

Sepse em pacientes oncológicos admitidos em CTI: epidemiologia, fisiopatologia e biomarcadores

Sepsis in cancer patients admitted in the ICU: epidemiology, pathophysiology, and biomarkers

Cecilia Gómez Ravetti¹, Anselmo Dornas Moura², Antônio Lúcio Teixeira³, Ênio Roberto Pietra Pedrosa⁴

DOI: 10.5935/2238-3182.20140108

RESUMO

A sepsé constitui-se em um dos principais motivos de internação em centros de terapia intensiva, com altos índices de morbimortalidade. Sua associação com as neoplasias tem se tornado de realce, devido ao aumento do uso de propeidética e terapêutica intervencionista que propicia ruptura de barreiras que protegem o hospedeiro e reduzem as defesas corpóreas, favorecendo a invasão do hospedeiro por microrganismos. Pouco é conhecido sobre essas inter-relações. Esta revisão da base de dados MedLine interface Pubmed objetiva descrever a epidemiologia, fisiopatologia e biomarcadores em pacientes oncológicos admitidos em terapia intensiva devido a sepsé grave ou choque séptico. Em pacientes sépticos sem neoplasia, a associação de diferentes biomarcadores foi objeto de estudo para diagnóstico, determinação de gravidade e desfecho. Nos pacientes oncológicos, os biomarcadores foram principalmente utilizados em subgrupos de pacientes específicos, como neutropênicos, com doença hematológica, com o intuito de determinar a infecção. São necessários mais estudos para conhecer como subgrupos de pacientes com neoplasias se comportam e poder entender e abordar com mais propriedade a sepsé e o choque séptico.

Palavras-chave: Síndrome de Resposta Inflamatória Sistêmica; Sepsé; Choque Séptico; Neoplasias; Unidades de Terapia Intensiva.

ABSTRACT

Sepsis is one of the main causes of hospitalization in intensive care centers with high rates of morbidity and mortality. Its association with neoplasias has become a highlight due to increased use of propedeutics and interventional therapy that promotes breaking the barriers that protect the host and reduce physical bodily defenses favoring the host invasion by microorganisms. Little is known about these interrelationships. This review off of the MedLine database in interface with Pubmed aims to describe the epidemiology, pathophysiology, and biomarkers in oncology patients admitted in intensive care due to severe sepsis or septic shock. In septic patients without neoplasia, the association of different biomarkers has been the object of study of diagnosis, determination of severity, and outcome. In cancer patients, the biomarkers were primarily used in specific patient subgroups, such as neutropenics, with hematological disease, in order to determine infection. Further studies are required to know how the subgroups of patients with neoplasias behave and to understand and address more appropriately sepsis and septic shock.

Key words: Systemic Inflammatory Response Syndrome; Sepsis; Shock, Septic; Neoplasms; Intensive Care Units.

¹ Médica. Doutora. Centro de Terapia Intensiva do Hospital Mater Dei. Belo Horizonte, MG – Brasil.
² Médico. Centro de Terapia Intensiva do Hospital Mater Dei. Belo Horizonte, MG – Brasil.
³ Médico. Professor Adjunto do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da Universidade Federal de Minas Gerais-UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.
⁴ Médico. Doutor. Professor Titular do Departamento de Clínica Médica da Faculdade de Medicina da UFMG. Belo Horizonte, MG – Brasil.

Recebido em: 10/03/2014
 Aprovado em: 30/06/2014

Instituição:
 Programa de Pós-graduação em Ciências da Saúde:
 Infectologia e Medicina Tropical da FM da UFMG
 Belo Horizonte, MG – Brasil

Autor correspondente:
 Cecilia Gómez Ravetti
 E-mail: ceciliag.ravetti@gmail.com

INTRODUÇÃO

A sepse representa dos principais motivos de internação em Centro de Terapia Intensiva (CTI) e com elevado índice de morbimortalidade.¹ Associa-se ao câncer devido a vários fatores, como o uso terapêutico de medidas que alteram as barreiras de defesa corpórea contra microrganismos como químico e radioterapia e grandes cirurgias; além da longevidade da população oncológica com alto risco de infecção e características do próprio tumor.²⁻⁴

A resposta inflamatória desencadeada por microrganismos em pacientes oncológicos ainda é pouco conhecida. Fatores preditores de mortalidade como neutropenia, estágio do tumor e uso de quimioterapia, vistos como determinantes negativos de prognóstico, deixaram de mostrar associação significativa com esse desfecho.⁵⁻⁸

Esta revisão objetiva contribuir para o entendimento de como alguns biomarcadores permitem reconhecer a epidemiologia e fisiopatologia da sepse e choque séptico em pacientes oncológicos admitidos em CTI.

Foram usadas a base de dados MedLine interface Pubmed por intermédio das palavras-chave: sepse, sepse grave, choque séptico, neoplasia, câncer, CTI.

Epidemiologia da sepse em pacientes oncológicos

O câncer representa a principal causa de mortalidade mundial, com 13% das mortes em 2004,⁹ com mais de 70% desse total em países de média ou baixa renda.¹⁰ Ocorrem cerca de 750.000 casos anuais de sepse nos Estados Unidos,¹ constituindo-se nas causas de mais mortalidade em CTI.^{1,11} A sepse grave requer, em mais da metade dos casos, internação em CTI; destes, mais de 55% possuem comorbidades¹ e 20% possuem alguma neoplasia.⁴

A transição demográfica observada nas últimas décadas com o envelhecimento da população e a maior disponibilidade de terapêuticas intervencionistas para o tratamento das neoplasias associou-se ao aumento da incidência de sepse entre idosos.¹ O câncer associa-se à sepse devido a múltiplos fatores, especialmente químico e radioterapia, cirurgia,² ruptura das barreiras mucosas e tegumentárias, neutropenia, disfunção humoral e celular, esplenectomia, necessidade de cateteres de longa permanência e

efeitos locais do próprio tumor,¹² que predis põem a infecções mais frequentes.

Os portadores de neoplasia em qualquer sítio têm aumento de 10% na possibilidade de desenvolverem sepse, quando comparados com pacientes sem neoplasia, determinando entre 2,3 e 25% de todos os casos de sepse grave e choque séptico.⁹ As neoplasias hematológicas possuem mais chances de desenvolverem sepse (66,4:1000) do que as sólidas (7,6:1000), e com mais mortalidade.^{13,14}

No Brasil, alguns estudos têm conseguido descrever algumas relações clínicas da sepse, entretanto, sem análise específica de subgrupos de comorbidades.

O estudo BASES mostrou incidência de sepse de 57 por 1.000 habitantes, com maior incidência de neoplasias no grupo com infecção, quando comparado ao grupo com resposta inflamatória sistêmica sem infecção, 18,3 e 12,1%, respectivamente.¹⁵

Em 65 CTIs no Brasil, em 2006, foi detectada, em 2006, alta mortalidade de sepse aos 28 dias; 46,6% com descrição de neoplasia em 14% dos pacientes, com 8% sob tratamento imunossupressor.¹⁶

A demanda de internação em CTI por pacientes com neoplasias variou, em diferentes estudos, entre 15¹⁴ e 21,5%⁵, sendo que 85% possuíam neoplasias sólidas e 25% hematológicas; e 25% dos tumores sólidos eram metastáticos.¹⁴ O tempo de internação em CTI foi semelhante em todos os grupos estudados, porém houve permanência hospitalar maior entre aqueles com câncer. Observou-se aumento do risco de morte por sepse em 30% nos portadores de neoplasia, representando 10% de todas as mortes nesse grupo de pacientes. Entre pacientes com sepse grave, 13,5% apresentavam alguma neoplasia, com mortalidade de 37,8%. O aumento da incidência de sepse grave não se relacionou à idade, diferentemente da população sem câncer. A incidência de sepse grave foi maior em pacientes com doenças hematológicas do que com tumores sólidos, não obstante a mortalidade ser semelhante. As internações devidas à sepse grave em pacientes oncológicos, independentemente de sua origem clínica ou cirúrgica, foram mais prolongadas e de elevado custo, quando comparadas ao grupo sem câncer.¹³ A prevalência de pacientes oncológicos no grupo de doentes com choque séptico variou entre 15,3 e 16,9% na França^{17,18} e 25% nos Estados Unidos.¹

A análise epidemiológica do choque séptico em 22 hospitais na França, entre 1993 e 2000, revelou que a existência de neoplasia (hematológica ou sólida) era de 15,3 e 6,2% em pacientes com e sem choque séptico,

respectivamente.¹⁷ Em estudo retrospectivo, na França, foi observada melhora na sobrevivência dos pacientes com choque séptico e neoplasia, quando comparados dois períodos de inclusão de pacientes, entre 1998 e 2001 e 2002 e 2005. Os fatores preditores de mortalidade de curto prazo foram: início precoce e adequado de antibioticoterapia, hiperlactacidemia, creatininemia, necessidade de ventilação mecânica invasiva, necessidade de hemodiálise e choque séptico adquirido durante a internação em CTI. O tipo e a forma evolutiva da neoplasia não se relacionaram à gravidade, mas sim ao número de órgãos afetados e ao tempo de evolução da disfunção nos primeiros dias de internação.¹⁸

Em trabalho prospectivo e multicêntrico, em 2010, no Brasil, observou-se que o principal motivo de internação de paciente oncológico foi em 57 e em 15% relacionados à necessidade de cuidados pós-operatórios e sepse, respectivamente.⁵ Em subgrupo de pacientes oncológicos com diagnóstico de sepse, sepse grave e choque séptico, também no Brasil, em 2011, foi obtida alta mortalidade no CTI, na enfermaria e aos seis meses, em 51, 65 e 72% dos pacientes, respectivamente. Dos 563 pacientes incluídos, 91% tiveram sepse grave ou choque séptico. Em análise multivariada verificaram que a atividade da doença, a presença de três a quatro critérios de SIRS e falência respiratória, renal e cardiovascular associaram-se significativamente à mortalidade.¹⁹

Apurou-se aumento progressivo da incidência de sepse entre pacientes com neoplasia, em acompanhamento durante 23 anos consecutivos, de 1979 a 2001, com incidência de 1.465 casos para cada 100.000 pacientes com câncer.² É descrito que a mortalidade em pacientes com câncer e choque séptico chega a atingir 87%.²⁰

Os marcadores prognósticos de mortalidade têm se modificado ao longo dos últimos anos.²² A mortalidade aumentou com a simultaneidade de disfunções respiratória ou hepática,²¹ sendo também determinado que a PCR apresentou perfil semelhante no paciente com e sem neutropenia.²²

Fisiopatologia da sepse

A fisiopatologia da sepse é complexa, tendo início após exposição a um microrganismo infeccioso. A interação com o hospedeiro ativa o sistema imune inato, a partir do reconhecimento de substâncias do agente etiológico, denominadas de padrões molecu-

lares associados aos patógenos (PMRPs), que possuem estruturas moleculares não variáveis e comuns a um grupo de patógenos. As células identificam esses PMRPs por intermédio de receptores de reconhecimento padrão (RRP).²³

Os lipopolissacarídeos (LPS) das bactérias Gram-negativas são os PMRPs mais estudados. Os LPS são transferidos aos receptores CD14 e TLR-4 (*Toll-like receptor*) através da proteína ligadora de LPS, conhecida como *LPS binding protein* (LBP). Outros receptores envolvidos no reconhecimento de patógenos são o TLR-2, para os Gram-positivos, TLR-9 e TLR-3 para outros microrganismos.^{24,25}

Segue-se, após esse reconhecimento, a ativação de diferentes vias de sinalização, que culmina na produção de várias citocinas pró-inflamatórias, como interleucinas 1, 2, 6, 8, 12, fator de necrose tumoral (TNF) α e β . Caso o paciente sobreviva, procede-se à liberação de citocinas anti-inflamatórias, principalmente IL 4, 5, 10, 11 e 13, com desaceleração da resposta inflamatória, período conhecido como síndrome de resposta anti-inflamatória compensatória (CARS).²⁶

A ativação do sistema imune adaptativo inicia-se com a fagocitose de células necróticas ou bactérias pelos monócitos/macrófagos, com diferenciação de linfócitos em Th1 e produção de mais citocinas pró-inflamatórias. Percebe-se diferenciação de linfócitos ao fenótipo Th2, quando a fagocitose é de células apoptóticas, com produção de citocinas anti-inflamatórias.²⁷

Esse intrincado balanço entre SIRS e resposta anti-inflamatória compensatória ocasiona dissonância imunológica conhecida como *mixed antagonism response syndrome* (MARS), determinando como a sepse evolui, para resolução ou óbito.

Nos últimos 20 anos foram realizados mais de 70 estudos com o objetivo de impedir a ação desses mediadores inflamatórios para o tratamento da sepse, entretanto, sem obtenção de resposta efetiva. O único agente aprovado pela *Food and Drug Administration* há alguns anos foi a proteína C ativada,²⁸ utilizada até 2012 e retirada do arsenal terapêutico por falta de evidência.²⁹ O uso de hidrocortisona foi considerado benéfico no início da década passada³⁰ e posteriormente questionado.³¹

Biomarcadores na sepse

Os biomarcadores representam indicadores, medidos e avaliados, de algum processo biológico nor-

mal, patogênico ou em resposta a determinada intervenção terapêutica.³² O diagnóstico de sepsis precisa de melhor caracterização para que seja possível diferenciar gravidade ou comorbidade, determinar suas manifestações clínicas e desfechos, definir terapêutica específica, já que pacientes com infecções por mesmo microrganismo desenvolvem respostas fisiopatológicas diferentes.

A sepsis desencadeia a ativação do sistema imune inato, com liberação de mediadores inflamatórios e da coagulação, o que determinou a proposição de mais de 100 biomarcadores inflamatórios para seu diagnóstico.

A resposta inflamatória é, entretanto, mecanismo comum a muitas doenças, não necessariamente infecciosas, e com manifestações diversas, de acordo com várias características predeterminadas em grupos específicos de pacientes, como várias comorbidades, uso de determinados medicamentos, etc.

A produção e liberação das diferentes citocinas ocorrem em velocidade muito alta, dificultando a determinação de valores absolutos de certo marcador e levando, muitas vezes, a erros na definição de estudos que visam ao tratamento da sepsis mediante, por exemplo, o antagonismo de certa proteína.³³

Nenhum biomarcador, isoladamente, é capaz de prever desfechos, todavia, a sua associação tem se mostrado mais significativa.

Foram analisados o comportamento de 17 citocinas em 60 pacientes com sepsis grave internados em CTI de quatro hospitais no Rio de Janeiro, com mortalidade de 48,3%, sendo encontrado, em pacientes com choque séptico, aumento das concentrações de nove citocinas, pró e anti-inflamatórias. As ILs 1 β , 6, 8, 10; MCP-1 e G-CSF mostraram correlação positiva com o desenvolvimento de disfunção orgânica. O melhor preditor de desfecho, sob a análise multivariada, foi a MCP-1.³⁴

Observam-se valores significativamente reduzidos de GM-CSF e MIP-1 β no primeiro dia de sepsis, em pacientes graves, e tendência ao aumento de IL-10 em toda a sua evolução. A análise da gravidade, segundo a escala de SOFA, correlacionou-se melhor com os valores de IL-8 e da MIP-1 β no segundo e terceiro dias de evolução, respectivamente. A IL-8 e MIP-1 β apresentam associação significativa com a mortalidade e curva ROC para IL-8 de 0,887 (95% IC = 0,785 – 1,015, $p = 0,007$).³⁵

Detectou-se associação entre níveis elevados de IL-6, IL-8 e IL-10 com a mortalidade³⁶ na sepsis grave e choque séptico admitidos consecutivamente em CTI, com exclusão daqueles sob efeito de terapêuticas imunossupressoras.

Biomarcadores na sepsis em pacientes oncológicos

Registra-se, nos últimos anos, melhor prognóstico da sepsis grave e choque séptico, entretanto, na maioria dos estudos são excluídos pacientes com neoplasia, devido ao uso prévio de drogas modificadoras da resposta inflamatória, como corticosteroides e quimioterápicos. A mortalidade reduz significativamente quando a antibioticoterapia,³⁷ o tratamento guiado por metas³⁸ e o controle glicêmico³⁹ são iniciados nas primeiras seis horas de tratamento do choque,⁴⁰ sem distinção entre subgrupos, como os oncológicos.

A resposta inflamatória nos pacientes com câncer não é totalmente conhecida, com vários estudos abordando subgrupos de pacientes como aqueles com doença hematológica, com ou sem neutropenia; ou tumores sólidos; sem obtenção de dados concretos sobre a liberação de mediadores inflamatórios. A homogeneização desses estudos em relação ao tempo de coleta das amostras sanguíneas para a avaliação dos biomarcadores e a certeza diagnóstica em relação à infecção fazem com que os grupos sejam muito diversos, como ocorre em pacientes sem neoplasia.⁸

É preciso determinar padrões específicos dessa resposta em grupos selecionados de pacientes para guiar a terapêutica e determinar prognóstico e mortalidade.⁴¹ Foram especialmente usados: lactato, PCT, PCR e citocinas como IL-1,6,10 e o FNT α .⁴² A associação de vários biomarcadores permite melhor predição.⁴²⁻⁴⁴

A neutropenia não revela, em muitos estudos, associação com a mortalidade.⁵⁻⁸ A PCR como biomarcador em pacientes com câncer, com ou sem neutropenia, admitidos em CTI, possui valor mais significativo em pacientes com neutropenia e sepsis e com cinética semelhante nesses dois grupos.²²

A expressão de CD11b/CD18 em monócitos possui alta especificidade e sensibilidade para definir infecção em pacientes com câncer, diferenciando os pacientes com doença avançada, sob tratamento, e com febre relacionada ao câncer.⁴⁵

O valor de IL-10 e de 12 também possui boa predição de infecção quando comparado a pacientes com câncer sem evidência de infecção, sendo a IL-10 à admissão menos sensível que a PCT.⁴⁶ A PCT é marcador de infecção, induzida por exo ou endotoxinas e citocinas inflamatórias (TNF, IL-2, IL-6).⁴⁷ Encontra-se elevada nas neoplasias sólidas com bacteriemia e neutropenia induzida por quimioterapia, quando

comparados a infecções clínicas e febre de origem indeterminada.⁴⁸ É útil na determinação do prognóstico em neutropênicos febris, sem superioridade em relação à IL-6 e PCR.⁴⁹

A TREM-1 solúvel aumenta após estímulo de LPS, bactérias e fungos.⁵⁰ Em pacientes neutropênicos febris, portadores de neoplasias sólidas ou hematológicas, sob quimioterapia, os valores elevados de sTREM-1 associam-se ao desenvolvimento de complicações e necessidade de internações, assim como com a mortalidade. Nota-se em pacientes com neutropenia a mesma elevação de sTREM-1, independentemente da leucopenia ocasionada pelo tratamento, e com resultados semelhantes em relação à PCT.⁵¹

Em 22 portadores de diferentes tipos de câncer, a análise de IL-6, IL-8, receptor solúvel de IL-2, TNF- α , IL-1 β e PCR, em quatro diferentes momentos do desenvolvimento de neutropenia, antes da administração de quimioterapia, no período afebril pós-quimioterapia, diante de neutropenia febril, e no período de recuperação revelou que apenas a IL-8 elevou-se de forma estável, entretanto, não conseguiu discriminar os vários grupos de risco.⁵²

A resposta inflamatória em porcos em choque séptico, com e sem imunossupressão induzida após administração de corticosteroides, ciclofosfamida e micofenolato, após a realização de ligação e puntura cecal (*ceca ligation and puncture*), comparados ao grupo-controle, é semelhante em função das variáveis hemodinâmicas, clínicas e laboratoriais. Somente as IL-6 e IL-10 mostraram valores significativamente mais elevados no grupo imunossuprimido 24 horas após início do evento hemodinâmico.^{53,54}

O subgrupo de pacientes oncológicos não se beneficiou ainda de alguns avanços na abordagem dos pacientes sépticos. A sobrevida dos pacientes com câncer internados em CTI aumentou nos últimos anos,^{6,53} entretanto, é controverso o entendimento sobre o benefício da terapia intensiva a eles aplicada. A progressão da neoplasia e a resposta à quimio ou radioterapia não parece se associar ao aumento da sobrevida a curto prazo.⁵⁴

CONCLUSÃO

Este trabalho busca descrever as várias correlações atualmente reconhecidas como de significado para entender como pacientes oncológicos respondem à sepse, com o intuito de discutir como poderá haver benefício terapêutico em sua abordagem.

Muitos estudos já foram realizados tentando entender a sepse e seus diferentes estágios de gravidade, sejam epidemiológicos, fisiopatológicos e terapêuticos. A diversidade dos pacientes incluídos em mesmo estudo provavelmente constitui-se em fator de dificuldade em entender as suas correlações, seja em função da resposta a diferentes insultos, que variam amplamente de acordo com as características de cada indivíduo. O conhecimento ainda é insuficiente para que tenham, na prática, benefício em relação ao uso de medidas que permitam melhorar seu prognóstico a curto prazo e obtenção de melhor qualidade de vida.

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; 29:1303-10.
2. Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS. The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest.* 2006; 129:1432-40.
3. Dhainaut JF, Claessens YE, Janes J, Nelson DR. Underlying disorders and their impact on the host response to infection. *Clin Infect Dis.* 2005; 41(7):S481-9.
4. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, *et al.* Sepsis in European intensive care units: results of the Soap Study. *Crit Care Med.* 2006; 34:344-53.
5. Soares M, Caruso P, Silva E, Teles JM, Lobo SM, Friedman G, *et al.* Characteristics and outcomes of patients with cancer requiring admission to intensive care units: A prospective multicenter study. *Crit Care Med.* 2010; 38:9-15.
6. Kress JP, Christenson J, Pohlman AS, Linkin DR, Hall JB. Outcomes of critically ill cancer patients in a university hospital setting. *Am J Respir Crit Care Med.* 1999; 160(6):1957-61.
7. Azoulay E, Moreau D, Alberti C, Leleu G, Adrie C, Barbot M, *et al.* Predictors of short-term mortality in critically ill patients with solid malignancies. *Intensive Care Med.* 2000; 26(12):1817-23.
8. Souza-Dantas VC, Salluh JI, Soares M. Impact of neutropenia on the outcome of critically ill patients with cancer: a matched case-control study. *Ann Oncol.* 2011; 22:2094-100.
9. World Health Organization. Câncer. [Citado em 2009 Jun 19]. Disponível em: <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs297/en/index.html>.
10. Brasil. Ministério da saúde. Instituto Nacional do Câncer. [Citado em 2009 Jun 19]. Disponível em <http://www.inca.gov.br/situacao/>.
11. 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.
12. Thirumala R, Ramaswamy M, Chawla S. Diagnosis and management of Infectious complications in critically ill patients with cancer. *Crit Care Clin.* 2010; 26(1):59-91.

13. Williams MD, Braun LA, Cooper LM, Johnston J, Weiss RV, Qualy RL, *et al.* Hospitalized cancer patients with severe sepsis: analysis of incidence, mortality, and associated costs of care. *Crit Care.* 2004; 8:R291-8.
14. Taccone FS, Artigas AA, Sprung CL, Moreno R, Sakr Y, Vincent JL. Characteristics and outcomes of cancer patients in European ICUs. *Curr Opin Oncology.* 2009; 21:318-26.
15. Silva E, Pedro MA, Sogayar ACB, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, *et al.* Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care.* 2004; 8(4):R 251-60.
16. Sales Júnior JAL, David CM, Hatum R, Souza PCSP, Japiassu A, Pinheiro CTS, *et al.* An epidemiological study of sepsis in intensive care units. Sepsis Brazil study. *Rev Bras Ter Intensiva.* 2006; 18(1):9-17.
17. Annane D, Aegerter P, Jars-Guinestre MC, Guidet B, CUB-Rea Network. Current epidemiology of septic shock: The CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med.* 2003; 168(2):165-72.
18. Pène F, Percheron S, Lemiale V, Viallon V, Claessens YE, Marqué S, *et al.* Temporal changes in management and outcome of septic shock in patients with malignancies in the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2008; 36(3):690-6.
19. Rosolem MM, Rabello LSCF, Lisboa T, Caruso P, Costa RT, Leal JV, *et al.* Critical ill patients with cancer and sepsis: clinical course and prognostic factors. *J Crit Care.* 2012; 27(3):301-7.
20. Staudinger T, Stoiser B, Mullner M, Locker GJ, Laczika K, Knapp S, *et al.* Outcome and prognostic factors in critically ill cancer patients admitted to the intensive care unit. *Crit Care Med.* 2000; 28:1322-8.
21. Regazzoni CJ, Irrazabal C, Luna CM, Poderoso JJ. Cancer patients with septic shock: mortality predictors and neutropenia. *Support Care Cancer.* 2004; 12(1):833-9.
22. Póvoa P, Souza-Dantas VC, Soares M, Salluh JF. C-reactive protein in critical ill cancer patients with sepsis: influence of neutropenia. *Crit Care.* 2011; 15(1):R129.
23. Flohé SB, Agrawal H, Schmitz D, Gertz M, Flohé S, Schade FU. Dendritic cells during polymicrobial sepsis rapidly mature but fail to initiate a protective Th1-type immune response. *J Leukoc Biol.* 2006; 79(3):473-81.
24. Medzhitov R. Toll Like receptors and innate immunity. *Nat Rev Immunol.* 2001; 1(2):135-45.
25. Van der Poll T, Opal SM. Host-pathogen interactions in sepsis. *Lancet Infect Dis.* 2008; 8(1):32-43.
26. Balk R, Roger C, Bone, MD and the evolving paradigms of sepsis. *Contrib Microbiol.* 2011; 17:1-11.
27. Hotchkiss RS, Tinsley KW, Swanson PE, Schmiege REJ, Hui JJ, Chang KC, *et al.* Sepsis induced apoptosis cause progressive profound depletion of B and CD4+ lymphocytes em humans. *J Immunol.* 2001; 166(11):6952-63.
28. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, La Rosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, *et al.* Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med.* 2001; 344:699-709.
29. Ranieri VM, Thompson BT, Barie PS, Dhainaut JF, Douglas IS, Finfer S, *et al.* Drotrecogin alfa (activated) in adults with septic shock. *N Engl J Med.* 2012; 366:2055-64.
30. Annane, D, Sebille 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 12. with septic shock. *JAMA.* 2002; 288:862-71.
31. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, *et al.* Hydrocortisone therapy for patients with septic shock. *NEJM.* 2008; 358:111-24.
32. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, *et al.* Measures, markers, and mediators: Towards a staging system for clinical sepsis. *Crit Care Med.* 2003; 31:1560-7.
33. Rivers EP, Jaehne AK, Nguyen HB, Papamatheakis DG, Singer D, Yang JJ, *et al.* Early biomarker activity in severe sepsis and septic shock and a contemporary review of immunotherapy trials: not a time to give up, but to give it earlier. *Shock.* 2013; 39:127-37
34. Bozza FA, Salluh JI, Japiassu AM, Soares M, Assis EF, Gomes RN, *et al.* Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. *Critical Care.* 2007; 11(2):R49.
35. Mera S, Tatulescu D, Cismaru C, Bondor C, Slavcovic A, Zanc V, *et al.* Multiplex cytokine profiling in patients with sepsis. *APMIS.* 2011; 119(2):155-63.
36. Andaluz-Ojeda D, Bobillo F, Iglesias V, Almansa R, Rico L, Gandía F, *et al.* A combined score of pro- and anti-inflammatory interleukins improves mortality prediction in severe sepsis. *Cytokine.* 2012; 57(3):332-6.
37. Kumar A, Haery C, Paladugu B, Kumar A, Symeonides S, Taiberg L, *et al.* The duration of hypotension before the initiation of antibiotic treatment is a critical determinant of survival in a murine model of Escherichia coli septic shock: association with serum lactate and inflammatory cytokine levels. *J Inf Dis.* 2006; 193(2):251-8.
38. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, *et al.* Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med.* 2008; 34(1):17-60.
39. The NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, *et al.* Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med.* 2009; 360(13):1283-97.
40. Meisner M. Biomarkers of sepsis: clinically useful? *Curr Opin Crit Care.* 2005; 11(5):473-80.
41. Phua J, Koay ESC, Lee KH. Lactate, procalcitonin, and amino-terminal pro-B-type natriuretic peptide versus cytokine measurements and clinical severity scores for prognostication in septic shock. *Shock.* 2008; 29(3):328-33.
42. Carrigan SD, Scott G, Tabrizian M. Toward resolving the challenges of sepsis diagnosis. *Clinical Chemistry.* 2004; 50(8):1301-14.
43. Kofoed K, Andersen O, Kronborg G, Tvede M, Petersen J, Eugen-Olsen J, *et al.* Use of plasma C-reactive protein, procalcitonin, neutrophils, macrophage migration inhibitory factor, soluble urokinase-type plasminogen activator receptor, and soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 in combination to diagnose infections: a prospective study. *Crit Care.* 2007; 11(2):R38.
44. Kallio R, Aalto H, Takala A, Ohtonen P, Collan J, Siitonen S, *et al.* Expression of CD11b/CD18 adhesion molecules on circulating phagocytes—a novel aid to diagnose infection in patients with cancer. *Support Care Cancer.* 2008; 16(12):1389-96.

45. Kallio R, Surcel HM, Bloigu A, Syrjala H. Balance between interleukin-10 and interleukin-12 in adult cancer patients with or without infections. *Eur J Cancer*. 2001; 37(7):857-61.
46. Assicot M, Gendrel D, Carsin H, Raymond J, Guilbaud J, Bohuon C. High serum procalcitonin concentrations in patients with sepsis and infection. *Lancet*. 1993; 341: 515-8.
47. Jimeno A, García Velasco A, del Val O, González-Billalabeitia E, Hernando S, Hernández R, *et al*. Assessment of Procalcitonin as a Diagnostic and Prognostic Marker in Patients with Solid Tumors and Febrile Neutropenia. *Cancer*. 2004; 100(11):2462-9.
48. Sakr Y, Sponholz C, Tuche F, Brunkhorst F, Reinhart K. The role of procalcitonin in febrile neutropenic patients: review of the literature. *Infection*. 2008; 36(5):396-407.
49. Gibot S, Le Renard PE, Bollaert PE, Kolopp-Sarda MN, Béné MC, Faure GC, *et al*. Surface triggering receptor expressed on myeloid cells 1 expression patterns in septic shock. *Intensive Care Med*. 2005; 31(4):594-7.
50. Kwofie L, Rapoport BL, Fickl H, Meyer PW, Rheeder P, Hlope H, *et al*. Evaluation of circulating soluble triggering receptor expressed on myeloid cells-1 (sTREM-1) to predict risk profile, response to antimicrobial therapy, and development of complications in patients with chemotherapy-associated febrile neutropenia: a pilot study. *Ann Hematol*. 2012; 91(4):605-11.
51. Buyukberber N, Buyukberber S, Sevinc A, Camci C. Cytokine concentrations are not predictive of bacteremia in febrile neutropenic patients. *Med Oncol*. 2009; 26(1):55-61.
52. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, *et al*. 2001 SCCM/ESICM/ ATSS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003; 31(4):1250-6.
53. Massion PB, Dive AM, Doyen C, Bulpa P, Jamart J, Bosly A, *et al*. Prognosis of hematologic malignancies does not predict intensive care unit mortality. *Crit Care Med*. 2002; 30(10):2260-70.
54. Kieslichova E, Rocen M, Merta D, Kudla M, Splichal I, Cap J, *et al*. The effect of immunosuppression on manifestations of sepsis in an animal model of cecal ligation and puncture. *Transplant Proc*. 2013; 45(2):770-7.