

Ricardo Luiz Cordioli¹, Eduardo Cordioli¹,
Romulo Negrini¹, Eliezer Silva¹

Sepsis e gravidez: sabemos tratar?

Sepsis and pregnancy: do we know how to treat this situation?

1. Hospital Israelita Albert Einstein - HIAE - São Paulo (SP), Brasil.

RESUMO

Sepsis é definida por síndrome da resposta inflamatória aguda secundária a um foco infeccioso. Associa-se a elevadas taxas de incidência, morbidade e mortalidade, gerando importante gastos financeiros, especialmente por causas de suas complicações, como choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos. As toxinas dos patógenos, associadas à suscetibilidade individual, culminam com a liberação de citocinas capazes de promover resposta inflamatória aguda sistêmica, sendo esta uma das responsáveis pela disfunção de múltiplos órgãos e eventual óbito do paciente.

Especificamente em relação a gestantes, as taxas de incidência e morbimortalidade são menores, dado que as mesmas representam um grupo mais jovem e com menos comorbidades. A etiologia mais comum nesse grupo é de origem polimicrobiana.

A gestante apresenta particularidades fisiológicas que conferem características específicas na apresentação clínica e

laboratorial da sepsis nesse grupo. Assim, o melhor conhecimento dessas alterações é fundamental para melhor identificação e condução dessas pacientes. A presença do feto também confere singularidade na abordagem das mesmas.

O tratamento da sepsis baseia-se em algumas diretrizes que foram construídas após importantes ensaios clínicos, os quais, infelizmente, sempre tiveram as grávidas como fator de exclusão.

Assim, extrapola-se o tratamento da sepsis para a população em geral também para a população de gestantes, sendo as principais metas: manutenção da perfusão tecidual com reposição volêmica e drogas vasoativas (ressuscitação inicial); oxigenação adequada; controle do foco infeccioso e antibioticoterapia precoce; controle glicêmico; infusão de corticoide e transfusão sanguínea quando bem indicadas; profilaxias e, especificamente, vigilância e manutenção da vitalidade fetal.

Descritores: Sepsis; Gravidez; Complicações infecciosas na gravidez

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 11 de outubro de 2013

Aceito em 21 de novembro de 2013

Autor correspondente:

Ricardo Luiz Cordioli

Unidade de Terapia Intensiva do Hospital Israelita Albert Einstein

Avenida Albert Einstein, 627/701,

5º Andar - Morumbi

CEP: 05652-900 - São Paulo (SP), Brasil

E-mail: ricardolc@einstein.br

DOI: 10.5935/0103-507X.20130056

INTRODUÇÃO

A sepsis ganha maior relevância no cenário mundial, uma vez que sua incidência vem aumentando progressivamente com o passar dos anos, em decorrência de diversos fatores, como aumento da expectativa de vida da população, maior número de comorbidades associadas, maior número de procedimentos invasivos e pacientes transplantados e/ou imunossuprimidos, e prevalência mais acentuada de resistência bacteriana,^(1,2) com estimativa anual de 9% de crescimento na incidência de sepsis,⁽³⁾ a qual constitui a principal causa de mortalidade dentro de unidade de terapia intensiva (UTI), com custo anual estimado em US\$ 17 bilhões.^(1,4)

Revisão publicada em 1998⁽⁵⁾ totalizando 10.694 pacientes evidenciou taxa de mortalidade relacionada à sepse de 49,7%, com tendência de declínio da mesma conforme o período estudado. Dados nacionais⁽⁶⁾ evidenciaram que 30,5%, 17,4% e 14,7% das admissões em UTI se deviam a quadro de sepse, sepse severa e choque séptico; com mortalidade de 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente.

Em relação à sepse durante gravidez, o cenário é distinto, pois a sepse é evento raro e há estudo que mostra tendência a declínio, caindo de 0,6%, registrado em 1979, para 0,3%, em 2000.⁽³⁾ Entretanto, dados mais recentes apresentam alguns sinais de alarme, pois demonstraram aumento da incidência de morte materna relacionada à sepse, passando de 0,85 mortes/100 mil gestantes, de 2003 a 2005, para 1,13, de 2006 a 2008.⁽⁷⁾

A perspectiva de aumento de casos de sepse na população obstétrica bem como a gravidade dos mesmos existe devido ao maior número de mulheres grávidas com idade acima de 40 anos, maior taxa de comorbidades, principalmente obesidade, diabetes tipo 2 e hipertensão arterial sistêmica,⁽⁸⁾ além de novas tecnologias de medicina fetal e de inseminação possibilitarem cada vez mais a gravidez de alto risco.

Embora o diagnóstico de choque séptico se torne evento ainda mais raro (0,002 a 0,01%) após partos, o mesmo representa uma das principais causas de internação de gestantes em UTI. Segundo a Organização Mundial da Saúde, a sepse representa uma das quatro principais causas de mortalidade relacionadas à gravidez no mundo todo, juntamente de causas hemorrágicas, doenças hipertensivas e aborto.⁽⁹⁾

Conforme a região estudada, números da distribuição entre as diferentes causas de mortalidade materna mostram a sepse como responsável em 2,1% até 11,6% das vezes.⁽⁹⁾ Provavelmente, em países com piores condições socioeconômicas e consequente pior registro de dados, as causas infecciosas ganham uma importância crucial entre as causas de mortalidade materna,⁽¹⁰⁾ fazendo com que a taxa de mortalidade materna devido à sepse não seja totalmente fidedigna, inclusive estando provavelmente subestimada.⁽¹¹⁾

Embora a mortalidade de pacientes gestantes que apresentam choque séptico seja menor do que em relação aos valores encontrados na população em geral, os níveis ainda são preocupantes e variam de zero a 3% até 20 a 50%.⁽¹¹⁾

Essa menor taxa de mortalidade apresentada pela população obstétrica deve-se ao fato de que as grávidas possuem fatores protetores, como menor presença de comorbidades, ser em média mais jovens e apresentar sítio de infecção geralmente de mais fácil identificação,

facilitando o diagnóstico e a consequente exploração cirúrgica, quando indicado.⁽¹¹⁻¹⁴⁾

Importante salientar possíveis complicações relacionadas ao evento da sepse durante a gestação, tais como aumento da taxa de parto prematuro, infecção fetal, hipóxia e acidose, bem como mortalidade fetal, além de maior probabilidade de ser necessária a realização de cesárea.⁽¹⁵⁾

Esta revisão narrativa objetiva pontuar as principais particularidades referentes à ocorrência da síndrome séptica na população gestante, alertando os médicos intensivistas e ginecologistas sobre os desafios no reconhecimento e tratamento dessa grave situação clínica que, invariavelmente, também ocorre em uma população específica, como a das gestantes.

Inicialmente, pesquisamos na base de dados PubMed, utilizando as palavras-chave ("*MESH words*") "*critical illness*" OR "*intensive care*" OR "*critical care*" OR "*intensive care unit*" AND "*pregnancy*". Foram encontrados 9.926 resumos; em seguida, utilizamos as palavras-chave ("*MESH words*") "*pregnancy*" AND "*sepsis*" OR "*severe sepsis*" OR "*sepsis syndrome*" e foram encontrados 129.330 resumos. Devido ao grande número de artigos, resolvemos cruzar as duas pesquisas acima, resultando em 436 artigos, os quais foram utilizados como base para nossa referência.

Em virtude de a gravidez ser um constante critério de exclusão dos principais estudos referentes à síndrome séptica, com consequente grau de medicina baseada em evidência limitado e baixo, optamos por realizar uma revisão narrativa do tema. Assim, a mesma revisão não pode se enquadrar no modelo de revisão sistemática, o que não diminui a importância da mesma, somado ao fato de que a mais recente revisão sobre o tema em língua portuguesa data de 2008,⁽¹⁶⁾ evidenciando-se, desse modo, a necessidade de uma publicação mais recente, a qual incluísse os trabalhos mais atuais sobre sepse.

DEFINIÇÃO

Em 1992, a *Society of Critical Care Medicine* durante conferência de consenso,⁽¹⁷⁾ definiu a síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) como uma resposta inflamatória disseminada pelo organismo frente a um insulto variado, caracterizada pela presença de dois dos seguintes critérios: febre ou hipotermia (temperatura corporal $>38^{\circ}\text{C}$ ou $<36^{\circ}\text{C}$); taquicardia (frequência cardíaca $>90\text{bpm}$); taquipneia (frequência respiratória $>20\text{ipm}$ ou pressão parcial de dióxido de carbono arterial - $\text{PaCO}_2 <32\text{mmHg}$); leucocitose ou leucopenia (leucócitos $>12.000\text{ células/mm}^3$ ou $<4.000\text{ células/mm}^3$, ou presença de $>10\%$ de formas jovens - bastões), e sepse

como SIRS associada a foco infeccioso. Entretanto, essas definições foram estabelecidas em pessoas não grávidas.

Em 2001, nova conferência⁽¹⁸⁾ estabeleceu diversos outros critérios no intuito de aprimorar a definição de sepse (Tabela 1), objetivando-se que esses critérios pudessem ser sensíveis suficientes para levantar rapidamente a suspeita de um quadro de sepse à beira do leito, possibilitando uma investigação diagnóstica precoce e início do tratamento imediato.

Tabela 1 - Critérios diagnósticos de sepse no contexto de infecção confirmada ou suspeita

Gerais	Temperatura >38,3°C ou <36°C Frequência cardíaca >90 batimentos/min ou >2 DP acima do valor esperado para a idade Taquipneia Alteração do estado mental Edema significativo ou balanço hídrico positivo (>20mL/kg/24 horas) Hiperglicemia (>120mg/dL ou >7,7mmol/L)
Inflamatórios	Contagem de leucócitos >12.000/ μ L ou <4.000/ μ L Contagem normal de leucócitos, porém com >10% de formas imaturas Proteína plasmática C-reativa >2 DP acima do valor de normalidade Procalcitonina plasmática >2 DP acima do valor de normalidade
Hemodinâmicos	PAS <90 mmHg ou PAM <70mmHg ou um decréscimo na PAS >40mmHg ou <2 DP abaixo do normal esperado para a idade ScvO ₂ >70% Índice cardíaco >3,5L/min/m ²
Disfunção de órgãos	PaO ₂ /FiO ₂ <300 Débito urinário <0,5mL/kg/h Aumento de creatinina >0,5mg/dL INR >1,5 ou TTPA >60 segundos Contagem de plaquetas <100.000/ μ L Ausência de ruídos hidroaéreos (fleo paralítico) Bilirrubina total plasmática >4mg/dL ou >70mmol/L
Perfusão tecidual	Lactato >3mmol/L Enchimento capilar diminuído

DP - desvio padrão; PAS - pressão arterial sistólica; PAM - pressão arterial média; ScvO₂ - saturação venosa central de oxigênio; PaO₂ - pressão arterial parcial de oxigênio; FiO₂ - fração inspirada de oxigênio; INR - razão internacional de normalidade; TTPA - tempo de tromboplastina parcial ativada.

Como peculiaridade, pacientes obstétricas apresentam valores de normalidade para testes sanguíneos diferentes da população em geral;⁽¹⁹⁾ por exemplo, creatinina sérica >1,0mg/dL já representa um valor anormal para essa população. Existem diversos outros aspectos, específicos da população gestante, como leucocitose gestacional, taquipneia com consequente alcalose metabólica e aumento da frequência cardíaca, que dificultam o reconhecimento precoce da sepse na grávida, conforme mostra a tabela 2.

Tabela 2 - Alterações fisiológicas na gravidez e impacto no diagnóstico

Sistema	Alterações	Impacto
Cardiovascular	↓ da resistência vascular periférica ↑ da frequência cardíaca ↓ da pressão arterial ↑ do débito cardíaco	Dissimular sinais iniciais de sepse Intensificar a hipoperfusão
Hematológico	↑ do volume plasmático ↓ do volume globular Anemia	Intensificar a diminuição de oferta de oxigênio ao tecido
Respiratório	↑ do volume corrente ↓ do volume residual ↑ do volume-minuto em 30-40% ↑ do estímulo ao centro respiratório → ↑ da frequência respiratória ↓ da PaCO ₂	Retarda resposta fisiológica frente à acidose metabólica Prejudica a oxigenação
Renal	Dilatação ureteropélvica e ↓ da pressão ureteral devido a relaxamento da musculatura lisa Flacidez vesical ↑ da pressão intravesical devido a peso do útero gravídico ↑ do refluxo vésico-ureteral ↑ do fluxo plasmático renal ↑ da taxa de filtração glomerular ↓ dos valores médios de ureia e creatinina Bacteriúria assintomática	Retardo na identificação de lesão renal secundário à sepse Facilita a ocorrência de pielonefrite
Gastrointestinal	↓ do tônus muscular em todo trato Retardamento do esvaziamento gástrico Elevação do diafragma devido a útero gravídico Alteração da composição da bile ↑ da produção de citocinas inflamatórias pelas células de Kupfer	↑ risco de translocação bacteriana ↑ risco de pneumonia aspirativa ↑ risco de colestase, hiperbilirrubinemia e icterícia
Coagulação	↑ dos fatores VII, VIII, IX, X, XII, fator de Von Willebrand e fibrinogênio ↓ da proteína S ↓ atividade fibrinolítica	↑ risco de eventos trombóticos ↑ risco de CIVD
Genital	↓ do pH vaginal ↑ do glicogênio no epitélio vaginal	↑ risco de corioamnionite

PaCO₂ - pressão parcial de dióxido de carbono arterial; CIVD - coagulação intravascular disseminada.

FISIOPATOLOGIA

Inicialmente, é importante ressaltar algumas alterações fisiológicas que ocorrem durante a gravidez⁽²⁰⁾ e que podem dificultar o diagnóstico precoce de sepse e diminuir a resposta fisiológica frente ao evento agressor, bem como facilitar a ocorrência de determinados tipos de infecção (Tabela 2).^(11,16,20,21)

Na sepse, há resposta inflamatória sistêmica exacerbada frente a um estímulo infeccioso, sendo que a mesma será variável de acordo com idade do hospedeiro, presença ou não de comorbidades, estado nutricional, virulência do organismo infectante e sítio da infecção.

Frente ao estímulo de toxinas de germes infectantes, as células de defesa do organismo liberam grande quantidade de citocinas inflamatórias, que irão ativar o tecido endotelial, culminando com a produção de diversos efetores da SIRS e com ampla gama de alterações sistêmicas.⁽²²⁻²⁶⁾ O resultado é o surgimento de um desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio, seguindo-se hipoperfusão tecidual generalizada, hipóxia celular, metabolismo anaeróbio, hiperlactatemia, acidemia, até chegar à síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO).

A gravidade da apresentação clínica da sepse e seu respectivo prognóstico dependerão da intensidade da SIRS e da respectiva repercussão clínica em cada sistema, conforme possível avaliação por meio de escores de gravidade como *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA).⁽²⁷⁾

Entretanto, esses escores de gravidade não foram validados para a população obstétrica, dificultando prever o prognóstico de pacientes grávidas.⁽²⁸⁾

Devido ao sistema imune fetal ainda não estar completamente formado, o feto apresenta menor SIRS frente a um estímulo infeccioso, conforme demonstrado em estudos em animais.^(29,30)

ETIOLOGIA E FATORES PREDISPOANTES

Na população obstétrica, particularmente, o sítio urogenital é o foco em que ocorre a maior parte dos casos de sepse. Conseqüentemente, nessa população, as bactérias *Gram*-negativas constituem os germes mais comumente envolvidos na ocorrência dos quadros sépticos,⁽³¹⁾ além de maior tendência à ocorrência de sepse de origem polimicrobiana (bactérias anaeróbias, fungos e bactérias *Gram*-positivas estão todas potencialmente presentes na flora urogenital). No caso de imunossupressão, como pacientes portadoras do vírus da imunodeficiência humana adquirida (HIV), diabéticas ou em uso de corticoides, podem apresentar organismos oportunistas como causadores do quadro séptico.

As tabelas 3 e 4 trazem, respectivamente, os principais micro-organismos causadores e principais diagnósticos associados ao choque séptico em gestantes.⁽³²⁾

Há alguns fatores predisponentes para sepse na gravidez, com destaque para operação cesariana, falta de acompanhamento pré-natal e ausência de políticas de abortamento legalizado, indução de aborto, rompimento prematuro de membrana placentária, além de condições

Tabela 3 - Patógenos causadores de choque séptico em gestantes

Gram-negativa	<i>Escherichia coli</i> <i>Hemophilus influenzae</i> <i>Klebsiella species</i> <i>Enterobacter species</i> <i>Proteus species</i> <i>Pseudomonas species</i> <i>Serratia species</i>
Gram-positivo	<i>Pneumococcus</i> <i>Streptococcus</i> , grupos A, B, e D <i>Enterococcus</i> <i>Staphylococcus aureus</i> <i>Listeria monocytogenes</i>
Anaeróbios	<i>Bacteroides species</i> <i>Clostridium perfringens</i> <i>Fusobacterium species</i> <i>Peptococcus</i> <i>Peptostreptococcus</i>
Fungos	—

Tabela 4 - Principais diagnósticos associados à infecção grave em pacientes obstétricas

Infecções relacionadas à gestação e/ou a procedimentos cirúrgicos relacionados	Corioamnionite Endometrite pós-parto Aborto séptico Tromboflebite séptica Sepse puerperal Infecção de ferida cirúrgica após cesárea Infecção de episiotomia Fascíte necrotizante Abscesso pélvico Cerclagem infectada Amniocentese - aborto séptico Biópsia de cordão umbilical
Infecções não relacionadas à gestação, porém com maior chance de ocorrência em pacientes obstétricas	Infecção do trato urinário baixo Pielonefrite Malária Listeriose Hepatite viral (E) Pneumonia por varicella Coccidiomicose Pneumonias aspirativas
Infecções incidentais durante à gestação	Pneumonia comunitária Infecções relacionadas ao HIV Toxoplasmose Citomegalovírus Infecções gastrintestinais Herpes disseminado
Infecções nosocomiais, adquiridas em qualquer local do hospital, incluindo a própria UTI	Pneumonia nosocomial Pneumonia associada à ventilação mecânica Infecção do trato urinário associado à sonda vesical Infecção relacionada a cateter venoso central Infecção de pele e partes moles associada a cateter venoso periférico, ferida operatória infectada

HIV - vírus da imunodeficiência humana; UTI - unidade de terapia intensiva.

inerentes a população obstétrica como: vagina e endocervix que abrigam inúmeras bactérias aeróbias e anaeróbias, propagação de bactérias durante o parto normal, possível

infecção de sítio cirúrgico durante cesárea e/ou episiotomia, múltiplos exames genitais periparto, bem como diminuição da resposta imune celular mediada.^(33,34)

TRATAMENTO

O tratamento da sepse deve ser iniciado o quanto antes, visando melhorar o prognóstico e reduzir as chances de mortalidade. A implementação de uma equipe de resposta rápida na identificação e no tratamento inicial dos pacientes com sepse aumenta a probabilidade de sobrevivência.^(35,36)

Diretrizes terapêuticas baseadas na *Surviving Sepsis Campaign*⁽³⁷⁾ e cuidados específicos relacionados a evitar infecção após procedimentos cirúrgicos⁽³⁸⁾ constituem a base do tratamento da sepse, inclusive da gestante. Entretanto, vale ressaltar que a população obstétrica não foi abordada de forma específica durante a formulação de tais diretrizes terapêuticas.

Particularmente, ganha-se importância o aspecto da avaliação da vitalidade fetal, podendo ocorrer um desequilíbrio importante entre a oferta e o consumo de oxigênio pelo feto na vigência de sepse materna, sendo que a estabilização da mãe, atingindo determinados alvos, parece ser a melhor maneira de garantir vitalidade fetal.

Abordagem inicial e ressuscitação hemodinâmica precoce

A abordagem inicial da sepse deve seguir um protocolo institucional, com parâmetros de detecção precoce dos pacientes com sepse, os quais devem ser encaminhados preferencialmente para a UTI.

Deve iniciar-se imediatamente terapia visando à restituição de perfusão tecidual adequada, conforme protocolo EGDT (sigla do inglês *early-goal direct therapy*):⁽³⁹⁾ pressão venosa central (PVC) entre 8 e 12mmHg, pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg, débito urinário $\geq 0,5$ mL/kg/h e saturação venosa central de oxigênio ($ScvO_2$) $\geq 70\%$ ou venosa mista (SvO_2) $\geq 65\%$.

A infusão de líquidos inicial deve ser feita com 30mL/kg de cristaloides, repetindo sempre que necessário para se atingir a meta de $ScvO_2 \geq 70\%$; entretanto, deve-se evitar sobrecarga volêmica, especialmente após o período de 6 horas.⁽⁴⁰⁾

Cabe ressaltar que o protocolo EGDT foi desenvolvido em pacientes não grávidas, não havendo relatos na literatura sobre o impacto positivo de sua utilização nesse grupo específico de pacientes.

Durante muito tempo, debateu-se sobre qual tipo de fluido utilizar durante a ressuscitação volêmica. No

entanto, devido ao preço mais elevado dos coloides e de seus respectivos efeitos colaterais, como aumento da chance de sangramentos e nefropatia, conforme enfatizado em estudo recente e em revisão de 2012 da Cochrane,^(41,42) deve-se optar por cristaloides nos pacientes graves de forma geral e considerar a infusão de albumina em pacientes que permanecem hipotensos mesmo após a infusão de quantidade significativa de cristaloides.⁽³⁷⁾ Durante a gravidez, não há contra-indicação para o uso de vasopressores e/ou inotrópicos. Entretanto, tanto dopamina quanto noradrenalina podem diminuir o fluxo sanguíneo útero-placentário, ao mesmo tempo em que melhoram as condições maternas. Assim, torna-se indispensável atenção maior à vitalidade fetal.^(43,44) As últimas recomendações da *Surviving Sepsis Campaign*,⁽³⁷⁾ orientam preferencialmente o uso de noradrenalina como primeira escolha, podendo-se adicionar adrenalina ou vasopressina em situações especiais ou quando, apesar de doses altas de noradrenalina, o paciente se mantiver hipotenso, sendo que a dopamina deve ser apenas utilizada em circunstâncias muito específicas, pois a mesma induz a maiores efeitos colaterais.⁽⁴⁵⁾

A infusão de dobutamina deverá ser considerada na presença de sepse associada à disfunção do miocárdio e/ou na presença de sinais contínuos de hipoperfusão tecidual, apesar de ressuscitação volêmica e pressão arterial adequadas; entretanto, novamente há falta de dados sobre o uso de dobutamina durante a gravidez,⁽⁴⁶⁾ e o risco que tal prática pode causar à vitalidade do feto deve ser avaliado.

Exames gerais, como hemograma, bioquímica, função renal e hepática, eletrólitos, coagulograma, gasometria arterial, glicemia e, sobretudo, culturas, devem ser coletados precocemente, pois podem ajudar a guiar a terapia e prever o prognóstico.

Como apontado previamente, pacientes com quadros sépticos tendem a evoluir com acidemia, principalmente à custa de metabolismo anaeróbio e consequente produção de lactato. Assim, a monitorização dos níveis de lactato arterial e a sua evolução durante o tratamento constituem importante ferramenta na monitorização da resposta à terapia e contribuem para melhor previsão sobre o prognóstico.⁽⁴⁷⁻⁵⁰⁾

A ressuscitação hemodinâmica inicial objetiva restaurar uma perfusão tecidual adequada, e normalizar o metabolismo celular e a oferta de oxigênio, evitando, assim, a ocorrência de acidemia e consequente SDMO,⁽⁵¹⁾ bem como, no caso de pacientes grávidas, melhorar a vitalidade fetal.

Manutenção de vias aéreas pérvias e oxigenação adequada

Devido ao aumento da permeabilidade vascular sistêmica, que também afeta os pulmões, a sepse pode se apresentar com edema pulmonar de origem não cardíaca e conseqüente hipoxemia e, nesses casos, devem ser ofertados prontamente oxigênio via cateter nasal, nebulização, ou mesmo ventilação mecânica invasiva (VMI).

Não raro, diagnostica-se lesão pulmonar aguda (LPA) ou síndrome do desconforto respiratório do adulto (SDRA). Na maioria desses casos, há a necessidade de VMI, a qual deve ser uma estratégia dita protetora ao pulmão, utilizando-se baixos volumes correntes (6mL/kg de peso ideal) e baixas pressões de platô (<30mmHg). Os trabalhos que avaliaram as formas menos lesivas de VMI não incluíram gestantes.⁽⁵²⁻⁵⁴⁾

Outro ponto importante refere-se ao uso de drogas sedativas e/ou bloqueadores neuromusculares durante VMI, pois esses medicamentos cruzam a barreira placentária e podem resultar em diminuição da variabilidade da frequência cardíaca fetal e diminuição dos movimentos do feto, dificultando, assim, a monitorização da vitalidade fetal.⁽³²⁾

Importante salientar que, em gestantes, a saturação periférica de oxigênio alvo deve ser 95%, diferentemente de outras populações, nas quais se admite um valor de 90%, tendo em vista grande propensão e efeito devastador de hipoxemia fetal.

Controle do foco infeccioso e antibioticoterapia precoce

Culturas de sangue devem ser obtidas prontamente após identificação de quadros suspeitos de sepse, além de uroculturas, culturas de secreção de vias aéreas, de secreção de feridas operatórias conforme a apresentação clínica na primeira hora do atendimento, seguida por imediata instituição de antibioticoterapia de forma empírica, sendo que a mesma não deve ser retardada, em hipótese alguma, caso haja alguma falha na velocidade em coletar os exames citados anteriormente.

A escolha apropriada e o início precoce da antibioticoterapia terão influência direta na probabilidade de sobrevivência, devendo-se a escolha se basear em critérios como antecedentes da paciente, sítio de infecção e germes mais prevalentes do hospital em que se encontra a gestante.⁽⁵⁵⁾ Infecções por *Streptococcus* beta-hemolítico

grupo A e *Escherichia coli* foram identificadas como as mais prevalentes de sepse letal periparto.⁽⁵⁶⁾

Muito embora, na população geral, comumente evita-se o uso de múltiplos antibióticos para prevenir resistência bacteriana, em gestantes deve-se considerar que muitas das infecções são polimicrobianas, de tal sorte que, nesse grupo, prefere-se utilizar antibioticoterapia de amplo espectro, como a associação entre penicilina, aminoglicosídeo e clindamicina, ou usar vancomicina ou piperacilina-tazobactam.^(11,13,57)

Infelizmente, a farmacologia de diversos antibióticos sofre alterações na população obstétrica, como maior volume de distribuição, alteração na absorção e eliminação de antibióticos, podendo, inclusive, diminuir o nível sérico de alguns antibióticos, principalmente os de excreção renal, além do fato de que alguns antibióticos não são seguros para o feto.^(58,59)

Paralelamente, realiza-se busca ativa do foco infeccioso, visando extirpá-lo. A abordagem cirúrgica é extremamente importante quando for diagnosticado, por exemplo, um abscesso ou coleção, seja por exploração de cavidade abdominal infectada, drenagem de coleção, desbridamento de tecido necrótico ou desbridamento e drenagem de coleções relacionadas ao procedimento cirúrgico.

A realização do parto deve ocorrer nos casos de corioamnionite,⁽¹¹⁾ devendo ser discutidos sempre os riscos e benefícios entre a equipe obstétrica e a equipe da UTI.

Controle glicêmico

O controle estrito da glicemia em pacientes sépticos apresenta controvérsias na literatura. Estudo de 2001 demonstrou importante redução da mortalidade quando mantido controle restrito de glicemia,⁽⁶⁰⁾ assim como redução da morbidade em pacientes clínicos internados em UTI.⁽⁶¹⁾

Esses resultados não foram reproduzidos em outras pesquisas, inclusive, no estudo NICE-SUGAR,⁽⁶²⁾ o grupo com controle glicêmico mais restrito apresentou maior mortalidade (27,5%) quando comparado ao grupo com estratégia mais liberal (24,9%).

Assim, recomenda-se manter a glicemia em torno de 150mg/dL, evitando-se, ao máximo, eventos de hipoglicemia, bem como não permitindo glicemia >215mg/dL, preferencialmente, ou não >180mg/dL.⁽⁶³⁾

Em casos de controle glicêmico por meio da infusão contínua de insulina por via endovenosa, deve-se monitorizar a glicemia capilar a cada hora.

Outras medidas

Uso de corticoide

Ainda há bastante controvérsia na literatura no tocante à corticoterapia e à necessidade de transfusão sanguínea em pacientes sépticos.

Estudo publicado em 2002⁽⁶⁴⁾ demonstrou importante redução na morbimortalidade quando o corticosteroide foi administrado para pacientes em choque séptico, evidenciando possível deficiência da resposta adrenal nesses casos.

Entretanto, o estudo CORTICUS,⁽⁶⁵⁾ mais recente, falhou em demonstrar redução da mortalidade ao comparar, na população séptica, tratamento com a administração de baixas doses de corticoide *versus* placebo, sendo que, na população que recebeu corticoterapia, a ocorrência de superinfecção foi maior, incluindo novos episódios de sepse ou choque séptico. Novamente, a gestação foi um dos critérios de exclusão nesses estudos.

A *Surviving Sepsis Campaign*⁽³⁷⁾ sugere que hidrocortisona seja usada em pacientes com choque séptico apenas naqueles com choque refratário, ou seja, que se mantêm hipotensos mesmo após ressuscitação volêmica inicial ou naqueles em que ocorra aumento progressivo da dose de droga vasoativa. Nesses casos, a hidrocortisona deve ser infundida na dose de 200mg/dia e, preferencialmente, em infusão contínua, evitando *bolus* de infusão pelo risco de picos de hiperglicemia.

A corticoterapia deve ser utilizada geralmente durante os primeiros sete dias do quadro, ou interrompida mais precocemente caso o paciente apresente melhora clínica e não mais necessidade de vasopressores. Além disso, está contraindicado o uso de altas doses de corticoide, ou corticoterapia em qualquer dose, durante quadros de sepse sem choque, salvo outras indicações que não o choque séptico.

Na paciente gestante, outro fator confundidor é a necessidade de infusão de corticoide nos casos em que se objetiva uma maturação pulmonar fetal mais precoce, em razão do risco de parto prematuro.⁽⁶⁶⁾

Transfusão sanguínea

Hébert et al.⁽⁶⁷⁾ não encontraram benefícios quando compararam uma estratégia mais liberal de transfusão de concentrados de hemácias à estratégia de transfusão mais restrita. Críticas a esse estudo surgiram em relação aos critérios de seleção, pois participaram pacientes com mais de 3 dias de internação em UTI, ou seja, fora do período crítico da doença, além do fato de que, novamente, gravidez foi um dos critérios de exclusão.

Já o clássico estudo de Rivers⁽³⁹⁾ mostrou redução da mortalidade quando o hematócrito (Ht) era mantido >30% por meio de transfusão de concentrado de hemácias, entretanto outras medidas também foram adotadas, enviando os resultados em relação à necessidade de manutenção de Ht>30%.

Em geral, deve-se transfundir quando a concentração de hemoglobina⁽⁶⁵⁾ se encontra <7,0g/dL, objetivando manter Hb entre 7,0 a 9,0g/dL, e avaliando, concomitantemente, as respectivas comorbidades do paciente em questão.⁽³⁷⁾

Em gestantes, aceita-se uma estratégia um pouco mais liberal para transfusão, quando, apesar da ressuscitação volêmica adequada, há alteração da vitalidade fetal, e também devido ao fato de que, caso seja necessária a realização do parto, há um potencial importante de perdas sanguíneas, o que pode prejudicar ainda mais a perfusão fetal, bem como o próprio trabalho do parto, que aumenta o consumo de oxigênio.⁽³²⁾

Profilaxias

Evitar trombose venosa profunda

Devido ao estado de hipercoagulabilidade, proporcionado tanto pela gravidez⁽⁶⁸⁾ quanto pelo quadro séptico,^(24,69) a profilaxia de trombose venosa é fundamental e inclui uso de meias elásticas, compressões intermitentes de membros inferiores, bem como a administração de heparina de baixo peso ou heparina não fracionada,⁽³⁷⁾ além de estímulo à deambulação precoce.

Caso esteja prevista a realização do parto, a profilaxia medicamentosa deve ser suspensa, preferencialmente, com 12 horas de antecedência, a fim de evitar quadro de hemorragia importante.

Evitar úlcera de estresse

Úlceras gástricas ou duodenais relacionadas ao estado clínico grave do paciente séptico, denominadas úlceras de estresse, podem ocorrer durante estado de choque.⁽⁷⁰⁾ Consequentemente, o uso de inibidores de receptor H2 ou de inibidores de bomba de prótons também se faz necessário nesses casos.⁽³⁷⁾

Na gestação, inclusive, há uma maior probabilidade de refluxo gastroesofágico e, preferencialmente, deve-se optar por inibidores de receptor H2, devido à maior evidência de segurança em relação ao uso dessa droga durante a gestação, entretanto, em casos mais severos, não está contraindicado o uso de inibidores de bomba de prótons.⁽⁷¹⁾

Evitar infecções nosocomiais

Protocolos de uso mínimo de sedação, manutenção da cabeceira do leito >45°, higiene de cavidade oral, protocolo de desmame precoce da VMI constituem medidas importantes na redução de ocorrência de pneumonia associada à ventilação mecânica.⁽⁷²⁾

Infecções associada a cateter urinário constituem o principal grupo de infecção nosocomial. Protocolos de limitação do uso de cateteres urinários, retirada precoce do mesmo e protocolos de inserção asséptica de sonda vesical constituem manobras que previnem a ocorrência de infecção nosocomial do trato urinário.⁽⁷³⁾

Em se tratando de prevenção de infecção de corrente sanguínea associada a cateter venoso central (CVC), as orientações são para: higienizar as mãos; ter precauções de barreira e assepsia antes e após sua manipulação; evitar sítio de inserção em veia femoral e seu uso para coleta de exames e retirada precoce; e checar diariamente o sítio de punção.⁽⁷⁴⁾

Vigilância em evitar o uso excessivo e prolongado de antibióticos de amplo espectro é outra medida fundamental para diminuir a ocorrência de infecção nosocomial por bactérias multirresistentes.

Alimentação precoce via enteral

A alimentação deve ser instituída o mais rápido possível e, preferencialmente, por via enteral, com o intuito de evitar infecção de corrente sanguínea associada ao uso de dieta parenteral, via CVC, prevenir a translocação bacteriana e, conseqüentemente, melhorar a resposta imune do paciente.⁽⁷⁵⁾

Tratamento do feto

Conforme já mencionado, a estabilização do quadro clínico materno é a melhor forma de garantir a vitalidade

fetal, sendo que a mesma deve ser criteriosamente avaliada durante o quadro de sepse materno.

Entretanto, não há estudo que analise a melhor forma de avaliação da vitalidade fetal em pacientes com sepse. Tendo em vista que as consequências fetais de tal quadro são principalmente devidas às alterações vasculares e à má perfusão fetal e placentária, é lógico crer ser a dopplerfluxometria a melhor forma de se avaliar o bem-estar fetal, especialmente o Doppler das artérias umbilicais.

Fluxos diastólicos ausentes ou reversos estão mais frequentemente presentes em casos de má perfusão placentária, como na vigência de pré-eclâmpsia e restrição de crescimento fetal, e a persistência dos mesmos relaciona-se a maiores complicações neonatais e risco de óbito fetal.^(76,77)

O exame mais comumente usado para acessar a vitalidade fetal, a cardiotocografia, não se mostrou eficaz em reduzir a mortalidade fetal em gestações de alto risco, como as que envolvem quadros sépticos.⁽⁷⁸⁾

CONSIDERAÇÕES FINAIS

A sepse é uma síndrome que vem apresentando aumento progressivo em sua incidência, tanto na população geral quando em gestantes, sendo a sepse uma das principais causas de admissão de pacientes gestantes em unidades de terapia intensiva, bem como causa de mortalidade materna.

Apesar dos últimos avanços na terapia da sepse, a morbidade, a mortalidade e os custos com essa síndrome continuam a apresentar números expressivos.

A gestante apresenta alterações fisiológicas específicas relacionadas à gestação, ao mesmo tempo em que não há dados de medicina baseada em evidências específicos para o tratamento de sepse durante a gestação.

Logo, faz-se importante um trabalho em conjunto, entre a equipe da terapia intensiva e o médico obstetra, para melhor condução dos casos de sepse no período perigestacional.

ABSTRACT

Sepsis is defined as an acute inflammatory response syndrome secondary to an infectious focus. It has a high incidence, morbidity and mortality, causing substantial financial costs, especially due to complications such as septic shock and multiple organ dysfunction. The pathogen toxins associated with individual susceptibility culminate with cytokine release, which promotes a systemic inflammatory response that can progress to multiple organ dysfunction and eventual patient death.

Specifically, sepsis incidence, morbidity and mortality are lower in pregnant women, as this group is typically younger with fewer comorbidities having a polymicrobial etiology resulting in sepsis.

Pregnant women exhibit physiological characteristics that may confer specific clinical presentation and laboratory patterns during the sepsis course. Thus, a better understanding of these changes is critical for better identification and management of these patients. The presence of a fetus also requires unique approaches in a pregnant woman with sepsis.

Sepsis treatment is based on certain guidelines that were established after major clinical trials, which, unfortunately, all classified pregnancy as an exclusion criteria.

Thus, the treatment of sepsis in the general population has been extrapolated to the pregnant population, with the following main goals: maintenance of tissue perfusion with fluid replacement and vasoactive drugs (initial resuscitation),

adequate oxygenation, control of the infection source and an early start of antibiotic therapy, corticosteroid infusion and blood transfusion when properly indicated, prophylaxis, and specifically monitoring and maintenance of fetal health.

Keywords: Sepsis; Pregnancy; Pregnancy complications, infectious

REFERÊNCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med.* 2001;29(7):1303-10.
2. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med.* 2001;29(7 Suppl):S109-16.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med.* 2003;348(16):1546-54.
4. Sands KE, Bates DW, Lanke PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snyderman DR, Black E, Schwartz JS, Moore R, Johnson BL Jr, Platt R; Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA.* 1997;278(3):234-40.
5. Friedman G, Silva E, Vincent JL. Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med.* 1998;26(12):2078-86.
6. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care.* 2004;8(4):R251-60.
7. Cantwell R, Clutton-Brock T, Cooper G, Dawson A, Drife J, Garrod D, et al. Saving Mothers' Lives: Reviewing maternal deaths to make motherhood safer: 2006-2008. The Eighth Report of the Confidential Enquiries into Maternal Deaths in the United Kingdom. *BJOG.* 2011;118 Suppl 1:1-203.
8. Montan S. Increased risk in the elderly parturient. *Curr Opin Obstet Gynecol.* 2007;19(2):110-2.
9. Khan KS, Wojdyla D, Say L, Gulmezoglu AM, Van Look PF. WHO analysis of causes of maternal death: a systematic review. *Lancet.* 2006;367(9516):1066-74.
10. Ronsmans C, Graham WJ; Lancet Maternal Survival Series steering group. Maternal mortality: who, when, where, and why. *Lancet.* 2006;368(9542):1189-200.
11. Fernandez-Pérez ER, Salman S, Pendem S, Farmer JC. Sepsis during pregnancy. *Crit Care Med.* 2005;33(10 Suppl):S286-93.
12. Simpson KR. Sepsis during pregnancy. *J Obstet Gynecol Neonatal Nurs.* 1995;24(6):550-6. Review.
13. Mabie WC, Barton JR, Sibai B. Septic shock in pregnancy. *Obstet Gynecol.* 1997;90(4 Pt 1):553-61.
14. Afessa B, Morales I, Cury JD. Clinical course and outcome of patients admitted to an ICU for status asthmaticus. *Chest.* 2001;120(5):1616-21.
15. Kankuri E, Kurki T, Carlson P, Hilesmaa V. Incidence, treatment and outcome of peripartum sepsis. *Acta Obstet Gynecol Scand.* 2003;82(8):730-5.
16. Castro EO, Figueiredo MR, Bortolotto L, Zugaib M. Sepsis e choque séptico na gestação: manejo clínico. *Rev Bras Ginecol Obstet.* 2008;30(12):631-8.
17. Bone RC, Sprung CL, Sibbald WJ. Definitions for sepsis and organ failure. *Crit Care Med.* 1992;20(6):724-6.
18. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med.* 2003;31(4):1250-6. Review.
19. Larsson A, Palm M, Hansson LO, Axelsson O. Reference values for clinical chemistry tests during normal pregnancy. *BJOG.* 2008;115(7):874-81.
20. Yeomans ER, Gilstrap LC 3rd. Physiologic changes in pregnancy and their impact on critical care. *Crit Care Med.* 2005;33(10 Suppl):S256-8.
21. Paruk F. Infection in obstetric critical care. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol.* 2008;22(5):865-83.
22. Wynn JL, Wong HR. Pathophysiology and treatment of septic shock in neonates. *Clin Perinatol.* 2010;37(2):439-79.
23. Bhatia M, He M, Zhang H, Mochhala S. Sepsis as a model of SIRS. *Front Biosci (Landmark Ed).* 2009;14:4703-11.
24. Vervloet MG, Thijs LG, Hack CE. Derangements of coagulation and fibrinolysis in critically ill patients with sepsis and septic shock. *Semin Thromb Hemost.* 1998;24(1):33-44.
25. Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J Med.* 2003;348(2):138-50.
26. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. *Crit Care Med.* 1999;27(7):1230-51.
27. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med.* 1996;22(7):707-10.
28. Lappen JR, Keene M, Lore M, Grobman WA, Gossett DR. Existing models fail to predict sepsis in an obstetric population with intrauterine infection. *Am J Obstet Gynecol.* 2010;203(6):573.e1-5. Erratum in *Am J Obstet Gynecol.* 2011;204(4):359.
29. Bech-Jansen P, Brinkman CR 3rd, Johnson GH, Assali NS. Circulatory shock in pregnant sheep. II. Effects of endotoxin on fetal and neonatal circulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;113(1):37-43.
30. Bech-Jansen P, Brinkman CR 3rd, Johnson GH, Assali NS. Circulatory shock in pregnant sheep. I. Effects of endotoxin on uteroplacental and fetal umbilical circulation. *Am J Obstet Gynecol.* 1972;112(8):1084-94.
31. Maupin RT. Obstetric infectious disease emergencies. *Clin Obstet Gynecol.* 2002;45(2):393-404.
32. Guinn DA, Abel DE, Tomlinson MW. Early goal directed therapy for sepsis during pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am.* 2007;34(3):459-79. xi. Review.
33. Vasquez DN, Estenssoro E, Canales HS, Reina R, Saenz MG, Das Neves AV, et al. Clinical characteristics and outcomes of obstetric patients requiring ICU admission. *Chest.* 2007;131(3):718-24.
34. Lederman MM. Cell-mediated immunity and pregnancy. *Chest.* 1984;86(3 Suppl):6S-9S.
35. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, et al. Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med.* 2006;34(4):1025-32.

36. Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(11):2707-13.
37. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med*. 2013;39(2):165-228.
38. Schweizer ML, Herwaldt LA. Surgical site infections and their prevention. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(4):378-84. Review.
39. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
40. Murphy CV, Schramm GE, Doherty JA, Reichley RM, Gajic O, Afessa B, et al. The importance of fluid management in acute lung injury secondary to septic shock. *Chest*. 2009;136(1):102-9.
41. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-11.
42. Perel P, Roberts I. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;6:CD000567. Update in *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD000567.
43. Lee W, Clark SL, Cotton DB, Gonik B, Phelan J, Faro S, et al. Septic shock during pregnancy. *Am J Obstet Gynecol*. 1988;159(2):410-6.
44. Lee W, Cotton DB, Hankins GD, Faro S. Management of septic shock complicating pregnancy. *Obstet Gynecol Clin North Am*. 1989;16(2):431-47.
45. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C, Brasseur A, Defrance P, Gottignies P, Vincent JL; SOAP II Investigators. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med*. 2010;362(9):779-89.
46. Fennira S, Demiraj A, Khouaja A, Boujnah MR. [Peripartum cardiomyopathy]. *Ann Cardiol Angeiol (Paris)*. 2006;55(5):271-5. French.
47. Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL. Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest*. 1991;99(4):956-62.
48. Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA, et al. Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(8):1637-42.
49. Mikkelsen ME, Miliades AN, Gaieski DF, Goyal M, Fuchs BD, Shah CV, et al. Serum lactate is associated with mortality in severe sepsis independent of organ failure and shock. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1670-7.
50. Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA; Emergency Medicine Shock Research Network (EMShockNet) Investigators. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. *JAMA*. 2010;303(8):739-46.
51. Hollenberg SM. Inotrope and vasopressor therapy of septic shock. *Crit Care Clin*. 2009;25(4):781-802, ix.
52. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino GP, Lorenzi-Filho G, et al. Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med*. 1998;338(6):347-54.
53. Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. The Acute Respiratory Distress Syndrome Network. *N Engl J Med*. 2000;342(18):1301-8.
54. Mercat A, Richard JC, Vielle B, Jaber S, Osman D, Diehl JL, Lefrant JY, Prat G, Richecoeur J, Nieszkowska A, Gervais C, Baudot J, Bouadma L, Brochard L; Expiratory Pressure (Express) Study Group. Positive end-expiratory pressure setting in adults with acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. *JAMA*. 2008;299(6):646-55.
55. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(6):1589-96.
56. Sriskandan S. Severe peripartum sepsis. *J R Coll Physicians Edinb*. 2011;41(4):339-46.
57. Sheffield JS. Sepsis and septic shock in pregnancy. *Crit Care Clin*. 2004;20(4):651-60; viii. Review.
58. Boubred F, Vendemmia M, Garcia-Meric P, Buffat C, Millet V, Simeoni U. Effects of maternally administered drugs on the fetal and neonatal kidney. *Drug Saf*. 2006;29(5):397-419.
59. Nahum GG, Uhl K, Kennedy DL. Antibiotic use in pregnancy and lactation: what is and is not known about teratogenic and toxic risks. *Obstet Gynecol*. 2006;107(5):1120-38.
60. van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, et al. Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1359-67.
61. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, et al. Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med*. 2006;354(5):449-61.
62. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, et al. Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med*. 2009;360(13):1283-97.
63. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis. *JAMA*. 2008;300(8):933-44. Erratum in *JAMA*. 2009;301(9):936.
64. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, et al. Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA*. 2002;288(7):862-71. Erratum in *JAMA*. 2008;300(14):1652. Chaumet-Riffaut, Philippe [corrected to Chaumet-Riffaut, Philippe].
65. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Kalenka A, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J; CORTICUS Study Group. Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *N Engl J Med*. 2008;358(2):111-24.
66. Surbek D, Drack G, Irion O, Nelle M, Huang D, Hoesli I. Antenatal corticosteroids for fetal lung maturation in threatened preterm delivery: indications and administration. *Arch Gynecol Obstet*. 2012;286(2):277-81.
67. Hébert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G, et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1999;340(6):409-17. Erratum in: *N Engl J Med* 1999;340(13):1056.
68. Lockwood CJ. Pregnancy-associated changes in the hemostatic system. *Clin Obstet Gynecol*. 2006;49(4):836-43.
69. Cade JF. High risk of the critically ill for venous thromboembolism. *Crit Care Med*. 1982;10(7):448-50.
70. Cook DJ, Fuller HD, Guyatt GH, Marshall JC, Leasa D, Hall R, et al. Risk factors for gastrointestinal bleeding in critically ill patients. Canadian Critical Care Trials Group. *N Engl J Med*. 1994;330(6):377-81.
71. Majithia R, Johnson DA. Are proton pump inhibitors safe during pregnancy and lactation? Evidence to date. *Drugs*. 2012;72(2):171-9.
72. Morris AC, Hay AW, Swann DG, Everingham K, McCulloch C, McNulty J, et al. Reducing ventilator-associated pneumonia in intensive care: impact of implementing a care bundle. *Crit Care Med*. 2011;39(10):2218-24.
73. Tambyah PA, Oon J. Catheter-associated urinary tract infection. *Curr Opin Infect Dis*. 2012;25(4):365-70. Review.

74. O'Grady NP, Alexander M, Burns LA, Dellinger EP, Garland J, Heard SO, Lipsett PA, Masur H, Mermel LA, Pearson ML, Raad II, Randolph AG, Rupp ME, Saint S; Healthcare Infection Control Practices Advisory Committee. Guidelines for the prevention of intravascular catheter-related infections. *Am J Infect Control*. 2011;39(4 Suppl 1):S1-34.
75. Singer P, Berger MM, Van den Berghe G, Biolo G, Calder P, Forbes A, Griffiths R, Kreyman G, Leverve X, Pichard C, ESPEN. ESPEN Guidelines on Parenteral Nutrition: intensive care. *Clin Nutr*. 2009;28(4):387-400.
76. Wang KG, Chen CY, Chen YY. The effects of absent or reversed end-diastolic umbilical artery Doppler flow velocity. *Taiwan J Obstet Gynecol*. 2009;48(3):225-31.
77. Karsdorp VH, van Vugt JM, van Geijn HP, Kostense PJ, Arduini D, Montenegro N, et al. Clinical significance of absent or reversed end diastolic velocity waveforms in umbilical artery. *Lancet*. 1994;344(8938):1664-8.
78. Grivell RM, Alfirevic Z, Gyte GM, Devane D. Antenatal cardiotocography for fetal assessment. *Cochrane Database Syst Rev*. 2012;12:CD007863. Review.