

Lígia Sarmet Cunha Farah Rabello¹, Maíra de Moraes Rosolem², Juliana Vassalo Leal³, Márcio Soares⁴, Thiago Lisboa⁵, Jorge Ibrain Figueira Salluh⁶

Entendendo o conceito PIRO: da teoria à prática clínica – Parte 1

Understanding the PIRO concept: from theory to clinical practice – Part 1

1. Médica Residente do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer – INCA - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
2. Médica Residente do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer - INCA - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
3. Bolsista de iniciação científica no Núcleo de Pesquisa do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer INCA - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
4. Médico do Centro Tratamento Intensivo do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer. Diretor do Núcleo de Pesquisa do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer INCA - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
5. Médico do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital de Clínicas de Porto Alegre – Universidade Federal do Rio Grande do Sul – UFRS – Porto Alegre (RS), Brasil; Pesquisador do CIBERes Enfermedades Respiratórias – Tarragona – Espanha.
6. Doutor, Médico do Centro de Tratamento Intensivo do Hospital de Câncer-I, Instituto Nacional de Câncer – INCA - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.

Submetido em 23 de Agosto de 2009
Aceito em 26 de Outubro de 2009

Apoio financeiro: nenhum
Conflitos de interesse: nenhum

Autor para correspondência:

Jorge Ibrain Figueira Salluh
Instituto Nacional de Câncer - Centro de Tratamento Intensivo – 10º Andar
Praça Cruz Vermelha, 23
CEP: 20230-130 - Rio de Janeiro (RJ), Brasil.
Fone: +55 (21) 2506-6120 - Fax: +55 (21) 2294-8620
E-mail: jorgesalluh@yahoo.com.br

RESUMO

Apesar dos avanços recentes no diagnóstico e manejo de pacientes criticamente enfermos, a taxa de mortalidade relacionada à sepse continua inaceitavelmente alta. Assim, são necessários novos métodos de avaliação para proporcionar uma caracterização mais precoce e precisa de pacientes sépticos. Com base no sistema TNM (oncológico), o conceito PIRO foi apresentado como um novo sistema de estadiamento para sepse

com a finalidade de avaliar o risco e prever o prognóstico, com potencial de auxiliar na inclusão de pacientes em estudos clínicos e estimar a probabilidade de resposta a intervenções terapêuticas específicas.

Descritores: Avaliação de processos e resultados (Cuidados de Saúde); Insuficiência de múltiplos órgãos; Prognóstico; Medição de risco; Sepse/classificação; Sepse/complicações; Sepse/diagnóstico; Cuidados intensivos/métodos

INTRODUÇÃO

Apesar dos avanços recentes no diagnóstico e tratamento de pacientes críticos, as taxas de mortalidade da sepse, definida como resposta sistêmica à infecção, continuam inaceitavelmente elevadas.⁽¹⁾ Certamente é oportuna uma caracterização mais precoce e precisa dos pacientes com sepse. Uma melhor compreensão das características imunológicas e bioquímicas destes pacientes pode permitir o surgimento de novas ferramentas para estratificação da sepse. O conceito PIRO foi apresentado como um sistema de estadiamento para sepse, com base no sistema oncológico TNM, para avaliar o risco e o prognóstico, ajudar na inclusão de pacientes em estudos clínicos e estimar a probabilidade de resposta de pacientes a intervenções terapêuticas específicas.⁽²⁾

Por que precisamos de novos sistemas de estadiamento para sepse?

A heterogeneidade dos pacientes com sepse torna a estratificação de risco um importante desafio. Foram desenvolvidas diversas ferramentas para avaliar gravidade de doença, disfunções orgânicas e prognóstico em pacientes criticamente enfermos.⁽³⁻⁵⁾ Esses sistemas de pontuação foram criados para avaliar a gravidade de doença de pacientes de unidades de terapia intensiva (UTI) gerais, refletir os desarranjos fisiológicos e disfunções orgânicas, mas não primariamente para pacientes com sepse. Um sistema de estadiamento útil e preciso é necessário para estratificação dos pacientes com sepse, tanto pelo risco de um evento adverso, quando pelo potencial de resposta à terapia.⁽⁶⁾ Recentemente, foi desenvolvido um sistema de pontuação de mortalidade em sepse no departamento de emergên-

cia [*Mortality in Emergency Department Sepsis*] (MEDS) para prever a mortalidade intra-hospitalar em 28 dias de pacientes que comparecem a emergência com suspeita de infecção e são hospitalizados. Este escore foi também validado para prever a mortalidade em 1 ano.⁽⁷⁾ Apesar dos avanços recentes, os fatores de risco para desfechos desfavoráveis na sepse continuam obscuros. Levando em consideração os sistemas de estadiamento,⁽⁸⁾ biomarcadores foram propostos como ferramentas úteis para estratificação da sepse.⁽⁹⁻¹¹⁾ Os biomarcadores são utilizados atualmente para estratificar o risco e orientar o tratamento em uma grande variedade de doenças, como câncer de mama⁽¹²⁾ e câncer de pulmão⁽¹³⁾ e síndromes coronarianas agudas.⁽¹⁴⁾ Diversas moléculas bioativas foram propostas como preditores de gravidade ou de desfecho para pacientes com sepse,^(10,11,15,16) podendo ajudar na avaliação diagnóstica especialmente quando um único ou um painel de marcadores é associado aos sistemas de estadiamento clínico.^(15,17)

O racional do conceito PIRO

Em 2001, foi organizada uma segunda conferência de consenso sobre definições em sepse, patrocinado por diversas importantes sociedades médicas.⁽²⁾ Os participantes deste encontro concordaram que o conceito SIRS não era útil e não deveria mais ser utilizado per se, mas que os critérios da síndrome de resposta inflamatória sistêmica [*systemic inflammatory response syndrome*] (SIRS) deveriam ser incorporados a uma lista mais longa de sinais de sepse. Esta

lista inclui sinais biológicos de inflamação (por exemplo, aumento das concentrações de proteína C reativa [PCR] ou procalcitonina), parâmetros hemodinâmicos (por exemplo, aumento do débito cardíaco, baixa resistência vascular periférica [RVP], baixa taxa de extração de oxigênio), sinais de alteração da perfusão tecidual (por exemplo, alteração da perfusão periférica, diminuição do débito urinário) e sinais de disfunção orgânica (por exemplo, aumento da uréia e creatinina, contagem de plaquetas diminuída ou outras anormalidades de coagulação, hiperbilirrubinemia). O sistema PIRO para estadiamento da sepse utiliza parâmetros clínicos e laboratoriais para ajudar a diagnosticar e classificar o paciente, sendo cada elemento dividido segundo o grau de comprometimento (por exemplo, uma infecção pode ser classificada como localizada, estendida, ou generalizada; a resposta imune pode ser classificada como limitada, adequada ou excessiva; a disfunção orgânica pode ser classificada em leve, moderada ou grave) (Quadro 1).

A sepse grave ocorre como resultado de uma ampla gama de infecções adquiridas na comunidade e hospitalares que incluem pneumonia, peritonite, infecção de partes moles, meningite e doenças virais, representando um grupo heterogêneo de pacientes gravemente enfermos. A gravidade da doença é seguramente devida a uma combinação do tipo e intensidade da agressão inicial, das comorbidades e das bases genéticas individuais, que implicam em diferentes padrões de resposta imune. A combinação dos fatores previamente mencionados pode resultar em disfunção orgânica

Quadro 1 – Perspectivas atuais e futuras para abordagem da sepse baseada no PIRO

	P Predisposição	I Infecção	R Resposta	O Disfunção orgânica
Disponível	Idade Comorbidades Condições crônicas Gravidade basal Fonte de admissão	Patógeno Suscetibilidade Bacteremia Carga bacteriana Local da infecção Infecção hospitalar ou adquirida na comunidade	Resolução clínica Hipóxia Hipotensão Resposta imune	ARDS Choque Insuficiência renal aguda MODS SOFA
Futuro	Genética Polimorfismos de receptor toll-like, fator de necrose tumoral, IL-1 e CD14	Genotipagem Ensaio de produtos microbianos (LPS), DNA manana e bacteriano Detecção de fatores de virulência	Biomarcadores Marcadores inespecíficos de inflamação ativada (PCT ou IL-6) ou comprometimento da resposta do hospedeiro (HLA-DR)	Disfunção mitocondrial Dano e ativação endotelial

ARDS – *Acute Respiratory Distress Syndrome* [síndrome de angústia respiratória aguda]; MODS – *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* [síndrome da disfunção de múltiplos órgãos]; SOFA – *Sequential Organ Failure Assessment* [avaliação seqüencial de falência orgânica]; PCT - procalcitonina; IL-1 – interleucina 1; IL-6 – interleucina 6; LPS – lipossacarídeo; DNA – ácido desoxirribonucléico; HLA-DR – antígenos de leucócitos humanos D relacionados.

e morte. A sepse não deve ser vista como uma doença, mas uma síndrome que envolve um grupo de doenças. Os oncologistas aprenderam isto avaliando por um longo tempo pacientes com câncer. O câncer tem muitas etiologias com evoluções clínicas e respostas terapêuticas muito diferentes. O modelo TNM divide os pacientes com tumor sólido segundo “T” que se refere às características do tumor como tamanho, histologia; “N” que identifica a presença de metástase em linfonodos regionais e “M” referindo-se à presença de metástases à distância. Cada área do estadiamento se correlaciona com uma probabilidade de sobrevida em 5 anos e resposta ao tratamento.⁽¹⁸⁾

Devido a estas similaridades, o conceito PIRO foi proposto com o objetivo de melhorar o estadiamento da sepse. Além disto, a organização destes pacientes em grupos mais homogêneos pode ajudar a melhorar o manejo clínico, determinar o prognóstico e ajudar à inclusão destes pacientes em estudos clínicos.⁽²⁾

O sistema PIRO se baseia em:

Predisposição: fatores pré-mórbidos como idade, gênero, comorbidades e presença e grau de imunossupressão têm um impacto no prognóstico de pacientes com sepse, influenciando tanto na evolução da doença quanto no manejo dos pacientes. Além disto, a variabilidade genética vem se tornando cada vez mais importante na determinação do risco de morte de pacientes sépticos. Por exemplo, um polimorfismo do gene de TNF-alfa, o alelo TNF-2, se associa com aumento dos níveis séricos de TNF e um maior risco de mortalidade por choque séptico.⁽¹⁹⁾ Mais ainda, simples polimorfismos de nucleotídeos, microssatélites, polimorfismos de inserção e deleção, são formas de variações genéticas que podem caracterizar riscos individuais de sepse, disfunção orgânica ou morte.⁽²⁰⁾ A maioria dos traços genéticos associados à infecção grave se associam com defeitos da resposta imune inata. Recentemente, foram relatados polimorfismos no gene Toll-like receptor 1 associando-se com aumento da suscetibilidade à disfunção orgânica, morte e infecção por Gram positivos com sepse.⁽²¹⁾

A influência das diferenças raciais na suscetibilidade e desfechos da sepse é bem descrita⁽²²⁾ e sabe-se que pacientes mais idosos têm maior risco de desenvolver sepse com desfechos piores.⁽²³⁾ As diferenças entre os gêneros foram relatadas em diversos estudos, sendo que mulheres têm menor probabilidade de desenvolver sepse do que homens.⁽²⁴⁾ Porém, particularmente mulheres mais velhas com sepse podem ter resultados piores do que homens.^(25,26) Condições crônicas predisponentes como cirrose, diabetes, doença pulmonar obstrutiva crônica (DPOC) e imunossupressão podem predispor a sepse, por patógenos específicos e com desfechos piores. Entretanto, cada fator pode ter um im-

pacto diferente nos outros três componentes do PIRO,⁽²²⁾ afetando a magnitude da resposta (por exemplo, imunossupressão), ou aumentando o risco de desenvolvimento de disfunção orgânica (por exemplo, insuficiência renal crônica). Estas são relações complexas, com múltiplas variáveis de confundimento, sendo necessárias mais estudos para definir claramente quais variáveis devem ser consideradas e identificar como o conhecimento dos fatores de riscos pode ser traduzido em melhores desfechos clínicos. É provável que no futuro sejam cada vez mais usados a genômica e um campo mais amplo da proteômica na rotina do manejo de pacientes internados, o que facilitará na tarefa de avaliar a predisposição⁽²²⁾ e permitir uma abordagem mais individualizada para cada paciente.

Infecção: no caso da sepse, a agressão ao corpo é a infecção e as características da agressão no local, tipo e amplitude têm um grande impacto no prognóstico.⁽²⁾ Assim como o “T” no sistema TNM descreve o aspecto de um câncer cirurgicamente tratável, o “I” descreve o aspecto do processo séptico que responde à terapia antimicrobiana convencional. Quatro aspectos chave relacionados com a infecção de base podem influenciar no controle e no prognóstico dos pacientes com sepse: a origem, o grau, infecção hospitalar *em contraposição a adquirida na comunidade* e o microorganismo.⁽²⁷⁾ Recentemente, novas estratégias foram propostas para avaliar a infecção e, conseqüentemente, aumentar a nossa capacidade de estratificar com precisão a gravidade da doença. Neste contexto, Rello et al. testaram a hipótese de que a carga bacteriana pode estar associada a desfechos da pneumonia pneumocócica. Pacientes com $\geq 10^3$ cópias/ml de DNA de *Streptococcus pneumoniae* em amostras de sangue apresentaram risco mais elevado de choque séptico (OR=8,0), necessidade de ventilação mecânica (OR=10,5) e mortalidade hospitalar (OR=5,3).⁽²⁸⁾ Enquanto estudos prévios sugeriram que a sepse grave está relacionada ao retardo no tratamento ou à resposta inflamatória exagerada do hospedeiro, este estudo sugere pela primeira vez que a agressão, a carga bacteriana, também desempenha um papel chave no desenvolvimento da síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (MODS). Além disto, foi recentemente demonstrada a correlação da carga bacteriana, medida pelo aspirado traqueal quantitativo (QTA), com PCR sérica como um indicador da resposta inflamatória em episódios de pneumonia associada a ventilação e associação de sua variação com a terapia antibiótica adequada.⁽²⁹⁾ Adicionalmente, os dados sobre a virulência dos microorganismos podem proporcionar pistas valiosas para o desenvolvimento de estratégias direcionadas a alvos específicos dos patógenos.⁽³⁰⁾ Também, a emergência do *Staphylococcus aureus* resistente a metilina (MRSA) adquirido na comunidade aumentou a preocu-

pação sobre o papel das exotoxinas e de outros produtos bacterianos na patogênese de infecções graves, como leucocidina de Pantón-Valentine e hematoxina. Na pneumonia pneumocócica, o papel de toxinas na fisiopatologia, como a pneumolisina, e novas possibilidades terapêuticas visando estas toxinas também devem ser mais avaliadas.

O momento do início da infecção também pode influenciar no desfecho. Um estudo demonstrou que pacientes que desenvolveram choque séptico dentro de 24 horas da admissão à UTI estavam mais gravemente enfermos, mas tiveram melhores desfechos do que pacientes que se tornaram hipotensos mais tardiamente durante a permanência na UTI.⁽³¹⁾

Resposta: representa a resposta do hospedeiro à infecção e é o componente da sepse que é responsável pela maioria dos eventos adversos. A modulação da resposta do hospedeiro à infecção foi proposta por décadas com eficácia limitada.⁽³²⁾ Vem sendo proposto que a seleção de marcadores biológicos específicos deve ser adaptada à estratégia de tratamento empregada. Como o *status* do receptor hormonal é utilizada para estratificar pacientes com carcinoma de mama, um indicador da desregulação do sistema de coagulação poderia ser valiosa para tomada de decisão a respeito da instituição do tratamento com drotrecogina alfa ativada⁽²²⁾, enquanto a função adrenal pode prever a resposta a corticosteróides.^(33,34) Entretanto, em razão dos resultados controversos, as estratégias de tratamento baseadas em biomarcadores ainda precisam ser validadas em sepse grave.⁽¹⁰⁾

É importante que a teoria inicial, de que a sepse era simplesmente uma resposta inflamatória não controlada e que podia ser tratada pelo bloqueio ou remoção de alguma ou diversas das citocinas pró-inflamatórias, foi substituída pela compreensão de que a resposta inflamatória é uma resposta necessária do hospedeiro à infecção, e que a interrupção dessa resposta a qualquer ponto pode causar mais mal do que bem. A resposta do hospedeiro à infecção, assim, varia entre os pacientes e com o tempo em um mesmo paciente.⁽²²⁾ Esta diferenciação é importante para decisões terapêuticas, já que os tratamentos antiinflamatórios podem ser prejudiciais se administrados em pacientes que já estão em fase hipo-inflamatória ou de imunoparalisia; um paciente assim pode antes beneficiar-se de terapia pró-inflamatória para fortalecer seu sistema imune.⁽³⁵⁾ A modulação da resposta, por exemplo com uso de macrolídeos, foi associada com melhora da sobrevivência em pacientes com pneumonia comunitária grave. Este efeito é independente de sua ação antimicrobiana e parece associar-se com efeitos imunomoduladores na resposta das citocinas aos macrolídeos.⁽³⁶⁾ O efeito é a explicação provável para a melhora da sobrevivência encontrada com terapia combinada com macrolídeos

de pneumonia pneumocócica bacterêmica. Biomarcadores como citocinas, PCR, procalcitonina e cortisol, identificados como marcadores da resposta do hospedeiro à sepse, podem melhorar a previsão dos resultados e orientar o tratamento,⁽³⁷⁾ mas esta abordagem ainda precisa ser validada.

Disfunção orgânica: em analogia com o sistema TNM, a presença de disfunção orgânica na sepse é similar à presença de doença metastática no câncer e é um determinante importante do prognóstico.⁽³⁸⁾ Em uma abordagem com base no PIRO de um paciente com sepse grave, a presença, número e gravidade de disfunções orgânicas podem ser úteis não apenas para prever o prognóstico, mas também para prever a resposta a tratamentos adjuntos.⁽³⁹⁾ Disfunção orgânica na sepse grave não é apenas uma variável “presente” ou “ausente”, mas representa um espectro contínuo de gravidade variável em diferentes órgãos com o decorrer do tempo.⁽⁴⁰⁾ O grau de disfunção orgânica pode ser avaliado com diversos escores de gravidade, como a avaliação sequencial de falência de órgãos [*sequential organ failure assessment*] (SOFA).⁽⁵⁾ Assim, com a repetição dos escores, pode ser desenvolvido um quadro dinâmico dos efeitos da sepse nas disfunções orgânicas globais. A avaliação sequencial da pontuação do SOFA durante os primeiros dias da admissão à UTI demonstrou ser um bom indicador prognóstico, com um aumento na pontuação SOFA durante as primeiras 48 horas na UTI predizendo uma taxa de mortalidade de pelo menos 50%.⁽⁴¹⁾ Levy et al. relataram que uma melhora precoce na função cardiovascular, renal ou respiratória em comparação ao basal até o dia 1 era significativamente relacionada com a sobrevivência.⁽⁴²⁾ Uma melhora contínua na função cardiovascular antes do início do dia 2 e do início do dia 3 foi associada com melhora adicional da sobrevivência para pacientes que melhoraram em comparação aos que pioraram. A literatura recente mostra que a gravidade da doença e o número de falências orgânicas são preditores importantes da resposta à proteína C ativada⁽³⁹⁾ e a presença de choque séptico refratário,⁽³⁴⁾ acidemia e coagulopatia⁽⁴³⁾ podem prever a resposta aos esteróides.

COMENTÁRIOS

Recentemente, diversas ferramentas foram criadas para avaliar a gravidade da doença, disfunção orgânica e prognóstico de pacientes de UTI geral. Entretanto, estes escores subestimam a importância de fatores prognósticos significativos específicos para pacientes sépticos. O conceito PIRO visa descrever a sepse, considerando a relação entre fatores pré-mórbidos, insulto infeccioso e resposta do hospedeiro, e como estes influenciam no desenvolvimento das disfunções orgânicas e no prognóstico de pacientes sépticos. Ele pode

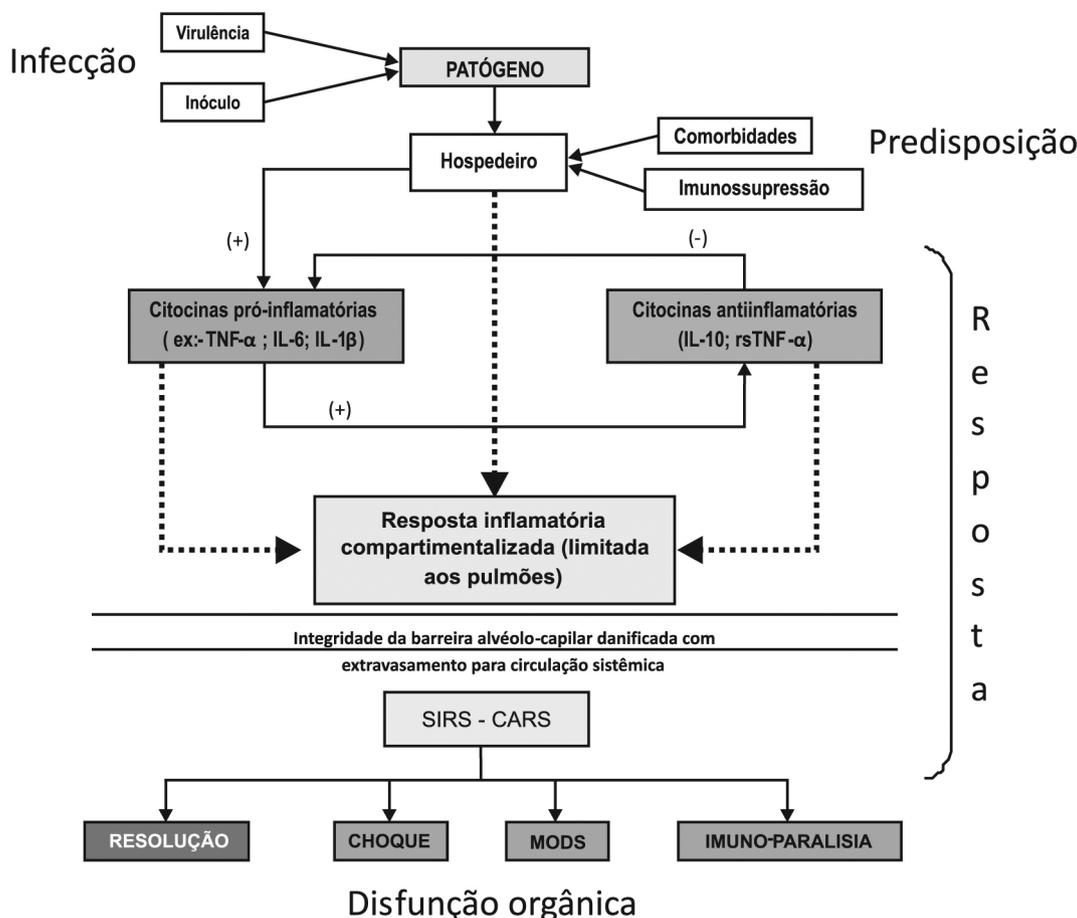


Figura 1 – Uma visão baseada no PIRO da fisiopatologia de infecções graves: o caso da pneumonia.

SIRS - *Systemic Inflammation Response Syndrome* [síndrome de resposta inflamatória sistêmica]; CARS - *compensatory anti-inflammatory response syndrome* [síndrome de resposta antiinflamatória compensatória; MODS - *Multiple Organ Dysfunction Syndrome* [síndrome de disfunção de múltiplos órgãos].

nos ajudar a compreender porque a mesma infecção, causada pela mesma bactéria pode produzir níveis diferentes de resposta do hospedeiro e disfunções orgânicas em diferentes pacientes. Novos estudos devem avaliar o impacto de uma abordagem baseada no PIRO no manejo de pacientes sépticos criticamente enfermos.

high. Therefore, new methods of evaluation are necessary to provide an earlier and more accurate characterization of septic patients. Based on the (oncologic) TNM system, the PIRO concept was introduced as a new staging system for sepsis in order to assess risk and predict prognosis, with potential to assist in inclusion of patients in clinical studies and estimate the probability of response of patients to specific therapeutic interventions.

ABSTRACT

Despite recent advances in diagnosis and care of critically ill patients sepsis related mortality rate remains unacceptably

Keywords: Outcome and process assessment (Health Care); Multiple organ failure; Prognosis; Risk assessment; Sepsis/classification; Sepsis/complications; Sepsis/diagnosis; Intensive care/methods

REFERÊNCIAS

1. Vincent JL, Fink MP, Marini JJ, Pinsky MR, Sibbald WJ, Singer M, et al. Intensive care and emergency medicine: progress over the past 25 years. *Chest*. 2006;129(4):1061-7.
2. 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):1560-6. Review.
3. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*. 1985;13(10):818-29.
4. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA*. 1993;270(24):2957-63. Erratum in: *JAMA*. 1994;271(17):1321.
5. Vincent JL, de Mendonça A, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM, et al. Use of the SOFA score to assess the incidence of organ dysfunction/failure in intensive care units: results of a multicenter, prospective study. Working group on "sepsis-related problems" of the European Society of Intensive Care Medicine. *Crit Care Med*. 1998;26(11):1793-800.
6. 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.
7. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, Donnino M, Ngo L, Bates DW. Mortality in Emergency Department Sepsis (MEDS) score predicts 1-year mortality. *Crit Care Med*. 2007;35(1):192-8.
8. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC. Ten reasons why we should NOT use severity scores as entry criteria for clinical trials or in treatment decisions*. *Crit Care Med*. 2009 Aug 27. [Epub ahead of print].
9. Salluh JI, Bozza PT. Biomarkers of sepsis: lost in translation? *Crit Care Med*. 2008;36(7):2192-4.
10. Marshall JC, Reinhart K; International Sepsis Forum. Biomarkers of sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(7):2290-8.
11. Bozza FA, Bozza PT, Castro Faria Neto HC. Beyond sepsis pathophysiology with cytokines: what is their value as biomarkers for disease severity? *Mem Inst Oswaldo Cruz*. 2005;100 Suppl1: 217-21.
12. Dowsett M, Dunbier AK. Emerging biomarkers and new understanding of traditional markers in personalized therapy for breast cancer. *Clin Cancer Res*. 2008;14(24):8019-26.
13. Herbst RS, Lippman SM. Molecular signatures of lung cancer - toward personalized therapy. *N Engl J Med*. 2007;356(1):76-8.
14. Zethelius B, Berglund L, Sundström J, Ingelsson E, Basu S, Larsson A, et al. Use of multiple biomarkers to improve the prediction of death from cardiovascular causes. *N Engl J Med*. 2008;358(20):2107-16.
15. 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. *Crit Care*. 2007;11(2):R49.
16. Salluh JI, Bozza FA, Soares M, Verdeal JC, Castro-Faria-Neto HC, Lapa E Silva JR, Bozza PT. Adrenal response in severe community-acquired pneumonia: impact on outcomes and disease severity. *Chest*. 2008;134(5):947-54.
17. Shapiro NI, Trzeciak S, Hollander JE, Birkhahn R, Otero R, Osborn TM, Moretti E, et al. A prospective, multicenter derivation of a biomarker panel to assess risk of organ dysfunction, shock, and death in emergency department patients with suspected sepsis. *Crit Care Med*. 2009;37(1):96-104.
18. Marshall JC, Vincent JL, Fink MP, Cook DJ, Rubenfeld G, Foster D, et al. Measures, markers and mediators: toward a staging system for clinical sepsis. A report of the Fifth Toronto Sepsis Roundtable, Toronto, Ontario, Canada, October 25-26, 2000. *Crit Care Med*. 2003;31(5):1560-7.
19. Apoloni O, Dupont E, Vandercruys M, Andriens M, Duchateau J, Vincent JL. Association of tumor necrosis factor 2 allele with plasma tumor necrosis factor levels and mortality from septic shock. *Am J Med*. 2001;110(6):486-8.
20. Cobb JP, O'Keefe GE. Injury research in the genomic era. *Lancet*. 2004;363(9426):2076-83.
21. Wurfel MM, Gordon AC, Holden TD, Radella F, Strout J, Kajikawa O, et al. Toll-like receptor 1 polymorphisms affect innate immune responses and outcomes in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2008;178(7):710-20.
22. Vincent JL. PIRO: the key to success? In: Rello J, Diaz E, Rodríguez A, editors. Management of sepsis: the PIRO approach. New York: Springer; 2009. p. 1-9.
23. Martin GS, Mannino DM, Moss M. The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med*. 2006;34(1):15-21.
24. Wichmann MW, Inthorn D, Andress HJ, Schildberg FW. Incidence and mortality of severe sepsis in surgical intensive care patients: the influence of patient gender on disease process and outcome. *Intensive Care Med*. 2000;26(2):167-72.
25. Romo H, Amaral AC, Vincent JL. Effect of patient sex on intensive care unit survival. *Arch Intern Med*. 2004;164(1):61-5.
26. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, Moreno R, Carlet J, Le Gall JR, Payen D; Sepsis Occurrence in Acutely Ill Patients Investigators. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*. 2006;34(2):344-53.
27. Vincent JL, Opal S, Torres A, Bonten M, Cohen J, Wunderink R. The PIRO concept: I is for infection. *Crit Care*.

- 2003;7(3):252-5.
28. Rello J, Lisboa T, Lujan T, Gallego M, Kee C, Kay I, Lopez D, Waterer GW; DNA-Neumococo Study Group. Severity of pneumococcal pneumonia associated with genomic bacterial load. *Chest*. 2009;136(3):832-40.
 29. Lisboa T, Seligman R, Diaz E, Rodriguez A, Teixeira PJ, Rello J. C-reactive protein correlates with bacterial load and appropriate antibiotic therapy in suspect ventilator-associated pneumonia. *Crit Care Med*. 2008;36(1):166-71.
 30. Veessenmeyer JL, Hauser AR, Lisboa T, Rello J. *Pseudomonas aeruginosa* virulence and therapy: evolving translational strategies. *Crit Care Med*. 2009;37(5):1777-86.
 31. Roman-Marchant O, Orellana-Jimenez CE, De Backer D, Melot C, Vincent JL. Septic shock of early or late onset: does it matter? *Chest*. 2004;126(1):173-8.
 32. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, Cui X, Natanson C. Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. *Am J Respir Crit Care Med*. 2002;166(11):1510-4.
 33. Opper M, Schindler R, Husung C, Offermann K, Gräf KJ, Boenisch O, et al. Low-dose hydrocortisone improves shock reversal and reduces cytokine levels in early hyperdynamic septic shock. *Crit Care Med*. 2005;33(11):2457-64.
 34. 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].
 35. Kox WJ, Bone RC, Krausch D, Döcke WD, Kox SN, Wauer H, et al. Interferon gamma-1b in the treatment of compensatory anti-inflammatory response syndrome. A new approach: proof of principle. *Arch Intern Med*. 1997;157(4):389-93.
 36. Parnham MJ. Immunomodulatory effects of antimicrobials in the therapy of respiratory tract infections. *Curr Opin Infect Dis*. 2005;18(2):125-31.
 37. Póvoa P. Serum markers in community-acquired pneumonia and ventilator-associated pneumonia. *Curr Opin Infect Dis*. 2008;21(2):157-62.
 38. Rodriguez A, Lisboa T, Blot S; Martin-Loeches I, Solé-Violan J, De Mendoza D, Rello J; Community-Acquired Pneumonia Intensive Care Units (CAPUCI) Study Investigators. Mortality in ICU patients with bacterial community-acquired pneumonia: when antibiotics are not enough. *Intensive Care Med*. 2009;35(3):430-8.
 39. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub JS, Garber GE, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ Jr; Recombinant human protein C Worldwide Evaluation in Severe Sepsis (PROWESS) study group. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*. 2001;344(10):699-709.
 40. Vincent JL, Wenden J, Groeneveld J, Marshall JC, Streat S, Carlet J. The PIRO concept: O is for organ dysfunction. *Crit Care*. 2003;7(3):260-4.
 41. Ferreira FL, Bota DP, Bross A, Mélot C, Vincent JL. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. *JAMA*. 2001;286(14):1754-8.
 42. Levy MM, Macias WL, Vincent JL, Russell JA, Silva E, Trzaskoma B, Williams MD. Early changes in organ function predict eventual survival in severe sepsis. *Crit Care Med*. 2005;33(10):2194-201.
 43. de Jong MF, Beishuizen A, Spijkstra JJ, Groeneveld AB. **Relative adrenal insufficiency as a predictor of disease severity, mortality, and beneficial effects of corticosteroid treatment in septic shock.** *Crit Care Med*. 2007;35(8):1896-903.