



Revista Interdisciplinar do Pensamento Científico. ISSN: 2446-6778
Nº 3, volume 4, artigo nº 16, Julho/Dezembro 2018
D.O.I: <http://dx.doi.org/10.20951/2446-6778/v4n3a16>
Edição Especial

ABORDAGEM FARMACOLÓGICA DE PACIENTES IDOSO COM SEPSE EM UTI

Áurea Maria Henriques Velasco¹
Farmacêutica FMC

Miguel de Lemos Neto²
Professor de Medicina UniRedentor

Daniel J. M. de Medeiros Lima³
Professor de Medicina UniRedentor

Anderson Nunes Teixeira⁴
Professor de Medicina UniRedentor

Pedro Celso Braga Alexandre⁵
Professor de Medicina UniRIO

RESUMO

Objetivo: Avaliar os possíveis tratamentos farmacológicos da infecção microbiana que desencadeia a sepse. **Fontes de Dados:** A metodologia é uma revisão de literatura, com abordagem qualitativa, métodos descritivo-reflexiva, com base nos referenciais bibliográficos publicados em formatos de artigos em revistas indexadas, disponíveis nas bases de dados: PubMed; Scielo, LILACS, Google Acadêmico e Cadernos Saúde Coletânea, dentre outros citados. **Síntese de Dados:** A população brasileira envelhece progressivamente, acompanhando a tendência verificada em vários países desenvolvidos. A sepse é a principal causa de internação e mortalidade em Unidade de Terapia Intensiva (UTI). Dentre os fármacos utilizados para tratar a infecção subjacente a sepse, pode-se citar os antibióticos beta-lactâmicos que atuam por inibição da síntese da parede celular bacteriana, estrutura essa fundamental para a célula, por manter sua integridade, evitando a lise osmótica. Dessa classe de antibióticos, se destacam no tratamento da patologia as cefalosporinas e os carbapenêmicos – atuam através da ligação às PBPs (Penicilins Bind Proteins) - inibindo a formação do peptidoglicano e impedindo a formação da parede celular bacteriana. Da classe dos glicopeptídeos podemos destacar a vancomicina, que atua na formação de uma nova parede celular ao se ligar e formar complexos com o peptídeos N-acetilglicosamina e N-acetilmurâmico, que iriam compor uma nova parede de peptidoglicano, logo, interrompem o processo de polimerização da parede celular. **Conclusão:** Em relação aos fármacos, ficou

evidenciado que os três citados (Cefalosporinas, Carbapnêmicos e a Vancomicina), são fundamentais no tratamento da sepse.

Palavras-chave: Sepse. Idoso. Tratamento. Antibióticos.

ABSTRACT

Objective: To identify the main causes of sepsis in elderly patients. **Data sources:** The methodology is a literature review, with qualitative approach, descriptive-reflexive methods, based on bibliographic references published in article formats in indexed journals, available in databases: PubMed; Scielo, LILACS, Google Academic and Cadernos Saúde Coletiva, among others cited. **Data Synthesis:** The Brazilian population is aging progressively, following the trend observed in several developed countries. Sepsis is indicated as a prevalent infection in ICU patients, where many times when it goes to death, it enters the registry as the main cause of mortality. The beta-lactam antibiotic acts by inhibiting the synthesis of the bacterial cell wall, is a fundamental structure of the cell to maintain its integrity, avoiding the osmotic lysis, that is, the cell wall that keeps the bacteria alive in characteristic formats. Carbapenems act by binding to PBPs (Penicillins Bind Proteins) by inhibiting the formation of peptidoglycan and preventing the formation of the bacterial cell wall, which is a characteristic of beta- lactam antibiotics. Vancomycin acts on a reproduction microorganism during the formation of a new wall of glycopeptides that binds and forms complex N-acetylglucosamine and N-acetylmuramic-peptide, which would form a new wall of peptidoglycan, thus interrupting the polymerization process of cell wall. **Conclusion:** Regarding the drugs, it was evidenced that the three cited (Beta-lactams, Carbapnemics and Vancomycin), are fundamental in the treatment of sepsis.

Keywords: Sepsis. Old man. Treatment. Antibiotics.

1. INTRODUÇÃO

A literatura científica vem demonstrando que o crescimento de idosos no país representa uma questão de longevidade, mas também uma situação de saúde pública, isso porque, no ano de 1991 essa população estava em torno de 10,7 milhões de pessoas, compreendida entre a faixa etária de 60 anos ou mais. Destacando um aumento considerável no ano de 2009 a 2011, perfazendo um total de 7,6% (mais de 1,8 milhão de indivíduos). Mostrando que, até o ano de 2020 atingirá 11,1% (população masculina) e 14,4% (população feminina), exigindo do poder público um olhar interdisciplinar acerca dos direitos para atender essas pessoas em situação de riscos (IBGE, 2017). Há evidências do aumento na incidência do número de casos de sepse em pacientes idosos nas áreas hospitalares, em especial UTI. Esse quadro, propicia a aquisição de comorbidades graves,

contribuindo para piora do quadro patológico ou mesmo levando a óbito (PALOMBA et al., 2015).

Assim o presente trabalho busca avaliar os possíveis tratamentos farmacológicos da infecção microbiana que desencadeia a sepse. Quanto aos específicos: verificar a incidência e prevalência de idosos com sepse em UTI; descrever o perfil dos pacientes que apresentam sepse; e verificar a eficácia dos fármacos selecionados na manutenção do tratamento. Em se tratando da problemática, tem-se: Como diagnosticar e tratar pacientes idosos com sepse e resistentes infectados com *S. Aureus* (gram-positivo) e *P. Aeruginosa* (gram negativo) Justifica-se, pela vontade em identificar qual dos medicamentos (Cefalosporinas, Carbapenêmicos e a Vancomicina), é o mais eficaz para o tratamento da sepse em pacientes idosos e na UTI com maior prevalência de internação. Em se tratando dos critérios de inclusão, foram observadas pesquisas em fontes nacionais e internacionais, com publicações correspondentes ao período de 2013 a 2017, sendo os artigos publicados na íntegra, mas, a proposta para este estudo, se deu a partir da visão da pesquisadora, junto aos autores selecionados (MARCONI e LAKATOS, 2003). A elaboração deste trabalho foi realizada entre 31 de outubro de 2017 a 12 de março de 2018, pela acadêmica do Curso de Pós-graduação em Farmácia Hospitalar com Ênfase em Farmácia Clínica, na Faculdade Cathedral em Campos dos Goytacazes – RJ. E, para melhor desmitificar os conteúdos literários aqui descritos, os textos foram desenvolvidos, acompanhando as regras da ABNT de modo, a propor coesão e interpretação acerca do assunto tratado.

2. DESENVOLVIMENTO

2.1. O Idoso na UTI e os Riscos de Sepse

A população brasileira envelhece progressivamente, acompanhando a tendência verificada em vários países desenvolvidos. De acordo com esse envelhecimento populacional, inclusive, os sistemas de proteção social precisam se adequar a nova realidade, prestando apoio às famílias por meio de políticas sociais (SILVA e DAL-PRÁ, 2014). Segundo dados do Instituto Brasileiro de Geografia Estatística (IBGE), o censo demográfico realizado no ano de 2010, vem mostrando a necessidade da criação de políticas sociais, na qual priorizem o atendimento as famílias que possuem em seu ambiente um ou mais idoso. Isso porque estima-se que até o ano de 2030 o número atinja um patamar de 69,13% (IBGE, 2017). Em meio ao crescimento dessa população, existe a preocupação quanto a vulnerabilidade na aquisição de doenças, ficando o idoso com uma pré-disposição acentuada a diversos eventos, que podem provocar danos à saúde física, cognitiva e psicossocial; e dentre os problemas comuns do envelhecimento está a

incidência de internações em Unidades Hospitalares, onde o risco de infecções ou aquisição da sepse se constitui numa pré-condição para a diminuição da qualidade de vida (AGNE et al., 2016). A percepção quanto a vulnerabilidade do idoso, evidencia a necessidade da criação de projetos e programas direcionados às ações de tratamento/reabilitação, objetivando minimizar o sofrimento, propondo a disponibilidade de fármacos adequados ao tipo de sepse (AGNE et al., 2016). A sepse é apontada como infecção prevalente em pacientes internados em UTI, onde muitas vezes, quando o desfecho do quadro é o óbito, o mesmo entra nos registros como principal responsável pela mortalidade, isso porque, o tempo despendido na investigação da causa, através dos exames laboratoriais, caminham em sentido contrário a resistência do paciente, sendo esta infecção representada como de alto custo para a saúde pública (CUNHA, 2013).

2.2. Epidemiologia

Estudos realizados em diversos países apontam a sepse como um problema grave de saúde pública. Segundo dados, 100.000, habitantes varia de 38 casos na Finlândia, 51 casos na Inglaterra, Gales e Irlanda do Norte, 77 casos na Oceania, 81 casos nos EUA a 95 casos na França. (HENKIN et al., 2009). Ressaltando que, a partir de pesquisas realizadas em 206 UTI's da França incluindo 3.738 pacientes, apresentou incidência de sepse grave e choque séptico num percentual de 14,6%; e mortalidade de 35% num período de 30 dias. Na Europa em um estudo multicêntrico em 198 UTI's de 24 países a sepse é responsável por 37% correspondendo, a uma taxa de mortalidade hospitalar em torno de 24,1%. Já os pacientes com sepse grave e choque séptico, a mortalidade foi de 32,2 e 54,1%,

relativamente (HENKIN et al., 2009). É relevante mencionar que a epidemiologia da sepse em acordo com Estudos Brasileiros de Epidemiologia a síndrome de resposta inflamatória sistêmica chega a 24,2%; já a sepse (33,9%); sepse grave (46,9%) e o choque séptico com uma taxa considerada alta com 52,2%, exigindo um cuidado intensivo para minimizar os agravos e contribuir, mesmo que de forma parcial no controle da saúde do paciente (SILVEIRA et al., 2015). De acordo com Batistoni (2009), o envelhecimento por sua natureza é uma questão, na qual promove no idoso o desenvolvimento de problemas emocionais, tais como, rejeição, ausência pertencimento ao seio familiar (choque de idades), depressão e desinteresse pelas inovações, sendo estes, considerados alguns dos fatores de pré-disposição para a aquisição de doenças. A sepse como um problema degenerativo da qualidade de vida, contribui para o surgimento de comorbidades, constituindo-se em um processo desafiador para a Psicologia do Comportamento Humano, pois agride o emocional e afasta a maioria dos

que apresentam a doença do convívio social. Em se tratando do idoso acometido pela sepse, esta doença apresenta-se em variados aspectos, indo da sepse (comum) ao choque séptico (grave), onde tem-se a infecção definida como um quadro inflamatório provocado pela quebra de barreiras anatômicas e orgânicas, considerando, a invasão de microrganismos patogênicos (PALOMBA et al., 2015). A sepse, segundo Schulte, W., et al., (2013), tem origem no grego “σηψις, cujo significado é decomposição ou putrefação, onde acerca de 2.700 anos foi retratada por Hipócrates, caracterizada “como resposta inflamatória”, causada infecção proporcionada por microrganismo, associados a um conjunto de moléculas inflamatórias, onde compromete na maioria das vezes, a população idosa. Devido as divergências na literatura em relação a sepse, em 1991, na *Conferência de Consenso do American College of Chest Physicians e da Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)*, estudiosos criaram parâmetros para defini-la, estabelecendo condutas clínicas com bases nas diretrizes, buscando alcançar um diagnóstico, onde pudesse apontar as melhores formas de tratar e estabilizar o paciente, de modo a monitorá-lo para obter recursos que facilitassem novas pesquisas (BONE, R.C., et al., 1992). E, dentro do encontro proposto (Conferência) Bone, R.C., (1993) apresentou os estágios da sepse para possíveis investigações: bacteremia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), sepse, sepse grave, choque séptico e a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO). Para uma melhor interpretação, tem-se a tabela 1.

INFECÇÃO	Fenômeno caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microrganismos ou à invasão de tecidos do hospedeiro normalmente estéreis por estes microrganismos
BACTEREMIA	Presença de bactérias viáveis no sangue
SRIS	Síndrome de resposta inflamatória sistêmica, caracterizada por uma ou mais das seguintes condições: <ul style="list-style-type: none"> - Febre ou hipotermia - Taquipnéia ou hiperventilação - Taquicardia - Leucocitose, leucopenia ou presença de neutrófilos imaturos (bastões)
SEPSE	Resposta sistêmica a infecção, mais SRIS caracterizada por mais de dois dos sinais <ul style="list-style-type: none"> - Febre ou hipotermia - Taquipnéia ou hiperventilação

	<ul style="list-style-type: none"> - Taquicardia - Leucocitose, leucopenia ou presença de neutrófilos imaturos (bastões)
SEPSE GRAVE	<p>Sepse associada a disfunção orgânica, hipoperfusão ou hipotensão:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Hipoxemia - Aumento de lactato plasmático - Oligúria - Alteração do estado de consciência
CHOQUE SÉPTICO	<p>Diagnóstico clínico de sepse grave, mais hipotensão (< 90mmHg ou queda maior ou igual a 40 mmHg abaixo dos valores habituais de pressão) por pelo menos 1 hora e não responsivo a reposição volêmica</p>
SDMO	<p>É a presença de alterações da função orgânica em pacientes críticos, de forma que a homeostase sistêmica não possa ser mantida sem intervenções</p>

Tabela 1. Adaptado de (BONE, R.C., *et al.*, 1992).

Fonte: <file:///D:/Perfil/Downloads/Tese%20Final2%20(1).pdf>. Acesso: 16 de jan. 2018.

O paciente ao mostrar os primeiros sinais em acordo com a tabela 1 anteriormente citada é porque existe pré-disposição a sepse; e dependendo da qualidade do tratamento recebido, poderá evoluir para um choque séptico, revelando uma ou mais disfunções orgânicas. O choque séptico (associado a hipotensão, isto é, lesões orgânicas e celulares), retrata a evolução do agente agressor, composto por baixa imunidade e prevalência de bactérias gram-positivas ou gram-negativas (BOECHAT e BOECHAT, 2010). Destacando que, as bactérias gram-negativas do tipo *Pseudomonas* sp. e *Acinetobacter* sp evoluem de forma mais grave, sendo o sexo masculino, considerado como protetor dessas bactérias contribuindo para que as mesmas, adquiram resistências aos antibióticos. A mortalidade dos pacientes no Brasil é tida como maior do mundo, sofrendo variações em acordo com a população, isso segundo as literaturas estudadas (YOSHIHARA, 2011).

2.3. Etiologia

Segundo Barros et al., (2016), o nível de incidência de paciente internado em UTI com sepse, corresponde a cerca de 200 mil indivíduos, com prevalência de 82,7% dos

casos, considerados imunocomprometidos, colocando-o mais exposto a gravidade da sepse. Em termos de fatores indutores da sepse, tem-se os problemas de ordem genética e o estilo de vida do paciente proporcionado pela família. Siqueira-Batista *et al.*, (2011), também apontam que envelhecimento da população sem planejamento, ausência de qualidade de vida, exposição a procedimentos invasivos, pacientes com baixa imunidade, vírus da imunodeficiência humana (HIV), desnutrição, alcoolismo e inúmeras infecções causadas por microrganismos multirresistente aos antibióticos são condições no qual contribuem para a evolução da sepse. Para Yoshihara *et al.*, (2011), é fundamental que o paciente idoso ao dar entrada com o quadro de sepse na UTI, receba o tratamento adequado, de modo, a evitar a evolução, cabendo aos profissionais da saúde (equipe multidisciplinar de saúde), a adesão ao protocolo de “controle partindo do pacote das seis horas de sobrevivência à sepse, onde deverá ser realizado os exames laboratoriais, para a obtenção do diagnóstico, logo iniciar antibioticoterapia, objetivando reduzir o número de óbitos (CUNHA, 2013).

2.4. Genética

Em se tratando das questões que podem contribuir para o agravamento da sepse, tem-se a genética, destacando que o idoso com o tempo vai adquirindo limitações irreversíveis e acumulativas, contribuindo para a redução da capacidade física e mental, considerando ainda o processo natural e os fatores, nos quais produzem estresse a partir do ambiente em que está inserido. As patológicas não interferem tanto nas condições normais de saúde, porém o gênero, a etnia e o sedentarismo se constituem num processo de alteração da qualidade de vida, logo em bases suscetíveis a aquisição de doenças (BRASIL, 2006). Segundo Gottlieb *et al.*, (2007), destacam que a genética do envelhecimento requer um estudo mais cauteloso, isso porque está associado as modificações biológicas ao longo tempo, significando não ser um fator único de investigação das causas das doenças, pois mediante as mudanças e pesquisas realizadas pelos estudiosos; elas podem ser manipuladas em benefício da saúde, por isso dizer que o processo de envelhecer compreende transformações, abrangendo o nível molecular até o morfofisiológico.

2.5. Inatividade Física

O ato de envelhecer, segundo Zago (2010), está associado a uma série de fatores, onde o consenso da literatura relata que a escolha pelo estilo de vida exercerá fortes influências no envelhecimento, especialmente ao se tratar de pessoas com mais de 60 anos e

sedentária. É notório que a redução da capacidade funcional afeta a resistência física e compromete o cognitivo e o intelectual, direcionando o idoso para a aquisição de doenças, indo desde as cardiovasculares até o comprometimento da saúde em casos de sepse. Conforme mencionado anteriormente, a sepse vem ganhando incidência, sendo considerada um problema de saúde pública, na qual contribui para a baixa autoestima e prevalência de doenças crônicas favorecendo as internações e altos custos hospitalares (ZAGO, 2010). Segundo Christofolletti (2015), fatores tais como, a ausência de atividade física, hábitos saudáveis alimentares e a falta de acompanhamento de uma equipe multidisciplinar de saúde, proporcionam o envelhecimento precoce, associado a pouca qualidade de vida, alterando com isso, o equilíbrio do idoso (capacidade funcional), o que gera o declínio da população dentro da faixa etária a partir dos 60 anos de idade, contribuindo para a presença de “estado de ânimo negativo” e incidindo para o agravamento da sepse, caso não haja por parte de um responsável, a atenção e incentivos aos indivíduos em aceitar as condições externas ambientais que favoreçam ao uso de fármacos que controlam a sepse. A atividade física traz uma série de benefícios ao idoso, visto regular as funções fisiológicas e também elevar a capacidade de autonomia, proporcionando a aptidão física, logo maior resistência as doenças e aumento da expectativa de vida. Significando melhora no condicionamento físico e a manutenção de um comportamento adequado para minimizar a evolução de doenças (RIBEIRO et al., 2012).

2.6. Condições Psicológicas

McLauchlan et al., (1995), apontam que pacientes com sepse após quinze meses de alta hospitalar conseguem adquirir bases para o autocuidado, porém o retorno ao estado normal de saúde se dá de forma lenta, contribuindo para que o tratamento alcance níveis positivos e desejáveis. Segundo Granja et al., (2004), relatam através de suas pesquisas que pacientes com sepse adquiriram comorbidades; e conseguiram resistir mediante os tratamentos após a alta hospitalar; também apresentaram quadro de depressão e ansiedade e somente passaram a ter melhor qualidade de vida, depois da realização de terapias para o controle das doenças citadas. No primeiro levantamento feito por Jagodič et al., (apud Silveira et al., 2015), foram destacados os seguintes dados, em uma pesquisa compondendo-se de 100% dos pacientes com sepse, 60% tiveram dores e comorbidades e 40% conseguiram assegurar o autocuidado. Na segunda pesquisa em uma taxa de 100% de indivíduos estudados 74% não reclamaram de impedimentos para a manutenção da própria higiene, sendo que 26% não retornaram a vida normal. Ressaltando que pacientes com sepse estudados por Poulsen et al (apud Silveira et al. 2015), a maioria dos internados em uma Unidade de Tratamento Intensivo (UTI),

apresentou perda de massa muscular causando prejuízo físico e emocional, levando-o a necessidade de atendimento domiciliar (Home Care).

2.7. Fisiopatologia

O sistema imune inato desempenha um papel importante na resposta inicial à invasão dos patógenos aos tecidos. A imunidade inata é denominada como a primeira linha de defesa do organismo resultando na atração e ativação das células devido as células efectoras como os macrófagos, neutrófilos e células natural *Killer* não serem capazes de agir contra os microrganismos invasores, através de dois mecanismos, tais como, fagocitose ou pela liberação de moléculas reativas, onde provoca o *Killing* desses microrganismos, logo ativa as células efectoras produzindo a ativação da cascata do sistema complemento, fazendo a liberação do fator C5a, também há a liberação de citocinas e moléculas coestimuladoras do sistema imune adaptativa (HANSEN, J.D., et al., 2011).

De acordo com Siqueira-Batista et al., (2011), a sepse, desenvolve-se através das ligações estabelecidas entre o microrganismo e o hospedeiro, onde Medzhitov, R., Janeway, C., Jr. (2000) descrevem que:

“O sistema imune inato apresenta a capacidade de detectar os patógenos invasores, através do reconhecimento de estruturas como o lipopolissacarídeo (LPS), das bactérias gram-negativas, o ácido lipoteicóico das bactérias gram-positivas, a dupla fita de RNA dos vírus entre outras. Essas moléculas são conhecidas como padrões moleculares associadas aos patógenos (PAMPs). A detecção desses padrões moleculares é realizada por receptores, expressos nas células da imunidade inata como os macrófagos, conhecidos como receptores de reconhecimento padrão (PRRs)”.

Em continuação:

“Os receptores da família do tipo Toll-like (TLR) localizados na superfície celular e os receptores do tipo NOD (domínios de oligomerização de ligação de nucleotídeos) presentes no citosol são exemplos de PRRs, que em geral, fazem o reconhecimento dos PAMPs, resultando em fagocitose e/ou em ativação de vias de sinalização próinflamatórias (WIERSINGA, W.J., et al., 2013).”

A ativação da cascata de sinalização intracelular leva a estimulação de fatores de transcrição gênica, como o fator nuclear KB (NF-KB) que sofre translocação ao núcleo celular e induz em particular genes relacionados a moléculas, que participam da resposta imune, como aqueles responsáveis pela expressão de diversas citocinas, quimiocinas e o óxido nítrico (NO). Na sepse ocorre a liberação dessas moléculas pró-inflamatórias como as interleucinas (IL) IL-1 β , IL-6, IL-12, Fator de Necrose Tumoral alfa (TNF)- α e o Interferon gama (IFN)- γ e as quimiocinas como a proteína quimioatraente de monócitos-1 (MCP-1/CCL2) e IL-8 na chamada “cascata de citocinas” (AKIRA, S., *et al.*, 2006, MARIE, C., *et al.*, 1996). As citocinas pró-inflamatórias desempenham papel chave como efetoras da resposta imune e reguladoras da atividade celular. TNF- α e IL-1 são responsáveis por muitos dos efeitos fisiopatológicos observados na sepse (WIERSINGA, W.J., *et al.*, 2013). Ambas são mediadores agudos da resposta inflamatória, sendo liberadas 30-90 min após estímulo e possuem ação sinérgica em várias situações. Elas interagem com seus receptores específicos: (TNFR1) e (TNFR2) para TNF- α , e (IL-1R1) e (IL-1R2) para IL-1 e ativam a síntese e a liberação de outras citocinas, quimiocinas, e também de mediadores lipídicos e espécies reativas de oxigênio (ROS) (THIJS, L.G., HACK, C.E. 1995). Tanto IL-1 quanto TNF- α são capazes de provocar mudanças hemodinâmicas e hematológicas típicas das encontradas no choque séptico (Okusawa, S., *et al.*, 1988). TNF- α aumenta a diferenciação de macrófagos pelas células progenitoras e promove a ativação e migração dessas células, prolongando a sobrevivência. IL-1 induz mudanças sistêmicas associadas com a infecção e a lesão tecidual, tais como febre, neutrofilia e aumento nos níveis de cortisol. A síntese de IL-6 é realizada por uma variedade de células, especialmente macrófagos, células dendríticas, linfócitos, células endoteliais, fibroblastos e músculo liso em resposta a estimulação por LPS, IL-1 e TNF- α . A IL-6 atua através da ligação com seu receptor transmembrana (IL-6R) provocando a síntese e liberação de proteínas de fase aguda no fígado, como da proteína C reativa (PCR), levando a ativação de linfócitos B e T, além da ativação da cascata de coagulação, modulação da hematopoiese (BLACKWELL, T.S., CHRISTMAN, J.W. 1996). A IL-10 foi primeiramente descrita IL-10 é uma citocina anti-inflamatória que apresenta como principais efeitos a inibição da ativação de macrófagos e neutrófilos e inibição da síntese de citocinas como: TNF-alfa, IL-1, IL-6 e IL-8 por macrófagos ativados (Marchant, A., *et al.*, 1994). Além disso, é caracterizada por reduzir a síntese de espécies reativas de oxigênio ROS, NO e redução da síntese de prostaglandinas, bem como a desgranulação e quimiotaxia de neutrófilos. Em relação aos linfócitos, induz crescimento e diferenciação de linfócitos B em plasmócitos, estimula a síntese de imunoglobulinas, promovendo a resposta imune humoral (Schulte, W., *et al.*, 2013). Durante a sepse e o choque séptico ocorre um aumento nos níveis plasmáticos de IL-10 (MARCHANT, A., *et al.*, 1994, GOMEZ-JIMENEZ, J., *et al.*, 1995). As quimiocinas estão envolvidas na

regulação do tráfego de leucócitos através de interações com seus receptores. Esses são membros de uma superfamília de receptores transmembrana associados a proteína G que incluem receptores de hormônios, neurotransmissores, substâncias parácrinas entre outros (Murphy, P.M. 1994). A interação das quimiocinas com os receptores inicia uma série de alterações bioquímicas e celulares que incluem modificações em fluxos de íons, expressão de integrinas (CD11 a CD18) e potencial transmembrana, além de alterações na forma da célula, secreção de enzimas lisossômicas, produção de ânion superóxido e locomoção aumentada (MURDOCH, C., FINN, A. 2000). A proteína quimiotática para monócitos-1 (MCP-1/CCL2) é um protótipo das quimiocinas da subfamília CC, que possui atividade de quimiotaxia de monócitos; células T, células NK, basófilos e eosinófilos (Baggiolini, M., *et al.*, 1994), através de estimulação por endotoxinas e pelas citocinas pró-inflamatórias como TNF- α e IL-1 (Matsukawa, A., *et al.*, 1999). Na sepse, é descrito um papel relevante na quimiotaxia de monócitos e indiretamente na de neutrófilos pelo aumento da síntese de leucotrieno (LTB₄) (MATSUKAWA, A., *et al.*, 1999).

2.8. Diagnóstico

A sepse durante décadas vem ganhando uma série de definições. Nos dias atuais, com base nas literaturas a sepse é descrita como resultado de respostas inflamatórias sistêmica (SIRS) relacionada à infecção. Boechat e Boechat (2010) relatam dificuldades para o traço do diagnóstico, isso porque o paciente em geral, encontra-se num quadro clínico acometido por comorbidades dificultando a identificação da presença dessa doença. Segundo Siqueira-Batista *et al.*, (2011), o paciente ao dar entrada em uma unidade hospitalar com sinais e sintomas de sepse, torna-se necessário que a equipe de saúde realize exames clínicos e laboratoriais (cultura – identificação do agente etiológico), também tem-se os métodos por imagem (a radiografia, a ultrassonografia, o ecocardiograma, a tomografia computadorizada e a ressonância magnética), como de grande utilidade na avaliação evolutiva para a identificação do tipo de infecção. É essencial a escolha do tratamento adequado a cada paciente, já que a mesma possui desenvolvimento progressivo podendo contribuir no agravamento da saúde, logo para a sepse grave e o choque séptico. Em se tratando do processo saúde/doença, cabe aos profissionais da UTI a administração de fármacos depois do diagnóstico e laudo proporcionado pelo médico responsável, assim como uma pré-seleção dos medicamentos para verificação do que mais se adequa ao histórico do paciente.

2.9. Tratamento

O tratamento da sepse nos últimos anos passou por várias modificações, acompanhando o cenário clínico, com o propósito de reduzir a mortalidade em 25%O

tratamento da sepse nos últimos anos passou por várias modificações, acompanhando o cenário clínico, com o propósito de reduzir a mortalidade em 25% em cinco anos, através de uma rotina padrão para o atendimento dos pacientes. As intervenções terapêuticas têm um papel vital no manejo dos pacientes com sepse grave e choque séptico, seguindo a metodologia nas primeiras 6 e 24 horas de diagnóstico (HENKIN et al.; 2009). A prioridade no atendimento ao paciente com sepse grave e choque séptico. inicia-se a partir da suspeita clínica, onde deve-se tomar medidas rápidas, seguindo todas as recomendações nas primeiras 6 horas de atendimento, obedecendo as prioridades, intervenções diagnósticas/terapêuticas e tempo-dependentes (BRASIL, 2012). As medidas para o manejo da sepse incluem: Reconhecimento precoce: foco infeccioso presumido ou confirmado pelo menos com dois sinais da resposta inflamatória sistêmica (BRASIL, 2012). Lactato: colher o lactato em todos os pacientes suspeito. Hemoculturas: coletar dois pares de hemoculturas antes do início da administração do antibiótico-terapia (BRASIL, 2012). Antibióticos: Iniciar com antibiótico de amplo espectro, considerando o foco infeccioso e os agentes mais prováveis. Vasopressores: em pacientes com lactato acima 2 vezes do valor normal ou hipotensos, infundir 30 ml/kg do peso de cristaloides. Pressão Venosa Central: paciente com lactato acima 2 vezes do valor normal necessita de vasopressores para manter pressão arterial acima 65 mmHg, passar cateter central e usar estratégias para obter a pressão 8-12 mmHg para pacientes com ventilação espontânea ou 12-15 mmHg para pacientes com ventilação mecânica. Saturação Venosa Central de Oxigênio: Em pacientes com lactato acima do normal 2 vezes do valor normal, deve-se utilizar estratégias para a saturação venosa central acima de 70% (BRASIL, 2012).

2.10 Antibióticos

Assim que a sepse grave for identificada, logo após a coleta de hemocultura, deve-se começar imediatamente a tratar o agente infeccioso. A terapia inicial empírica pode incluir uma ou mais drogas associadas contra os patógenos prováveis (fungos e bactérias) na infecção. É relevante considerar nos casos de infecção adquirida no hospital, a escolha do antibiótico de acordo com a sensibilidade da flora do local da infecção, podendo ser na enfermaria ou UTI (SALAMÃO et al., 2011).

A escolha da classe precisa ter como base a internalização dos antibióticos de acordo com o sítio da infecção, sendo as principais fontes de sepse grave e choque séptico em pacientes idosos, onde os acometem com infecções respiratórias e no trato urinário. É válido atentar para a farmacocinética e a farmacodinâmica, pois, esse conhecimento faz um diferencial no tratamento (PALOMBA et al., 2015).

O antibiótico beta-lactâmico em sua estrutura química, do anel β -lactâmico é responsável pela ação antimicrobiana (SANTANA, 2017). A ligação do anel β -

lactâmico com outros diferentes anéis, como anel tiazolidínico, nas penicilinas ou o anel di-hidrotiazina, nas cefalosporinas, compõem as estruturas básicas que caracterizam as diferentes classes de antibióticos beta-lactâmicos. Eles atuam por inibição da síntese da parede celular bacteriana, é uma estrutura fundamental da célula por manter sua integridade, evitando a lise osmótica, isto é, a parede celular que mantém as bactérias vivas em formatos característicos. (SANTANA, 2017).

De acordo com a classificação de cepas: As penicilinas cobrem estreptococos do grupo A - *Pneumococos* e a maioria das infecções odontogênicas (Penicilina G) (VERAS, et al., 2012). Cefalosporinas cobre *enterococos* ou *Staphylococcus epidermidis*, cefalosporina de terceira geração (Ceftriaxone) tem um espectro ampliado contra as bactérias gram-negativas, com uma melhor penetração no Sistema Nervoso Central (SNC) comparadas com a geração anterior.

Cefalosporinas de quarta geração (Cefepime) bactérias gram-positivas comparável às cefalosporinas de primeira geração e atividade para bactérias gram-negativas comparável à ceftazidima (incluindo *Pseudomonas aeruginosa*) (VERAS, et al., 2012). Os carbapenêmicos são um antibiótico beta-lactâmicos, constituindo-se pela presença do anel beta-lactâmico em sua estrutura química. Porém, a diferença dos outros grupos da família possui uma cadeia pentacíclica não-saturada e ligada a um átomo de carbono que caracteriza carbapenema, associada ao anel betalactâmico. Também possui uma cadeia hidroxietila em sua estrutura molecular, diferente da cadeia acilâmica presente nas penicilinas (PENIDO, 2017).

Os carbapenêmicos atuam através da ligação às PBPs (*Penicilins Bind Proteins*) inibindo a formação do peptidoglicano e impedindo a formação da parede celular bacteriana, que é uma característica dos antibióticos beta-lactâmicos. O imipenem e meropenem possuem um amplo espectro de ação contra cocos gram-positivos, bacilos gram-negativa, incluindo *Pseudomonas aeruginosa* fermentados e não fermentados, anaeróbios gram-positivos e gram-negativos, ligando o *Bacteroides fragilis* (VERAS, et al., 2012). Os antibióticos glicopeptídeos são constituídos por grandes estruturas cíclicas complexas, contendo em sua molécula aminoácidos e açúcares, de acordo com a formação molecular, sendo estes resistentes à ação de enzimas proteolíticas, como as beta-lactamases. Atua em microorganismo de reprodução, durante a formação de uma nova parede de glicopeptídeos que se liga e forma complexos N-acetilglicosamina e N-acetilmurâmico-peptídeo, que iriam compor uma nova parede de peptidoglicano, logo, interrompem o processo de polimerização da parede celular (LIMA, et al., 2015). A principal representante desta classe é a Vancomicina ele tem atividade contra estafilococos, *enterococos*, estreptococo, *clostridium difficile* e outras bactérias anaeróbicas gram-positivas, que em casos de infecções causadas por *S.taphylococcus epidermidis* em pacientes

alérgicos à penicilina ou cefalosporinas, a indicação por cocos gram-positivos somente se não for possível o uso da penicilinas e cefalosporinas ou em caso de alergia ou resistência bacteriana (VERAS, et al., 2012). É o fármaco de primeira escolha em infecções de maior gravidade, essencialmente, nos casos de bacteremia e endocardite (FELICIANO, 2016).

3. MATERIAIS E MÉTODOS

A metodologia é uma revisão de literatura com abordagem qualitativa, métodos descritivo-reflexiva, com base nos referenciais bibliográficos publicados em formatos de artigos em revistas indexadas, disponíveis nas bases de dados, PubMed; *Scielo*, LILACS, Google Acadêmico e Cadernos Saúde Coletânea, dentre outros citados. Para melhor desenvolver os textos, apropriou-se das orientações metodológicas dos autores Lakatos e Marconi (2003), nos quais ofereceram bases para coesão e contextualização, logo para a delimitação do tema foram realizadas pesquisas em literaturas recentes, citadas no decorrer do desenvolvimento do artigo isto é, considerando as publicações entre os anos de 1992 a 2017, na língua portuguesa, cuja palavras chaves são: Sepses. Idoso. Tratamento. Antibióticos. Foi feito a partir de então, uma análise descritivo-reflexivo dos dados literários encontrados, organizados primeiramente em fichas cartográficas todo o material adquirido referente ao assunto previamente definido.

4. DISCUSSÃO

Estudo vem demonstrando que paciente do sexo masculino e com idade avançada (maior que 65 anos) com sepse grave e choque séptico vem crescendo consideravelmente (Palomba, 2015). A mortalidade na sepse grave é um fator crítico, sendo resultado de vários fatores como comorbidades ou doenças de base, nas quais influenciam no prognóstico, também na etiologia da infecção, pois bactérias gram-negativas do tipo *Pseudomonas sp.* e *Acinetobacter sp.*, evoluem para um quadro grave (YOSHIHARA, 2011). Em geral, pacientes internados com menos de 72 horas, vem apresentando incidência de óbitos (70% dos pacientes com sepse grave e 85,7% dos pacientes com choque séptico), afirmando que, o quadro evolui rapidamente quando não há um diagnóstico precoce, por isso torna-se necessário medidas terapêuticas a base de antibióticos para o controle da sepse grave, de modo a não permitir a evolução para o choque séptico (BARACHO et al., 2011). Os antibióticos beta-lactâmicos ao longo do tempo possibilitaram as bactérias adquirir a capacidade de produzir “beta-lactamases”, que são capazes de hidrolisar o anel beta-lactâmico, reduzindo a ação desses antibióticos. “A associação desses antibióticos com drogas inibidoras de beta-lactamases restaura a ação dos antimicrobianos

contra bactérias produtoras da enzima, onde para exemplificar tem-se a resistência adquirida pela maioria das cepas *Staphylococcus aureus* as penicilinas naturais e aminopenicilinas, destacando que esses princípios, também podem ser aplicados a algumas bactérias gram-negativas, a partir de variadas associações de penicilinas com inibidores da beta-actamases” (SANTANA, 2017). Segundo Neves et al., (2011), descrevem que a *P.aeregnosa* também é conhecida por sua disseminação, através da clonagem de outras espécies de bactérias. Destacando que, o uso de Carbapenêmicos vem sendo restringido em sua administração; e isso se deve a resistência das bactérias a Imipenem, sendo a diminuição do medicamento um problema, por ser amplamente consumido em hospitais públicos, além disso outro fator característico da *P.aeregnosa* e a multirresistência a antibióticos. Quanto maior a prevalência da sepse no paciente, a *P.aeregnosa* terá chances de evoluir para um quadro grave, visto ser considerada como patógeno oportunista, aumentando a prevalência das infecções em unidades hospitalares (NEVES, et al., 2011). Segundo estudiosos do laboratório da Faculdade de Medicina de Londres na Inglaterra, a bactéria *S.aureus* já está criando resistência a Vancomicina. Destacando a *Staphylococcus*, considerado um dos germes mais comuns nas infecções de cortes cirúrgicos e com grande incidência de resistência a variados tipos de antibióticos. De acordo com Oliveira (2016), a Vancomicina precisa estar associada a outro antibiótico para conseguir de fato, minimizar o aumento da sepse em pacientes idosos em situação de UTI.

5. CONCLUSÃO

Com base nos textos citados anteriormente, percebe-se que os pacientes com sepse internado na enfermaria ou na UTI pode evoluir o quadro para o choque séptico. Os principais fatores de risco nos quais estão associados ao agravamento desta patologia, são idosos, maior tempo de internação na UTI, doenças de base e utilização de procedimentos invasivos. Em relação aos fármacos, ficou evidenciado que os três citados (Beta- lactâmicos, Carbapenêmicos e a Vancomicina), são fundamentais no tratamento da sepse. Os carbapenêmicos são um fármaco de amplo espectro e mais consumido no tratamento, talvez pelo grande número de cepas multirresistentes e isoladas. A vancomicina é o fármaco de primeira escolha em infecções de maior gravidade, essencialmente, nos casos de bacteremia e endocardite.

Na realidade, o tratamento do paciente poderia ser positivo, se houvesse por parte dos profissionais um diagnóstico precoce, a partir de uma elevada suspeita clínica. Estas ineficiências produzem como resultados, além de gastos elevados com fármacos a proliferação das bactérias e multirresistência aos antibióticos. É relevante na aplicação dos

cuidados terapêuticos considerar o impacto econômico e social e o alto custo hospitalar. Evidenciando que, a mesma é considerada um problema mundial e de saúde pública, tornando necessário novos estudos prospectivos, pois ainda é uma das principais causas de morte em UTI.

6. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICA

AGNE, T., LORENZATTO, L.B., BUSATO, M.A.; LUTINSKI, J.A. Vulnerabilidades e risco em saúde: percepção dos idosos. Disponível em:

<<https://online.unisc.br/seer/index.php/cinergis/article/download/8122/5369>>. Acesso em: 05. de jan. 2018.

AKIRA, S., UEMATSU, S., TAKEUCHI, O. Pathogen recognition and innate immunity. *Cell*. 2006;124(4):783-801. Epub 2006/02/25.

BAGGIOLINI, M., DEWALD, B., MOSER, B. Interleukin-8 and related chemotactic cytokines-CXC and CC chemokines. *Adv Immunol*. 1994;55:97-179. Epub 1994/01/01.

BARACHO, N.C.V.; LOPES, G.F.; ARAUJO, T.D.; BUISSA, T.; YANO, W.K. Fatores de risco associados à mortalidade em pacientes com sepse grave e choque séptico na unidade de terapia intensiva de um hospital escola do sul de Minas Gerais. *Revista Ciências em Saúde* v1, n 1 abr. 2011. Disponível em: <http://200.216.240.50:8484/rcsfmit/ojs-2.3.3-3/index.php/rcsfmit_zero/article/view/17>. Acesso em: 12 jan. 2018.

BARROS, L.L.S.; MAIA, C.S. F.; MONTEIRO, M.C. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. *Cad. Saúde Colet.*, 2016, Rio de Janeiro, 24 (4): 388-396. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?pid=S1414462X2016000400388&script=sci_abstract&lng=pt>. Acesso em: 04 de jan. 2018.

BATISTONI, S.S.T. Contribuições da Psicologia do Envelhecimento para as práticas clínicas com idosos. *Psicologia em Pesquisa | UFJF | 3(02) | 13-22 | julho-dezembro de 2009*. Disponível em: <<http://www.ufjf.br/psicologiaempesquisa/files/2009/09/v3n2a03.pdf>>. Acesso em: 27 de fev. 2018.

BLACKWELL, T.S., CHRISTMAN, J.W. Sepsis and cytokines: current status. *Br J Anaesth*. 1996;77(1):110-7. Epub 1996/07/01.

BOECHAT, A.L.; BOECHAT, N.O.; Sepse: diagnóstico e tratamento. *Rev Bras Clin Med*. São Paulo, 2010 set-out;8(5):420-7. Disponível em: <files.bvs.br/upload/S/1679-1010/2010/v8n5/010.pdf>. Acesso em 07 dez. 2017.

BONE, R.C. Gram-negative sepsis: a dilemma of modern medicine. *Clin Microbiol Rev*. 1993;6(1):57-68. Epub 1993/01/01.

BONE, R.C., Balk, R.A., Cerra, F.B., Dellinger, R.P., Fein, A.M., Knaus, W.A., Schein, R.M., Sibbald, W.J. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992;101(6):1644-55. Epub 1992/06/01.

BRASIL. 160 a Sessão Do Comitê Executivo. Septuagésima Assembleia Mundial da Saúde, 2017. Washington, D.C., EUA, de 26 a 30 de junho de 2017. Disponível em: <<http://iris.paho.org/xmlui/bitstream/handle/123456789/34234/CE160-INF-9-A-p.pdf?sequence=6&isAllowed=y>>. Acesso em: 02 de fev. 2018.

BRASIL. Controlando a infecção. Sobre vivendo à sepse. Programa de Apoio ao Desenvolvimento Institucional do Sistema Único de Saúde (Proadi-SUS). Ministério da Saúde Sociedade Beneficente Israelita Brasileira, Hospital Albert Einstein Instituto Latino Americano de Sepse, 2012. Disponível em: <<http://www.ilasonlinems.org.br/ilasonlinems/PDF/1.%20Manual%20-%20Sepse.pdf>>. Acesso em: 20 dez.2017.

BRASIL. Ministério da Saúde. Envelhecimento e Saúde da Pessoa Idosa. Cadernos de Atenção Básica- n.º 19. Brasília, 2006. Disponível em: <http://bvsmis.saude.gov.br/bvs/publicacoes/envelhecimento_saude_pessoa_idosa.pdf>. Acesso em: 04 de janeiro de 2018.

CHRISTOFOLETTI, A.E.M.; influência do tempo sedentário na Qualidade de vida e na percepção dos Estados de ânimo em idosos fisicamente ativos. Universidade estadual paulista "júlio de mesquita filho" instituto de biociências - Rio Claro, 2015. Disponível em: <<https://alsafi.ead.unesp.br/bitstream/handle/11449/136525/000860090.pdf?sequence=1&isAllowed=y>>. Acesso em: 11 dez. 2017.

CUNHA, S. Protocolo de tratamento da sepse grave HUPE contra a sepse. Revista HUPE, Rio de Janeiro, 2013;12(3):15-20 doi:10.12957/rhupe.2013.7526. Volume 12, Número 3, julho-setembro/2013. Disponível em: <http://revista.hupe.uerj.br/detalhe_artigo.asp?id=416>. Acesso em: 02 de fev. 2018.

FELICIANO, C.F. Glicopeptídeos. Disponível em: http://www.salusjournal.org/wp-content/uploads/2017/05/EMESCAM_Revista-Salus_05_completa_FINAL_em-alta.pdf>. Acesso em: 05 de jan. 2018.

GOTTLIEB, M.G.V.; CARVALHO, Denise; SCHNEIDER; Rodolfo Herberto; CRUZ, Ivana Beatrice Manica da. Aspectos genéticos do envelhecimento e doenças associadas: uma complexa rede de interações entre genes e ambiente. Rev. Bras. Geriatr. Gerontol., 2007; 10(3):273-283. Disponível em: <<https://www.escavador.com/sobre/1724948/maria-gabriela-valle-gottlieb>>. Acesso em: 05 de fev. 2018.

GRANJA C, Dias C, Costa-Pereira A, Sarmiento A. Quality of life of survivors from severe sepsis and septic shock may be similar to that of others who survive critical illness. Crit Care. 2004; 8(2):91-8.

HANSEN, J.D., VOJTECH, L.N., LAING, K.J. Sensing disease and danger: a survey of vertebrate PRRs and their origins. Dev Comp Immunol. 2011; 35(9): 886-97. Epub 19./01/2011

HENKIN, C. S.; COELHO, J.C.; PAGANELLA, M.C.; SIQUEIRA, R.M.; DIAS, F.S. Sepsis: Uma Visão Atual, 2009. Disponível em: <<http://revistaseletronicas.pucrs.br/ojs/index.php/scientiamedica/article/viewFile/4716/4285>>. Acesso em 03 jan. 2018.

IBGE. Indicadores sociodemográficos e de saúde no Brasil. Rio de Janeiro, 2017. Disponível em: <<https://www.ibge.gov.br/estatisticas-novoportal/sociais/educacao/9662-censo-demografico-2010.html>>. Acesso em: 15 dez. 2017.

LIMA, M.F.P.; BORGES, M.A.; PARENTE, R.S.; JÚNIOR, R.C.V.; OLIVEIRA, M.E. Staphylococcus aureus e as infecções hospitalares – Revisão de literatura. Vol. 21, n.1, pp.32-39 (Jan-Mar 2015). Disponível em: <https://www.mastereditora.com.br/periodico/20150101_115618.pdf>. Acesso em 18 jan. 2018.

MARCHANT, A., DEVIERE, J., BYL, B., DE GROOTE, D., VINCENT, J.L., GOLDMAN, M. Interleukin-10 production during septicemia. Lancet. 1994;343(8899):707-8. Epub 19/03/1994.

MARCONI, M.A.; LAKATOS, E.M. Fundamentos da Metodologia Científica, 2003. Disponível em: <https://docente.ifrn.edu.br/olivianeta/disciplinas/copy_of_historia-i/historia-ii/china-e-india>. Acesso em: 05 de dez. 2017.

MATSUKAWA, A., HOGABOAM, C.M., LUKACS, N.W., LINCOLN, P.M., STRIETER, R.M., KUNKEL, S.L. Endogenous monocyte chemoattractant protein-1 (MCP-1) protects mice in a model of acute septic peritonitis: cross-talk between MCP-1 and leukotriene B4. J Immunol. 1999;163(11):6148-54. Epub 1999/11/26.

McLAUCHLAN GJ, ANDERSON ID, GRANT IS, FEARON KC. Outcome of patients with abdominal sepsis treated in an intensive care unit. Br J Surg. 1995; 82(4):524-9.

MEDZHITOV, R., JANEWAY, C., Jr. Innate immune recognition: mechanisms and pathways. Immunol Rev. 2000;173:89-97. Epub 2000/03/17.

MURDOCH, C., FINN, A. Chemokine receptors and their role in inflammation and infectious diseases. Blood. 2000;95(10):3032-43. Epub 2000/05/16.

MURPHY, P.M. The molecular biology of leukocyte chemoattractant receptors. Annu Rev Immunol, (12) 593-633, 1994

NEVES, P.R.; MAMIZUKA, E.M.; LEVY, C.E.; LINCOPAN, N. Pseudomonas aeruginosa multirresistente: um problema endêmico no Brasil. Bras Patol Med Lab v.47.n.4.p.409-420 agosto 2011. Disponível em: <www.scielo.br/pdf/jbpm/v47n4/v47n4a04.pdf>. Acesso em: 08 de dez. 2017.

OKUSAWA, S., GELFAND, J.A., IKEJIMA, T., CONNOLLY, R.J., DINARELLO, C.A. Interleukin 1 induces a shock-like state in rabbits. Synergism with tumor necrosis factor and the effect of cyclooxygenase inhibition. The Journal of clinical investigation. 1988;81(4):1162-72. Epub 1988/04/01.

OLIVEIRA, E.S. emergência de enterococcus resistente à vancomicina na cidade de Natal/RN, 2016. Disponível

em:<https://monografias.ufrn.br/jspui/bitstream/123456789/3568/1/Em%C3%ADlia_Sousa_Oliveira_TCC.pdf>. Acesso em: 05 de mar. 2018.

PALOMBA, H.; CORRÊA,T.D.;SILVA,E.; PARDIM,A.; ASSUNÇÃO, M.S.C.; Análise comparativa da sobrevivência de idosos e não idosos com sepse grave e choque séptico ressuscitados. Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo – Brasil,2015.Disponível em: <www.scielo.br/pdf/eins/.../pt_1679-4508-eins-S1679-45082015AO3313.pdf>. Acesso em 30 nov. 2017.

PENIDO, C. Carbapenêmicos (beta-lactâmicos). Curso Básico de Antimicrobianos Divisão de MI– CM–FMRP-USP. Disponível em: <<https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.php/3480829/.../Carbapen%C3%AAmicos%20v1.pdf>>. Acesso em: 26 de fev. 2018.

POULSEN JB, MOLLER K, KEHLET H, PERNER A. Long-term physical outcome in patients with septic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2009; 53(6):724- 30. *Ver Immunol.* 1994; 12:593-633. Epub 1994/01/01. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8011292>>. Acesso em: 12 de mar. 2018.

RIBEIRO, J.A.B. Adesão de idosos a programas de atividade física: Motivação e Significância. *Revista Brasileira de Ciências do Esporte, Porto Alegre*, v. 34, n. 4, dez. 2012. Disponível em: <<https://repositorio.unesp.br/bitstream/handle/11449/136525/000860090.pdf?sequence=1>>. Acesso em: 11 de jan. 2018.

SALOMÃO, R.; DIAMENT, D.; RIGATTO, O.; GOMES, B.; SILVA, E.; CARVALHO, N.B.; MACHADO, F.R. Diretrizes para tratamento da sepse grave/choque séptico: abordagem do agente infeccioso – controle do foco infeccioso e tratamento antimicrobiano. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2011; 23(2):145-157. Disponível em:<<http://www.scielo.br/pdf/rbti/v23n2/a06v23n2>>. Acesso em: 21 jan. 2018.

SANTANA, R.C. Antibióticos beta-lactâmicos, 2017. Curso Básico de Antimicrobianos Divisão de MI–CM –FMRP-USP. Disponível em: <<https://edisciplinas.usp.br/pluginfile.../01.%20Antibioticos%20beta-lactamicos.pdf>>. Acesso em: 05 de jan. 2018.

SCHULTE, W., BERNHAGEN, J., BUCALA, R. Cytokines in sepsis: potent immunoregulators and potential therapeutic targets-an updated view. *Mediators Inflamm.* 2013;2013:165974. Epub 16/07/2013.

SILVA, A.; DAL-PRÁ,K.R. Envelhecimento populacional no Brasil: o lugar das famílias na proteção aos idosos. *Argumentum, Vitória (ES)*, v. 6, n. 1, p. 99-115, jan./jun. 2014. Disponível em:<www.periodicos.ufes.br/argumentum/article/viewFile/7382/5754%20/>. Acesso 01 de dez.2017.

SILVEIRA, L. M.; DESSOTTE, C. A. M.; DANTAS, R. A. Spadoti; MATIOLI, M. R.; STABIL, A. M. Qualidade de vida relacionada à saúde em sobreviventes à sepse, 2015. Disponível em: <www.periodicos.ufc.br/rene/article/viewFile/2824/2193>. Acesso em: 23 de fev. 2018.

SIQUEIRA-BATISTA, R.; GOMES, A.P.; LIMA, L.C.; VITORINO, R.R.; PEREZ, M.C.A.; MENDONÇAS, E.G.; OLIVEIRAS, M.G.A.; GELLER, M.; Sepse: atualidades e perspectivas. Rev Bras Ter Intensiva. 2011; 23(2):207-216. Disponível em: <http://www.scielo.br/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0103507X2011000200014>. Acesso em: 16 de jan. 2018.

THIJS, L.G., HACK, C.E. Time course of cytokine levels in sepsis. Intensive care medicine. 1995;21 Suppl 2:S258-63. Epub 1995/11/01.

VERAS, K.N.; ALEXANDRIA, F.E.D.; DANTAS, A.L.E.; Manual de Antibioticoterapia. Comissão de Controle de Infecção Hospitalar – CCIH. Fundação Municipal de Saúde, 2012.

Disponível em:
<<http://www.saudedireta.com.br/docsupload/1340102606ManualdeAntibioticoterapia.pdf>>. Acesso em: 03 jan. 2018.

WIERSINGA, W.J., LEOPOLD, S.J., CRANENDONK, D.R., van der Poll, T. Host innate immune responses to sepsis. Virulence. 2013;4(8). Epub 19/06/2013.

YOSHIHARA, J.C.; OKAMOTO, T.Y.; CARDOSO, Q.L.T.; CARRILHO, C.M.D.M.; KAUSS, I.A.M.; CARVALHO, L.M.; QUEIROZ, L.F.T.; GRION, C.M.C.; BONAMETT, A.M. Análise descritiva dos pacientes com sepse grave ou choque séptico e fatores de risco para mortalidade DOI: 10.5433/1679-0367.2011v32n2p127,2011. Disponível em: <<http://www.uel.br/revistas/uel/index.php/seminabio/article/viewFile/3508/9077>>. Acesso em: 06 dez. 2017

ZAGO, A.S. Exercício físico e o processo saúde-doença no envelhecimento. REV. BRAS. GERIATR. GERONTOL., RIO DE JANEIRO, 2010; 13(1):153-158. Disponível em: <<http://www.scielo.br/pdf/rbgg/v13n1/a16v13n1.pdf>>. Acesso em: 27 de fev. 2018.