

## Sepse: Intervenções Complementares

*Autoria: Associação de Medicina Intensiva Brasileira  
Sociedade Brasileira de Infectologia  
Instituto Latino Americano de Sepsis*

---

**Elaboração Final:** 31 de janeiro de 2011

**Participantes:** Freitas F, Jackiu M, Silva E, Salomão R, Machado FR, Bernardo WM

---

---

*As Diretrizes Clínicas na Saúde Suplementar, iniciativa conjunta Associação Médica Brasileira e Agência Nacional de Saúde Suplementar, tem por objetivo conciliar informações da área médica a fim de padronizar condutas que auxiliem o raciocínio e a tomada de decisão do médico. As informações contidas neste projeto devem ser submetidas à avaliação e à crítica do médico, responsável pela conduta a ser seguida, frente à realidade e ao estado clínico de cada paciente.*

## DESCRIÇÃO DO MÉTODO DE COLETA DE EVIDÊNCIA:

Foi consultada a base de dados Medline (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>), empregando-se os seguintes descritores: *(Dialyses, Renal) OR (Renal Dialyses) OR (Dialysis, Renal) OR (Hemodialysis) OR (Hemodialyses) OR (Dialysis, Extracorporeal) OR (Dialyses, Extracorporeal) OR (Extracorporeal Dialyses) OR (Extracorporeal Dialysis) OR "Dialysis"[Mesh] OR "Renal Dialysis"[Mesh] OR "Hemodiafiltration"[Mesh] AND sepsis OR (severe sepsis) OR (septic shock) OR "Sepsis"[Mesh]*. Foi utilizado o seguinte filtro para o tipo de artigo: *(randomized controlled trial [pt] OR controlled clinical trial [pt] OR randomized controlled trials [mh] OR random allocation [mh] OR double-blind method [mh] OR single-blind method [mh] OR clinical trial [pt] OR clinical trials [mh] OR ("clinical trial" [tw]) OR ((singl\* [tw] OR doubl\* [tw] OR trebl\* [tw] OR tripl\* [tw]) AND (mask\* [tw] OR blind\* [tw]))) OR ( placebos [mh] OR placebo\* [tw] OR random\* [tw] OR research design [mh:noexp] OR follow-up studies [mh] OR prospective studies [mh] OR control\* [tw] OR prospectiv\* [tw] OR volunteer\* [tw]) NOT (animals [mh] NOT humans [mh])* e os seguintes limites: artigos publicados em inglês, últimos 10 anos, *all adults*. A busca gerou 332 artigos, tendo sido selecionados um a um apenas os referentes a tratamento. Para a primeira pergunta foi feita a seguinte busca adicional: *(acute renal failure) AND (early dialysis)* com limites *title/abstract* e inglês. Para a terceira pergunta foi utilizada a seguinte estratégia: *("Bicarbonates"[Mesh] OR "Acidosis"[Mesh]) OR "Acidosis, Lactic"[Mesh] OR (Lactic Acidosis) Or (bicarbonates) OR (bicarbonate) OR (metabolic acidosis) AND sepsis OR (severe sepsis) OR (septic shock) OR "Sepsis"[Mesh]*. Como não foram encontrados artigos pertinentes ao tema entre os 227 selecionados, foi feita nova busca: *bicarbonate AND treatment AND lactic acidosis*. Além disso, foram selecionadas referências dos próprios artigos selecionados.

## GRAU DE RECOMENDAÇÃO E FORÇA DE EVIDÊNCIA

- A:** Estudos experimentais ou observacionais de melhor consistência.
- B:** Estudos experimentais ou observacionais de menor consistência.
- C:** Relatos de casos (estudos não controlados).
- D:** Opinião desprovida de avaliação crítica, baseada em consensos, estudos fisiológicos ou modelos animais.

## OBJETIVOS:

- Definir as melhores estratégias para terapia de substituição renal;
- Estabelecer recomendações para utilização de bicarbonato;
- Estabelecer recomendações para utilização de imunoglobulinas.

## CONFLITO DE INTERESSE:

Nenhum conflito de interesse declarado.

## INTRODUÇÃO

Entre os pacientes criticamente enfermos, a insuficiência renal é uma complicação relativamente comum, que está associada a aumento do risco de morte e outras complicações. Dados sobre a prevalência de insuficiência renal aguda (IRA) entre pacientes com sepse grave ou choque séptico são conflitantes. Isto se deve, em parte, ao uso de critérios não uniformes para o diagnóstico de insuficiência renal aguda, usados nos diferentes trabalhos<sup>1</sup>(B).

Na atual pesquisa, foram identificados 332 artigos, sendo 38 referentes ao tratamento. Destes, 22 compararam os diferentes métodos de terapia de substituição renal. Apenas dois artigos utilizaram o método RIFLE para determinar o diagnóstico. Nos outros, foram utilizados o nível da creatinina plasmática, variável entre os estudos, ou BUN (nitrogênio ureico sanguíneo). Poucos desses estudos avaliaram exclusivamente pacientes com sepse. Portanto, a maior parte das evidências disponíveis advém de estudos em populações gerais de pacientes críticos.

Independentemente do critério utilizado, a insuficiência renal ocorre com frequência nos pacientes sépticos e está associada a pior prognóstico. No entanto, ainda não está bem estabelecido se esta é um fator de risco independente de mortalidade ou um indicador de gravidade<sup>1</sup>(B). Os diferentes métodos de terapia de substituição renal com técnicas distintas não parecem ter reduzido esta mortalidade.

### **1. DIÁLISE PRECOCE ESTÁ RECOMENDADA EM PACIENTES SÉPTICOS COM INSUFICIÊNCIA RENAL?**

**População:** adultos (maiores de 18 anos), apresentando critérios clínicos de sepse grave com disfunção renal, ou seja, em insuficiência renal aguda.

**Intervenção:** terapia de substituição renal precoce.

**Comparação:** terapia de substituição renal tardia.

**Outcome (desfecho):** taxa de intubação, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI e mortalidade.

Até o momento, nenhum tratamento foi desenvolvido para prevenir ou atenuar a lesão renal estabelecida. Terapia de substituição renal é frequentemente requerido, porém o momento ideal para o início é ainda desconhecido. Em pacientes divididos segundo o nível do nitrogênio ureico sanguíneo (BUN) - baixo grau de uremia  $BUN \leq 76$  mg/dl e alto grau de uremia  $> 76$  mg/dl - a sobrevivência foi discretamente menor naqueles que iniciaram diálise com concentração mais alta. O risco relativo de óbito, associado ao início da diálise com maior nível de BUN foi 1,85 (IC 95% 1,16 a 2,96), sugerindo melhor prognóstico a favor do tratamento mais precoce<sup>2</sup>(B). Outros estudos, entretanto, falharam em demonstrar benefícios com a instituição precoce da diálise<sup>3</sup>(B). Como também em outras casuísticas, houve resultados pouco consistentes<sup>4,5</sup>(B).

Há tendência, ainda não bem definida, de melhor prognóstico com o início mais precoce do tratamento dialítico<sup>6</sup>(A). Entretanto, a falta de uniformidade na definição da lesão renal aguda, com uso de diferentes métodos e marcadores para determinar o diagnóstico e o tempo de início do tratamento nas diversas séries, torna difícil definir o que é tratamento precoce e, portanto, analisar os resultados obtidos.

## Recomendação

No presente momento, a evidência disponível não permite afirmar que a instituição precoce de qualquer terapia de substituição renal resulte em redução de mortalidade.

## 2. EXISTE EVIDÊNCIA DA SUPERIORIDADE DE MÉTODOS DIALÍTICOS CONTÍNUOS SOBRE OS MÉTODOS INTERMITENTES NESTA POPULAÇÃO DE PACIENTES?

**População:** adultos (maiores de 18 anos), apresentando critérios clínicos de sepse grave com disfunção renal, ou seja, em insuficiência renal aguda.

**Intervenção:** terapia de substituição renal contínua.

**Comparação:** terapia de substituição renal intermitente.

**Outcome (desfecho):** taxa de intubação, tempo de ventilação mecânica, tempo de internação em UTI e mortalidade.

Há incerteza sobre os efeitos das diferentes modalidades dialíticas para o tratamento da lesão renal aguda. A lesão renal aguda que requer diálise está associada a índices de mortalidade que podem exceder a 50%. Os preditores de mortalidade para os pacientes com IRA são a magnitude da disfunção renal, cardiovascular, hepática e neurológica. Não houve nenhuma modificação dessa mortalidade ao longo do tempo, apesar dos novos métodos de terapia de substituição renal e da precocidade cada vez maior com que são iniciados<sup>1</sup>(B).

A diálise contínua tem como vantagens o melhor controle hemodinâmico, além de permitir a retirada de volume intravascular de forma mais homogênea ao longo do tempo. Assim, ela seria o método preferível em pacientes instáveis, com choque séptico por exemplo. A

diálise intermitente é de mais simples execução, demandando menos tempo e atenção da equipe de enfermagem; os custos a ela associados também parecem ser menores. Esta pode ser feita tanto diariamente como em dias alternados, dependendo da necessidade de cada paciente.

As modalidades de tratamento contínuo são largamente usadas, embora nenhuma diferença em relação à diálise intermitente tenha sido observada quanto ao tempo de internação na UTI e no hospital, recuperação da função renal ou mortalidade<sup>7(A)</sup><sup>8-12(B)</sup>. Há informação sobre a redução de custos associada à utilização da diálise intermitente<sup>11(B)</sup>. Na comparação entre pacientes submetidos à diálise contínua ou intermitente, não houve redução da mortalidade em 60 dias<sup>13(B)</sup>. Algumas séries sugerem aumento da mortalidade associada ao uso das terapias contínuas, embora este resultado parecesse refletir apenas a maior gravidade dos pacientes a ela submetidos<sup>14(A)</sup><sup>15(B)</sup>.

Os resultados são controversos, apontando para a ausência de impacto dos métodos contínuos<sup>16(A)</sup><sup>17(B)</sup>, mas também demonstrando superioridade do mesmo<sup>18(A)</sup>. Nenhuma dessas casuísticas, entretanto, avaliou a população séptica especificamente.

A comparação entre esses métodos em pacientes em choque séptico, analisando as variáveis hemodinâmicas e a perfusão esplâncnica, demonstrou que, em comparação com a diálise intermitente, a contínua leva a redução da frequência cardíaca, aumento da pressão sistólica e da resistência vascular sistêmica, acoplada a redução do débito cardíaco. Entretanto, não houve qualquer diferença nos valores do pH intramucoso,  $p\text{CO}_2$  intramucoso

ou no delta de  $\text{CO}_2$  veno-arterial, sugerindo que, a despeito das diferenças na hemodinâmica sistêmica, não há melhora dos parâmetros de perfusão esplâncnica regional<sup>19(B)</sup>.

Uma nova modalidade de diálise, intermediária entre as duas anteriores, seria a diálise de baixa eficiência sustentada, ou SLED (*sustained low efficiency dialysis*). Ela usa o equipamento habitual de diálise intermitente com menores taxas de filtração e fluxo de dialisato por maior período de tempo (8 a 12 horas). Ela é assim uma diálise híbrida, associando as vantagens operacionais da diálise intermitente ao menor impacto hemodinâmico da diálise contínua. Tem sido utilizada com maior frequência, por ter tolerabilidade hemodinâmica similar aos métodos contínuos e similar redução dos níveis de ureia. Há evidência de vantagens para a SLED em comparação a métodos contínuos em relação ao tempo de correção da acidose e quantidade de heparina utilizada<sup>20(B)</sup>, demonstrando boa aplicabilidade inclusive na população séptica<sup>21(B)</sup>. Entretanto, os dados ainda são poucos para comparar seu desempenho em relação aos outros dois métodos.

A dose de diálise a ser aplicada não está bem definida. Não há método bem definido para quantificar a dose de hemodiálise intermitente a ser aplicada em pacientes agudos. O  $\text{Kt/V}$ , utilizado basicamente em pacientes crônicos, baseia-se no *clearance* do filtro utilizado, no tempo de tratamento desejado e nas medidas antropométricas para estimar o volume de distribuição da ureia, com o objetivo de atingir um  $\text{Kt/V}$  de 1,2 ou mais por sessão. Em série de pacientes, apesar de

não ter havido falha na prescrição, a dose de diálise ofertada foi significativamente menor que a prescrita, particularmente nos sépticos. Nenhum paciente com mais de três falências orgânicas ou aqueles com uso de vasopressores recebeu a dose desejada<sup>22</sup>(B). Em modalidades contínuas, também se observa grande variabilidade na dose ofertada para a maioria dos pacientes, eventualmente para um mesmo paciente de um dia para outro. Em um grande número de casos, não se atinge o alvo desejado de 35 ml/kg/h<sup>23</sup>(B).

Altas doses de diálise e de hemofiltração já foram associadas à melhora da sobrevida. Quando comparada a hemodiálise intermitente convencional em dias alternados com a hemodiálise diária, observou-se melhor controle da uremia, menos episódios de hipotensão durante as sessões e resolução mais rápida da insuficiência renal, em favor do procedimento diário, bem como melhora da sobrevida<sup>24</sup>(B). Entretanto, recentemente foi demonstrado não haver diferença entre esses grupos de pacientes. Compararam-se pacientes recebendo terapia dialítica intensa (diária) ou menos intensa (três vezes por semana). Os pacientes estáveis recebiam diálise intermitente e os instáveis, terapia contínua ou terapia sustentada de baixa eficiência (SLED) em ambos os grupos<sup>25</sup>(A).

O uso de diálise peritoneal para o tratamento da lesão renal aguda é ainda frequente em muitos países, apesar de sua utilização ter sido suplantada pela hemodiálise e, mais recentemente, pela hemofiltração nos países com mais recursos. Embora haja relato de que a diálise peritoneal de alto fluxo possa ter eficácia comparável à hemodiálise diária<sup>26</sup>(B), outros relatos não repetem os

resultados e descrevem maior mortalidade, maior tempo para resolução da acidose e para depuração da creatinina em pacientes submetidos à diálise peritoneal, bem como maior custo por sobrevivente tratado<sup>27</sup>(B).

## Recomendação

Pacientes sépticos, incluindo aqueles em choque séptico, que necessitem terapia de substituição renal, podem ser submetidos a métodos intermitentes ou contínuos, não havendo superioridade de um em relação ao outro. A escolha deve ser individualizada de acordo com a tolerância hemodinâmica no momento da instituição do tratamento, disponibilidade material e análise dos riscos de cada método para um determinado paciente. Não há evidência de que a diálise diária seja superior à realizada em dias alternados, independente do método dialítico escolhido.

## 3. O USO DE BICARBONATO DE SÓDIO EM PACIENTES SÉPTICOS COM ACIDOSE LÁTICA REDUZ MORTALIDADE?

**População:** adultos (maiores de 18 anos), apresentando acidose lática e critérios de sepse, sepse grave ou choque séptico.

**Intervenção:** utilização de bicarbonato de sódio.

**Comparação:** placebo ou não utilização de bicarbonato.

**Outcome (desfecho):** mortalidade.

A acidose lática nos casos de sepse é classicamente atribuída ao metabolismo

anaeróbio, secundário à hipoxia tecidual. No entanto, a patogênese da hiperlactatemia na sepse é complexa e vários estudos sugerem outros mecanismos para elevação do lactato durante a doença, incluindo diminuição do metabolismo hepático, inibição da piruvato desidrogenase e redução da utilização de oxigênio pela célula, a hipoxemia citopática<sup>28</sup>(D). Independente da causa, níveis aumentados de lactato têm valor prognóstico bem estabelecido<sup>29,30</sup>(B).

O tratamento inicial da acidose láctica baseia-se no tratamento da causa de base e envolve, portanto, o uso de antimicrobianos, controle de foco infeccioso e intervenções para garantir adequada oferta tecidual de oxigênio<sup>31</sup>(D). Nos casos de acidose grave, o uso de bicarbonato tem sido justificado pela possibilidade de redução na contratilidade do miocárdio, queda no débito cardíaco e pressão arterial, diminuição do efeito das catecolaminas e alteração na função de enzimas<sup>32</sup>(D).

Não há avaliação do papel da reposição de bicarbonato de sódio na mortalidade de pacientes com sepse, entretanto há avaliação do seu impacto nos parâmetros hemodinâmicos, inclusive em pacientes com choque séptico<sup>33,34</sup>(B). Com o uso do bicarbonato de sódio houve aumento do pH arterial, bicarbonato sérico e pressão parcial de CO<sub>2</sub>, no entanto, não houve diferença nos parâmetros hemodinâmicos, mesmo no grupo de pacientes com acidose mais grave (pH entre 6,9 e 7,20)<sup>34</sup>(B). Esses achados levam a crer que a resposta hemodinâmica eventualmente observada com a infusão de bicarbonato de sódio pode ser devida simplesmente a aumento de pré-carga<sup>35</sup>(D). Além, mesmo os efeitos no pH foram fugazes.

Potenciais eventos adversos com o uso de bicarbonato de sódio têm sido relatados<sup>36,37</sup>(D). Pode haver sobrecarga hídrica e de sódio, redução na PaO<sub>2</sub>, aumento na afinidade da hemoglobina pelo oxigênio, aumento do lactato e redução do cálcio iônico sérico. Além disso, o bicarbonato leva à produção de CO<sub>2</sub>, altamente difusível para meio intracelular, onde pode provocar piora da acidose. O real impacto clínico desses efeitos não é estabelecido<sup>35</sup>(D).

Deste modo, não se justifica o uso rotineiro de bicarbonato de sódio para pacientes sépticos com acidose láctica.

### Recomendação

Pacientes sépticos com acidose láctica não devem receber bicarbonato de sódio de rotina.

## 4. O USO DE IMUNOGLOBULINAS EM PACIENTES COM SEPSE ESTÁ RELACIONADO À REDUÇÃO DE MORTALIDADE?

**População:** adultos (maiores de 18 anos), apresentando critérios de sepse, sepse grave ou choque séptico.

**Intervenção:** utilização de imunoglobulina humana intravenosa.

**Comparação:** placebo ou não utilização de imunoglobulina.

**Outcome (desfecho):** mortalidade.

As preparações de imunoglobulina para uso intravenoso (IVIg) contêm imunoglobulina humana polivalente concentrada (principalmente IgG, mas também traços de outras imunoglobulinas) obtida do plasma de doadores

saudáveis por meio de um complexo processo de fracionamento e purificação. Embora venha sendo utilizada em várias condições clínicas, é aprovada pelo *Food and Drug Administration* (FDA) nos Estados Unidos apenas em seis circunstâncias: púrpura trombocitopênica idiopática, estados de imunodeficiência primária, imunodeficiência secundária na leucemia linfocítica crônica, infecção pediátrica pelo HIV, síndrome de Kawasaki e no transplante de células hematopoiéticas para prevenção da doença do enxerto *versus* hospedeiro e infecções<sup>38</sup>(C). No tratamento adjuvante da sepse, os princípios fisiopatológicos que justificam seu uso incluem a melhora da opsonização e fagocitose, neutralização de endotoxinas e modulação da resposta inflamatória<sup>39,40</sup>(A).

Os dados sobre o uso de imunoglobulina humana em pacientes sépticos são conflitantes<sup>40,41</sup>(A)<sup>42-45</sup>(B)<sup>46</sup>(D). Certamente, as diferentes metodologias empregadas nos estudos clínicos ajudam a explicar tais divergências<sup>47</sup>(D). A melhor evidência disponível vem do SBITS (*Score-Based Immunoglobulin G Treatment in Sepsis study*)<sup>40</sup>(A). Em população de pacientes clínicos e cirúrgicos, com escore sepse entre 12-27 e APACHE II (*Acute Physiology and Chronic Health*

*Evaluation II score*) de 20-35, comparou-se receber IvIg ou placebo. A mortalidade em 28 dias não foi diferente entre os grupos, 39,3% e 37,3%, respectivamente ( $p = 0,6695$ ). Este estudo, pela metodologia adequada e poder dos achados, sobrepuja todos os pequenos ensaios prévios e pode ser considerada uma referência nos trabalhos sobre o tema<sup>48</sup>(D). Apesar de quatro meta-análises dos estudos randomizados sobre IvIg e sepse constatarem que a terapia adjuvante com imunoglobulina humana reduz mortalidade<sup>39,49-51</sup>(A), todas foram limitadas pela heterogeneidade e duas delas demonstraram que o benefício desaparece quando apenas os ensaios clínicos bem desenhados foram analisados<sup>50,51</sup>(A). Além disso, os resultados foram mais significativos quando a imunoglobulina humana foi enriquecida com IgA ou IgM<sup>39,51</sup>(A). Desta forma, não há evidência suficiente para recomendar o uso de IvIg no tratamento de pacientes com sepse. Quanto ao uso de imunoglobulina humana enriquecida com IgA ou IgM, ainda há necessidade de maiores estudos para comprovar seu real impacto.

## Recomendação

Pacientes não devem receber imunoglobulina humana intravenosa para tratamento adjuvante da sepse.



## REFERÊNCIAS

1. Oppert M, Engel C, Brunkhorst FM, Bogatsch H, Reinhart K, Frei U, et al. Acute renal failure in patients with severe sepsis and septic shock: a significant independent risk factor for mortality: results from the German Prevalence Study. *Nephrol Dial Transplant* 2008;23:904-9.
2. Liu KD, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, et al. Timing of initiation of dialysis in critically ill patients with acute kidney injury. *Clin J Am Soc Nephrol* 2006;1:915-9.
3. Bouman CS, Oudemans-Van Straaten HM, Tijssen JG, Zandstra DF, Kesecioglu J. Effects of early high volume continuous venovenous hemofiltration on survival and recovery of renal function in intensive care patients with acute renal failure: a prospective randomized trial. *Crit Care Med* 2002;30:2205-11.
4. Pursnani M, Hazra D, Singh B, Pandey D. Early haemodialysis in acute tubular necrosis. *J Assoc Physicians India* 1997;45:850-2.
5. Durmaz I, Yagdi T, Calkavur T, Mahmudov R, Apaydin AZ, Posacioglu H, et al. Prophylactic dialysis in patients with renal dysfunction undergoing on-pump coronary artery bypass surgery. *Ann Thorac Surg* 2003;75:859-64.
6. Seabra VF, Balk EM, Liangos O, Sosa MA, Cendoroglo M, Jaber BL. Timing of renal replacement therapy initiation in acute renal failure: a meta-analysis. *Am J Kidney Dis* 2008;52:272-84.
7. Lins RL, Elseviers MM, Van der Niepen P, Hoste E, Malbrain ML, Damas P, et al. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute kidney injury patients admitted to the intensive care unit: results of a randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2009;24:512-8.
8. Gasparovi V, Filipovi-Grci I, Merkle M, Pisil Z. Continuous renal replacement therapy (CRRT) or intermittent hemodialysis (IHD) – What is the procedure of choice in critically ill patients? *Ren Fail* 2003;25:855-62.
9. Augustine JJ, Sandy D, Seifert TH, Paganini EP. A randomized controlled trial comparing intermittent with continuous dialysis in patients with ARF. *Am J Kidney Dis* 2004;44:1000-7.
10. Uehlinger DE, Jakob SM, Ferrari P, Eichelberger M, Huynh-Do U, Marti HP, et al. Comparison of continuous and intermittent renal replacement therapy for acute renal failure. *Nephrol Dial Transplant* 2005;20:1630-7.
11. Eachempati SR, Wang JC, Hydo LJ, Shou J, Barie PS. Acute renal failure in critically ill surgical patients: persistent lethality despite new modes of renal replacement therapy. *J Trauma* 2007;63:987-93.
12. Rauf AA, Long KH, Gajic O, Anderson SS, Swaminathan L, Albright RC. Intermittent hemodialysis versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in the intensive care unit: an observational outcomes analysis. *J Intensive Care Med* 2008;23:195-203.

13. Vinsonneau C, Camus C, Combes A, Costa de Beauregard MA, Klouche K, Boulain T, et al. Continuous venovenous haemodiafiltration versus intermittent haemodialysis for acute renal failure in patients with multiple-organ dysfunction syndrome: a multicentre randomised trial. *Lancet* 2006;368:379-85.
14. Mehta RL, McDonald B, Gabbai FB, Pahl M, Pascual MT, Farkas A, et al. A randomized clinical trial of continuous versus intermittent dialysis for acute renal failure. *Kidney Int* 2001;60:1154-63.
15. Cho KC, Himmelfarb J, Paganini E, Ikizler TA, Soroko SH, Mehta RL, et al. Survival by dialysis modality in critically ill patients with acute kidney injury. *J Am Soc Nephrol* 2006;17:3132-8.
16. Tonelli M, Manns B, Feller-Kopman D. Acute renal failure in the intensive care unit: A systematic review of the impact of dialytic modality on mortality and renal recovery. *Am J Kidney Dis* 2002;40:875-85.
17. Kellum JA, Angus DC, Johnson JP, Leblanc M, Griffin M, Ramakrishnan N, et al. Continuous versus intermittent renal replacement therapy: A meta-analysis. *Intensive Care Med* 2002;28:29-37.
18. Rabindranath K, Adams J, Macleod AM, Muirhead N. Intermittent versus continuous renal replacement therapy for acute renal failure in adults. *Cochrane Database Syst Rev* 2007;(3):CD003773.
19. John S, Griesbach D, Baumgärtel M, Weihprecht H, Schmieder RE, Geiger H. Effects of continuous haemofiltration vs intermittent haemodialysis on systemic haemodynamics and splanchnic regional perfusion in septic shock patients: a prospective, randomized clinical trial. *Nephrol Dial Transplant* 2001;16:320-7.
20. Kielstein JT, Kretschmer U, Ernst T, Hafer C, Bahr MJ, Haller H, et al. Efficacy and cardiovascular tolerability of extended dialysis in critically ill patients: a randomized controlled study. *Am J Kidney Dis* 2004;43:342-9.
21. Holt BG, White JJ, Kuthiala A, Fall P, Szerlip HM. Sustained low-efficiency daily dialysis with hemofiltration for acute kidney injury in the presence of sepsis. *Clin Nephrol* 2008;69:40-6.
22. Schiff H. Disease severity adversely affects delivery of dialysis in acute renal failure. *Nephron Clin Pract* 2007;107:c163-9.
23. Monti G, Herrera M, Kindgen-Milles D, Marinho A, Cruz D, Mariano F, et al. The DOse REsponse Multicentre International Collaborative Initiative (DO-RE-MI). *Contrib Nephrol* 2007;156:434-43.
24. Schiff H, Lang SM, Fischer R. Daily hemodialysis and the outcome of acute renal failure. *N Engl J Med* 2002;346:305-10.

25. VA/NIH Acute Renal Failure Trial Network, Palevsky PM, Zhang JH, O'Connor TZ, Chertow GM, Crowley ST, et al. Intensity of renal support in critically ill patients with acute kidney injury. *N Engl J Med* 2008;359:7-20.
26. Gabriel DP, Caramori JT, Martim LC, Barretti P, Balbi AL. High volume peritoneal dialysis vs daily hemodialysis: a randomized, controlled trial in patients with acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2008;108:S87-93.
27. Phu NH, Hien TT, Mai NT, Chau TT, Chuong LV, Loc PP, et al. Hemofiltration and peritoneal dialysis in infection-associated acute renal failure in Vietnam. *N Engl J Med* 2002;347:895-902.
28. Bellomo R, Ronco C. The pathogenesis of lactic acidosis in sepsis. *Curr Op Crit Care*. 1999;5:452-7.
29. 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;99:956-62.
30. Bakker J, Gris P, Coffernils M, Kahn RJ, Vincent JL. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg* 1996;171:221-6.
31. 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;34:17-60.
32. Sabatini S, Kurtzman N. Bicarbonate therapy in severe metabolic acidosis. *J Am Soc Nephrol* 2009;20:692-5.
33. Mathieu D, Neviere R, Billard V, Fleyfel M, Wattel F. Effects of bicarbonate therapy on hemodynamics and tissue oxygenation in patients with lactic acidosis: a prospective, controlled clinical study. *Crit Care Med* 1991;19:1352-6.
34. Cooper DJ, Walley KR, Wiggs BR, Russell JA. Bicarbonate does not improve hemodynamics in critically ill patients who have lactic acidosis. A prospective, controlled clinical study. *Ann Intern Med* 1990;112:492-8.
35. Forsythe S, Schmidt G. Sodium bicarbonate for the treatment of lactic acidosis. *Chest* 2000;117:260-7.
36. Stacpoole P. Lactic acidosis: the case against bicarbonate therapy. *Ann Intern Med* 1986;105:276-9.
37. Sing R, Branas C. Bicarbonate therapy in the treatment of lactic acidosis: medicine or toxin? *J Am Osteopath Assoc* 1995;95:52-7.
38. Darabi K, Abdel-Wahab O, Dzik WH. Current usage of intravenous immune globulin and the rationale behind it: the Massachusetts General Hospital data and a review of the literature. *Transfusion* 2006;46:741-53.

39. Kreymann KG, de Heer G, Nierhaus A, Kluge S. Use of polyclonal immunoglobulins as adjunctive therapy for sepsis or septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2677-85.
40. Werdan K, Pilz G, Bujdoso O, Fraunberger P, Neeser G, Schmieder RE, et al. Score-based immunoglobulin G therapy of patients with sepsis: the SBITS study. *Crit Care Med* 2007;35:2693-701.
41. Rodríguez A, Rello J, Neira J, Maskin B, Ceraso D, Vasta L, et al. Effects of high-dose of intravenous immunoglobulin and antibiotics on survival for severe sepsis undergoing surgery. *Shock* 2005;23:298-304.
42. Darenberg J, Ihendyane N, Sjölin J, Aufwerber E, Haidl S, Follin P, et al. Intravenous immunoglobulin G therapy in streptococcal toxic shock syndrome: a European randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Clin Infect Dis* 2003;37:333-40.
43. Schedel I, Dreikhausen U, Nentwig B, Höckenschnieder M, Rauthmann D, Balikcioglu S, et al. Treatment of gram-negative septic shock with an immunoglobulin preparation: a prospective, randomized clinical trial. *Crit Care Med* 1991;19:1104-13.
44. Grundmann R, Hornung M. Immunoglobulin therapy in patients with endotoxemia and postoperative sepsis: a prospective randomized study. *Prog Clin Biol Res* 1988;272:339-49.
45. Dominioni L, Dionigi R, Zanello M, Chiaranda M, Dionigi R, Acquarolo A, et al. Effects of high-dose IgG on survival of surgical patients with sepsis scores of 20 or greater. *Arch Surg* 1991;126:236-40.
46. Karatzas S, Boutzouka E, Venetsanou K, Myrianthefs P, Fildis G, Baltopoulos G. The effects of IgM-enriched immunoglobulin preparations in patients with severe sepsis: another point of view. *Crit Care* 2002;6:543-4.
47. Norrby-Teglund A, Haque KN, Hammarström L. Intravenous polyclonal IgM-enriched immunoglobulin therapy in sepsis: a review of clinical efficacy in relation to microbiological aetiology and severity of sepsis. *J Intern Med* 2006;260:509-16.
48. Neugebauer EA. To use or not to use? Polyclonal intravenous immunoglobulins for the treatment of sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 2007;35:2855-6.
49. Alejandria MM, Lansang MA, Dans LF, Mantaring JB. Intravenous immunoglobulin for treating sepsis and septic shock. *Cochrane Database Syst Rev* 2000;(2):CD001090.
50. Pildal J, Gotzsche PC. Polyclonal immunoglobulin for treatment of bacterial sepsis: a systematic review. *Clin Infect Dis* 2004;39:38-46.
51. Laupland KB, Kirkpatrick, AW, Delaney A. Polyclonal intravenous immunoglobulin for the treatment of severe sepsis and septic shock in critically ill adults: a systematic review and meta-analysis. *Crit Care Med* 2007;35:2686-92.