SANDRA CHRISTINA PEREIRA LIMA SHIRAMIZO

O fluxo de paciente séptico dentro da instituição como fator prognóstico independente de letalidade

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Medicina Preventiva
Orientador Prof. Dr. José Eluf Neto

São Paulo
2014

SANDRA CHRISTINA PEREIRA LIMA SHIRAMIZO

O fluxo de paciente séptico dentro da instituição como fator prognóstico independente de letalidade

Dissertação apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção do
título de Mestre em Ciências

Programa de Medicina Preventiva
Orientador Prof. Dr. José Eluf Neto

São Paulo
2014

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Shiramizo, Sandra Christina Pereira Lima

O fluxo de paciente séptico dentro da instituição como fator prognóstico independente de letalidade / Sandra Christina Pereira Lima Shiramizo. -- São Paulo, 2014.

Dissertação(mestrado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Medicina Preventiva.

Orientador: José Eluf Neto.

Descritores: 1.Sepse 2.Choque séptico 3.Prognóstico 4.Mortalidade hospitalar
5.Comorbidade 6.Tempo de internação

USP/FM/DBD-249/14

“É gratificante chegar ao topo. Porém, o mais importante é aproveitar cada momento da escalada para EVOLUIR, APERFEIÇOAR e CRIAR novas estratégias, transformando cada investida em um processo contínuo de aprendizado.”

Waldemar Niclevich

AGRADECIMENTOS

A Deus, a minha eterna gratidão. Aos meus pais, Arildo e Edna, por serem responsáveis pelo meu desenvolvimento pessoal. Ao Kazuo, e aos meus filhos Erick e Lucas, pelo apoio e pela compreensão das horas ausentes. Compartilho com vocês todas as minhas conquistas.

Ao meu orientador, Prof Dr José Eluf Neto, pela oportunidade, paciência e confiança.

Ao Prof Dr Eliézer Silva, pelo incentivo na execução desta pesquisa, e pelo exemplo de dedicação à Medicina Intensiva, com merecido reconhecimento.

Ao Dr Alexandre Biasi de Cavalcanti, que esteve presente desde o início dos trabalhos esclarecendo dúvidas e sugerindo melhorias.

Ao Prof Dr Paulo Rossi Menezes, pelos ensinamentos e generosa disponibilidade.

A Patrícia Emília Braga, estatística, pelas explicações na análise e pelo apoio.

Aos funcionários do Departamento de Medicina Preventiva, em especial à Lilian Santos de Godoy Prado, pelo carinho e dedicação a todos os pós-graduandos.

Ao Denis Faria Moura Jr, Andreia Pardini, Adriana Serra Cypriano, a Cláudia Rebouças de Figueiredo, Carla Manuela Pereira de Araújo, Lelia Gonçalves Rocha Martin, Paulo David Scatena Gonçalves e a Thais Galoppini Felix grandes amigos em todos os momentos, bons e ruins, e por serem do jeito que são.

A Paula Kiyomi Onaga Yokota e a Ana Maria Cavalheiro pela permanente porta aberta e conselheira.

Esta dissertação está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Divisão de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a ed. São Paulo: Divisão de Biblioteca e Documentação; 2011.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

Sumário

Lista de abreviaturas

Lista de quadros

Lista de tabelas

Resumo

Summary

1.	INTRODUÇÃO	01
1.1	Definições	02
1.2	Fatores prognósticos	03
1.2.1	Predisposição	04
1.2.2	Infecção	05
1.2.3	Resposta	07
1.2.4	Disfunção orgânica.....	09
1.3	Tratamento	10
1.4	Fluxo institucional	14
2.	OBJETIVO.....	16
3.	MÉTODOS	17
3.1	Tipo de estudo	17
3.2	Local do estudo	17
3.3	Seleção da amostra.....	18
3.3.1	Critérios de inclusão e exclusão.....	18
3.4	Coleta de dados	18
3.4.1	Operacionalização	18
3.4.2	Dados	19
3.4.3	Variáveis	21
3.5	Análise estatística.....	22

4.	RESULTADOS.....	25
4.1	Características da população	25
4.2	Fatores associados à letalidade.....	29
5.	DISCUSSÃO	39
6.	CONCLUSÃO	46
7.	ANEXOS	47
8.	REFERÊNCIAS.....	54

Lista de abreviaturas

ACCP	<i>American College of Chest Physicians</i>
BPM	Batimentos / minuto
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CMC	Clínica Médica Cirúrgica
CVC	Cateter Venoso Central
EPIC II	<i>The Extended Study on Prevalence of Infection in Intensive Care</i>
FiO ₂	Fração de Oxigênio Inspirado
ICS	Infecção de Corrente Sanguínea
IH	Infecção Hospitalar
INR	Razão Normalizada Internacional
IRAS	Infecção Relacionada à Assistência à Saúde
ISC	Infecção de sítio cirúrgico
MRSA	<i>Staphylococcus aureus</i> resistente à meticilina
PaO ₂	Pressão Parcial de Oxigênio (O ₂)
PaCO ₂	Pressão Parcial de Gás Carbônico (CO ₂)
PAV	Pneumonia associada à ventilação mecânica
PCR	Proteína C Reativa
PCT	Pró calcitonina
RPM	Respirações / minuto
SARA	Síndrome da Angústia Respiratória Aguda
SCCM	<i>Society of Critical Care Medicine</i>
SDMO	Síndrome da Disfunção de Múltiplos Órgãos
SIDA	Síndrome da Imunodeficiência Adquirida
SIRS	<i>Systemic Inflammatory Response Syndrome</i>
SOFA	<i>Sepsis related Organ Failure Assessment</i>
SvcO ₂	Saturação Venosa Central de Oxigênio Contínua
SVD	Sonda Vesical de Demora
TMO	Transplante de Medula Óssea
TTPa	Tempo de Tromboplastina Parcial ativada
UPA	Unidade de Pronto Atendimento
USI	Unidade Semi-Intensiva
UTI	Unidade de Terapia Intensiva

Lista de quadros

Quadro 1	Pacote de 6 horas	11
Quadro 2	- Pacotes da Campanha de Sobrevivência à sepse	13

Lista de tabelas

Tabela 1	Distribuição de pacientes internados com sepse grave ou choque séptico segundo características demográficas, tipo de admissão, presença de comorbidades, sítio de infecção, fluxo e tempo de internação - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009	26
Tabela 2	Distribuição de pacientes internados com sepse grave ou choque séptico segundo a aderência ao Pacote de 6 horas - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009	28
Tabela 3	Letalidade e Risco Relativo segundo características demográficas, fluxo institucional, escore APACHE II, tipo de tratamento, diagnóstico e tempo de internação antes da UTI- Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009	30
Tabela 4	Letalidade e Risco Relativo segundo presença de comorbidades - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009	31
Tabela 5	Letalidade e Risco Relativo segundo disfunção orgânica - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009	32
Tabela 6	Letalidade e Risco Relativo segundo origem e sítio de infecção - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009	33
Tabela 7	Letalidade e Risco Relativo Pacote de ressuscitação de 6 horas - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009	33
Tabela 8	Variáveis com nível descritivo inferior a 0,20 à análise univariada	35
Tabela 9	Risco Relativo de morte em pacientes internados por sepse grave e choque séptico - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009	36
Tabela 10	Risco Relativo de morte em pacientes com sepse grave e choque séptico incluindo “tempo de internação antes da UTI” - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009	37

RESUMO

Shiramizo, SCPL. O fluxo de paciente séptico dentro da instituição como fator prognóstico independente de letalidade (dissertação). São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2014.

Sepse é causa comum de óbito, e vários fatores prognósticos têm sido identificados. Entretanto, é possível que a rota do paciente séptico no hospital também tenha efeito sobre o prognóstico. Nosso objetivo foi verificar se a rota do paciente séptico antes da admissão na UTI tem efeito sobre a letalidade hospitalar. **Métodos** Foi realizado um estudo de coorte retrospectiva com 489 pacientes com sepse grave ou choque séptico (idade ≥ 18 anos), internados na Unidade de Terapia Intensiva. Analisamos se a rota está associada a mortalidade hospitalar usando modelo de regressão de Cox com variância robusta. **Resultados** Dos 489 pacientes, 207 (42,3%) foram diagnosticados com sepse na Unidade de Pronto Atendimento (UPA), 185 (37,8%) em unidade de internação clínica ou cirúrgica (Clínica Médica Cirúrgica - CMC), 56 (13,3%) em Unidade Semi-Intensiva (USI) e 32 (6,5%) em Unidade Terapia Intensiva.(UTI). A maioria (56,6%) dos pacientes era do sexo masculino, a idade média foi de 66,3 anos, 39,8% tinham APACHE II de 25 ou mais, e 77,5% tinham o diagnóstico de choque séptico. A letalidade foi 41,9%. Na análise multivariada com ajuste para diversos fatores prognósticos, incluindo tempo de internação hospitalar antes da admissão na UTI, não houve diferença estatisticamente significativa no risco de óbito entre pacientes com sepse grave diagnosticada na UPA ou CMC (risco relativo [RR] 1,36; intervalo de confiança [IC] 95% 1,00 a 1,83). Porém, o risco de óbito hospitalar foi maior nos pacientes em que a sepse grave foi diagnosticada na USI ou UTI (RR 1,64; IC 95% 1,20 a 2,25).

Conclusão A mortalidade dos pacientes com sepse grave ou choque séptico atendidos na CMC é similar à de pacientes com sepse diagnosticada na UPA. Entretanto, o risco de óbito hospitalar foi maior nos pacientes que desenvolveram sepse na USI ou UTI.

Descritores: Sepse, Choque séptico, Prognóstico, Mortalidade hospitalar, Comorbidade, Tempo de internação

SUMMARY

Shiramizo, SCPL. The route of septic patients as an independent prognostic factor for mortality (dissertation). São Paulo: “Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo”; 2014.

Sepsis is a common cause of death. Several predictors of hospital mortality have been identified. However, it is possible that the route the septic patient takes within the hospital may also affect endpoints. Thus, our main objective was to verify whether the routes of septic patients before being admitted to ICU affect their in-hospital mortality.

Methods Retrospective cohort study of 489 patients with severe sepsis or septic shock (age ≥ 18 years) admitted to the Intensive Care Unit. We analyzed the impact of route on in-hospital mortality using Cox regression with robust variance.

Results Of 489 patients, 207 (42.3%) presented with severe sepsis in the ED, 185 (37.8%) were diagnosed with severe sepsis in the ward, 56 (13.3%) in the step down unit and 32 (6.5%) in the ICU. The mortality rate was 41.9%. The mean age was 66.3 years, and 56.6% were men. APACHE II scores were >25 in 39.8% of patients, and 77.5% were diagnosed with septic shock. In the multivariate analysis, with adjustment for several prognostic factors including length of hospital stay before ICU admission, there was no statistically significant difference in the risk of death between patients who had severe sepsis diagnosed in the ED compared to CMC (relative risk [RR] 1,36; IC 95% 1,00 a 1,83). However, the risk of death was increased in patients who had severe sepsis diagnosed in the step-down unit or ICU (RR 1,64; IC 95% 1,20 a 2,25).

Conclusion Patients who have severe sepsis or septic shock diagnosed in the CMC have in-hospital mortality similar to those who present with severe sepsis or septic shock in the ED. However, patients who develop severe sepsis in the step-down unit or ICU have higher mortality.

Descriptors: Sepsis, Septic shock, Prognosis, Hospital mortality, Comorbidity, Length of stay

1. INTRODUÇÃO

Condições graves à vida dos pacientes, como no caso da sepse e choque séptico, necessitam de rápida identificação e intervenção. E para isso, a instituição de saúde necessita de um fluxo pré-estabelecido de forma a eliminar ou ao menos minimizar qualquer fator que possa prolongar o atendimento.

A identificação precoce dos primeiros sinais e sintomas da sepse frequentemente não ocorre de modo efetivo. Os profissionais de saúde não conseguem identificar adequadamente as fases da sepse, nem os critérios de disfunções orgânicas, e isso impede as intervenções rápidas e eficientes.

Em pacientes internados há a vantagem de rápida identificação, porém com maior probabilidade de serem micro-organismos mais resistentes a antibióticos e possivelmente associado à ineficiência do estado imunológico do paciente internado, e assim, uma condição mais grave da doença.

Dessa forma, a identificação dos possíveis fatores que contribuem na otimização do tratamento, no caso da sepse ou choque séptico, traz ganhos não apenas ao paciente (diminuição da letalidade e na qualidade de vida dos sobreviventes) como para a instituição (redução de custos hospitalares, melhora dos indicadores de qualidade e desempenho).

1.1 DEFINIÇÕES

Em 1991, o *American College of Chest Physicians* (ACCP) e a *Society of Critical Care Medicine* (SCCM) definiram em um consenso os conceitos de *Systemic inflammatory response syndrome* (SIRS), sepse, sepse grave, choque séptico e síndrome da disfunção de múltiplos órgãos, a serem aplicados à beira do leito para facilitar a identificação e o início do tratamento, abolindo o termo septicemia ou infecção generalizada (Bone et al., 1992).

O paciente que apresente ao menos dois sinais e sintomas de SIRS secundários a um processo infeccioso é considerado séptico. A presença de dois ou mais dos seguintes critérios definem SIRS: temperatura $> 38^{\circ}\text{C}$ ou $< 36^{\circ}\text{C}$; frequência cardíaca > 90 bpm; frequência respiratória > 20 respirações/minuto (alternativamente $\text{PaCO}_2 < 32$ mmHg ou paciente sob ventilação mecânica); número de leucócitos no sangue periférico $> 12.000/\text{mm}^3$ ou $< 4.000/\text{mm}^3$ ou, ainda, presença de $>10\%$ de formas jovens (bastões).

A sepse grave manifesta-se quando um paciente séptico desenvolve qualquer disfunção orgânica induzida pela própria sepse, e o choque séptico, quando o paciente cursa com hipotensão arterial refratária à reposição volêmica, necessitando de drogas vasopressoras (Levy et al., 2003).

A síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) consiste na disfunção sequencial de dois ou mais sistemas orgânicos. Os critérios para classificação das disfunções orgânicas são:

- Cardiovascular - Pressão Arterial Sistólica (PAS) ≤ 90 mmHg ou Pressão Arterial Média < 70 mmHg após ressuscitação volêmica adequada;
- Respiratória - razão entre pressão parcial de oxigênio (PaO₂) por frações inspiradas de oxigênio (FIO₂) menor que 30;
- Hematológica - Plaquetas $< 100.000/\text{mm}^3$ ou queda de 50% ou mais nas últimas 72 horas e/ou alteração da coagulação (razão normalizada internacional – INR - $> 1,5$ ou Tempo de Tromboplastina Parcial ativada – TTPa - $> 60\text{s}$);
- Renal - Diurese $< 0,5$ mL/Kg/hora por pelo menos 2 horas mesmo após ressuscitação volêmica ou Creatinina > 2 mg/dL;
- Metabólica - pH $< 7,30$ ou excesso de base < -5 mEq/L com lactato plasmático $> 1,5$ vez o normal;
- Hepática - Hiperbilirrubinemia (bilirrubina total > 2 mg/dL ou > 35 mmol/L).

1.2 FATORES PROGNÓSTICOS

Vários fatores preditores de óbito hospitalar têm sido identificados em pacientes com sepse grave ou choque séptico, como por exemplo: idade, presença de comorbidades crônicas, local de aquisição da infecção, foco infeccioso e nível de lactato arterial (Angus et al., 2001; Bakker et al., 1991; Danai et al., 2006; Eickhoff et al., 1969; Esper et al., 2006; Haley, 1995; Padkin et al., 2003).

De modo didático, Moreno et al. (2008) propõem o mnemônico “**PIRO**” como forma de organizar os diferentes aspectos dependentes do hospedeiro e do micro-organismo agressor relacionados à gravidade da sepse.

No PIRO, “P” (predisposição) compreende as variáveis relacionadas à predisposição genética, biológica e cultural, “I” (injúria) as variáveis relacionadas à infecção, p. ex., qual o microrganismo e o local da infecção, “R” a resposta do organismo e “O” as disfunções orgânicas associadas. Os critérios do “PIRO” auxiliam na uniformização e estratificação dos pacientes de acordo com a doença de base e com a magnitude da SIRS (Moreno et al., 2008).

1.2.1 PREDISPOSIÇÃO

Fatores predisponentes como idade, sexo e comorbidades têm impacto sobre o prognóstico dos pacientes com sepse. A idade tem sido associada a altos índices de choque e letalidade (Adrie et al., 2005; Martin et al., 2006) com aumento de 40% em pacientes com mais de 85 anos de idade (Angus et al., 2001).

Além disso, o crescimento da população idosa, a maior incidência de comorbidades crônicas e uso contínuo de medicações contribuem para a predisposição de disfunções agudas (Esper et al., 2006).

Em relação ao sexo, o impacto sobre infecções graves é controverso. O sexo feminino aparece como fator independente de letalidade em pacientes com infecção documentada (Eachempati et al., 1999). Estudos recentes mostram que a resposta

imune está correlacionada diretamente com as diferenças de concentração hormonal sexual, sendo responsável pela diferença entre os sexos (Angstwurm et al., 2005; Sperry et al., 2008).

As comorbidades crônicas estão presentes em 54 a 65% dos pacientes com sepse (Martin et al., 2003) e influenciam fortemente o risco para desenvolvimento da sepse e o desfecho (Danai et al., 2006; Pittet et al., 1993). Algumas patologias como diabetes, doença crônica do fígado, Síndrome da Imunodeficiência Adquirida (SIDA) e câncer, aumentam o risco de desenvolver sepse (Angus et al., 2001; Sands et al., 1997) e com maior letalidade (Blanco et al., 2008; Brun-Buisson et al., 1995; Brun-Buisson et al., 2004; Moreno et al., 2008).

A presença de dispositivos invasivos, como cateter venoso central (CVC) e cateteres urinários, como a sonda vesical de demora (SVD), são também outros fatores de risco para a infecção hospitalar e estão associados a um aumento significativo de letalidade (Maki, 1989; van der Kooi et al., 2007). A variedade de procedimentos invasivos rotineiramente realizados no ambiente hospitalar, tanto para fins diagnósticos como terapêuticos, pode contribuir para o risco de infecção e pior evolução quando se instala sepse.

1.2.2 INFEÇÃO

Na sepse, as características da infecção como o sítio de infecção, o tipo e o micro-organismo causador da sepse tem impacto sobre o prognóstico. As infecções hospitalares (IH), ou as infecções relacionadas à assistência à saúde (IRAS),

contribuem significativamente para a mortalidade (Eickhoff et al., 1969; Haley et al., 1985).

Em Unidades de Terapia Intensiva (UTIs) européias as IHS afetam cerca de 30% dos pacientes, e estão associadas ao aumento da letalidade, com taxas que variam entre 9% e 37% (Vincent, 2003). O risco de morte em pacientes com IH é duas vezes maior que em pacientes com infecção comunitária (Bueno-Cavanillas et al., 1994; Malacarne et al., 2008). Da mesma maneira, sepse grave de origem hospitalar ou adquirida na UTI tem maior letalidade e tempo de internação comparada à sepse grave de origem comunitária (Adrie et al., 2007; Alberti et al., 2002).

Os pacientes com infecções pulmonares e gastrointestinais apresentam maior taxa de letalidade quando comparados com infecções originárias do trato urinário ou de pele (Bernard et al., 2001; Fagon et al., 1996; Opal et al., 2003).

A pneumonia é a doença infecciosa mais comum, e quando o paciente desenvolve ao longo de uma internação é, de longe, o maior problema e seu tratamento tem alto custo. A pneumonia associada à ventilação mecânica (PAV) é a segunda infecção mais frequente em UTIs e está relacionada a maior permanência na UTI e uso de antimicrobianos. A infecção do trato urinário (ITU) também é uma infecção comum na população em geral (Valiquette, 2001). Diversos estudos mostram que a ITU apresenta menores taxas de morbimortalidade que outras infecções (Fagon et al., 1994; Laupland et al., 2002; Rosenthal et al., 2003).

As infecções gastrointestinais representam 15 a 22% das infecções na UTI (Alberti et al., 2002; Finfer et al., 2004) e cursa com maior incidência de choque séptico, disfunção hematológica, disfunção renal, maior tempo de internação e maior incidência de infecções secundárias (Volakli et al., 2010).

As culturas de sangue (hemoculturas) são uma importante ferramenta no diagnóstico, embora a detecção de bacteremia seja positiva em apenas 50% dos casos com suspeita clínica de sepse (Brun-Buisson et al., 1995). A identificação do micro-organismo é fator determinante do prognóstico, pois cada espécie apresenta taxas de letalidade e resposta inflamatória diferentes (Opal et al., 2003).

1.2.3 RESPOSTA

Considerando que a resposta do organismo à infecção é complexa e os critérios de SIRS se encontram presentes em condições de infecção e não infecção, os sinais e sintomas de SIRS, por si só, são considerados inespecíficos na identificação de gravidade do paciente séptico (Marshall, 2000). A presença de sinais de SIRS na admissão e nos registros durante a internação pode fornecer dados para identificação e pronta intervenção do paciente e também uma atenção maior da equipe (Comstedt et al., 2009).

O monitoramento do nível de lactato no sangue é um biomarcador em pacientes críticos (Huckabee, 1961). O lactato é um dos muitos marcadores utilizados para avaliar o prognóstico em pacientes graves, além de ser um dos parâmetros de monitoramento. Segundo a *Surviving Sepsis Campaign* (SSC), para o valor de lactato arterial maior que 4 mmol/L (ou 36 mg/dL) recomenda-se tratamento agressivo (Dellinger et al., 2008), uma vez que níveis elevados de lactato são indicativos de hipóxia tecidual generalizada e gravidade da doença. A coleta de lactato arterial é recomendada em casos suspeitos de sepse grave, mesmo na ausência de hipotensão,

para avaliação da perfusão tecidual global. A dosagem de lactato pode ser usada como *screening* de pacientes que necessitem de cuidados intensivos. Os níveis de lactato elevados estão associados a maior letalidade no choque séptico (Bakker et al., 1991).

A redução do valor do lactato durante o tratamento inicial da sepse grave diminui a letalidade (Nguyen et al., 2004). Isso se deve ao tratamento agressivo recomendado pela SSC, por prevenir a progressão para um estado de choque refratário e a falência orgânica múltipla.

Entre os diversos biomarcadores de sepse, a proteína C-reativa (PCR) e a procalcitonina (PCT) mostraram-se úteis na predição de infecção e no uso racional de antibióticos.

A PCR vem sendo usada na prática clínica como indicador precoce de infecção em pacientes com SIRS (Sierra et al., 2004): níveis altos de PCR são observados em infecções causadas pela maioria dos micro-organismos. Entretanto, não se mostrou bom marcador de prognóstico (Silvestre et al., 2009).

A PCT não tem seu local de produção completamente compreendido. Endotoxinas bacterianas são um grande estímulo para o aumento nos níveis de PCT (Dandona et al., 1994), assim como as infecções gram-positivas. No entanto, há várias condições não infecciosas que podem resultar no aumento dos níveis de PCT. A monitorização diária de PCT pode auxiliar na detecção precoce de sepse. Apesar das limitações, a PCT tem sido utilizada como marcador de sepse grave e choque séptico, apresentando melhor sensibilidade e especificidade quando comparado à PCR, quando usado em conjunto com critérios clínicos (Reinhart et al., 2000; Reinhart et al., 2006; Silvestre et al., 2009).

1.2.4 DISFUNÇÃO ORGÂNICA

Atualmente, a Síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) é reconhecida como uma das principais causas de letalidade em SIRS, trauma, sepse, síndrome da angústia respiratória aguda (SARA), e outras doenças. Os principais fatores de risco para a SDMO incluem SIRS, sepse, choque e prolongados períodos de hipotensão, trauma intestinal, infarto agudo do miocárdio, disfunção hepática, aumento da idade e abuso de álcool (Barton and Cerra, 1989; Dorinsky and Gadek, 1989; Fry, 1988).

A presença de disfunção orgânica nos casos de sepse define a sepse grave, acarretando um pior prognóstico com aumento da letalidade. No paciente séptico, as principais disfunções orgânicas são: cardiovascular, renal, respiratória, hematológica e hepática.

O prognóstico de pacientes com sepse grave está relacionado com a gravidade da disfunção orgânica no momento da admissão na UTI. Alguns estudos mostram menores taxas de letalidade em pacientes sem falência de órgãos, e aumento progressivo em pacientes com uma, duas ou mais disfunções orgânicas (Vincent et al., 1998a). Outros demonstraram que a letalidade nos casos de sepse grave pode ser em função do número de disfunções orgânicas e a gravidade das disfunções (Brun-Buisson et al., 1995; Rangel-Frausto et al., 1995).

Na prática clínica utiliza-se o *Sepsis related Organ Failure Assessment* (SOFA) para avaliar a incidência e a gravidade da disfunção orgânica nos pacientes

sépticos, onde se observa que múltiplas disfunções orgânicas e SOFA elevado estão associados à maior letalidade (Vincent et al., 1998b).

1.3 TRATAMENTO

A alta letalidade atribuída à sepse grave levou ao desenvolvimento da *Surviving Sepsis Campaign* (SSC). A campanha tem como objetivo implementar o protocolo de tratamento baseado nas melhores evidências científicas e reduzir o risco de óbito (Dellinger et al., 2008; Dellinger et al., 2013; Levy et al., 2004).

O objetivo do tratamento é otimizar e manter a oferta de oxigênio e o controle do foco infeccioso. A SSC é baseada na adesão aos “pacotes” e na terapia precoce baseada em metas. Pacote é um conjunto de intervenções relacionado com um processo de doença que, executado em conjunto, otimize os resultados, quando comparado ao implementado individualmente (Dellinger and Vincent, 2005).

De modo didático, o tratamento da sepse grave foi dividido em: estabelecimento da volemia, suporte cardiovascular e tratamento das disfunções orgânicas, conforme demonstrado no quadro 1, de acordo com as diretrizes publicadas em 2008 (Dellinger et al., 2008).

Quadro 1 - Pacotes de 6 horas

Medidas	Recomendação
Lactato arterial	Medir o lactato sérico em todo caso suspeito de sepse grave (mesmo sem hipotensão).
Hemocultura e outras culturas	Colher amostras de sangue e outros materiais para exame microbiológico e culturas antes da administração de antibióticos.
Antibiótico	Iniciar a terapia antibiótica endovenosa o quanto antes dentro da primeira hora do diagnóstico de choque séptico e sepse grave sem choque séptico.
Controle do foco infeccioso	Diagnosticar os focos emergentes que exigem atenção especial para o controle (por exemplo, fascíte necrotizante, peritonite difusa, colangite, isquemia intestinal), e dentro das primeiras 6 horas após apresentação.
Tratamento da hipotensão arterial e/ou elevação do lactato com fluidos	Fazer reposição volêmica agressiva e repetitiva (30 ml/Kg de cristalóide ou equivalente de colóide) na presença de hipotensão e/ou lactato elevado induzidos pelo quadro séptico.
Pressão venosa central (PVC)	Nos pacientes sépticos, o objetivo é atingir PVC entre 08 e 12 mmHg (ajuste de pré-carga). As técnicas para manter a PVC adequada dependem da inserção de um cateter venoso central e da infusão repetida de fluidos até que o objetivo seja atingido.
Saturação venosa central (SvcO ₂)	O objetivo é atingir saturação venosa central > 70%. A reposição volêmica, a introdução de inotrópicos e hemotransfusão podem auxiliar a atingir/manter a meta.
Vasopressores	Na presença de hipotensão ameaçadora à vida e quando a reposição volêmica inicial não corrigir a hipotensão arterial, empregar vasopressores para atingir pressão arterial média $\geq$ 65 mmHg.

Fonte: Dellinger et al., 2008.

Contudo, nas diretrizes publicadas em 2013 (Quadro 2), o tratamento foi dividido em pacote de 3 e 6 horas. (Dellinger et al., 2013) As novas diretrizes ressaltam as intervenções que estão fortemente relacionadas à redução de letalidade: reposição volêmica, uso precoce de antibióticos e aderência ao pacote de 6 horas.

O pacote de 6 horas, também conhecido como “Processo de ressuscitação”, é centrado no reconhecimento precoce, ressuscitação agressiva e adequada (Rivers et al., 2001), resposta terapêutica, remoção do foco infeccioso e terapia antimicrobiana efetiva.

A terapia precoce guiada por metas está ligada diretamente ao estado hemodinâmico do paciente, que objetiva adequar a oferta de oxigênio tecidual antes da instalação da SDMO. Deve ser instituída, portanto, nos pacientes que apresentarem critérios de hipoperfusão, caracterizada pela presença de hipotensão ou elevação do lactato arterial acima de duas vezes o valor normal. Nesses pacientes, recomenda-se a inserção de cateter venoso central e ressuscitação hemodinâmica, por meio de monitorização e otimização da pressão venosa central (PCV) e saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) (Rivers et al., 2001; Kern and Shoemaker, 2002).

A implementação da SSC tem diminuído de maneira significativa a letalidade e o tempo de internação do paciente séptico (Castellanos-Ortega et al., 2010).

Quadro 2 - Pacotes da Campanha de Sobrevivência à Seps

A ser concluído em até 3 horas
Medir nível de lactato   1. Obter hemocultura antes da administração de antibiótico   2. Administrar antibióticos de amplo espectro   3. Administrar 30 ml/Kg de cristalóides para hipotensão ou lactato ≥ 4 mmol/L
A ser concluído em até 6 horas
1. Aplicar vasopressores (para hipotensão que não responde à ressuscitação de fluido inicial) para manter uma pressão arterial média (PAM) ≥ 65 mmHg   2. No caso de hipotensão arterial persistente apesar da ressuscitação de volume (choque séptico) ou lactato inicial de 4 mmol/L (36 mg/dL):   - Medir pressão venosa central (PVC)*   - Medir saturação de oxigênio venoso central (SvcO₂)*   3. Medir novamente o lactato quando o lactato inicial estiver elevado*   * Objetivos para ressuscitação quantitativa incluídos nas diretrizes são PVC ≥ 8 mmHg, SvcO₂ $\geq 70\%$ e a normalização do lactato.

Fonte: Dellinger et al., 2013.

1.4 FLUXO INSTITUCIONAL

A sepse é, muitas vezes, diagnosticada tardiamente, pois os sinais clínicos não são específicos, e depende da experiência profissional para tal identificação. O reconhecimento efetivo dos sinais e sintomas de sepse é um passo essencial para o tratamento eficaz (Simchen et al., 2004).

A maioria das admissões na UTI, tanto de pacientes com sepse como com outros diagnósticos, é oriunda da unidade de pronto atendimento ou do centro cirúrgico. Pacientes não sépticos provenientes da enfermaria apresentam maior letalidade, quando comparados aos pacientes provenientes do centro cirúrgico ou sala de emergência (Goldhill and Sumner, 1998).

De modo similar, Brun-Buisson *et al.* (2004) *encontraram maior letalidade* nos pacientes com sepse grave ou choque séptico provenientes da enfermaria, do que nos pacientes oriundos de outros setores do hospital. Estudos mostram que pacientes transferidos precocemente para UTI têm maior sobrevida (Simchen et al., 2004).

Os pacientes internados na UTI oriundos da enfermaria são um grupo vulnerável e com alta taxa de mortalidade. Em estudo realizado com pacientes admitidos à UTI, provenientes da enfermaria, verificou-se que na maioria dos casos alterações fisiológicas relevantes já estavam presentes há mais de seis horas antes da transferência para a UTI (Goldhill and Sumner, 1998). Recente estudo, com mais de 98,000 pacientes sépticos em 290 hospitais, mostrou que pacientes admitidos no setor de emergência apresentam menor letalidade em comparação com aqueles admitidos diretamente no hospital (Powell et al., 2012).

A deterioração na sepse, por vezes, passa despercebida pela equipe assistencial, afetando o início do tratamento e atraso no encaminhamento para a UTI (Goldhill et al., 1999a). Ademais, o conhecimento sobre sepse e as recomendações de tratamento entre os profissionais não são satisfatórios, conforme mostrado em alguns estudos (Poeze et al., 2004; Robson et al., 2007).

O reconhecimento e a agilidade no encaminhamento dos pacientes que necessitam de cuidados intensivos são fatores críticos para redução de sequelas e melhores chances do restabelecimento da saúde (Poeze et al., 2004; Robson et al., 2007).

Considerando a alta frequência de sepse grave ou choque séptico, associada à alta letalidade, percebe-se a necessidade de se entender o impacto do fluxo de atendimento e transferência desses pacientes (identificação da sepse e locais de transferências) sobre o prognóstico.

2. OBJETIVO

PRINCIPAL

Avaliar se o fluxo de admissão de pacientes com sepse grave ou choque séptico tem impacto no prognóstico.

SECUNDÁRIO

Avaliar a influência de características demográficas, comorbidades, disfunções orgânicas, tempo de internação, sítio da infecção e aderência ao pacote de 6 horas no prognóstico de pacientes com sepse grave ou choque séptico.

3. MÉTODOS

3.1 TIPO DE ESTUDO

Trata-se de um estudo de coorte retrospectivo de pacientes admitidos na UTI do Hospital Israelita Albert Einstein com sepse grave ou choque séptico, ou que desenvolveram esta condição durante a internação na UTI, no período de 01 de julho de 2005 a 30 de junho de 2009.

O presente estudo foi submetido e aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein (**Anexo I**) e pelo Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (**Anexo II**) para utilização dos dados dos pacientes armazenados em planilhas.

3.2 LOCAL DO ESTUDO

Este trabalho foi realizado no Hospital Israelita Albert Einstein (HIAE), um hospital privado, terciário, com foco no atendimento de alta complexidade, da cidade de São Paulo. O hospital tem 617 leitos, sendo 41 leitos de terapia intensiva médico-cirúrgico adulto (idade ≥ 18 anos), com média de 1.011 pacientes-dia / mês, e tempo médio de permanência de 4,3 dias.

3.3 SELEÇÃO DA AMOSTRA

3.3.1 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO E EXCLUSÃO

Os critérios de inclusão foram: idade igual ou maior que 18 anos no dia de admissão, com diagnóstico de sepse grave ou choque séptico internados na UTI.

Os pacientes com contraindicação de ressuscitação cardíaca ou de intubação traqueal, transferidos para outro hospital e pacientes admitidos de outro hospital com sepse grave ou choque séptico foram excluídos da análise.

3.4 COLETA DOS DADOS

3.4.1 OPERACIONALIZAÇÃO

O HIAE mantém um enfermeiro para o gerenciamento dos casos de sepse (*case manager*), que tem como atribuições acompanhar os pacientes com sepse grave ou choque séptico, desde sua admissão até a alta hospitalar, para coleta de informações do prontuário médico e organizar as informações num banco de dados. Essas informações serviram de base para gerar indicadores de qualidade, estruturação de relatórios relacionados à sepse, e intervir junto aos demais profissionais no sentido de melhorar a aderência às diretrizes da SSC para manejo da sepse.

As informações do banco foram coletadas em formulário padronizado pela SSC por duas enfermeiras (Santos, GPD de 2005 a 2008 e Shiramizo, SCPL de abril de 2008 até 2009), ambas com o mesmo treinamento quanto à coleta e padronização dos dados.

As informações foram armazenadas em planilhas (banco de dados) do *Microsoft Excel*, foram utilizadas nesse estudo (Anexo III), e complementadas por informações adicionais através do Sistema de Gestão Hospitalar da instituição (Anexo IV).

O banco de dados, além de servir como base para estudos, é uma condição para a implantação da SSC no hospital, e é mantido pelo Time de Sepsis do HIAE.

3.4.2 DADOS

Com o uso do formulário padronizado pela SSC, as enfermeiras já haviam coletado do prontuário as seguintes informações: sexo, idade, local onde foi realizado o diagnóstico de sepse, disfunções orgânicas presentes no momento do diagnóstico de sepse grave ou choque séptico, nível de lactato arterial sérico (mg/dL), tipo de admissão (clínica ou cirúrgica), sítio da infecção e itens que compõem o pacote de seis horas e desfecho.

Outras informações, que não estavam disponíveis na base de dados, foram coletadas pela pesquisadora nos registros de pacientes, como:

- Presença de comorbidades e antecedentes clínicos relevantes, local da aquisição da infecção, níveis de PCR e PCT nas primeiras 24 horas de

diagnóstico, critérios de SIRS no momento da identificação de sepse grave ou choque séptico e fluxo institucional (local (is) onde esteve internado antes da admissão na UTI);

- Escore APACHE II: O escore APACHE II é um dos escores mais utilizados em estudos de terapia intensiva. Seu cálculo é realizado utilizando os piores valores de 12 variáveis fisiológicas nas primeiras 24 horas de admissão de um paciente na UTI. As variáveis são pontuadas de zero a quatro. A idade do paciente e a existência de doença crônica também recebem pontuação. O escore varia de zero a 71 pontos, e quanto mais alta a pontuação, maior o risco de morte (Knaus et al., 1981).
- O local da aquisição da infecção foi definido conforme critérios estabelecidos pelo Centers for Disease Control and Prevention (CDC) (Horan et al., 2008):
  - Infecção adquirida na comunidade - infecção diagnosticada após a internação através de sinais que indiquem que o período de incubação daquela doença seja incompatível com a data de sua admissão no hospital;
  - Infecção relacionada à assistência à saúde (hospitilar) - infecção adquirida após a admissão e cuja manifestação ocorreu durante a internação ou após a alta, podendo ser relacionada com a internação ou procedimentos hospitalares.
- Terapia Guiada por Metas: A terapia guiada por metas foi instituída em pacientes que apresentaram hipoperfusão tecidual refratária à reposição volêmica. As metas a serem atingidas nas primeiras seis horas incluem: PVC entre 8 - 12 mmHg e $SvcO_2 > 70\%$.

3.4.3 VARIÁVEIS

Dados demográficos:

- Idade, sexo, comorbidades, escore APACHE II, tipo de admissão (clínico ou cirúrgico);
- Sítio infeccioso, local de aquisição da infecção;
- Hiperlactatemia;
- Presença de disfunção orgânica (neurológica, hematológica, cardiovascular, renal, metabólica, respiratória e hepática);
- Tratamento - itens do pacote de 6 horas (coleta de lactato arterial, administração de volume, coleta de hemocultura antes dos antibióticos, administração de antibiótico e cumprimento da terapia guiada por metas - PVC e ScvO₂);
- Desfecho - alta hospitalar e óbito.

O fluxo foi definido da seguinte forma:

- Unidade Pronto Atendimento (UPA): pacientes que apresentaram sinais e sintomas de sepse e foram inicialmente assistidos na UPA. Esses pacientes podem tanto ser transferidos diretamente para a UTI ou para outro lugar no hospital (Unidade Semi-Intensiva ou Clínica Médica Cirúrgica) antes de ir para a UTI.
- Clínica Médica Cirúrgica (CMC): pacientes que apresentaram sinais e sintomas de sepse na clínica. Esses pacientes podem tanto ser transferidos diretamente para a UTI ou para Unidade Semi-Intensiva antes de ir para a UTI.
- Unidade Semi-Intensiva (USI): pacientes que apresentaram sinais e sintomas de sepse na unidade e foram transferidos para a UTI.
- UTI: pacientes que desenvolveram sepse grave na UTI.

3.5 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Análise descritiva

Inicialmente, efetuou-se a análise descritiva das variáveis do estudo. Os resultados foram apresentados em tabelas de frequência para as variáveis qualitativas. No que tange às variáveis quantitativas foram feitas estimativas das medidas de tendência central e de dispersão. Calculou-se a letalidade por sepse grave ou choque séptico e seu respectivo intervalo com 95% de confiança (IC 95%).

Análise bivariada

Para avaliação de desfechos como óbito hospitalar, o método mais comumente utilizado é a regressão logística. Contudo, como a variável “desfecho” apresentou alta frequência, utilizamos a regressão de Cox com variância robusta, em vez da regressão logística (Coutinho et al., 2008).

Os riscos relativos (RR) brutos e ajustados com intervalo de 95% de confiança foram calculados para avaliar a associação entre óbito e as variáveis selecionadas. Para as variáveis categóricas ordenáveis, a associação estatística foi analisada pelo teste qui-quadrado de tendência linear nos RR, considerando os escores das categorias como contínuos. As associações estatísticas foram examinadas com teste de Wald. Os pacientes nos fluxos USI e UTI foram unificados na análise, uma vez que havia poucos pacientes no fluxo UTI e a letalidade foi semelhante nos dois fluxos.

Análise multivariada

As variáveis que apresentaram valor de p inferior a 0,20 foram selecionadas para análise multivariada. O processo de modelagem foi iniciado com a variável que apresentava o menor valor de p e, em seguida, foram acrescentadas sucessivamente as demais com valor de p inferior a 0,20 (processo de modelagem *stepwise forward*).

A variável “fluxo institucional” foi incluída no modelo, independentemente do valor de p obtido, por se tratar da variável de principal interesse deste estudo. As demais variáveis foram mantidas no modelo final quando apresentaram valor de $p <$

0,05, de acordo com o teste da razão da máxima verossimilhança. Finalmente, foram estimados os RR para cada uma das variáveis do modelo final, com seus respectivos intervalos de confiança (IC 95%). Neste estudo, adotou-se nível de significância de 5%.

Toda a análise foi realizada utilizando o programa STATA 11.0 (StataCorp LP, College Station, Texas, USA).

4. RESULTADOS

4.1 Características da População

Entre os 489 pacientes, 56,6% eram do sexo masculino. A média de idade foi $66,3 \pm 18,9$, variando entre 18 e 98 anos, com mediana de 70 anos. A faixa etária com maior número de pacientes foi de 65 a 84 anos. A maioria dos pacientes foi admitido para tratamento clínico (74,4%).

As comorbidades mais frequentes foram hipertensão arterial sistêmica (148 - 30,3%), diabetes *mellitus* (118 - 24,1%), e insuficiência renal crônica (80 - 16,4%). Na maioria (77,5%) dos pacientes o diagnóstico

foi choque séptico. Os sítios infecciosos mais comuns foram trato respiratório (56,2%) e abdominal (14,9%).

Apenas 31,5% das hemoculturas apresentaram crescimento bacteriano sendo que 17,1% foram por gram-negativo. ‘

Em relação ao fluxo institucional, 42,3% foram da UPA e 37,8% da CMC. Os dados demográficos e clínicos são apresentados na Tabela 1.

Tabela 1 - Distribuição de pacientes internados com sepse grave ou choque séptico segundo características demográficas, tipo de admissão, presença de comorbidades, sítio de infecção, fluxo e tempo de internação - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009

Característica	n°	%
Idade (anos)		
< 45	74	15,1
45 a 64	127	26,0
65 a 84	206	42,1
≥ 85	82	16,8
média (dp)	66,3 (18,9)	
mediana (mín-máx)	70 (18 - 98)	
Sexo		
masculino	277	56,6
feminino	212	43,4
Escore Apache II*		
< 25	293	60,2
≥ 25	194	39,8
média (dp)	23,5 (7,3)	
mediana (mín-máx)	23 (7 - 49)	
Tipo de admissão		
Clinico	364	74,4
Cirúrgico	125	25,6
Comorbidades		
Hipertensão arterial	148	30,3
Diabetes <i>mellitus</i>	118	24,1
Insuficiência renal crônica	80	16,4
Câncer órgãos sólidos	77	15,7
Cirroze hepática	56	11,5
Câncer hematológico	52	10,6
Transplante órgãos sólidos	42	8,6
Insuficiência cardíaca congestiva	41	8,4
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica	40	8,2
Transplante de medula óssea	20	4,1
Diagnóstico		
Sepse grave	110	22,5
Choque séptico	379	77,5
Sítio de infecção		
Respiratório	275	56,2
Abdominal	73	14,9
Urinária	70	14,3
Outros	55	11,2
Pele	16	3,3

Continuação Tabela 1

Origem da infecção		
Comunitária	289	59,1
Hospitalar	200	40,9
Microorganismo isolado		
Culturas positivas	114	31,5
Gram-negativo	62	17,1
Gram-positivo	50	13,8
Fungos	2	0,6
Fluxo		
UPA	207	42,3
CMC	185	37,8
USI	65	13,3
UTI	32	6,54
Tempo de internação na UTI (dias)		
média (dp)	49,9 (118,0)	
mediana (mín-máx)	20 (0 - 1787)	
Tempo de internação hospitalar (dias)		
média (dp)	18,1 (77,9)	
mediana (mín-máx)	5,9 (0 - 1103)	

* 2 pacientes com dados ignorados, DP - desvio padrão

UPA - Unidade de Pronto Atendimento, CMC - Clínica Médica-Cirúrgica, USI - Unidade Semi-Intensiva, UTI - Unidade de Terapia Intensiva

Quanto à aderência aos itens do pacote de 6 horas, 474 (96,9%) coletaram lactato arterial nas primeiras 6 horas, 436 (89,2%) receberam 500 - 1000 ml de cristalóide (ou equivalente) no período de 30 minutos, 181 (37,0%) tiveram hemocultura coletada antes do antibiótico e 289 (59,1%) receberam antibiótico até 1 hora após o diagnóstico. Dos 489 pacientes, 404 eram elegíveis para a Terapia Guiada por metas. Destes, 188 (46,5%) atingiram em 6 horas $PVC \geq 8$ mmHg, e 192 (47,5%) atingiram $SvcO_2 > 70\%$. Contudo, a aderência total aos itens do pacote de 6 horas foi 12,1%. (Tabela 2).

Tabela 2 - Distribuição de pacientes internados com sepse grave ou choque séptico segundo a aderência ao Pacote de 6 horas - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009

Pacote de ressuscitação - 6 horas	n	%
Administração de antibiótico em até 1 hora		
Sim	289	59,1
Não	200	40,9
Administração de fluidos		
Sim	436	89,2
Não	53	10,8
Coleta de lactato arterial		
Sim	474	96,9
Não	15	3,1
Coleta de hemocultura antes do antibiótico		
Sim	181	37,0
Não	308	63,0
PVC $\geq$ 8 mmHg*		
Sim	188	46,5
Não	216	53,5
SvcO² > 70%*		
Sim	192	47,5
Não	212	52,5
Aderência ao Pacote 6 horas		
Sim	59	12,1
Não	430	87,9

* 404 pacientes com indicação de Terapia guiada por metas

PVC - Pressão venosa central, SvcO² - Saturação venosa central de oxigênio

Foram observados 205 óbitos intra-hospitalar, resultando em uma letalidade de 41,9% (IC 95% 37,5 - 46,4).

4.2 Fatores associados à letalidade

A letalidade e os riscos relativos de morte segundo características demográficas, fluxo institucional, tipo de tratamento, escore APACHE II, diagnóstico e tempo de internação antes da UTI são apresentados na Tabela 3.

A letalidade foi significativamente maior nos fluxos USI + UTI (66,0%) e CMC (49,2%) do que no fluxo UPA (24,2%). Nos pacientes com diagnóstico de choque séptico a letalidade foi mais de três vezes maior do que naqueles com sepse grave. O aumento do escore APACHE II e do tempo de internação antes da UTI, assim como tratamento cirúrgico, também se associaram com maior letalidade.

Tabela 3 - Letalidade e Risco Relativo segundo características demográficas, fluxo institucional, escore APACHE II, tipo de tratamento, diagnóstico e tempo de internação antes da UTI- Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009

Variáveis	Pacientes	Letalidade n° (%)	RR ¹	IC 95%	valor p
Fluxo					<0,001
UPA	207	50 (24,2)	1		
USI+UTI	97	64 (66,0)	2,73	2,06 - 3,62	
CMC	185	91 (49,2)	2,04	1,54 - 2,70	
Idade (anos)			1,01	1,00 - 1,01	0,023
Idade (anos)					0,052*
< 45	74	24 (32,4)	1		
45 a 64	127	56 (44,1)	1,36	0,93 - 1,99	
65 a 84	206	82 (39,8)	1,23	0,85 - 1,78	
≥ 85	82	43 (52,4)	1,62	1,10 - 2,38	
Sexo					0,060
masculino	277	106 (38,3)	1		
feminino	212	99 (46,7)	1,22	0,99 - 1,50	
Escore Apache II**					<0,001
< 25	293	103 (35,2)	1		
≥ 25	194	100 (51,6)	1,48	1,21 - 1,82	
Tipo de tratamento					0,003
Clínico	364	139 (38,2)	1		
Cirúrgico	125	66 (52,8)	1,38	1,12 - 1,71	
Diagnóstico					<0,001
Sepse grave	110	17 (15,4)	1		
Choque séptico	379	188 (49,6)	3,21	2,05 - 5,03	
Tempo de internação antes da UTI (dias)			1,03	1,02 - 1,04	<0,001
média (dp)	6,2 (9,7)				
mediana (mín - máx)	1 (0 - 47)				

¹ Risco Relativo bruto, IC - intervalo de confiança, dp - desvio padrão, * Qui-quadrado de tendência linear, ** 2 dados ignorados

Em relação à presença de comorbidades, os riscos relativos são apresentados na Tabela 4. As comorbidades associadas à maior letalidade foram cirrose hepática, insuficiência renal crônica, neoplasia hematológica e transplante de medula óssea. As demais comorbidades não apresentaram associação estatisticamente significativa.

Tabela 4 - Letalidade e Risco Relativo segundo presença de comorbidades - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009

Comorbidades	Pacientes	Letalidade n° (%)	RR ¹	IC 95%	valor p
Diabetes mellitus					0,602
Não	371	158 (42,6)	1		
Sim	118	47 (39,8)	0,94	0,73 - 1,20	
Câncer de órgãos sólidos					0,484
Não	412	170 (41,7)	1		
Sim	77	35 (45,5)	1,10	0,84 - 1,44	
Cirrose hepática					<0,001
Não	433	168 (38,8)	1		
Sim	56	37 (66,1)	1,70	1,36 - 2,13	
Doença Pulmonar Obstrutiva Crônica					0,938
Não	449	188 (41,8)	1		
Sim	40	17 (42,5)	1,02	0,70 - 1,48	
Hipertensão arterial					0,171
Não	341	150 (44,0)	1		
Sim	148	55 (37,2)	0,84	0,66 - 1,08	
Insuficiência cardíaca congestiva					0,951
Não	448	188 (42,0)	1		
Sim	41	17 (41,5)	0,99	0,68 - 1,44	
Insuficiência renal crônica					0,005
Não	409	161 (39,4)	1		
Sim	80	44 (55,0)	1,40	1,11 - 1,76	
Neoplasia hematológica					0,002
Não	437	174 (39,8)	1		
Sim	52	31 (59,2)	1,50	1,16 - 1,93	
Transplante de medula óssea					0,001
Não	469	191 (40,7)	1		
Sim	20	14 (70,0)	1,72	1,26 - 2,34	
Transplante de órgãos sólidos					0,237
Não	447	184 (41,2)	1		
Sim	42	21 (50,0)	1,21	0,88 - 1,68	

¹ Risco Relativo bruto, IC - intervalo de confiança

As disfunções orgânicas associadas a maior letalidade foram hepática, hematológica, renal e metabólica. (Tabela 5).

Tabela 5 - Letalidade e Risco Relativo segundo disfunção orgânica - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009

Disfunção orgânica	Pacientes	Letalidade nº (%)	RR ¹	IC 95%	valor p
Hepática					<0,001
Não	439	170 (38,7)	1		
Sim	50	35 (70,0)	1,81	1,46 - 2,24	
Cardiovascular					0,054
Não	90	29 (32,2)	1		
Sim	399	176 (44,1)	1,37	0,99 - 1,88	
Renal					<0,001
Não	239	75 (31,4)	1		
Sim	250	130 (52,0)	1,66	1,33 - 2,07	
Hematológica					<0,001
Não	344	117 (34,0)	1		
Sim	145	88 (60,7)	1,78	1,46 - 2,17	
Respiratória					0,123
Não	242	93 (38,4)	1		
Sim	247	112 (45,3)	1,18	0,96 - 1,46	
Neurológica					0,086
Não	326	128 (39,3)	1		
Sim	163	77 (47,2)	1,20	0,97 - 1,49	
Metabólica					<0,001
Não	267	91 (34,1)	1		
Sim	222	114 (51,3)	1,51	1,22 - 1,86	

¹ Risco Relativo bruto, IC - intervalo de confiança

Em relação à origem da infecção e sítio da infecção, os riscos relativos são apresentados na Tabela 6. A letalidade foi maior nos pacientes que adquiriram infecção hospitalar (RR = 2,45, IC 95% 1,97 - 3,05). Observou-se menor letalidade nos pacientes com infecção urinária do que naqueles com infecção de outros sítios.

Tabela 6 - Letalidade e Risco Relativo segundo origem e sítio de infecção - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009

Origem e sítio da infecção	Pacientes	Letalidade n° (%)	RR ¹	IC 95%	valor p
Origem da infecção					<0,001
Comunitária	289	76 (26,3)	1		
Hospitalar	200	129 (64,5)	2,45	1,97 - 3,05	
Sítio da infecção					0,081
Urinária	70	18 (25,7)	1		
Pele/Partes moles	16	8 (50,0)	1,94	1,03 - 3,66	
Respiratório	275	123 (44,7)	1,74	1,14 - 2,65	
Abdominal	73	29 (39,7)	1,54	0,95 - 2,65	
Outras infecções	55	27 (49,1)	1,91	1,18 - 3,09	

¹ Risco Relativo bruto, IC - intervalo de confiança

Nenhum dos itens do pacote de 6 horas mostrou associação estatisticamente significativa com a letalidade (Tabela 7).

Tabela 7 - Letalidade e Risco Relativo Pacote de ressuscitação de 6 horas - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009

Pacote de ressuscitação - 6 horas	Pacientes	Letalidade n° (%)	RR ¹	IC 95%	valor p
Administração de antibiótico em até 1 hora					0,334
Sim	289	116 (40,1)	1		
Não	200	89 (44,5)	1,11	0,90 - 1,37	
Administração de fluidos					0,816
Sim	436	182 (41,7)	1		
Não	53	23 (43,4)	1,04	0,75 - 1,44	
Coleta de lactato arterial					0,088
Sim	474	196 (41,3)	1		
Não	15	9 (60,0)	1,45	0,95 - 2,22	
Coleta de hemocultura antes do antibiótico					0,068
Sim	181	66 (36,5)	1		
Não	308	139 (45,1)	1,24	0,98 - 1,56	
PVC ≥ 8 mmHg**					0,102
Sim	188	98 (52,1)	1		
Não	216	95 (44,0)	0,84	0,69 - 1,03	
ScvO₂ > 70%**					0,099
Sim	192	100 (52,1)	1		
Não	212	93 (43,9)	0,84	0,69 - 1,03	
Aderência total ao Pacote 6 horas					0,134
Sim	59	19 (32,2)	1		
Não	430	186 (43,7)	1,34	0,91 - 1,98	

¹ Risco Relativo bruto, IC - intervalo de confiança, PVC - Pressão venosa central, ScvO₂ - Saturação venosa central de oxigênio

** 404 pacientes com indicação de terapia guiada por metas.

As variáveis que apresentaram valor de $p < 0,20$ na análise univariada foram: diagnóstico, fluxo, cirrose hepática, transplante de medula óssea, disfunção hepática, disfunção renal, disfunção hematológica, disfunção metabólica, origem da infecção, escore Apache II, tempo de internação antes da UTI, neoplasia hematológica, tipo de tratamento, insuficiência renal crônica, disfunção circulatória, sexo, idade, hemocultura antes do antibiótico, foco da infecção, disfunção neurológica, coleta de lactato arterial, $SvCO_2 > 70\%$, $PVC \geq 8\text{mmHg}$, disfunção respiratória, aderência total ao pacote em 6 horas e hipertensão arterial (Tabela 8).

As variáveis “tempo de internação antes da UTI” e “origem da infecção” apresentaram elevada colinearidade entre si. Na análise multivariada optou-se por retirar do modelo a variável “origem da infecção”.

A associação entre fluxo e letalidade não foi estatisticamente significativa ao se incluir a variável “tempo de internação antes da UTI” na análise multivariada. O “tempo de internação antes da UTI” foi bem menor no fluxo UPA do que nos outros dois fluxos (CMC e USI+UTI). Por essa razão, foram criados dois modelos, um sem a variável “tempo de internação antes da UTI” e outro com a variável.

Tabela 8 - Variáveis com nível descritivo inferior a 0,20 à análise univariada

Variáveis	valor p
Diagnóstico	<0,001
Fluxo	<0,001
Cirrose hepática	<0,001
Disfunção hepática	<0,001
Disfunção renal	<0,001
Disfunção hematológica	<0,001
Disfunção metabólica	<0,001
Origem da infecção	<0,001
Escore Apache II	<0,001
Tempo de internação antes da UTI (dias)	<0,001
Transplante de medula óssea	0,001
Neoplasia hematológica	0,002
Tipo de tratamento	0,003
Insuficiência renal crônica	0,005
Disfunção circulatória	0,054
Sexo	0,060
Idade (anos)	0,053
Hemocultura antes do antibiótico	0,068
Sítio da infecção	0,081
Disfunção neurológica	0,086
Coleta de lactato arterial	0,088
SvcO ² > 70%	0,099
PVC ≥ 8mmHg	0,102
Disfunção respiratória	0,123
Aderência a todos os itens do pacote de 6 horas	0,134
Hipertensão arterial	0,171

No primeiro modelo (Tabela 9), as variáveis que se apresentaram significativamente associadas à letalidade foram: idade, escore APACHE II, sexo, Fluxo institucional, diagnóstico, transplante de medula óssea, disfunção hepática, renal e hematológica. Maior idade, sexo feminino, escore APACHE II ≥ 25 , choque séptico, fluxo USI+UTI ou CMC, transplante de medula óssea e presença de disfunção

hepática, renal ou hematológica, foram fatores preditores de maior mortalidade de modo independente.

Tabela 9 - Risco Relativo de morte em pacientes internados por sepse grave e choque séptico - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009

Variáveis		RR ¹	RR ²	IC 95% (RR)	valor p
Idade (anos)					0,001
	< 45	1	1		
	45 a 64	1,36	1,27	0,91 - 1,78	
	65 a 84	1,23	1,41	1,01 - 1,95	
	≥ 85	1,62	1,97	1,35 - 2,87	
Escore Apache II					0,034
	< 25	1	1		
	≥ 25	1,48	1,23	1,02 - 1,50	
Sexo					0,006
	masculino	1	1		
	feminino	1,22	1,31	1,08 - 1,58	
Fluxo					0,001
	UPA	1	1		
	USI + UTI	2,73	2,08	1,56 - 2,77	
	CMC	2,04	1,63	1,23 - 2,16	
Diagnóstico					<0,001
	sepse grave	1	1		
	choque séptico	3,21	2,16	1,41 - 3,32	
Transplante de medula óssea					<0,001
	não	1	1		
	sim	1,72	1,87	1,32 - 2,65	
Disfunção hepática					<0,001
	não	1	1		
	sim	1,81	1,73	1,37 - 2,19	
Disfunção renal					0,007
	não	1	1		
	sim	1,66	1,33	1,08 - 1,64	
Disfunção hematológica					0,004
	não	1	1		
	sim	1,78	1,34	1,10 - 1,62	

¹ Risco Relativo bruto, * Teste de tendência linear, ² Risco Relativo ajustado por todas as outras variáveis mostradas na Tabela.

UPA - Unidade de Pronto Atendimento, CMC - Clínica Médica-Cirúrgica, USI - Unidade Semi-Intensiva, UTI - Unidade de Terapia Intensiva

No segundo modelo (Tabela 10), com a inclusão da variável “tempo de internação antes da UTI”, não se encontrou associação estatisticamente significativa do Fluxo institucional com a letalidade. Os demais fatores continuaram preditores de maior mortalidade de modo independente.

Tabela 10 - Risco Relativo de morte em pacientes com sepse grave e choque séptico incluindo “tempo de internação antes da UTI” - Hospital Israelita Albert Einstein, São Paulo, 2005-2009

Variáveis	RR¹	RR²	IC 95% (RR)	valor p
Idade (anos)				<0,001*
< 45	1	1		
45 a 64	1,36	1,33	0,96 - 1,86	
65 a 84	1,23	1,46	1,06 - 2,01	
≥ 85	1,62	2,00	1,38 - 2,88	
Escore Apache II				0,009
< 25	1	1		
≥ 25	1,48	1,30	1,07 - 1,59	
Sexo				0,016
masculino	1	1		
feminino	1,22	1,26	1,04 - 1,53	
Fluxo				0,156
UPA	1	1		
USI + UTI	2,73	1,64	1,20 - 2,25	
CMC	2,04	1,36	1,00 - 1,83	
Diagnóstico				0,001
sepse grave	1	1		
choque séptico	3,21	2,10	1,38 - 3,22	
Transplante de medula óssea				0,001
não	1	1		
sim	1,72	1,79	1,27 - 2,53	
Disfunção hepática				<0,001
não	1	1		
sim	1,81	1,72	1,36 - 2,18	
Disfunção renal				0,016
não	1	1		
sim	1,66	1,29	1,05 - 1,59	
Disfunção hematológica				0,006
não	1	1		
sim	1,78	1,31	1,08 - 1,60	
Tempo de internação antes da UTI (dias)	1,03	1,02	1,01 - 1,03	<0,001

¹ Risco Relativo bruto, * Teste de tendência linear, ² Risco Relativo ajustado por todas as outras variáveis mostradas na Tabela.

UPA - Unidade de Pronto Atendimento, CMC - Clínica Médica-Cirúrgica, USI - Unidade Semi-Intensiva, UTI - Unidade de Terapia Intensiva

5. DISCUSSÃO

Foi observada no presente estudo uma letalidade elevada (41,9%) em pacientes com sepse grave ou choque séptico. Esta letalidade é praticamente igual àquela encontrada na população brasileira internada com esse diagnóstico. Segundo dados do DATASUS, a média de letalidade é de 41,3% (Ministério da Saúde, 2013; Sales Jr et al., 2006; Silva et al., 2004). Nosso resultado mostra mortalidade muito alta em comparação aos Estados Unidos da América, onde foi de 28,3%, mas semelhante à da Europa (41,1%) (Levy et al., 2012). Isso possivelmente explica-se pela diferença de cuidados nos hospitais em geral e pela acessibilidade ao sistema de saúde. Vários estudos demonstram diferentes percentuais de aderência ao pacote de ressuscitação (Castellanos-Ortega et al., 2010; De Miguel-Yanes et al., 2006; Ferrer et al., 2008; Na et al., 2012). A diferença de processos/fluxograma de cuidados adotados em cada instituição, a razão profissional-leito e infraestrutura podem influenciar nessas diferenças.

A idade média dos pacientes – 66,3 anos, e a distribuição segundo sexo – 56,6%, foram semelhantes ao estudo *Extended Prevalence of Infection in Intensive Care* (EPIC II) (Vincent et al., 2009). Para avaliação da gravidade dos pacientes foi utilizado o escore APACHE II: a média observada - 23,5 demonstra o perfil grave dos pacientes sépticos (Angus and van der Poll, 2013).

A média do tempo de internação antes da admissão na UTI (6,2 dias) foi maior que a encontrada no Registro Canadense de Sepse - 4,6 dias (Martin et al., 2009). A mediana do tempo de permanência hospitalar foi 20 dias e na UTI de 5,9 dias, um pouco acima comparado a um estudo conduzido na Itália, onde respectivamente,

identificou-se uma mediana de 16 dias no total de internação, e apenas três dias na terapia intensiva (Malacarne et al., 2008).

A infecção de origem comunitária foi predominante – 59,1%, e o trato respiratório foi o sítio mais frequente de infecção – 56,2% dos casos. Esses dados são comparáveis aos observados em estudo em hospitais europeus (Adrie et al., 2005).

No nosso estudo, a positividade da hemocultura (31,5%) foi semelhante à relatada na literatura, onde 30% a 50% dos pacientes com sepse grave tiveram hemoculturas positivas (Campbell et al., 2003). Apesar de pacientes com hemoculturas positivas ou negativas apresentarem a mesma letalidade (Campbell et al., 2003), a coleta da hemocultura pode auxiliar na identificação do agente infeccioso e na terapia antimicrobiana adequada.

A aderência a todos os itens do pacote de 6 horas foi insatisfatória (12,1%) quando comparada a outros estudos (Gao et al., 2005; Nguyen et al., 2007). A não aderência pode estar relacionada com a variabilidade da prática clínica. Alguns estudos reforçam que bons resultados são alcançados a medida que o assunto é retomado constantemente (Ferrer et al., 2008; Levy et al., 2010). Isso se deve a retenção dos conceitos e a curva de aprendizado de cada profissional.

Outras barreiras para não aderência ao protocolo podem estar associados: ao conhecimento dos profissionais, questões organizacionais e pontos de vista dos pacientes e familiares (Carter, 2007; Lugtenberg et al., 2009; Mikkelsen et al., 2010; Peake et al., 2009), contribuindo para o atraso do tratamento e a baixa aderência ao pacote. A PVC, por exemplo, é uma medida hemodinâmica controversa em terapia intensiva. Muitos pesquisadores têm questionado a utilização da terapia guiada por

metas como método de avaliação hemodinâmica, e continuam a pesquisar outros métodos menos invasivos (Dellinger et al., 2008; Marik et al., 2011).

Os fatores associados de modo independente à letalidade foram idade, sexo, escore Apache II, comorbidade (transplante de medula óssea), disfunções orgânicas e diagnóstico.

Na análise multivariada, o risco de morte aumentou de modo consistente com o aumento da idade. Outros estudos encontraram resultados semelhantes (Adrie et al., 2005; Angus et al., 2001; Martin et al., 2003; Martin et al., 2006).

Na nossa coorte, observou-se maior letalidade em pacientes do sexo feminino Pietropaoli et al. (2010) relatam maior risco de morte hospitalar em mulheres, que poderia estar associado a diferenças nos processos de cuidados. No entanto, outros estudos encontraram maior letalidade em pacientes do sexo masculino (Dombrovskiy et al., 2007; Martin et al., 2003; Melamed and Sorvillo, 2009). O impacto do sexo sobre infecções graves ainda é controverso necessitando de maiores investigações.

O choque séptico foi claramente associado a maior letalidade (49,6%), por se tratar do estágio mais grave da sepse.

O transplante de medula óssea (TMO) foi fator independente para letalidade. Pacientes de TMO são submetidos à imunossupressão contínua, e podem ter complicações graves, incluindo sepse, insuficiência respiratória e falência de múltiplos órgãos (Afessa et al., 1992; Chan et al., 1990). Estudos prévios demonstraram que os pacientes TMO que necessitam de internação em UTI, na maioria das vezes por insuficiência respiratória decorrente de infecção, têm taxas de mortalidade que variam de 54% a 92% (Afessa et al., 1992; Price et al., 1998).

A disfunção de órgãos é um fator prognóstico de letalidade em UTI (Martin et al., 2003), e está relacionada com pior prognóstico em curto prazo (Silva et al., 2004). No presente estudo, disfunção renal, hematológica e hepática foram fatores preditores de mortalidade, o que também foi evidenciado por outros estudos (Blanco et al., 2008; Guidet et al., 2005).

No modelo multivariado sem a variável “tempo de internação antes da UTI”, o fluxo institucional foi fator independente associado à letalidade. Os pacientes atendidos inicialmente na UPA apresentam um menor risco de morte em comparação aos pacientes que desenvolveram sepse na CMC ou na USI + UTI. Resultado semelhante foi encontrado em estudo conduzido por Powell e colaboradores (Powell et al., 2012). Esse achado fortalece a ideia que a UPA, ou departamento de emergência, têm um papel fundamental no reconhecimento precoce e início do tratamento na sepse.

Os processos de cuidado na UPA podem explicar, ao menos em parte, a menor mortalidade. Na UPA a sepse é considerada uma emergência, e os casos reconhecidos são encaminhados à sala de emergência. Dessa maneira, o fluxograma de atendimento é acionado imediatamente, otimizando o tratamento inicial independente da transferência para UTI ou CMC. Otero e colaboradores publicaram uma revisão analisando 12 hospitais que implementaram o *Guideline* no departamento de emergência: observou-se grande redução da taxa de mortalidade (44,8% para 24,5%) (Otero et al., 2006).

A UPA do HIAE conta com equipe médica e de enfermagem especializada 24 horas/dia. O sistema de triagem foi projetado para classificar os pacientes por gravidade da doença utilizando os valores dos sinais vitais, queixa principal e exame

físico e, isto associado à experiência e ao conhecimento dos profissionais e, a exames adicionais, contribui para a melhora do prognóstico dos pacientes.

Ao contrário da UPA, a CMC não conta com uma equipe especializada 24 horas/dia. Os pacientes da CMC são admitidos no hospital por diversas razões (procedimentos cirúrgicos, tratamento da doença de base entre outras razões), podendo apresentar deterioração clínica que passam despercebidas pela equipe. A falha em não reconhecer as deteriorações retarda ações apropriadas, que poderiam evitar um desfecho desfavorável (Goldhill et al., 1999a; Goldhill et al., 1999b).

Essa é a realidade de muitas instituições, tanto que algumas, como o HIAE, criaram o Time de Resposta Rápida (Goncales et al., 2012), e outras desenvolveram ações específicas para identificação da sepse e início do tratamento fora da UTI (Carter, 2007; Robson and Daniel, 2008). Estas ações diminuem possíveis falhas no reconhecimento pela equipe multidisciplinar, que a equipe intensivista lida diariamente (Robson et al., 2007).

O risco de morte no fluxo USI e UTI foi maior do que no fluxo UPA. Há poucos dados na literatura sobre pacientes sépticos em Unidade Semi-Intensiva.

Contudo, sabemos que a USI possui equipe especializada 24 horas/dia e que os pacientes necessitam de cuidados intensivos. Geralmente, os pacientes apresentam condições clínicas de menor gravidade, quando comparado aos pacientes internados na UTI e a detecção de deterioração clínica é mais rápida do que na enfermaria, assim como o início do tratamento. Entretanto, estudo conduzido por Peelen *et al* mostrou que hospitais com Unidade Semi Intensiva apresentaram aumento da probabilidade de óbito intra-hospitalar em pacientes com sepse grave (Peelen et al., 2007). Os dados sugerem que a presença de USI pode favorecer o processo de alta prematura, ou

mesmo de permanência estendida, ou seja, pacientes que deveriam permanecer ou serem encaminhados para UTI, permanecem na USI.

O presente estudo mostrou que pacientes que desenvolveram sepse na UTI têm maior letalidade, similar a outros resultados previamente reportados (Vosylius et al., 2003). Esses pacientes ficam mais susceptíveis a desenvolver outras infecções e/ou outras disfunções orgânicas.

No modelo multivariado incluindo o tempo de internação prévio à internação da UTI, este foi fator independente associado à letalidade, e a variável “fluxo institucional” perdeu a significância estatística. Um estudo mostrou que quanto maior o tempo de internação antes da UTI, maior o risco de morte (Goldhill et al., 2004). A estadia do paciente no hospital deve ser o mais breve possível, ou seja, assim que tiver condições clínicas e, se mantiver estável, deve receber alta hospitalar. Caso contrário, o paciente deve ser encaminhado para o local mais adequado para sua recuperação. Existe evidência que mostra aumento da mortalidade para pacientes atendidos em local que não é capaz de suprir as suas necessidades de cuidados intensivos (Goldhill and McNarry, 2004)

Questões organizacionais, pessoais e familiares podem influenciar na tomada de decisão no momento da transferência para UTI. Contudo, devem-se levar em consideração as possibilidades de tratamento e recuperação do paciente para que não haja atraso no tratamento.

Há limitações que devem ser consideradas ao avaliar nosso estudo. O estudo foi conduzido em um único centro, e portanto os resultados podem não ser aplicáveis a outras instituições. No entanto, a média de idade e a distribuição por sexo foram semelhantes ao do estudo “Extended Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC

II)” (Vincent et al., 2009). No tocante à gravidade da doença, a média de 23,5 do escore Apache II observada no presente estudo é pertinente a pacientes com sepse grave (Goldhill and McNarry, 2004).

Em virtude da implementação do protocolo "Sobrevivendo à Sepsis" na instituição, os resultados encontrados não podem ser generalizados aos hospitais que não seguem o protocolo como um todo.

Utilizamos as informações disponíveis no banco de dados e no prontuário médico, portanto, só foi possível analisar e ajustar para as informações registradas. Contudo, esta é uma limitação inerente à análise de dados secundários.

O banco de dados foi composto apenas por pacientes internados na UTI. Seria de esperar que todos os pacientes com sepse grave ou choque séptico fossem tratados na UTI, a menos que a admissão na UTI foi considerada inadequada com base no histórico médico do paciente, o estado funcional ou desejos conhecidos.

6. CONCLUSÕES

A mortalidade dos pacientes com sepse grave ou choque séptico atendidos inicialmente na Unidade de Pronto Atendimento foi menor do que nos pacientes que desenvolveram sepse na enfermaria ou nas Unidades Semi-Intensiva e Intensiva. Contudo, quando ajustado pelo tempo de permanência no hospital antes da internação na UTI, o fluxo institucional não manteve a significância estatística. O tempo antes da internação na UTI foi bem menor nos pacientes atendidos na Unidade de Pronto Atendimento.

7. ANEXOS

ANEXO I - Aprovação do Comitê de Ética do Hospital Albert Einstein

ALBERT EINSTEIN
INSTITUTO ISRAELITA DE
ENSINO E PESQUISA

São Paulo, 25 de setembro de 2009

Processo CEP/Einstein Nº 09/1190

CAAE: 0169.0.028.000-09

Título: O fluxo de paciente séptico dentro da instituição como fator prognóstico independente de letalidade.

Investigador Principal: Sandra Christina Pereira Lima

Ilma. Sra.
Sandra Christina Pereira Lima

O Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein **analisou e aprovou** o projeto de pesquisa supracitado, bem como a isenção do Termo de Consentimento Livre e Esclarecido.

Aproveitamos a oportunidade para orientar o pesquisador sobre os seguintes itens:

- O sujeito da pesquisa tem a liberdade de recusar-se a participar ou de retirar seu consentimento em qualquer fase da pesquisa, sem penalização alguma e sem prejuízo ao seu cuidado (Res. CNS 196/96 – Item IV.1.f) e deve receber uma cópia do Termo de Consentimento Livre Esclarecido, na íntegra, por ele assinado (Item IV.2d).
- O Pesquisador deve desenvolver a pesquisa conforme delineada no protocolo aprovado e descontinuar o estudo somente após análise das razões da descontinuidade pelo CEP que o aprovou (Res.CNS 196 Item III. 3z), aguardando seu parecer, exceto quando perceber risco ou dano não previsto ao sujeito participante ou quando constatar a superioridade de regime oferecido a um dos grupos da pesquisa (Item V.3) que requeiram ação imediata.

ALBERT EINSTEIN
INSTITUTO ISRAELITA DE
ENSINO E PESQUISA

- O CEP deve ser informado de todos os efeitos adversos ou fatos relevantes que alterem o curso normal do estudo (Res. CNS Item V.4). É papel do pesquisador assegurar medidas imediatas adequadas frente a evento adverso grave ocorrido (mesmo que tenha sido em outro centro) e enviar notificação ao CEP e à Agência Nacional de Vigilância Sanitária – ANVISA – junto com seu posicionamento.
- Eventuais modificações ou emendas ao protocolo devem ser apresentadas ao CEP de forma clara e sucinta, identificando a parte do protocolo a ser modificada e suas justificativas. Em caso de projetos do Grupo I ou II apresentados anteriormente à ANVISA, o pesquisador ou patrocinador deve enviá-las também à mesma, junto com o parecer aprovatório do CEP, para serem juntadas ao protocolo inicial (Res. 251/97. item III.2.e).
- Relatórios parciais e finais devem ser apresentados ao CEP, inicialmente em Fevereiro de 2010.

Atenciosamente,

Prof. Dr. José Pinus
Coordenador do Comitê de Ética em Pesquisa
do Hospital Israelita Albert Einstein

ANEXO II - Aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina de São Paulo

CIÊNCIA

O Comitê de Ética em Pesquisa da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em 29.08.11 tomou ciência do Projeto nº 382/11 intitulado "O fluxo de paciente séptico dentro da instituição como fator prognóstico independente de letalidade", vinculado à pós-graduação do Departamento de Medicina Preventiva que não envolverá atividade prática e/ou experimental no âmbito da Faculdade de Medicina ou Instituto do Câncer do Estado de São Paulo e que conta com prévia aprovação do Comitê de Ética em Pesquisa do Hospital Israelita Albert Einstein, onde o projeto será executado.

Pesquisador(a) Responsável: José Eluf Neto

Pesquisador(a) Executante : Sandra Christina Pereira Lima Shiramizo

CEP-FMUSP, 29 de agosto de 2011.

Prof. Dr. Roger Chammas
Coordenador
Comitê de Ética em Pesquisa

ANEXO III - Instrumento de Coleta Institucional - *Surviving Sepsis Campaign*

Nome: _____

Data de nascimento: ____/____/____

Data de internação no hospital: ____/____/____

Horário: ____ : ____

Data do diagnóstico: ____/____/____

Horário: ____ : ____

1) Há algum destes sinais de disfunção orgânica presente no momento do diagnóstico, que não aquele relacionado ao local da infecção e que não seja secundário a uma doença crônica? (ATENÇÃO: disfunção respiratória deve ser considerada mesmo em casos de infecção respiratória)

☐ PAS < 90 ou PAM < 65 mm Hg ou ☐ Queda da PAS > 40 mm Hg

☐ Bilirrubina > 2 mg/dL

☐ Lactato > 2 mmol/L

☐ Contagem de plaquetas < 100.000

☐ Creatinina > 2,0 mg/dL ou diurese menor que 0,5ml/kg/h nas últimas 2 horas

☐ Coagulopatia (RNI > 1,5 ou TTPa > 60 seg)

☐ Infiltrado pulmonar bilateral com PaO₂/FiO₂ < 300 ou

☐ Infiltrado pulmonar bilateral com recente (↑ de oxigênio para manter SpO₂ > 90)

2) O paciente apresenta critérios: ☐ Sepses grave ☐ Choque séptico

3) O lactato sérico foi mensurado após a apresentação clínica? ☐ Não ☐ Sim

Lactato: _____ mg/dL Data: ____/____/____ Hora: ____:____

4) Hemocultura foi coletada?

Hemoculturas foram coletadas antes do início dos ATBs para tratamento de outra infecção que não esta causadora da sepsis grave

☐ Não ☐ Sim Data: ____/____/____ Hora: ____:____

5) O paciente recebeu antibióticos de largo espectro? ATB de largo espectro foi iniciado antes deste evento de sepsis grave e mantido até a presente data

☐ Não ☐ Sim

Qual(is) antibiótico (s):

_____
_____
_____
_____

Data: ____/____/____ Hora: ____:____

Data: ____/____/____ Hora: ____:____

Data: ____/____/____ Hora: ____:____

Data: ____/____/____ Hora: ____:____

6) O paciente estava hipotenso? ☐ Sim ☐ Não

6a) Como foi feito o diagnóstico?

☐ PAS < 90 mm Hg ☐ PAM < 65 mm Hg ☐ Queda na PAS ≥ 40 mm Hg

6b) O paciente recebeu, no mínimo, ≥ 20 ml/kg de cristalóide, ou o equivalente na forma de colóide, para tratar hipotensão ou lactato maior que 2x o limite da normalidade?

☐ Não ☐ Sim Total recebido : _____

6c) O paciente permaneceu com PAM ≥ 65 mm Hg após reposição volêmica inicial?

☐ Sim ☐ Não

6d) O paciente recebeu vasopressores? ☐ Sim ☐ Não

6e) O paciente permaneceu com PAM ≥ 65 mm Hg sem o uso de vasopressores?

☐ Sim ☐ Não

7) A PVC atingiu 8 mm Hg?

☐ PVC não foi mensurada

☐ Sim, mas não dentro das primeiras 24 horas

☐ Sim, dentro das primeiras 24 horas Data: ____/____/____ Hora: ____:____

8) A ScvO₂ atingiu 70% (ou SvO₂ $\geq 65\%$)?

☐ ScvO₂ não foi mensurada

☐ Sim, mas não dentro das primeiras 24 horas

☐ Sim, dentro das primeiras 24 horas Data: ____/____/____ Hora: ____:____

09) Qual o tipo de cateter empregado ☐ Intermitente ☐ Contínuo ☐ NA

10) Desfecho:

Alta da UTI Data: ____/____/____ Hora: ____:____

Alta do Hospital Data: ____/____/____ Hora: ____:____

Condição ☐ Vivo ☐ Morto

Causa mortis: _____
_____
_____

ANEXO IV - Instrumento de Coleta Adicional

Informações do paciente
Iniciais do paciente
Prontuário

Passagem

A. Dados da admissão na UTI

Categoria diagnóstica	SIM	NÃO
Clínico	☐	☐
Cirúrgica (eletiva)	☐	☐
Cirúrgica (urgência –menos 24 horas da admissão)	☐	☐
B. Comorbidades e antecedentes clínicos relevantes	☐	☐

	SIM	NÃO
1. Alcoolismo	☐	☐
2. AIDS	☐	☐
3. Diabetes	☐	☐
4. Tumor sólido ativo	☐	☐
5. Cirrose	☐	☐
6. DPOC	☐	☐
7. Hipertensão arterial	☐	☐
8. Insuficiência cardíaca congestiva	☐	☐
9. Insuficiência renal crônica	☐	☐
10. Neoplasia hematológica	☐	☐
11. Outras imunodeficiências	☐	☐
12. Quimioterapia	☐	☐
13. Radioterapia	☐	☐
14. Tratamento crônico com esteróides	☐	☐

C. Presença de dispositivo(s) invasivo(s) no momento da identificação da sepse

	SIM	NÃO
Intubação orotraqueal/traqueostomia	☐	☐
Cateter venoso central	☐	☐
Sonda vesical de demora	☐	☐

D. Critérios de SIRS no momento da identificação

	SIM	NÃO
Temp >38°C ou <36°C	☐	☐
FC > 90 bpm	☐	☐
FR > 20 rpm	☐	☐
Leucocitose (>12000) ou leucopenia (<4000)	☐	☐
Calafrios	☐	☐
Hiperglicemia > 120 mg/dL (não diabetes mellitus)	☐	☐

Alteração aguda do estado mental

( )

( )

E. Microrganismo(s) isolado(s)

( ) Não ( ) Sim Qual: _____

F. Outros exames no momento da identificação da sepse:

Proteína C reativa níveis: _____

Pró-calcitonina níveis: _____

G. Fluxo do paciente

Pronto atendimento

Enfermaria

Unidade Semi Intensiva

Centro cirúrgico

9. REFERÊNCIAS

Guidelines for the management of adults with hospital-acquired, ventilator-associated, and healthcare-associated pneumonia (2005). *Am J Respir Crit Care Med* 171(4):388-416.

Adrie C, Alberti C, Chaix-Couturier C, Azoulay E, De LA, Cohen Y *et al.* (2005). Epidemiology and economic evaluation of severe sepsis in France: age, severity, infection site, and place of acquisition (community, hospital, or intensive care unit) as determinants of workload and cost. *J Crit Care* 20(1):46-58.

Adrie C, Azoulay E, Francais A, Clec'h C, Darques L, Schwebel C *et al.* (2007). Influence of gender on the outcome of severe sepsis: a reappraisal. *Chest* 132(6):1786-1793.

Afessa B, Tefferi A, Hoagland HC, Letendre L, Peters SG (1992). Outcome of recipients of bone marrow transplants who require intensive-care unit support. *Mayo Clin Proc* 67(2):117-122.

Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A *et al.* (2002). Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med* 28(2):108-121.

Angstwurm MW, Gaertner R, Schopohl J (2005). Outcome in elderly patients with severe infection is influenced by sex hormones but not gender. *Crit Care Med* 33(12):2786-2793.

Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001). Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29(7):1303-1310.

Angus DC, van der Poll T (2013). Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 369(9):840-851.

Bakker J, Coffernils M, Leon M, Gris P, Vincent JL (1991). Blood lactate levels are superior to oxygen-derived variables in predicting outcome in human septic shock. *Chest* 99(4):956-962.

Barton R, Cerra FB (1989). The hypermetabolism. Multiple organ failure syndrome. *Chest* 96(5):1153-1160.

Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A *et al.* (2001). Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344(10):699-709.

Blanco J, Muriel-Bombin A, Sagredo V, Taboada F, Gandia F, Tamayo L *et al.* (2008). Incidence, organ dysfunction and mortality in severe sepsis: a Spanish multicentre study. *Crit Care* 12(6):R158.

Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA *et al.* (1992). Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest* 101(6):1644-1655.

Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A *et al.* (1995). Incidence, risk factors, and outcome of severe sepsis and septic shock in adults. A multicenter prospective study in intensive care units. French ICU Group for Severe Sepsis. *JAMA* 274(12):968-974.

Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Vallet B (2004). EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med* 30(4):580-588.

Bueno-Cavanillas A, Delgado-Rodriguez M, Lopez-Luque A, Schaffino-Cano S, Galvez-Vargas R (1994). Influence of nosocomial infection on mortality rate in an intensive care unit. *Crit Care Med* 22(1):55-60.

Campbell SG, Marrie TJ, Anstey R, Dickinson G, Ackroyd-Stolarz S (2003). The contribution of blood cultures to the clinical management of adult patients admitted to the hospital with community-acquired pneumonia: a prospective observational study. *Chest* 123(4):1142-1150.

Carter C (2007). Implementing the severe sepsis care bundles outside the ICU by outreach. *Nurs Crit Care* 12(5):225-230.

Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J *et al.* (2010). Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Crit Care Med* 38(4):1036-1043.

Chan CK, Hyland RH, Hutcheon MA (1990). Pulmonary complications following bone marrow transplantation. *Clin Chest Med* 11(2):323-332.

Comstedt P, Storgaard M, Lassen AT (2009). The Systemic Inflammatory Response Syndrome (SIRS) in acutely hospitalised medical patients: a cohort study. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med* 17:67.

Coutinho LM, Scazufca M, Menezes PR (2008). Methods for estimating prevalence ratios in cross-sectional studies. *Rev Saude Publica* 42(6):992-998.

Danai PA, Moss M, Mannino DM, Martin GS (2006). The epidemiology of sepsis in patients with malignancy. *Chest* 129(6):1432-1440.

- Dandona P, Nix D, Wilson MF, Aljada A, Love J, Assicot M *et al.* (1994). Procalcitonin increase after endotoxin injection in normal subjects. *J Clin Endocrinol Metab* 79(6):1605-1608.
- De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo JA, Gonzalez-Ramallo VJ, Pastor L, Munoz J (2006). Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med* 24(5):553-559.
- Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R *et al.* (2008). Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med* 36(1):296-327.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM *et al.* (2013). Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med* 41(2):580-637.
- Dellinger RP, Vincent JL (2005). The Surviving Sepsis Campaign sepsis change bundles and clinical practice. *Crit Care* 9(6):653-654.
- Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL (2007). Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 35(5):1244-1250.
- Dorinsky PM, Gadek JE (1989). Mechanisms of multiple nonpulmonary organ failure in ARDS. *Chest* 96(4):885-892.
- Eachempati SR, Hydo L, Barie PS (1999). Gender-based differences in outcome in patients with sepsis. *Arch Surg* 134(12):1342-1347.
- Eickhoff TC, Brachman PW, Bennett JV, Brown JF (1969). Surveillance of nosocomial infections in community hospitals. I. Surveillance methods, effectiveness, and initial results. *J Infect Dis* 120(3):305-317.
- Esper AM, Moss M, Lewis CA, Nisbet R, Mannino DM, Martin GS (2006). The role of infection and comorbidity: Factors that influence disparities in sepsis. *Crit Care Med* 34(10):2576-2582.
- Fagon JY, Chastre J, Vuagnat A, Trouillet JL, Novara A, Gibert C (1996). Nosocomial pneumonia and mortality among patients in intensive care units. *JAMA* 275(11):866-869.
- Fagon JY, Novara A, Stephan F, Girou E, Safar M (1994). Mortality attributable to nosocomial infections in the ICU. *Infect Control Hosp Epidemiol* 15(7):428-434.
- Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, Gonzalez-Diaz G, Garnacho-Montero J *et al.* (2008). Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 299(19):2294-2303.

- Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J (2004). Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med* 30(4):589-596.
- Fry DE (1988). Multiple system organ failure. *Surg Clin North Am* 68(1):107-122.
- Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S (2005). The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 9(6):R764-R770.
- Goldhill DR, McNarry AF (2004). Physiological abnormalities in early warning scores are related to mortality in adult inpatients. *Br J Anaesth* 92(6):882-884.
- Goldhill DR, McNarry AF, Hadjianastassiou VG, Tekkis PP (2004). The longer patients are in hospital before Intensive Care admission the higher their mortality. *Intensive Care Med* 30(10):1908-1913.
- Goldhill DR, Sumner A (1998). Outcome of intensive care patients in a group of British intensive care units. *Crit Care Med* 26(8):1337-1345.
- Goldhill DR, White SA, Sumner A (1999a). Physiological values and procedures in the 24 h before ICU admission from the ward. *Anaesthesia* 54(6):529-534.
- Goldhill DR, Worthington LM, Mulcahy AJ, Tarling MM (1999b). Quality of care before admission to intensive care. Deaths on the wards might be prevented. *BMJ* 318(7177):195.
- Goncales PD, Polessi JA, Bass LM, Santos GP, Yokota PK, Laselva CR *et al.* (2012). Reduced frequency of cardiopulmonary arrests by rapid response teams. *Einstein (Sao Paulo)* 10(4):442-448.
- Guidet B, Aegerter P, Gauzit R, Meshaka P, Dreyfuss D (2005). Incidence and impact of organ dysfunctions associated with sepsis. *Chest* 127(3):942-951.
- Haley RW (1995). The scientific basis for using surveillance and risk factor data to reduce nosocomial infection rates. *J Hosp Infect* 30 Suppl:3-14.
- Haley RW, Culver DH, White JW, Morgan WM, Emori TG, Munn VP *et al.* (1985). The efficacy of infection surveillance and control programs in preventing nosocomial infections in US hospitals. *Am J Epidemiol* 121(2):182-205.
- Horan TC, Andrus M, Dudeck MA (2008). CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *Am J Infect Control* 36(5):309-332.
- Huckabee WE (1961). Abnormal resting blood lactate. I. The significance of hyperlactatemia in hospitalized patients. *Am J Med* 30:840-848.

- Knaus WA, Zimmerman JE, Wagner DP, Draper EA, Lawrence DE (1981). APACHE-acute physiology and chronic health evaluation: a physiologically based classification system. *Crit Care Med* 9(8):591-597.
- Laupland KB, Zygun DA, Davies HD, Church DL, Louie TJ, Doig CJ (2002). Incidence and risk factors for acquiring nosocomial urinary tract infection in the critically ill. *J Crit Care* 17(1):50-57.
- Levy MM, Artigas A, Phillips GS, Rhodes A, Beale R, Osborn T *et al.* (2012). Outcomes of the Surviving Sepsis Campaign in intensive care units in the USA and Europe: a prospective cohort study. *Lancet Infect Dis* 12(12):919-924.
- Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J *et al.* (2010). The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Crit Care Med* 38(2):367-374.
- Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D *et al.* (2003). 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31(4):1250-1256.
- Levy MM, Pronovost PJ, Dellinger RP, Townsend S, Resar RK, Clemmer TP *et al.* (2004). Sepsis change bundles: converting guidelines into meaningful change in behavior and clinical outcome. *Crit Care Med* 32(11 Suppl):S595-S597.
- Lugtenberg M, Zegers-van Schaick JM, Westert GP, Burgers JS (2009). Why don't physicians adhere to guideline recommendations in practice? An analysis of barriers among Dutch general practitioners. *Implement Sci* 4:54.
- Maki DG (1989). Risk factors for nosocomial infection in intensive care. 'Devices vs nature' and goals for the next decade. *Arch Intern Med* 149(1):30-35.
- Malacarne P, Langer M, Nascimben E, Moro ML, Giudici D, Lampati L *et al.* (2008). Building a continuous multicenter infection surveillance system in the intensive care unit: findings from the initial data set of 9,493 patients from 71 Italian intensive care units. *Crit Care Med* 36(4):1105-1113.
- Marik PE, Monnet X, Teboul JL (2011). Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care* 1(1):1.
- Marshall JC (2000). SIRS and MODS: what is their relevance to the science and practice of intensive care? *Shock* 14(6):586-589.
- Martin CM, Priestap F, Fisher H, Fowler RA, Heyland DK, Keenan SP *et al.* (2009). A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: the Canadian Sepsis Treatment and Response Registry. *Crit Care Med* 37(1):81-88.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M (2003). The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med* 348(16):1546-1554.

- Martin GS, Mannino DM, Moss M (2006). The effect of age on the development and outcome of adult sepsis. *Crit Care Med* 34(1):15-21.
- Melamed A, Sorvillo FJ (2009). The burden of sepsis-associated mortality in the United States from 1999 to 2005: an analysis of multiple-cause-of-death data. *Crit Care* 13(1):R28.
- Mikkelsen ME, Gaieski DF, Goyal M, Miltiades AN, Munson JC, Pines JM *et al.* (2010). Factors associated with nonadherence to early goal-directed therapy in the ED. *Chest* 138(3):551-558.
- Ministério da Saúde (2013). Taxa de mortalidade hospitalar por local de internação - Brasil jan/2008 à ago/2013. DATASUS: Brasília; Ministério da Saúde, DATASUS.
- Moreno RP, Metnitz B, Adler L, Hoechtl A, Bauer P, Metnitz PG (2008). Sepsis mortality prediction based on predisposition, infection and response. *Intensive Care Med* 34(3):496-504.
- Na S, Kuan WS, Mahadevan M, Li CH, Shrikhande P, Ray S *et al.* (2012). Implementation of early goal-directed therapy and the surviving sepsis campaign resuscitation bundle in Asia. *Int J Qual Health Care* 24(5):452-462.
- Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR *et al.* (2007). Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 35(4):1105-1112.
- Nguyen HB, Rivers EP, Knoblich BP, Jacobsen G, Muzzin A, Ressler JA *et al.* (2004). Early lactate clearance is associated with improved outcome in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32(8):1637-1642.
- Opal SM, Garber GE, LaRosa SP, Maki DG, Freebairn RC, Kinasevitz GT *et al.* (2003). Systemic host responses in severe sepsis analyzed by causative microorganism and treatment effects of drotrecogin alfa (activated). *Clin Infect Dis* 37(1):50-58.
- Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ *et al.* (2006). Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest* 130(5):1579-1595.
- Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K (2003). Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med* 31(9):2332-2338.
- Peake SL, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cross A, Delaney A *et al.* (2009). Australasian resuscitation of sepsis evaluation (ARISE): A multi-centre, prospective, inception cohort study. *Resuscitation* 80(7):811-818.
- Peelen L, de Keizer NF, Peek N, Scheffer GJ, van der Voort PH, de JE (2007). The influence of volume and intensive care unit organization on hospital mortality in

patients admitted with severe sepsis: a retrospective multicentre cohort study. *Crit Care* 11(2):R40.

Pietropaoli AP, Glance LG, Oakes D, Fisher SG (2010). Gender differences in mortality in patients with severe sepsis or septic shock. *Gend Med* 7(5):422-437.

Pittet D, Thievent B, Wenzel RP, Li N, Gurman G, Suter PM (1993). Importance of pre-existing co-morbidities for prognosis of septicemia in critically ill patients. *Intensive Care Med* 19(5):265-272.

Poeze M, Ramsay G, Gerlach H, Rubulotta F, Levy M (2004). An international sepsis survey: a study of doctors' knowledge and perception about sepsis. *Crit Care* 8(6):R409-R413.

Powell ES, Khare RK, Courtney DM, Feinglass J (2012). Lower mortality in sepsis patients admitted through the ED vs direct admission. *Am J Emerg Med* 30(3):432-439.

Price KJ, Thall PF, Kish SK, Shannon VR, Andersson BS (1998). Prognostic indicators for blood and marrow transplant patients admitted to an intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med* 158(3):876-884.

Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP (1995). The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA* 273(2):117-123.

Reinhart K, Karzai W, Meisner M (2000). Procalcitonin as a marker of the systemic inflammatory response to infection. *Intensive Care Med* 26(9):1193-1200.

Reinhart K, Meisner M, Brunkhorst FM (2006). Markers for sepsis diagnosis: what is useful? *Crit Care Clin* 22(3):503-50x.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B *et al.* (2001). Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345(19):1368-1377.

Robson W, Beavis S, Spittle N (2007). An audit of ward nurses' knowledge of sepsis. *Nurs Crit Care* 12(2):86-92.

Robson WP, Daniel R (2008). The Sepsis Six: helping patients to survive sepsis. *Br J Nurs* 17(1):16-21.

Rosenthal VD, Guzman S, Orellano PW (2003). Nosocomial infections in medical-surgical intensive care units in Argentina: attributable mortality and length of stay. *Am J Infect Control* 31(5):291-295.

Sales Jr JAL, David C.M., Hatum R, Souza PCSP, Japiassú A, Pinheiro CTS *et al.* (2006). Sepse Brasil: Estudo epidemiológico da sepse em Unidade de Terapia Intensiva brasileira. *Revista Brasileira Terapia Intensiva* 16(1):10-17.

Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL *et al.* (1997). Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. *JAMA* 278(3):234-240.

Sierra R, Rello J, Bailen MA, Benitez E, Gordillo A, Leon C *et al.* (2004). C-reactive protein used as an early indicator of infection in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Intensive Care Med* 30(11):2038-2045.

Silvestre J, Pova P, Coelho L, Almeida E, Moreira P, Fernandes A *et al.* (2009). Is C-reactive protein a good prognostic marker in septic patients? *Intensive Care Med* 35(5):909-913.

Simchen E, Sprung CL, Galai N, Zitser-Gurevich Y, Bar-Lavi Y, Gurman G *et al.* (2004). Survival of critically ill patients hospitalized in and out of intensive care units under paucity of intensive care unit beds. *Crit Care Med* 32(8):1654-1661.

Sperry JL, Nathens AB, Frankel HL, Vanek SL, Moore EE, Maier RV *et al.* (2008). Characterization of the gender dimorphism after injury and hemorrhagic shock: are hormonal differences responsible? *Crit Care Med* 36(6):1838-1845.

Valiquette L (2001). Urinary tract infections in women. *Can J Urol* 8 Suppl 1:6-12.

van der Kooi TI, de Boer AS, Mannien J, Wille JC, Beaumont MT, Mooi BW *et al.* (2007). Incidence and risk factors of device-associated infections and associated mortality at the intensive care in the Dutch surveillance system. *Intensive Care Med* 33(2):271-278.

Vincent JL (2003). Nosocomial infections in adult intensive-care units. *Lancet* 361(9374):2068-2077.

Vincent JL, de MA, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM *et al.* (1998a). 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* 26(11):1793-1800.

Vincent JL, De MA, Cantraine F, Moreno R, Takala J, Suter PM *et al.* (1998b). 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* 26(11):1793-1800.

Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD *et al.* (2009). International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA* 302(21):2323-2329.

Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H *et al.* (2006). Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med* 34(2):344-353.

Volakli E, Spies C, Michalopoulos A, Groeneveld AB, Sakr Y, Vincent JL (2010). Infections of respiratory or abdominal origin in ICU patients: what are the differences? *Crit Care* 14(2):R32.

Vosylius S, Sipylaite J, Ivaskevicius J (2003). Intensive care unit acquired infection: a prevalence and impact on morbidity and mortality. *Acta Anaesthesiol Scand* 47(9):1132-1137.