Informações Confidenciais

Este documento é uma comunicação confidencial de propriedade do Instituto Latino Americano para Estudos da Sepse (Latin American SepsisInstitute). Não pode ser usado ou reproduzido sem autorização explícita e legal dos autores. Este material poderá ser utilizado apenas por seu grupo de trabalho conforme necessário para a condução deste estudo.

"SPREAD - Sepsis PREvalence Assessment Database "

Perfil epidemiológico da sepse grave e choque séptico dentro dos diferentes ambientes em hospitais brasileiros

Descrição de Estudo ILAS-06

Versão de 21 de dezembro de 2012

PROJETO PESQUISA

"SPREAD - Sepsis Prevalence Assessment Database"

Perfil epidemiológico da sepse grave e choque séptico dentro dos diferentes ambientes em hospitais brasileiros

Instituição patrocinadora: Instituto Latino Americano de Sepse

Instituição participante: Associação de Medicina Intensiva Brasileira - AMIBnet,

Investigadores: Alexandre Biasi, Derek Angus, Elaine Ferreira, Flavia Machado, Juliana Lubarino, Luciano Azevedo, Reinaldo Salomão

Centro coordenador - Universidade Federal de São Paulo

RESUMO

Levando-se em conta os atuais dados nacionais, percebe-se que a mortalidade por sepse no país, mormente em hospitais públicos vinculados ao Sistema Único de Saúde (SUS), é muito elevada e bastante acima da mortalidade mundial. Esse fato, por si só, justifica a necessidade de melhor entendimento das razões dessa alta mortalidade. Entretanto, os dados disponíveis dos estudos epidemiológicos ate hoje realizados de forma multicêntrica no país concentram-se nas regiões Sul e Sudeste, regiões onde o acesso e a qualidade do sistema de saúde como um todo são consideradas melhores do que aquelas providas nas regiões Centro-Oeste, Nordeste e Norte. Além disso, esses estudos avaliaram apenas pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva. O presente estudo tem como objetivo avaliar a prevalência, a adequação do tratamento e a mortalidade da sepse grave e choque séptico nas unidades de terapia intensiva dos hospitais brasileiros em todas as regiões do país. Além disso, procurar-se-á avaliar também os pacientes internados em enfermarias e no pronto socorro. Será formada uma coorte prospectiva num único dia em todas as instituições envolvidas. Nesse dia, todos os pacientes com sepse grave e choque séptico admitidos ou internados nas unidades de terapia intensiva e, idealmente também no pronto socorro e nas enfermarias, serão incluídos. Nos hospitais com mais de 200 leitos em que a prevalência nas enfermarias também vá ser avaliada, os investigadores poderão optar por coleta de dados por meio de amostragem. Os dados de prevalência, taxas de aderência ás medidas de tratamento e mortalidade serão comparados entre as diferentes regiões geográficas bem como entre os diferentes segmentos do hospital.

1.INTRODUÇÃO

– caracterizar as instituições envolvidas no tocante a infraestrutura necessária para o atendimento a sepse.

3.MÉTODOS

3.1 Desenho do estudo

Estudo transversal multicêntrico, de caráter nacional, para determinar a prevalência e características de base de casos com sepse. Os casos de sepse identificados no estudo transversal formarão uma coorte de pacientes para avaliação da mortalidade e fatores prognósticos.

3.2 Planejamento de amostra

Serão incluídos aproximadamente 1100 pacientes com sepse grave ou choque séptico. Com essa amostra será possível estimar a mortalidade intrahospitalar por sepse grave/choque séptico com erro padrão de 1,5%, assumindo uma mortalidade de 50%. Consequentemente, o intervalo de confiança (95%) será de 6%. Esse tamanho de amostra contempla também o objetivo secundário de detectar diferenças significativas na mortalidade entre as regiões geoeconômicas brasileiras. Considerando-se mortalidade de 50% na região centro-sul, seriam necessários 422 pacientes em cada grupo para detectar um aumento de 10% na mortalidade nos pacientes das demais regiões (amazônica e nordeste), com erro alfa de 0,05 e poder de 90%.

No estudo BASES, a prevalência de sepse grave e choque séptico foi de 32 casos para cada 100 admissões nas UTIs. (15) Portanto, estima-se ser necessário avaliar 3335 leitos de UTI nesse estudo para que 1100 pacientes sejam incluídos.

Estratificação

As UTIs participantes serão selecionadas por amostragem aleatória estratificada, objetivando-se amostrar 10% dos leitos de UTI de cada estrato. Os estratos serão formados conforme região geoeconômica, perfil institucional (hospital privado ou público) e número de leitos da UTI (≤10 leitos ou >10 leitos) de forma que o número total de leitos de UTI em cada um deles fosse entre 100 a 500 leitos. Assim, os estratos definidos foram: 1) Região geoeconômica amazônica; 2) capitais/regiões metropolitanas da região geoeconômica nordeste; 3) cidades do interior da região geoeconômica nordeste; 4) região metropolitana do Rio de Janeiro -RJ; 5) região etropolitana de São Paulo – SP; 6) capitais/regiões metropolitanas da região geoconômica centro-sul (exceto Rio de Janeiro e São Paulo); 7) cidades do interior da região geoconômica centro-sul com <100 mil habitantes; 8) cidades do interior da região geoconômica centro sul com 101 a 250 mil habitantes; 9) cidades do interior da região geoconômica centro sul com 251 a 500 mil habitantes; 9) cidades do interior da região geoconômica centro-sul com >500 mil habitantes.

. . Para avaliação do número de habitantes em cada cidade, utilizou-se os dados obtidos por meio de consulta ao Censo Brasileiro de 2010 do Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística (23). Já a distribuição das UTIs brasileiras foi obtida por meio de consulta ao Censo de UTIs da Associação de Medicina Intensiva Brasileira onde estão cadastradas 1813 UTIs de pacientes adultos de todas as regiões brasileiras, totalizando 20731 leitos.

Cada UTI recebeu de forma randômica um número. Após a definição dos estratos na base de dados contendo todas as UTIs, esses números foram elencados dentro de cada estrato de forma crescente. As UTIs foram então selecionadas, respeitando-se a sequencia construída de forma a preencher o número total de leitos requeridos para aquele estrato. Por meio dessa randomização em sequencia crescente foi também definida a sequência das UTIs a serem convidadas caso as inicialmente selecionadas recusem a participação no estudo.

As unidades selecionadas serão contactadas por telefone pelo Instituto Latino Americano de Sepse e convidadas a participar do estudo. Será claramente colocada a importância da aceitação do convite, visto que uma eventual alta taxa de recusa poderá comprometer a estratégia de seleção aqui descrita.

3.3 Período de inclusão de pacientes

Um dia. Data prevista: 11 de junho de 2013

3.4 Casuística

Serão incluídos os pacientes com idade acima de 18 anos identificados com sepse grave ou choque séptico dentro das UTIs dos hospitais participantes no dia determinado para formação da coorte (11 de junho). Não há critérios de exclusão. Mesmo pacientes considerados terminais ou com orientação para não investimento pleno deverão ser incluídos. Entretanto, esses pacientes não serão analisados no tocante a aderência a medidas de tratamento. Somente serão incluídos pacientes que se apresentarem com disfunção orgânica no dia do estudo, mesmo que o dia de início da disfunção seja anterior a essa data.

Sepse grave será definida pela presença de foco infeccioso suspeito, associada a presença de pelo menos um sinal de resposta inflamatória e uma disfunção orgânica [24]. Como sinais de resposta inflamatória considera-se: a) temperatura corporal >38,3º C ou < 36ºC; b) freqüência cardíaca >90bpm; c) freqüência respiratória > 20 rpm, ou $PaCO_2$ <32mmHg ou necessidade de ventilação mecânica; d) leucócitos totais > 12.000/mm³, < 4.000/mm³ ou presença de > 10% de formas jovens. Serão consideradas como disfunções orgânicas as abaixo enumeradas, desde que claramente relacionadas ao evento séptico.

- Cardiovascular: hipotensão definida como pressão arterial sistólica (PAS) ≤ 90 mmHg OU pressão arterial média (PAM) ≤ 70 mmHg OU necessidade de agentes vasoativos para manter a PAS ≥ 90 mmHg ou a PAM ≥ 70 mmHg.
- Respiratória: hipoxemia com relação PaO_2/FiO_2 ≤ 300.
- Hepática: bilirrubinas > 2 vezes o valor de referência.
- Renal: diurese < 0,5 mL/Kg/h durante 1 hora após ressuscitação adequada de fluidos OU aumento da creatinina em 0,5 mg/dL OU necessidade de terapia de substituição renal.
- Hematológica: trombocitopenia, com contagem de plaquetas < 100.000/mm3 ou redução de 50% no número de plaquetas em relação ao maior valor registrado nos últimos 3 dias.
- Metabólica: acidose láctica com lactato > 1.5 vezes o valor normal E excesso de base > 5 mEq/L

As instituições participantes deverão definir a abrangência do projeto, estabelecendo previamente se a coleta será realizada somente nas unidades de terapia intensiva ou estendida para as enfermarias e/ou unidades de emergência.

Assim, os hospitais que desejarem deverão ser cadastrados para avaliação abrangente de prevalência. Nos hospitais com mais de 200 leitos, os investigadores poderão optar por coleta de dados por meio de amostragem. Nesse caso, o mapa de leitos da instituição deverá ser fornecido à instituição organizadora para seleção randômica dos leitos a serem visitados. De forma geral, 30% dos leitos serão selecionados.

3.5 Procedimentos

Todos os dados serão colhidos por meio de ficha clínica eletrônica (Anexo 1). Nessa ficha, cada paciente receberá um número de inclusão progressivo, correspondente ao centro participante. Não será possível a identificação do paciente, devendo cada centro preencher e armazenar localmente dados que permitam o seguimento do paciente até a alta hospitalar, visto o desfecho primário de interesse ser a letalidade no hospital. Cada centro participante será classificado de acordo com a região a que pertencem, a sua principal fonte de financiamento (público, privado ou misto) e ao seu perfil de educação (hospitais universitários ou não). Serão consideradas instituições universitárias aquelas ligadas a cursos de graduação de medicina. Além disso, o responsável pela instituição deverá preencher o questionário visando verificar a infraestrutura disponível para o atendimento aos pacientes sépticos (Anexo 2).

No dia definido para formação da coorte, a UTI e todos os demais setores do hospital naqueles cadastrados para avaliação abrangente serão visitados para identificação dos pacientes que possuam os critérios de inclusão acima citados. As equipes locais deverão desenvolver estratégias para que pacientes admitidos no decorrer do dia, após a visita a um determinado setor (ainda que somente a UTI) sejam corretamente identificados e incluídos. Deve ser solicitado às equipes locais que

entrem em contato com a equipe do estudo, caso surjam novos pacientes passiveis de inclusão no decorrer do dia. Além disso, as equipes locais podem optar por revisitar os diversos setores no dia seguinte. Além disso, deverá ser registrado o numero de pacientes internados na instituição nesse dia para cálculo da prevalência. O momento desse registro deverá ser ás 18 horas (± 2 horas).

Haverá duas formas de coleta de dados. Cada instituição poderá optar por uma delas. Na coleta simplificada de dados apenas as características demográficas, de gravidade do paciente e do quadro séptico, bem como a adequação do tratamento nas primeiras 24 horas, serão coletadas. Esses dados serão utilizados na avaliação dos fatores de risco para mortalidade. O protocolo é constituído de 2 visitas, conforme explicitado abaixo (Figura 1).

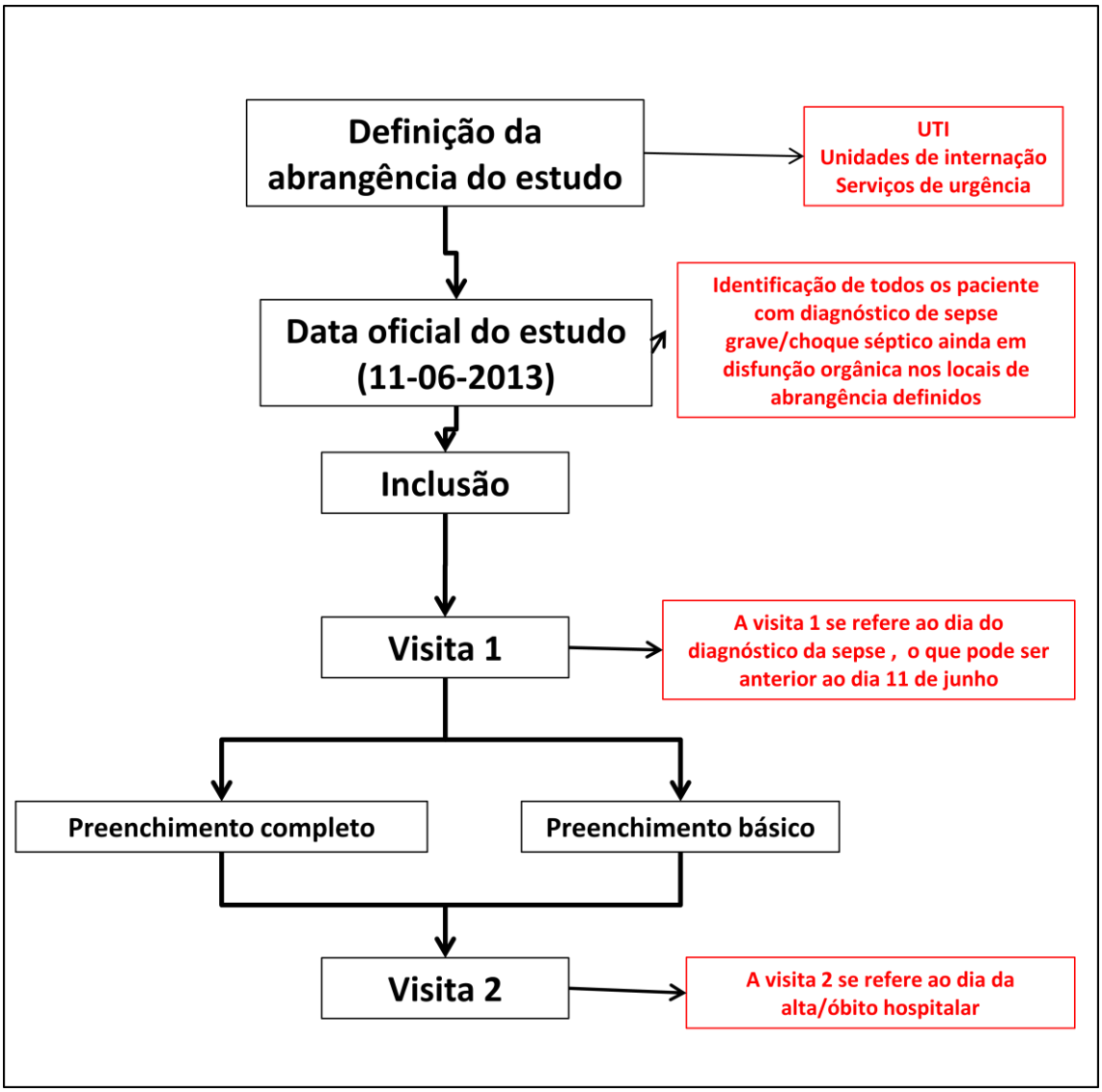

Figura 1 - Fluxograma com as etapas do estudo

Visita 1

A visita 1 corresponde ao dia do diagnóstico da sepse grave. Esse dia poderá ou não ser o mesmo dia de estabelecimento da coorte, de forma que o levantamento desses dados no prontuário poderá ser retrospectivo. No caso dos setores de urgência, deverão ser incluídos pacientes que sejam admitidos durante o dia definido (11 de junho). Pacientes que estejam nas salas de observação ou eventuais unidades de internação ligadas ao serviço de urgência não serão considerados como pacientes de pronto socorro e sim provenientes de unidades regulares de internação.

Nessa visita, a partir das informações contidas nos prontuários, serão determinadas as características demográficas dos pacientes, com ênfase na presença de comorbidades e nos diagnósticos de admissão no hospital e, se for o caso, na UTI. Todos os dados a respeito da infecção atual, tais como foco suspeito, isolamento ou não do agente, característica epidemiológica (infecção comunitária ou nosocomial) e definição de controle do foco também serão coletados.

Deverão ser determinados os escores de gravidade *Simplified Acute Physiology Score* 3 (*SAPS 3)* e *Sequential Organ Failure Assessment* (SOFA), definido como SOFA D0. Esses escores se referem aos piores valores encontrados nas 24 horas do dia em que se diagnosticou a disfunção orgânica (ou seja, até a 00:00 desse dia), independente do local onde o paciente estivesse internado no hospital nesse dia (pronto socorro, enfermarias, unidade semi-intensiva ou UTI). Nenhum exame será colhido para fins exclusivos do protocolo. Assim, caso os mesmos não estejam disponíveis, para fins de cálculo dos escores os mesmos deverão ser considerados normais e o fato registrado na ficha clinica. O número total de disfunções orgânicas será registrado considerando-se as disfunções presentes no dia de inclusão (até as 00:00), de forma compatível com o critério para definição do SOFA de inclusão.

O momento de instalação da primeira disfunção orgânica será registrado. Esse dia pode ou não coincidir com o dia calendário referente ao diagnóstico da disfunção pela equipe de saúde, ou seja, o dia da visita 1. O tempo decorrido entre esses dois momentos será chamado de tempo de disfunção orgânica.

Ainda dentro da visita 1, os pacientes que no dia 11 de junho forem identificados nas unidades de internação ou serviços de urgência deverão ser acompanhados para determinação de eventual transferência para a UTI da instituição devido a aquele evento séptico, ainda que em dia calendário posterior ao dia 14. A

data e hora dessa transferência deverá ser registrada na ficha clínica. Nenhum outro dado necessitará ser colhido nesse intervalo de tempo.

Também serão registradas nessa visita as informações relativas ao tratamento recebido, ou seja, nas 24 horas seguintes ao momento do diagnóstico da disfunção orgânica (data da visita 1). Assim, a aderência aos itens de tratamento de acordo com o pacote de seis horas da Campanha de Sobrevivência a Sepse será coletada [25]. Os indicadores a serem avaliados encontram-se no quadro 1. Além disso, o volume total utilizado na reposição volêmica, drogas vasoativas e suas doses, bem como a necessidade de suporte ventilatório e renal serão registrados.

Quadro 1 Indicadores de aderência a tratamento – pacote 6 horas

Indicador	Descrição
Lactato	Somente será considerado o lactato colhido após o diagnóstico de disfunção orgânica, ou seja, onde se teve a intenção de colher em decorrência do diagnóstico de sepse. Lactato colhido após 6 horas do momento do diagnóstico também não devem ser considerado.
Hemoculturas	Somente será considerada a coleta de hemocultura se for realizada antes do inicio da antibioticoterapia, de forma independente do dia do diagnóstico da disfunção, pois o antibiótico pode ter sido iniciado antes da piora do quadro clinico de sepse, ou seja, do surgimento da disfunção.
Antibiótico	A data e hora da administração do primeiro esquema de antibióticos considerado adequado para a situação clínica deverão ser registradas. Considerando-se como antibióticos relacionados ao episodio atual de sepse aqueles administrados no período compreendido entre 96 horas antes do diagnóstico da sepse grave e 24 horas depois desse diagnóstico. Caso o esquema de antimicrobianos tenha sido iniciado antes desse período a probabilidade de ineficácia é alta e, portanto, haveria indicação clinica de troca.

Volume/vasopressor	Infusão de 20 ml/kg peso de cristalóides nas seis primeiras horas de diagnóstico em pacientes com lactato acima de 28 mg/dl ou com pressão arterial média abaixo de 65 mmHg e uso de vasopressores naqueles que permanecerem hipotensos após volume.
Pressão venosa central	Obter pressão venosa central entre 8-12 mmHg para pacientes em ventilação espontânea ou 12-15 mmHg para pacientes em ventilação mecânica naqueles que tinham níveis de lactato acima de 28 mg/dL ou que necessitaram vasopressores para manter pressão arterial acima de 65 mmHg.
Saturação venosa cetral	Obter saturação venosa central acima de 70% em pacientes que tinham níveis de lactato acima de 28 mg/dL ou que necessitaram vasopressores para manter pressão arterial acima de 65 mmHg.

Visita 2

A visita final deverá ocorrer no momento da alta hospitalar ou no máximo até o dia 14 de julho de 2013. Nesse dia, deverá ser registrado somente o status do paciente vivo ou morto.

Visita complementar

As instituições que desejarem poderão também preencher os dados da visita complementar. A visita complementar corresponde ao dia calendário subseqüente ao da visita 1. Nesse dia, deverão ser colhidos novamente os dados relevantes para o escore SOFA, denominado SOFA D1. Caso os exames necessários não estejam disponíveis pela rotina de avaliação assistencial do paciente deve ser registrado no prontuário a não coleta. Além disso, o volume total utilizado na reposição volêmica, drogas vasoativas e suas doses, bem como a necessidade de suporte ventilatório e renal serão registradas.

4 CONSIDERAÇÕES ESTATÍSTICAS

Na avaliação do objetivo primário, prevalência em hospitais públicos e privados brasileiros será feita análise descritiva dos achados, sendo as variáveis categóricas expressas em número e percentagem e as variáveis contínuas em suas medidas de tendência central e dispersão, de acordo com a distribuição da variável. Para análises bivariadas, serão utilizados os teste exato de Fisher ou chi-quadrado no caso de variáveis categóricas, e T-student ou Mann-Whitney para variáveis contínuas com ou sem distribuição normal, respectivamente.

Para avaliar os fatores preditores de mortalidade hospitalar levaremos em conta o efeito de "clustering", pois as unidades amostrais são UTIs, enquanto que a análise será realizada no nível dos pacientes. Portanto, utilizaremos extensões para regressão logística de equações de estimação generalizadas ["*generalized estimating equations (GEE) extension of logistic regression*"]. Os resultados da análise multivariada serão expressos por *population average odds ratio* seguida do devido intervalo de confiança.

Na comparação entre regiões, as instituições participantes serão classificadas de acordo com as regiões geoeconômicas a que pertencem, a saber Centro-sul, Amazônica e Nordeste. O perfil de cada uma dessa regiões em relação as características demográficas e do processo infeccioso, os escores de gravidade, o tempo para admissão na terapia intensiva (nos casos pertinentes), número e tipo de disfunção orgânica, o tempo de disfunção orgânica e a aderência às medidas de tratamento adotadas serão determinados e comparados usando os mesmos testes acima descritos. A comparação de mortalidade hospitalar conforme a região será analisada com extensões para regressão logística de equações de estimação generalizadas ["*generalized estimating equations (GEE) extension of logistic*

regression”].Além disso, o desfecho mortalidade será relacionado com o perfil socioeconomico da cidade onde se localiza o hospital, a saber, tamanho populacional, renda per capita, mortalidade infantil,grau de escolaridade e índice de desenvolvimento humano.

Em relação aos diferentes perfis dentro do hospital, os pacientes serão classificados em três grupos de acordo com o local de internação, a saber, setores de emergência (Grupo 1), enfermarias (Grupo 2) e terapia intensiva/semi-intensiva (Grupo 3). As mesmas variáveis acima mencionadas serão analisadas. Na análise inicial serão utilizados os mesmos testes para variáveis categóricas e os testes de ANOVA e Kruskall-Wallis para variáveis contínuas, de acordo com sua distribuição. Quando a análise inicial mostrar diferença significativa entre os grupos, os dados serão submetidos a testes de comparações múltiplas, a saber, partição de chi-quadrado para variáveis categóricas e teste de Dunn ou Bonferonni para variáveis continuas de acordo com a sua distribuição. A comparação de mortalidade hospitalar conforme a região será analisada com extensões para regressão logística de equações de estimação generalizadas [“*generalized estimating equations (GEE) extension of logistic regression*”].

Nas instituições que optarem pela coleta integral dos dados, outras variáveis serão analisadas, a saber tempo de internação na UTI e no hospital após o diagnóstico da sepse, tempo livre de ventilação mecânica, tempo livre de vasopressor, necessidade de suporte dialítico e mortalidade.

Como neste estudo a coorte de pacientes será formada a partir de casos prevalentes de sepse grave há risco de viés nas estimativas de mortalidade. Desse modo, faremos análise de sensibilidade para avaliar a mortalidade no grupo de pacientes que desenvolveram disfunção orgânica durante as 24 horas do dia 11 de junho (casos incidentes) versus demais casos. O racional para esta análise é que

entre os pacientes que já apresentavam disfunção orgânica no início do dia 11 (casos prevalentes) estarão subrepresentados casos de óbito precoce.

5 CONSIDERAÇÕES ÉTICAS

Este estudo deverá ser conduzido de acordo com todos os preceitos éticos e morais da Declaração de Helsinki (revista pela 52ª Assembléia Geral da World Medical Association, Edinburgo, Escócia, Outubro de 2000) e com o Código de Nuremberg [41]. O centro coordenador do estudo, Universidade Federal de São Paulo submeterá o projeto para aprovação do seu Comitê de Ética em Pesquisa-CEP, devidamente registrado junto à Comissão Nacional de Ética em Pesquisa-CONEP do Conselho Nacional de Saúde.

As instituições interessadas na participação deverão acessar o site do estudo e proceder ao seu cadastramento. Nesse site, toda a documentação relativa ao estudo estará disponível, incluindo a documentação necessária para submissão nos respectivos CEPs. As instituições participantes devem observar as normas vigentes de Boas Práticas Clínicas (ICH E6) e demais resoluções federais que regem as boas normas de pesquisa clínica e são responsáveis pela submissão e seguimento do estudo frente as seus respectivos CEPs caso julguem necessário.

Trata-se de estudo observacional, sem envolvimento direto com os pacientes e nenhuma mudança na conduta assistencial dos mesmos. Apenas os dados de prontuário serão colhidos. O anonimato dos mesmos está plenamente garantido, pois nenhum registro ou identificação de iniciais será colocada no banco de dados. Nesse banco, os pacientes serão identificados apenas pelo seu número no estudo. Entende-se que a necessidade de termo de consentimento inviabilizaria o estudo em grande

parte das instituições, o que impediria o acesso ao conhecimento pleno do perfil epidemiológico da sepse em nosso país. Assim, cada uma das instituições participantes será orientada a verificar com seu CEP a necessidade de obtenção de termo de consentimento dos participantes. Segundo o departamento responsável nos Estados Unidos pela proteção de indivíduos envolvidos em pesquisa (*US Department of Health and Human Services' Office for Human Research Protections*) iniciativas como essa usualmente se qualificam para esse status [26]

6 FONTE FINANCIADORA

O projeto será financiado pelo Instituto Latino Americano de Sepse e parcialmente pela Fundação de Apoio a Pesquisa do Estado de São Paulo.

Nenhum dos centros participantes ou seus investigadores será remunerado pela sua participação no estudo.

7 POLÍTICA DE PUBLICAÇÃO

Os pesquisadores envolvidos assumem o compromisso de divulgar os dados aqui obtidos quaisquer sejam os resultados obtidos. Os pesquisaores responsáveis serão os autores da(s) publicação(ões) geradas dentro dos objetivos aqui especificados. Como o número de UTIs participantes é elevado, não está prevista a participação de membros dessas UTIs como co-autores. Todos os centros participantes serão citados em lista de colaboradores.

O banco de dados aqui obtido estará a disposição de todos os participantes para outras eventuais análises. Qualquer dessas análises deverá ser previamente aprovada pelo grupo de pesquisadores original. Os mesmos poderão ser co-autores

dessas publicações caso preencham os critérios internacionais habituais para co-autoria.

REFERÊNCIAS

1. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Crit Care Med 2001;29(7):1303-10.

2. Angus DC, Pereira CAP, Silva E. Epidemiology of severe sepsis around the world. Endocrine, Metabolic & Immune Disorders – Drug Targets 2006;6:7-16.

3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. N Engl J Med 2003;348(16):1546-54.

4.Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, Martin C, Goodman S, Artigas A, Sicignano A, Palazzo M, Moreno R, Boulme R, Lepage E, Le Gall R. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. Intensive Care Med 2002;28(2):108-121.

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

6. Salvo I, de Cian W, Musicco M, Langer M, Piadena R, Wolfler A, Montani C, Magni E, The SEPSIS Study Group: The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Intensive Care Med 1995, Suppl 2:S244-S249.

7. Vincent JL, Bihari DJ, Suter PM, Bruining HA, White J, Nicolas-Chanoin MH, Wolff M, Spencer RC, Hemmer M. The prevalence of nosocomial infection in intensive care

units in Europe.Results of the European Prevalence of Infection in Intensive Care (EPIC) Study.EPIC International Advisory Committee. JAMA 1995;274(8):639-44.

8. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, Dellamonica P, Gouin F, Lepoutre A, Mercier JC, Offenstadt G, Regnier B. 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 1995;274(12):968-74.

9. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, Rodie-Talbere P, Vallet B,.Zahar J.R, and the EPISEPSIS study group. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. Intensive Care Med 2004; 30:580–588.

10. vanGestel A, Bakker J, Veraart CP, van Hout BA. Prevalence and incidence of severe sepsis in Dutch intensive care units. Crit Care 2004;8(4):R153-62.

11. Flaatten H. Epidemiology of sepsis in Norway in 1999. Crit Care 2004;8(4):R180-4.

12. Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, Young D, Black N, Rowan K: Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hours in ICU in England, Wales and Northern Ireland. Crit Care Med 2003, 31:2332-2338.

13. Sands KE, Bates DW, Lanken PN, Graman PS, Hibberd PL, Kahn KL, Parsonnet J, Panzer R, Orav EJ, Snydman DR: Epidemiology of sepsis syndrome in 8 academic medical centers. Academic Medical Center Consortium Sepsis Project Working Group. JAMA 1997, 278:234-240.

14. Finfer S, Bellomo R, Lipman J, French C, Dobb G, Myburgh J. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. IntensiveCareMed 2004;30:589-596.

15. Silva E, Pedro M de A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum

A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E. BrazilianSepsisEpidemiologicalStudy (BASES study). CritCare 2004;8(4):R251-60.

16. Sales Jr JAL, David CM, Hatum R, Souza PSP, Japiassu A, Pinheiro CTS, Friedman G, Silva OB, Dias MD, Koterba E, Dias FS, Piras C, Grupo de Estudo de Sepse do Fundo AMIB, Luiz RR. An Epidemiological Study of Sepsis in Intensive Care Units.Sepsis Brazil Study. Rev Bras TerIntens 2006;18(1):9-17.

17. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, Dornas A, Grion CM, Lobo SM, Tura BR, Silva CL, Cal RG, Beer I, Michels V, Safi J, Kayath M, Silva E; Costs Study Group - Latin American Sepsis Institute. A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units. Pharmacoeconomics 2008;26(5):425-34.

18. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, Martin C, Ramsey G, Silva E, Vallet B, Vincent JL, Janes JM, Sarwat S, Williams MD; PROGRESS Advisory Board. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. Infection. 2009 Jun;37(3):222-32.

19. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, Reinhart K, Angus DC, Brun-Buisson C, Beale R, Calandra T, Dhainaut JF, Gerlach H, Harvey M, Marini JJ, Marshall J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Intensive Care Med. 2008;34(1):17-60.

20. Machado FR, Freitas FG. Controversies of surviving sepsis campaign bundles: should we use them? Shock. 2008 Oct;30Suppl 1:34-40.

21. Silva E, Akamine N, Salomao R, Townsend SR, Dellinger RP, Levy M. Surviving sepsis campaign: a project to change sepsis trajectory. EndocrMetab Immune Disord Drug Targets 2006;6(2):217-22.

22. Salomão R. Sepsis: the challenges in developing and translating knowledge. Shock 2008; 30(1): 1-2.

23 - Instituto Brasileiro de Geografia e Estatística - Censo 2010, acesso em 22 de maio de 2012. Disponível em http://www.ibge.gov.br/censo2010/censo

24 - Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. 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. 1992;101(6):1644-55.

25. Pacote de ressucitação - Campanha de Sobrevivência a Sepse, acessado em 22 de maio de 2012. Disponivelemhttp://www.survivingsepsis.org/Bundles/Pages/SepsisResuscitationBundle.asp

26 - *US Department of Health and Human Services' Office for Human Research Protections*, acessadoem 22 de maio de 2012. Disponível emhttp://www.hhs.gov/ohrp/humansubjects/guidance/45cfr46.html#46.101(b).