

PARÂMETROS ERITROCITÁRIOS COMO MARCADORES NA SEPSE: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA

Bárbara Suzuki dos Santos⁽¹⁾

⁽¹⁾Aluna do curso de pós-graduação de Hematologia Clínica e Laboratorial – AC&T.

RESUMO

A sepse é uma das principais causas de óbito de pacientes hospitalizados em Unidades de Terapia Intensiva. O manejo desses pacientes é complexo, pois trata-se de uma síndrome inflamatória exacerbada e sistêmica, que altera as funções orgânicas do corpo. Essa intensa inflamação leva ao estresse oxidativo, disfunções na hemostasia e, principalmente, alterações dos parâmetros eritrocitários. Essas alterações costumam ser tão exacerbadas que as transfusões sanguíneas são frequentemente utilizadas como meio de reestabelecer o equilíbrio metabólico do organismo. Em vista disso, os parâmetros eritrocitários foram estudados neste trabalho como forma de estabelecê-los como marcadores de prognóstico clínico, com valor preditivo de morbidade e mortalidade. Os parâmetros analisados foram a hemoglobina e hematócrito, RDW, alterações de morfologia e presença de eritroblastos no sangue periférico. Hemogramas de indivíduos com sepse e choque séptico tendem a apresentar valores diminuídos de hemoglobina e hematócrito e RDW elevado. Nos casos mais graves, observa-se também a poiquilocitose com presença de esquizócitos e esferócitos e, ainda, o aparecimento gradual de eritroblastos. Os marcadores de maior predição de mortalidade são a constante queda da hemoglobina e hematócrito e o aparecimento de eritroblastos. Conclui-se, portanto, que a análise desses parâmetros pode auxiliar na evolução destes pacientes, bem como no acompanhamento dos sobreviventes à hospitalização.

1 INTRODUÇÃO

A sepse é uma das principais emergências clínicas hospitalares, levando a óbito cerca de 5 milhões de pessoas anualmente no mundo (MARQUES et al., 2023; RUIZ; CASTELL, 2016). Por se tratar de uma doença inflamatória

sistêmica, alguns marcadores podem indicar a severidade da sepse auxiliando no prognóstico do paciente. O diagnóstico precoce associado ao acompanhamento dos marcadores apresenta grande importância clínica, pois possibilita identificar os casos de pior prognóstico e auxiliar o manejo terapêutico destes pacientes (ADAMZIK et al., 2012).

Dentre os marcadores eritrocitários, destacam-se a hemoglobina livre, o RDW (red cell distribution width), a hemoglobina e hematócrito e os eritroblastos no sangue periférico. A hemoglobina livre e o RDW apresentam um aumento nos seus níveis como resposta à intensa hemólise apresentada em casos de sepse (ADAMZIK et al., 2012; KU et al., 2012). Por sua vez, a hemoglobina e o hematócrito também vêm sendo utilizados como marcadores de mortalidade quando seus valores são diminuídos (JUNCAL et al., 2011; LUO et al., 2022; NELSON; FLEISHER; ROSENBAUM, 1993), pois levam ao desequilíbrio metabólico, redução da deformabilidade dos eritrócitos e redução no transporte de oxigênio (ARANGO-GRANADOS et al., 2021). Ainda, devido a alta demanda de novos eritrócitos à medula óssea, células mais imaturas são liberadas na corrente sanguínea (SCHWARTZ, 1954), podendo levar ao aparecimento de eritroblastos no sangue periférico (DESAI et al., 2012; PURTLE et al., 2017).

Tendo isto em vista, este trabalho buscou traçar um paralelo entre os marcadores eritrocitários para melhor avaliar o prognóstico de pacientes acometidos com sepse.

2 OBJETIVO

Indivíduos sépticos hospitalizados em Unidades de Terapia Intensiva são uma grande preocupação às equipes médicas, pois tratam-se de pacientes críticos com elevado risco de óbito. Em vista disso, o objetivo do trabalho é esclarecer como os parâmetros eritrocitários podem atuar como marcadores de prognóstico de pacientes diagnosticados com sepse.

3 MATERIAL E MÉTODO

Foram pesquisadas nas bases de dados PubMed, MEDLINE, SciELO e Google Acadêmico palavras-chave como 'complete blood count', 'epidemiology', 'hematocrit', 'hemoglobin', 'nucleated red blood cells', 'oxidative stress', 'prognostic', 'red blood cells', 'red cell distribution width' associado a 'sepsis'.

Estudos clínicos e experimentais, tanto prospectivos como retrospectivos, e revisões sistemáticas foram admitidos neste trabalho. Aceitou-se artigos dos anos de 1954 a 2023 para contextualização bibliográfica, mas com ênfase àqueles publicados entre os anos de 2013 a 2023.

4 RESULTADO

4.1 Sepses: Epidemiologia

A sepse é uma disfunção inflamatória sistêmica causada por uma resposta exacerbada a uma infecção. Nessa síndrome ocorre a intensa ativação de leucócitos circulantes que, por sua vez, favorecem um estado de estresse oxidativo sistêmico que pode levar a alterações das funções orgânicas e óbito (DE ALMEIDA et al., 2022; OLIVEIRA et al., 2017).

Mundialmente, a sepse é uma das principais emergências clínicas em hospitais, pois estima-se que, por ano, mais de 18 milhões de pessoas apresentam um quadro de sepse e mais de 5 milhões evoluem para óbito (MARQUES et al., 2023; RUIZ; CASTELL, 2016).

No Brasil, a morbidade e mortalidade também são altas. A letalidade da sepse pode chegar a aproximadamente 55% dos casos nas unidades de terapia intensiva (UTI) brasileiras (MACHADO et al., 2017), mas já foram registrados também mortalidade de 63% dos casos em alguns hospitais do país (BARROS; MAIA; MONTEIRO, 2016). Estima-se que a prevalência média de casos de sepse seja de 51,3/100 mil habitantes, com coeficiente médio de 22,8 óbitos/100 mil habitantes. No período de 2010 a 2016, foram registrados mais de 1 milhão de casos no país, e foram notificados mais de 460 mil óbitos pela doença (DE ALMEIDA et al., 2022). Sendo assim, trata-se de uma grave doença com grande importância clínica, e a elevada mortalidade nos casos traduz-se em um sério problema de saúde no Brasil e no mundo.

4.2 O eritrograma na sepse

A anemia é frequentemente presente em pacientes críticos e, em especial, em indivíduos sépticos (NELSON; FLEISHER; ROSENBAUM, 1993). Essa condição se dá a diversos fatores e mecanismos e nem sempre está ligada a sangramentos ativos (ARANGO-GRANADOS et al., 2021). A anemia nesses

casos pode derivar da hemólise intravascular (EFFENBERGER-NEIDNIGHT; HARTMANN, 2018), que por sua vez é causada por estresse oxidativo, transfusões sanguíneas, coagulação intravascular disseminada e toxinas, por exemplo (ADAMZIK et al., 2012).

No eritrograma, os eritrócitos normais apresentam uma forma bicôncava e com deformabilidade que permite sofrer alterações para transitar em pequenos capilares (ZAVARIZ et al., 2006). Por outro lado, é característico de indivíduos sépticos a diminuição do hematócrito, da hemoglobina e da contagem de eritrócitos, sem alterar necessariamente os valores de volume corpuscular médio (VCM). Entretanto, é comum a variação do valor da amplitude de distribuição dos eritrócitos (RDW), devido às alterações morfológicas que células sofrem (BATEMAN et al., 2017).

Na sepse, os eritrócitos ficam suscetíveis a deformidades na membrana. A formação de fibrinas no meio intravascular pode levar ao rompimento das hemácias, originando esquizócitos (BULL; KUHN, 1970). Ademais, a intensa ativação de granulócitos na resposta inflamatória leva ao aumento dos radicais livres no combate à infecção, e essa intensa reação oxidativa pode levar à danos nas membranas dos eritrócitos. Essa reação altera a morfologia dessas células para esferócitos, que são formas mais esféricas e mais rígidas, o que dificulta o trânsito delas na microcirculação (BATEMAN et al., 2017; OLIVEIRA et al., 2017).

4.3 Hemoglobina e hematócrito

Em geral, concentrações baixas de hemoglobina relaciona-se diretamente com maior morbidade e mortalidade de pacientes críticos (NELSON; FLEISHER; ROSENBAUM, 1993), devido ao desequilíbrio metabólico pela diminuição do suprimento de oxigênio às células e tecidos (ARANGO-GRANADOS et al., 2021). Além disso, quando a deformabilidade dos eritrócitos é afetada, especialmente quando associada à coagulopatias, tem-se um mau prognóstico para pacientes em sepse prolongada ou choque séptico (ZAVARIZ et al., 2006). Por outro lado, como os eritrócitos de pacientes sépticos estão mais suscetíveis à hemólise, a dosagem de hemoglobina livre pode atuar como marcador da gravidade da sepse (ADAMZIK et al., 2012).

Durante o processo inflamatório, espécies reativas de oxigênio interferem na capacidade de transportar oxigênio dos eritrócitos. Além disso, o estresse

oxidativo acarreta a destruição das células vermelhas, diminuindo a proporção celular no sangue periférico e, conseqüentemente, reduz os valores do hematócrito (LUO et al., 2022). O hematócrito, por sua vez, pode atuar como um forte marcador de mortalidade em pacientes internados por sepse, por relacionar-se diretamente com a quantidade e volume de eritrócitos circulantes (DAI et al., 2020; SONG et al., 2022). Isto posto, a redução nos níveis de hematócrito de pacientes sépticos podem relacionar-se com um pior prognóstico (JUNCAL et al., 2011; LUO et al., 2022).

Por essas razões, frequentemente são realizadas transfusões sanguíneas alogênicas nestes pacientes, como forma de suprir a demanda metabólica. As transfusões de eritrócitos associadas às demais disfunções da sepse podem ser prejudiciais ao paciente, mas estudos indicam melhorar o metabolismo de oxigênio sistêmico em pacientes de maior gravidade (ARANGO-GRANADOS et al., 2021).

4.4 Hemoglobina livre e hemólise

A hemoglobina livre é um importante marcador da sepse uma vez que o aumento de seus níveis plasmáticos pode estar diretamente relacionado com o aumento da mortalidade dos pacientes. A concentração de hemoglobina livre em pacientes que vieram a óbito chega a dobrar quando comparada a pacientes normais (ADAMZIK et al., 2012).

Dada a importância da hemoglobina livre nos pacientes com sepse, vale destacar os mecanismos pelo qual ocorre a hemólise. A transfusão de sangue é discutida como um dos parâmetros iniciais para a hemólise, pois podem gerar metabólitos secundários e/ou estresse oxidativo levando à lesão dos eritrócitos (EFFENBERGER-NEIDNICH; HARTMANN, 2018). Além disso, a ativação do sistema complemento resultante da incompatibilidade ABO também é um fator agravante do quadro de hemólise (FLEGEL, 2015).

Por outro lado, a coagulação intravascular disseminada e a diminuição da perfusão capilar na microcirculação ocasionam danos físicos aos eritrócitos, que por sua vez resultam na liberação de componentes eritrocitários no sangue periférico (EFFENBERGER-NEIDNICH; HARTMANN, 2018).

Outro fator importante, é a capacidade de algumas bactérias tanto Gram-positivas quanto Gram-negativas, de produzir toxinas formadoras de poros como

mecanismo de disseminação (ULHUQ; MARIANO, 2022). Essas toxinas são responsáveis por causar rapidamente uma lise osmótica dos eritrócitos (AROIAN; VAN DER GOOT, 2007). Ademais, cepas de *Escherichia coli* são descritas como produtoras de hemolisina, sendo capazes de induzir a hemólise especificamente de glóbulos vermelhos (VALEVA et al., 2005). Ainda, os lipopolissacarídeos presentes na parede celular bacteriana possuem propriedades anfífilas e, portanto, são capazes de serem incorporados pelas células vermelhas. Essa reação resulta na alteração da resistência osmótica e das propriedades da membrana celular, provocando a morte dos eritrócitos (EFFENBERGER-NEIDNICH; MAYER, 2015).

Adicionalmente, em quadros sépticos, a integridade dos glóbulos vermelhos se vê prejudicada devido ao suporte energético das células estar reduzido e o aporte de glicose, diminuído. Assim, com a sua principal fonte de energia limitada, as células vermelhas tendem a morrer, liberando componentes celulares na corrente sanguínea (FEIG et al., 1972).

Por fim, mediadores endógenos como ativação do sistema complemento, restrição energética, hemolisina e outros, desencadeiam a apoptose de células vermelhas (eriptose). Todavia, fisiologicamente a eriptose é tida como uma tentativa de regulação do organismo a fim de evitar a hemólise (QADRI et al., 2017).

4.5 RDW

O RDW é um parâmetro eritrocitário que expressa a heterogeneidade da população de células vermelhas através de seu volume (HAN et al., 2018). Recentemente é descrito que o RDW é um indicador de importância crítica para definir o prognóstico de pacientes com sepse, pois seu valor altera-se conforme a evolução do paciente (BATEMAN et al., 2017). Embora o mecanismo envolvido na variação do RDW não esteja completamente elucidado (ZHANG et al., 2020), as possíveis causas mais reportadas são as alterações de membrana (HSIEH et al., 2003), a diminuição da sobrevivência dos eritrócitos (GHAFARI, 2008), a intensa inflamação associada ao estresse oxidativo (SEMBA et al., 2010) e a liberação de eritroblastos no sangue periférico (PURTLE et al., 2017). Essas reações afetam diretamente a morfologia das células circulantes, a heterogeneidade dessa população e, conseqüentemente, a qualidade da perfusão sanguínea e o

metabolismo de oxigênio (ARANGO-GRANADOS et al., 2021; BATEMAN et al., 2017).

Pacientes acometidos por sepse grave ou choque séptico geralmente apresentam um considerável aumento do RDW nas primeiras 72 horas de internação, se comparado ao estado basal na admissão hospitalar (KU et al., 2012). Ainda, é possível observar que o RDW em pacientes que vieram a óbito é significativamente maior quando comparado a pacientes que sobreviveram à sepse (JO et al., 2013). Dessa forma, o aumento do valor de RDW atua como um potente indicador de mortalidade assim como um importante marcador de prognóstico nos casos de sepse (HU; LIPPI; MONTAGNANA, 2020; KIM et al., 2013), pois está intimamente relacionado à perfusão na microcirculação e à qualidade de aporte de oxigênio aos tecidos (ZAVARIZ et al., 2006).

4.6 Eritroblastos no sangue periférico

Eritroblastos são células vermelhas nucleadas, precursoras dos eritrócitos. Em condições normais, não são encontrados no sangue periférico, pois a medula óssea apresenta uma barreira química e física que impede a passagem de células imaturas para a corrente sanguínea (PURTLE et al., 2017; SCHWARTZ, 1954). Ainda, os poucos eritroblastos que escapam para o sangue periférico são rapidamente removidos pela ação do baço (PURTLE et al., 2017).

Todavia, pacientes críticos internados em unidades de terapia intensiva geralmente apresentam demandas anormais de novos eritrócitos à medula óssea. Isso acontece como tentativa do organismo de regular a perda de eritrócitos sadios. Este forte estímulo pode ocasionar violações à essa barreira, ocasionando a liberação de células mais jovens da linhagem eritroide à circulação sanguínea, como os reticulócitos e eritroblastos (SCHWARTZ, 1954). Paralelamente, pacientes sépticos são casos críticos fortemente suscetíveis a alterações nos parâmetros eritrocitários e, por isso, podem levar ao aparecimento de eritroblastos no sangue periférico (DESAI et al., 2012; PURTLE et al., 2017).

Amundsen e colaboradores, em 2021, relataram que contadores hematológicos podem ser utilizados para detectar hemácias nucleadas na admissão de pacientes com suspeita de sepse no pronto atendimento hospitalar. Além disso, o aumento de eritroblastos circulantes nos indivíduos internados

atuou como forte marcador de prognóstico, pois foi capaz de prever significativamente a mortalidade em 30 dias (AMUNDSEN et al., 2021).

Outros estudos também mostram que a presença de eritroblastos na circulação periférica atua como preditor de mortalidade em indivíduos críticos com riscos adicionais, como a sepse e choque séptico, e como marcador de prognóstico clínico desses casos (PIKORA et al., 2023). Entretanto, da mesma forma que pode ser utilizado na avaliação dos casos de pacientes internados, também deve ser considerado no acompanhamento dos casos de sobreviventes à hospitalização. Presença prolongada de hemácias nucleadas no sangue periférico é uma forma robusta e preditiva de mortalidade pós-alta ou de readmissão hospitalar não planejada (PURTLE et al., 2017).

Em vista disso, a contagem de eritroblastos em esfregaços sanguíneos podem servir como aliados na evolução de pacientes críticos, especialmente por se tratar de um método laboratorial simples, barato e facilmente executável (PIKORA et al., 2023).

5 CONCLUSÃO

Neste trabalho foi evidenciado que a hemoglobina e o hematócrito são diminuídos devido à intensa inflamação e estresse oxidativo. A constante queda destes valores pode levar à necessidade de transfusões sanguíneas e, por isso, podem relacionar-se com pior prognóstico dos pacientes. Paralelamente, a formação de fibrinas intravasculares prejudica a perfusão sanguínea, promovendo o aumento do RDW e a formação de esquizócitos e esferócitos, que também podem ser indicativos de piora do quadro clínico. Ainda, os eritrócitos de indivíduos sépticos são mais propensos a sofrerem hemólise e, por isso, pacientes que vão a óbito podem apresentar concentrações de hemoglobina livre mais alta que os sobreviventes. Por fim, nos casos mais graves de sepse e choque séptico, podem aparecer eritroblastos como tentativa da medula óssea de restabelecer o equilíbrio metabólico e o aumento destas células no sangue periférico é um potente preditor de mortalidade desses pacientes.

6 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMZIK, M. et al. Free hemoglobin concentration in severe sepsis: methods of measurement and prediction of outcome. **Critical Care**, v. 16, n. 4, 2012.

AMUNDSEN, E. K. et al. Prognostic Value of Nucleated RBCs for Patients With Suspected Sepsis in the Emergency Department: A Single-Center Prospective Cohort Study. **Critical Care Explorations**, v. 3, n. 7, p. E0490, 2021.

ARANGO-GRANADOS, M. C. et al. Impact of red blood cell transfusion on oxygen transport and metabolism in patients with sepsis and septic shock: A systematic review and meta-analysis. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 33, n. 1, p. 154–166, 2021.

AROIAN, R.; VAN DER GOOT, F. Pore-forming toxins and cellular non-immune defenses (CNIDs). **Current Opinion in Microbiology**, v. 10, n. 1, p. 57–61, 2007.

BARROS, L. L. DOS S.; MAIA, C. DO S. F.; MONTEIRO, M. C. Fatores de risco associados ao agravamento de sepse em pacientes em Unidade de Terapia Intensiva. **Cadernos Saúde Coletiva**, v. 24, n. 4, p. 388–396, 2016.

BATEMAN, R. M. et al. The effect of sepsis on the erythrocyte. **International Journal of Molecular Sciences**, v. 18, n. 9, 2017.

BULL, B. S.; KUHN, I. N. The Production of Schistocytes by Fibrin Strands (A Scanning Electron Microscope Study). **Blood**, v. 35, n. 1, p. 104–111, 1 jan. 1970.

DAI, D. M. et al. Difference in hematocrit and plasma albumin levels as an additional biomarker in the diagnosis of infectious disease. **Archives of Medical Science**, v. 16, n. 2, p. 522–530, 2020.

DE ALMEIDA, N. R. C. et al. Análise de tendência de mortalidade por sepse no Brasil e por regiões de 2010 a 2019. **Revista de Saude Publica**, v. 56, p. 1–13, 2022.

DESAI, S. et al. Nucleated red blood cells are associated with a higher mortality rate in patients with surgical sepsis. **Surgical Infections**, v. 13, n. 6, p. 360–365, 2012.

EFFENBERGER-NEIDNICH, K.; HARTMANN, M. Mechanisms of Hemolysis During Sepsis. **Inflammation**, v. 41, n. 5, p. 1569–1581, 2018.

EFFENBERGER-NEIDNICH, K.; MAYER, C. Mechanismen der Lipopolysaccharid-induzierten Hämolyse – Hinweise für eine direkte Zellmembraninteraktion. **Wissenschaftliche Arbeitstage der DGAI**, v. 56, 2015.

FEIG, S. A. et al. Energy metabolism in human erythrocytes. II. Effects of glucose depletion. **The Journal of clinical investigation**, v. 51, n. 6, p. 1547–1554, 1972.

FLEGEL, W. A. Pathogenesis and mechanisms of antibody-mediated hemolysis. **Transfusion**, v. 55, n. S2, p. S47–S58, 2015.

GHAFFARI, S. Oxidative stress in the regulation of normal and neoplastic hematopoiesis. **Antioxidants and Redox Signaling**, v. 10, n. 11, p. 1923–1940, 2008.

HAN, Y. Q. et al. Red blood cell distribution width predicts long-term outcomes in sepsis patients admitted to the intensive care unit. **Clinica Chimica Acta**, v. 487, n. July, p. 112–116, 2018.

HSIEH, C. C. et al. Sepsis correlated with increased erythrocyte Na⁺ content and Na⁺-K⁺ pump activity. **Journal of Biomedical Science**, v. 10, n. 4, p. 389–395, 2003.

HU, Z. DE; LIPPI, G.; MONTAGNANA, M. Diagnostic and prognostic value of red blood cell distribution width in sepsis: A narrative review. **Clinical Biochemistry**, v. 77, n. January, p. 1–6, 2020.

JO, Y. H. et al. Red cell distribution width is a prognostic factor in severe sepsis and septic shock. **American Journal of Emergency Medicine**, v. 31, n. 3, p. 545–548, 2013.

JUNCAL, V. R. et al. Impacto clínico do diagnóstico de sepse à admissão em UTI de um hospital privado em Salvador, Bahia. **Jornal Brasileiro de Pneumologia**, v. 37, n. 1, p. 85–92, fev. 2011.

KIM, C. H. et al. An increase in red blood cell distribution width from baseline predicts mortality in patients with severe sepsis or septic shock. **Critical Care**, v. 17, n. 6, p. 2–9, 2013.

KU, N. S. et al. Red blood cell distribution width is an independent predictor of mortality in patients with gram-negative bacteremia. **Shock**, v. 38, n. 2, p. 123–127, 2012.

LUO, M. et al. Association between hematocrit and the 30-day mortality of patients with sepsis: A retrospective analysis based on the large-scale clinical database MIMIC-IV. **PLoS ONE**, v. 17, n. 3 March, p. 1–9, 2022.

MACHADO, F. R. et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): An observational study. **The Lancet Infectious Diseases**, v. 17, n. 11, p. 1180–1189, 2017.

MARQUES, D. S. et al. Fatores de risco relacionados à piora de sepse em adultos na Unidade de Terapia Intensiva. **Revista Eletrônica Acervo Saúde**, v. 23, n. 6, p. e13258, 2023.

NELSON, A. H.; FLEISHER, L. A.; ROSENBAUM, S. H. **Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity in high- risk vascular patients in the intensive care unit. Critical Care Medicine**, 1993.

OLIVEIRA, Y. P. A. DE et al. Oxidative stress in sepsis. Possible production of free radicals through an erythrocyte-mediated positive feedback mechanism. **Brazilian Journal of Infectious Diseases**, v. 21, n. 1, p. 19–26, 2017.

PIKORA, K. et al. Diagnostic Value and Prognostic Significance of Nucleated Red Blood Cells (NRBCs) in Selected Medical Conditions. **Cells**, v. 12, n. 14, 2023.

PURTLE, S. W. et al. Nucleated red blood cells, critical illness survivors and postdischarge outcomes: A cohort study. **Critical Care**, v. 21, n. 1, p. 1–9, 2017.

QADRI, S. M. et al. Eryptosis in health and disease: A paradigm shift towards understanding the (patho)physiological implications of programmed cell death of erythrocytes. **Blood Reviews**, v. 31, n. 6, p. 349–361, 2017.

RUIZ, G. O.; CASTELL, C. D. Epidemiology of severe infections in Latin American intensive care units. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 28, n. 3, p. 261–263, 2016.

SCHWARTZ, S. O. SIGNIFICANCE OF NUCLEATED RED BLOOD CELLS IN PERIPHERAL BLOOD. **Journal of the American Medical Association**, v. 154, n. 16, p. 1339, 17 abr. 1954.

SEMBA, R. D. et al. Serum antioxidants and inflammation predict red cell distribution width in older women: The Women's Health and Aging Study I. **Clinical Nutrition**, v. 29, n. 5, p. 600–604, 2010.

SONG, K. et al. Factors associated with in-hospital mortality in adult sepsis with Escherichia coli infection. **BMC Infectious Diseases**, v. 22, n. 1, p. 1–8, 2022.

ULHUQ, F. R.; MARIANO, G. Bacterial pore-forming toxins. **Microbiology (United Kingdom)**, v. 168, n. 3, p. 1–25, 2022.

VALEVA, A. et al. Binding of Escherichia coli hemolysin and activation of the target cell is not receptor-dependent. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 44, p. 36657–36663, 2005.

ZAVARIZ, S. M. R. et al. Marcadores laboratoriais do choque séptico. **Scientia Medica**, v. 16, n. 1, p. 29–37, 2006.

ZHANG, L. et al. Prognostic role of red blood cell distribution width in patients with sepsis: a systematic review and meta-analysis. **BMC Immunology**, v. 21, n. 1, p. 1–8, 2020.