitation in sepsis: evidence and perspectives. **Shock**, Augusta, v. 34, p. 40-43, sep. 2010. Supplement 1.
- CAIRONI, P. et al. Albumin replacement in patients with severe sepsis or septic shock. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 370, n. 15, p. 1412-1421, apr. 2014.
- CALDEIRA, J. A. **Correlação da pressão coloidosmótica com a evolução clínica de cadelas com sepse submetidas a tratamento intensivo**. 107 f. 2010. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.
- CHACAR, F. C. et al. Sepse em felinos. **Veterinária e Zootecnia**, Botucatu, v. 21, n. 1, p. 64-76, mar. 2014.
- DELLINGER, R. P. et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. **Critical Care Medicine**, Mount Prospect, v. 41, n. 2, p. 580-637, feb. 2013.
- FRACASSO, J. F. Contribuição ao entendimento da patogenia da sepse. **Revista de Ciências Farmacêuticas Básica e Aplicada**, Araraquara, v. 29, n. 2, p. 119-127, maio/ago. 2008.
- KALENSKI, T. A. et al. Identificação das bactérias envolvidas na sepse grave de fêmeas caninas com piometra submetidas a ovariectomia terapêutica. **Brazilian Journal of Veterinary Research and Animal Science**, São Paulo, v. 49, n. 2, p. 130-138, mar./abr. 2012.
- KNOBEL, E. Óxido nítrico e sepse. **Arquivos Brasileiros de Cardiologia**, Rio de Janeiro, v. 67, n. 4, p. 263-266, out. 1996.
- MARTINS, H. S. et al. **Emergências clínicas: abordagem prática**. 8. ed. Barueri: Manole, 2013. p. 1190.
- MITSUO, T.; SHIMAZAKI, S.; MATSUDA, H. Right ventricular dysfunction in septic patients. **Critical Care Medicine**, Mount Prospect, v. 20, n. 5, p. 630-634, may 1992.
- MYBURGH, J. A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 367, n. 20, p. 1901-1911, nov. 2012.

- PEREIRA JÚNIOR, G. A. et al. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. **Medicina**: Ribeirão Preto, Ribeirão Preto, v. 31, p. 349-362, jul./set. 1998.
- PEREL, P.; ROBERTS, I.; KER, K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. **The Cochrane Database of Systematic Reviews**, London, v. 28, n. 2, p. CD000567, feb. 2013.
- PEREZ, M. C. A. **Epidemiologia, diagnóstico, marcadores de imunocompetência e prognóstico da sepse**. 2009. 106 f. Tese (Doutorado em Ciências Médicas) – Faculdade de Ciências Médicas, Universidade do Estado do Rio de Janeiro, Rio de Janeiro, 2009.
- RABELLO, L. S. C. F. et al. Entendendo o conceito PIRO: da teoria à prática clínica: parte 1. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 21, n. 4, p. 425-431, out./dez. 2009.
- RAMOS, F. J. S.; AZEVEDO, L. C. P. Suporte hemodinâmico no choque sépticos. In: AZEVEDO, L. C. P.; MACHADO, F. R. (Orgs.). **Sepse**. São Paulo: Atheneu, 2014. p. 13-20.
- REDAELL, R. **Choque em felinos**. 2005. 76 f. Monografia (Graduação em Veterinária) – Faculdade de Veterinária, Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, 2005.
- RIVERS, E. et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 345, n. 19, p. 1368-1337, nov. 2001.
- THE SAFE STUDY INVESTIGATORS. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the Intensive Care Unit. **The New England Journal of Medicine**, Waltham, v. 350, n. 22, p. 2247-2256, may 2004.
- SAKR, Y. et al. Effects of hydroxyethyl starch administration on renal function in critically ill patients. **British Journal of Anaesthesia**, London, v. 98, n. 2, p. 216-224, feb. 2007.
- SALLES, M. J. C. et al. Síndrome da resposta inflamatória sistêmica/sepse: revisão e estudo da terminologia e fisiopatologia. **Revista da Associação Médica Brasileira**, São Paulo, v. 45, n. 1, p. 86-92, jan./mar. 1999.
- SCHORTGEN, F. et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. **The Lancet**, London, v. 357, n. 9260, p. 911-916, mar. 2001.
- SIQUEIRA-BATISTA, R. et al. Sepse: atualidades e perspectivas. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 23, n. 2, p. 207-216, abr./jun. 2011.
- STRANO, T. R. et al. Análise comparativa da reposição volêmica com solução isotônica e solução hipertônica em ratos com sepse. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 22, n. 4, p. 321-326, out./dez. 2010.
- WESTPHAL, G. A. et al. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: ressuscitação hemodinâmica. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, São Paulo, v. 23, n. 1, p. 13-23, jan./mar. 2011.