

Oncologia e Hematologia

Capítulo 2

FISIOPATOLOGIA, MARCADORES HISTOPATOLÓGICOS E CONTROLE CIRÚRGICO NA SEPSE DE ORIGEM TRAUMÁTICA: UMA REVISÃO NARRATIVA

RAFAELLA MILENNA NERIS DA SILVA¹
LUDMILLA LORDES SILVA¹
JULIA NOGUEIRA LECCO¹
NICOLLE OLIVEIRA GOMES LIMA ALVES¹
FERNANDO MORATI PEREIRA¹
YVINI DE MELO FAÉ¹
JOÃO VÍTOR BABILONE CALIMAN¹
LUCAS RODRIGUES PAPALAMBROPOULOS¹
ANDIANE CARVALHO DA SILVA¹
LÍVIA CHRIST GUIMARÃES¹
SABRINA CARVALHO CALDEIRA COELHO¹
BEATRIZ ALVES MILOTTI¹
DÉBORA BARREIROS DA SILVA¹

¹Discente - Medicina do Centro Universitário Multivix Vitória.

Palavras-Chave: Traumatics; Sepsis; Surgery.

INTRODUÇÃO

O trauma é uma das principais causas de morbidade e a mortalidade em todo o mundo, sendo responsável por elevado número de mortes em indivíduos jovens e ativos (MASCELIS *et al.*, 2021).

Entre as complicações mais graves nos pacientes politraumatizados, destaca-se a sepse, resposta inflamatória sistêmica desregulada a uma infecção, que pode evoluir rapidamente para disfunção múltipla de órgãos e morte (LU *et al.*, 2021).

Apesar dos avanços em cuidados intensivos e suporte clínico, a detecção precoce de pacientes com maior risco de desenvolver sepse ainda representa um desafio, visto que o estado inflamatório estéril do trauma pode mascarar sinais infecciosos clássicos (LU *et al.*, 2020).

Estudos recentes têm elucidado os mecanismos fisiopatológicos que relacionam trauma severo e sepse, destacando alterações no sistema imune inato e adaptativo, como disfunção de subpopulações de células B, flutuações nas contagens de neutrófilos, linfócitos e monócitos, além de desequilíbrios entre respostas inflamatórias e antiinflamatórias (DONG *et al.*, 2023; DONG *et al.*, 2021).

A descoberta de biomarcadores específicos, como o Vanin-1, e a aplicação de escores de risco poligênicos surgem como promissoras ferramentas para a predição precoce (LU *et al.*, 2021; LU *et al.*, 2020). Além disso, escalas de triagem como qSOFA e LqSOFA, associadas à mensuração do lactato em ambiente pré-hospitalar, vêm sendo validadas para apoiar a identificação imediata de sepse, mesmo fora das unidades de terapia intensiva (MARTÍN-RODRÍGUEZ *et al.*, 2024).

Outro aspecto determinante na evolução da sepse em politraumatizados é a disfunção da barreira intestinal, que facilita a translocação

microbiana e perpetua o estado inflamatório sistêmico (ZHANG *et al.*, 2022).

Modulações metabólicas, como a inibição de enzimas da glicólise aeróbica, têm sido estudadas como potenciais alvos terapêuticos para atenuar o dano tecidual e melhorar o prognóstico (ZHANG *et al.*, 2022).

Paralelamente, coagulopatias induzidas pelo trauma (TIC), pela sepse (SIC) ou manifestações de coagulação intravascular disseminada (DIC) agravam o quadro clínico e exigem manejo cuidadoso e individualizado (IBA *et al.*, 2023).

Diante da alta letalidade e complexidade da sepse em pacientes com trauma, torna-se essencial integrar estratégias diagnósticas precoces, biomarcadores específicos, e o monitoramento imunológico e terapêuticas direcionadas, a fim de reduzir complicações, otimizar recursos e melhorar a sobrevida. Assim, aprofundar o entendimento sobre os mecanismos fisiopatológicos, ferramentas de predição e novas abordagens terapêuticas é fundamental para aprimorar o cuidado a essa população vulnerável.

MÉTODO

Trata-se de uma revisão narrativa de literatura, realizada nos meses de maio e junho de 2025, por meio de pesquisas nas bases de dados PubMed e Biblioteca Virtual em Saúde. Os descritores utilizados foram “*Traumatic Sepsis*” e “*Traumatic Sepsis Surgery*”.

Os critérios de seleção foram artigos no idioma inglês e publicados no período de 2020 a 2025. Os critérios de exclusão foram: artigos duplicados, disponibilizados na forma de resumo e que não abordavam diretamente o objetivo do estudo.

Após os critérios de seleção, sobraram 19 artigos, que foram submetidos à leitura minuciosa para a coleta de dados. Os resultados foram demonstrados de forma descritiva ao longo da

discussão, separados em categorias: Etiologia, Fisiopatologia, Quadro clínico, Seguimento e Desafios enfrentados, Diagnóstico e Tratamento.

RESULTADOS E DISCUSSÃO

ETIOLOGIA

Globalmente, o trauma é uma das principais causas de morte e representa um enorme impacto socioeconômico. Lesões traumáticas são danos graves que ocorrem de forma abrupta e requerem intervenção médica imediata. A mortalidade relacionada ao trauma pode ocorrer de maneira imediata (no momento da lesão) ou tardia, que ocorre semanas ou meses após o evento inicial, frequentemente em decorrência de complicações como a imunossupressão, a coagulopatias, a falência múltipla de órgãos, a inflamação desregulada e, potencialmente, a sepse (SEIM *et al.*, 2022).

A maioria dos sobreviventes da sepse desenvolve fraqueza muscular adquirida na Unidade de Terapia Intensiva (UTI), também denominada como miopatia séptica, caracterizada por atrofia muscular esquelética, perda da força muscular e, em muitos casos, danos irreparáveis ou regeneração muscular disfuncional. Estudos mostram que, logo na admissão hospitalar, os pacientes apresentam uma redução na diversidade da microbiota intestinal, associada a um desequilíbrio severo na composição bacteriana (disbiose), que se agrava ao longo da internação (LIU *et al.*, 2023).

FISIOPATOLOGIA

A infecção representa o evento inicial da sepse e constitui o principal fator desencadeador da desregulação imunológica sistêmica observada nessa condição (LIU *et al.*, 2023). A microbiota intestinal, por sua vez, é considerada a principal fonte de microrganismos associa-

dos à sepse, exercendo um papel central na patogênese e no prognóstico clínico da doença (LIU *et al.*, 2023).

Durante o curso da sepse, ocorrem alterações importantes no trato gastrointestinal, incluindo disfunção da motilidade intestinal, perda da integridade do epitélio, redução de bactérias anaeróbias benéficas e dano à barreira mucosa intestinal (LIU *et al.*, 2023). Esse conjunto de alterações contribui para a disbiose intestinal, que favorece a proliferação de patógenos oportunistas e a translocação bacteriana para a circulação sistêmica, aumentando o risco de severos agravos (LIU *et al.*, 2023).

Entre as principais complicações da sepse está a miopatia séptica, caracterizada por atrofia muscular, com diminuição da força muscular, redução da área de seção transversal, perda e disfunção de células satélites e comprometimento da regeneração tecidual (LIU *et al.*, 2023). A sepse promove diretamente a disfunção mitocondrial nas células satélites musculares, prejudicando sua capacidade regenerativa e agravando a perda muscular (LIU *et al.*, 2023). A atrofia muscular nesses pacientes envolve mecanismos complexos, incluindo alterações na junção neuromuscular, disfunção mitocondrial com produção excessiva de espécies reativas de oxigênio (EROs), degradação proteica acentuada e autofagia desregulada (LIU *et al.*, 2023).

Além disso, a inflamação persistente desempenha papel crítico na degradação muscular durante a sepse. A ruptura da barreira intestinal permite a entrada de produtos bacterianos tóxicos, como os lipopolissacarídeos (LPS), na corrente sanguínea, e ativando vias inflamatórias sistêmicas (LIU *et al.*, 2023). Entre essas, destacam-se os receptores do tipo Toll (TLR4) e a via de transdução NF- κ B, que estimulam a liberação de citocinas pró-inflamatórias, como interleucina-6 (IL-6) e fator de necrose tumoral-

alfa (TNF- α) — ambas diretamente associadas à atrofia e disfunção do tecido muscular esquelético (LIU *et al.*, 2023).

Outra questão relevante diz respeito às vesículas extracelulares (VEs), pequenas estruturas liberadas pelas células, que têm sido identificadas como mediadoras centrais dos processos patológicos induzidos por trauma (SEIM *et al.*, 2022). Seus níveis aumentam na circulação após lesões traumáticas, e elas carregam conteúdos capazes de agravar as complicações (SEIM *et al.*, 2022). Entre esses conteúdos estão os padrões moleculares associados a danos (DAMPs) e os padrões moleculares associados a patógenos (PAMPs), que são capazes de ativar receptores do tipo Toll (TLRs), induzindo a liberação de citocinas inflamatórias (SEIM *et al.*, 2022).

O aumento dos níveis de VEs pode favorecer o desenvolvimento de disfunções imunes e de hipercoagulabilidade sistêmica. Em fases iniciais do trauma, é observado um aumento da expressão de IL-6, IL-10, IFN- γ e MCP-1, contribuindo para aumento das respostas inflamatórias (SEIM *et al.*, 2022). Além disso, as VEs afetam a barreira endotelial, reduzindo sua integridade, contribuindo para a disfunção vascular (SEIM *et al.*, 2022).

Estudos e experimentais em camundongos demonstraram que as VEs estão associadas a hipercoagulação e a lesões em múltiplos órgãos, incluindo pulmões, fígado e rins (SEIM *et al.*, 2022). Em humanos, sua presença também foi relacionada à apoptose de linfócitos, agravando o quadro de imunossupressão característico de fases avançadas do trauma e da sepse (SEIM *et al.*, 2022).

QUADRO CLÍNICO

As características clínicas da sepse de origem traumática são complexas e variadas, refletindo a resposta corporal da inflamação exacer-

bada. Nas fases iniciais o paciente pode apresentar febre ou hipotermia, taquicardia, taquipneia e sinais de disfunção orgânica, como hipotensão, alteração do nível de consciência, hipoperfusão e a insuficiência respiratória (MAS-CELIS *et al.*, 2021).

No entanto, esse cenário pode se agravar em pacientes politraumatizados devido à imunossupressão induzida pela lesão, evoluindo com linfopenia, liberação descontrolada de mediadores inflamatórios e alteração no funcionamento e capacidade de algumas células de defesa, como neutrófilos e monócitos, predispondo o indivíduo a aumento do risco de desenvolver infecções oportunistas, podendo agravar e progredir para choque séptico (DONG *et al.*, 2023; MAS-CELIS *et al.*, 2021; PAN *et al.*, 2023). Nesse caso, o paciente apresenta hipotensão persistente (PA sistólica ≤ 100 mmHg) com necessidade de administração de vasopressores. Ademais, ocorre taquicardia (≥ 90 bpm), taquipneia (≥ 22 irpm), rebaixamento do nível de consciência, oligúria e hipoperfusão. Esses sinais, quando associados ao lactato sérico elevado (> 2 mmol/L), configuram o choque séptico (WONG *et al.*, 2022).

Alguns biomarcadores auxiliam no reconhecimento de sepse precoce como procalcitonina, proteína C reativa, lactato sérico e relação linfócito-linfócito. Além disso, o qSOFA e o lactato-qSOFA são ferramentas que podem prevenir a ocorrência de sepse em pacientes que sofreram traumas (MAS-CELIS *et al.*, 2021; LEONG *et al.*, 2021; WONG *et al.*, 2022).

DIAGNÓSTICO

É de fundamental importância que o diagnóstico de sepse traumática seja feito com a maior brevidade possível, porém não podemos deixar de considerar que este é um desafio para a equipe médica, quando consideramos que os sinais clínicos oriundos de inflamação sistêmica

podem ser facilmente confundidos com a resposta fisiológica do organismo ao trauma sofrido.

CrITÉRIOS DiagnÓsticos

De acordo com o protocolo Sepsis-3, o diagnóstico de Sepsis se baseia pela presença de infecção suspeita ou comprovada associada a uma elevação de ≥ 2 pontos na escala SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*) - (SINGER *et al.*, 2020).

Segundo (RAITH *et al.*, 2021) num quadro suspeito de sepsis, torna-se totalmente recomendado a aplicação do qSOFA (*quick SOFA*), principalmente em ambiente pré-hospitalar e de emergência, assim como também é recomendada para triagem rápida de pacientes com risco considerável de evolução para sepsis grave ou choque séptico.

Biomarcadores e Avaliação Laboratorial

PCR (Proteína C Reativa) e Procalcitonina (PCT) são amplamente utilizadas, pois indicam ocorrência de infecção bacteriana, atuando como marcadores importantes no processo diagnóstico de uma possível sepsis, orientando assim as ações a serem tomadas.

Lactato sérico quando elevado (>2 mmol/L) geralmente está associado a um pior prognóstico, mesmo quando não associado a um quadro de hipotensão, podendo direcionar para a identificação da ocorrência de sepsis (CHUNG *et al.*, 2021).

Testes complementares e microbiológicos com culturas de sangue, tecidos e líquidos corporais, também são fundamentais para a identificação etiológica.

Marcadores Histopatológicos

Considerando que raramente são utilizados em diagnósticos de rotina, os achados histopatológicos podem fornecer informações impor-

tantes em casos de evolução refratária ou para estudos *post-mortem*, sendo eles:

Infiltrado inflamatório neutrofílico intenso

Microtromboses capilares

Necrose tecidual

Expressão aumentada de mediadores inflamatórios como TNF- α , IL-6, IL-1 β , e marcadores de apoptose como a Caspase-3 (POLAT *et al.*, 2022).

TRATAMENTO

Recomenda-se que o manejo da sepsis de origem traumática seja feito de forma precoce e agressiva, de acordo com os protocolos internacionais, como o da *Surviving Sepsis Campaign* (DELLINGER *et al.*, 2021; MUSHTAQ & KAZI, 2022).

Principais medidas

Reposição volêmica precoce: Administração de cristaloides, com monitoramento hemodinâmico rigoroso.

Início imediato de antibioticoterapia de amplo espectro, de preferência na primeira hora após o reconhecimento clínico (SINGER *et al.*, 2021).

Controle de lactato e acompanhamento da perfusão tecidual a cada 2-4 horas.

Uso de vasopressores, como noradrenalina, nos casos de hipotensão refratária à expansão volêmica (RAITH *et al.*, 2021).

Controle Cirúrgico da Fonte de Infecção (Source Control)

Outro ponto importante é o controle cirúrgico da fonte infecciosa como pilar central no manejo da sepsis traumática, principalmente em casos com foco osteoarticular, abscessos, necrose de partes moles ou contaminação de materiais de síntese (CATALDO *et al.*, 2020).

Estratégias cirúrgicas incluem:

Desbridamento agressivo de tecidos necrosados

Remoção de implantes infectados, quando indicado

Drenagem adequada de coleções purulentas

Cobertura de feridas com retalhos musculares ou fasciocutâneos, buscando uma melhor perfusão e facilitação da penetração de antibióticos (WOUSSEN *et al.*, 2021).

Cabe destacar que, em casos de fraturas abertas infectadas, técnicas como o retalho muscular do extensor digitorum brevis têm mostrado resultados promissores no controle local da infecção (WOUSSEN *et al.*, 2021).

Novas Abordagens Terapêuticas

Alguns estudos recentes indicam que certos alvos farmacológicos como o receptor do peptídeo-1 semelhante ao glucagon (GLP-1R) podem desempenhar um papel terapêutico futuro importante, atuando como modulador da resposta inflamatória sistêmica (YANG *et al.*, 2021).

APRESENTAÇÃO DE CASO

Evolução de Coagulopatia Traumática para Coagulopatia Induzida por Sepsis em Paciente com Politrauma

INTRODUÇÃO

As coagulopatias relacionadas ao trauma e à sepsis representam desafios significativos na prática clínica, com elevada morbimortalidade. Este relato descreve a evolução de um paciente politraumatizado com coagulopatia induzida por trauma (TIC) que, posteriormente, desenvolveu coagulopatia induzida por sepsis (SIC), com características laboratoriais e clínicas típicas de ambas as condições.

RELATO DO CASO

Paciente masculino, 42 anos, foi admitido no pronto-socorro após acidente automobilístico grave. Na admissão, apresentava taquicardia

de 130 bpm, pressão arterial sistólica de 65 mmHg, SpO₂ abaixo de 90% mesmo com suporte respiratório, temperatura de 35,2°C e pH arterial de 7,12, com excesso de base de -11,2 mmol/L (NEAL, *et al.*, 2015).

Imediatamente, foi estabelecido acesso venoso periférico e iniciada terapia com componentes sanguíneos. Exames laboratoriais adicionais foram solicitados, e a ultrassonografia FAST revelou hemoperitônio na pelve e hemotórax à direita (NEAL, *et al.*, 2015).

Radiografias mostraram pneumotórax, contusão pulmonar com múltiplas fraturas de costelas e uma fratura pélvica instável com hemorragia maciça (NEAL, *et al.*, 2015).

Exames de coagulação demonstraram prolongamento do tempo de protrombina (TP) em 7 segundos, D-dímero de 10,8 µg/mL, plaquetas de 55 x 10⁹/L e fibrinogênio de 0,9 g/L, com pontuação para CID manifesta de 7 pontos (NEAL, *et al.*, 2015).

Nas primeiras três horas após o acidente, foi administrado ácido tranexâmico (TXA) 1,0 g intravenoso, seguido de mais 1,0 g em infusão contínua por 8 horas (7). O paciente foi submetido à laparotomia de emergência devido à hipotensão e ao resultado positivo no FAST. Para o manejo da fratura pélvica instável, foram realizados fixação externa e tamponamento pré-peritoneal. Entretanto, o sangramento persistiu durante o procedimento cirúrgico (NEAL *et al.*, 2015).

A classificação clínica da coagulopatia traumática foi IVb, segundo a escala TACTIC (NEAL *et al.*, 2015).

Foi iniciada uma ressuscitação volêmica com protocolo de transfusão maciça, utilizando uma relação RBC:FFP:plaquetas de 2:1:1, além de concentrado de fibrinogênio (>25 mg/kg), com metas de hemoglobina >7,0 g/dL, plaquetas >50 x 10⁹/L, relação TP <1,5 e fibrinogênio entre 1,5 e 2,0 g/L (NEAL, *et al.*, 2015).

No sexto dia pós-operatório (DPO 6), o paciente apresentou pico febril superior a 39,0°C, acompanhado de redução do nível de consciência e pressão arterial sistólica de 65 mmHg. Foi iniciado o uso de norepinefrina para manter a pressão arterial média acima de 65 mmHg (EGI *et al.*, 2021).

Foram coletadas hemoculturas, culturas de escarro e urina, e instituída antibioticoterapia empírica com cobertura para bactérias gram-positivas e gram-negativas (EGI *et al.*, 2021).

Os exames laboratoriais revelaram leucócitos de 4.000/ μ L, proteína C-reativa de 18,9 mg/dL, bilirrubina total de 2,8 mg/dL, creatinina de 1,19 mg/dL, lactato de 4,2 mmol/L, INR de 1,86, D-dímero de 5,8 μ g/mL, atividade de an-titrombina de 45% e plaquetas de 50 x 10⁹/L (EGI *et al.*, 2021).

A pontuação total do SOFA foi 9, o escore de SIC foi 6, e a pontuação para CID manifesta foi 4 pontos (EGI *et al.*, 2021). Não houve sangramento clínico relevante, e o paciente foi tratado com antitrombina e trombomodulina recombinante, seguindo as diretrizes japonesas para o tratamento da CID (EGI *et al.*, 2021).

Após quatro dias de terapia sequencial, houve melhora clínica e laboratorial, permitindo a transferência para a enfermaria de cuidados gerais (EGI *et al.*, 2021).

DISCUSSÃO

Este caso clínico exemplifica a evolução de um quadro inicial de coagulopatia induzida por trauma (TIC) para uma coagulopatia secundária à sepse (SIC), ilustrando os diferentes estágios da disfunção hemostática. Inicialmente, a TIC se apresentou com um fenótipo hemorrágico e hipocoagulável, progredindo posteriormente

para um quadro procoagulante e de disfunção endotelial, características típicas da SIC (NEAL *et al.*, 2015; EGI *et al.*, 2021).

A resposta terapêutica seguiu protocolos estabelecidos, incluindo o uso precoce de TXA, ressuscitação com transfusões balanceadas, suporte vasopressor, além de antibioticoterapia e anticoagulantes específicos para CID, como a trombomodulina recombinante e a antitrombina (NEAL *et al.*, 2015; EGI *et al.*, 2021).

CONCLUSÃO

Este estudo evidenciou a complexidade da sepse em pacientes politraumatizados, destacando como a evolução do quadro de trauma pode desencadear o desenvolvimento de sepse, exacerbando as complicações clínicas e dificultando o manejo. A progressão para uma coagulopatia induzida por sepse (SIC) foi observada, evidenciando a interação entre o trauma e a infecção, que resulta em disfunção endotelial, ativação inflamatória sistêmica e disfunção multissistêmica. A abordagem terapêutica precoce, incluindo o uso de antibióticos, suporte hemodinâmico e anticoagulação específica, foi fundamental para a estabilização do paciente. Este estudo reforça a importância da identificação precoce da sepse, especialmente em pacientes politraumatizados, e da implementação de protocolos clínicos eficazes. Fica claro que, para melhorar os resultados clínicos, é essencial investigar ainda mais os biomarcadores de risco para sepse e explorar novas terapias que possam mitigar as complicações associadas a essa condição, oferecendo melhores perspectivas de tratamento e prognóstico para essa população vulnerável.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Cataldo, M. A. *et al.* Prosthetic joint infection: recent developments in diagnosis and management. *The Journal of Infection*, v. 61, n. 6, p. 443-8, 2010. doi:10.1016/j.jinf.2010.09.033.
- CHUNG, S. *et al.* Timing and associated factors for sepsis-3 in severe trauma patients: A 3-year Single Trauma Center experience. *Acute and Critical Care*, v. 33, n. 3, p. 130-134, 2018. doi: 10.4266/acc.2018.00122.
- DONG, X. *et al.* Insights into the Roles of B Cells in Patients with Sepsis. *Journal of Immunology Research*, v. 2023, p. 7408967, 2023. doi:10.1155/2023/7408967.
- DONG, X. *et al.* The Trajectory of Alterations in Immune-Cell Counts in Severe Trauma Patients Is Related to the Later Occurrence of Sepsis and Mortality. *Frontiers in Immunology*, v. 11, p. 603353, 2021. doi:10.3389/fimmu.2020.603353.
- EVANS, L. *et al.* Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock 2021. *Intensive Care Medicine*, v. 47, n. 11, p. 1181-1247, 2021. doi:10.1007/s00134-021-06506-y.
- IBA, T. *et al.* Mechanisms and management of the coagulopathy of trauma and sepsis: TIC, SIC, and DIC. *Journal of Thrombosis and Haemostasis*, v. 21, n. 12, p. 3360–3370, 2023. doi:10.1016/j.jtha.2023.05.028.
- LIU, Y. *et al.* Gut-muscle axis and sepsis-induced myopathy: The potential role of gut microbiota. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, v. 163, p. 114837–114837, 2023. doi:10.1016/j.biopha.2023.114837.
- LU, H. *et al.* Plasma Vanin-1 as a Novel Biomarker of Sepsis for Trauma Patients: A Prospective Multicenter Cohort Study. *Infectious Diseases and Therapy*, v. 10, p. 739–751, 2021. doi:10.1007/s40121-021-00414-w.
- LU, H. *et al.* Polygenic Risk Score for Early Prediction of Sepsis Risk in the Polytrauma Screening Cohort. *Frontiers in Genetics*, v. 11, p. 545564, 2020. <https://doi.org/10.3389/fgene.2020.545564>.
- MAS-CELIS, F *et al.*, Sepsis in Trauma: A Deadly Complication. *Archives of Medical Research*, v. 52, p. 808–816, 2021. doi:10.1016/j.arcmed.2021.10.007.
- MARTÍN-RODRÍGUEZ, F. *et al.* Head-to-head comparison of pre-hospital qSOFA and lactate-qSOFA for predicting sepsis. *Archives of Medical Science*, v. 20, n. 5, p. 1547–1555, 2024. doi:10.5114/aoms.2020.92901.
- MUSHTAQ, A, & FAROOQ, K. “Updates in sepsis management.” *The Lancet. Infectious Diseases*, v. 22, n. 1, p. 24, 2022. doi:10.1016/S1473-3099(21)00773-8.
- POLAT, G. *et al.* Sepsis and Septic Shock: Current Treatment Strategies and New Approaches. *The Eurasian Journal of Medicine*, v. 49, n. 1, p. 53-58, 2017. doi:10.5152/eurasianjmed.2017.17062.
- RAITH, E. P. *et al.* Prognostic Accuracy of the SOFA Score, SIRS Criteria, and qSOFA Score for In-Hospital Mortality Among Adults With Suspected Infection Admitted to the Intensive Care Unit. *JAMA*, v. 317, n. 3, p. 290-300, 2017. doi:10.1001/jama.2016.20328.
- SEIM, R. F. *et al.* Extracellular Vesicles as Regulators of Immune Function in Traumatic Injuries and Sepsis. *Shock*, v. 59, n. 2, p. 180–189, 2022. doi:10.1097/SHK.0000000000002023.
- SINGER M, *et al.* The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, v. 315, n. 8, p. 801-10, 2016. doi:10.1001/jama.2016.0287.
- WOUSSEN, A, *et al.* Extensor digitorum brevis muscle flap for lower extremity coverage in a context of posttraumatic sepsis. *Orthopaedics & Traumatology, Surgery & Research: OTSR*, v. 107, n. 4, p. 102901, 2021. doi:10.1016/j.otsr.2021.10290.
- YANG, F. *et al.* GLP-1 receptor: A new target for sepsis. *Frontiers in Pharmacology*, v. 12, 2021. <https://doi.org/10.3389/fphar.2021.706908>.
- ZHANG, Y. *et al.* Inhibition of PFKFB Preserves Intestinal Barrier Function in Sepsis by Inhibiting NLRP3/GSDMD. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, v. 2022, p. 8704016, 2022. doi:10.1155/2022/8704016.