A high-speed photograph of a water splash, showing a wave of water moving from left to right across the upper half of the frame. The water is clear and blue, with many small bubbles and droplets visible below the surface. The background is a light, clean white.

Incidência e mortalidade mundiais, regionais e nacionais de sepse, 1990–2017: dados do *Global Burden of Disease Study*

Dr^a. Flávia Machado

Tradução autorizada, livre e adaptada das partes principais do estudo original

ESTUDO SOBRE SEPSE

Dr^a. Flávia Machado

INTRODUÇÃO

A médica e coordenadora científica do **ILAS - Instituto Latino Americano de Sepse**, Dra. Flávia Machado, é uma das autoras do estudo “*Incidência e mortalidade mundiais, regionais e nacionais de sepse, 1990–2017: dados do Global Burden of Disease Study*”, publicado em janeiro de 2020, em um dos periódicos de saúde mais importantes do mundo, **The Lancet**.

Pesquisadores do mundo todo consideram esse novo estudo o mais abrangente até o momento sobre a incidência de mortes por sepse. Os resultados confirmam que as taxas reais de mortes por sepse são o dobro do estimado em estudos anteriores.



DR^a FLÁVIA MACHADO

- Graduação em Medicina pela Universidade Federal de Minas Gerais
- Residência de clínica médica na Santa Casa de Belo Horizonte
- Residência em infectologia na Universidade de São Paulo
- Mestrado em Infectologia e Medicina Tropical pela Universidade Federal de Minas Gerais
- Doutorado em Doenças Infecciosas e Parasitárias pela Universidade de São Paulo
- Professora adjunta livre docente e chefe do Setor de Terapia Intensiva da Disciplina de Anestesiologia, Dor e Terapia Intensiva da Universidade Federal de São Paulo.
- Coordenadora geral do Instituto Latino Americano de Sepse (ILAS).
- Membro do Comitê Executivo e coordenadora do Comitê Científico da *Brazilian Research in Intensive Care Network* - BRICNET
- Membro da *Latin America Research Network* (LIVEN)
- Membro da Diretoria Executiva da *Global Sepsis Alliance* e do Conselho do *International Sepsis Forum*
- Membro do board da *Surviving Sepsis Campaign* nas versões 2012, 2016 e 2020
- Diretora Científica da Associação de Medicina Intensiva Brasileira no biênio 2018-2019

Incidência e mortalidade mundiais, regionais e nacionais de sepse, 1990–2017: dados do *Global Burden of Disease Study*

(Tradução autorizada, livre e adaptada das partes principais do estudo original)

Kristina E Rudd, Sarah Charlotte Johnson, Kareha M Agesa, Katya Anne Shackelford, Derrick Tsoi, Daniel Rhodes Kievlan, Danny V Colombara, Kevin S Ikuta, Niranjana Kissoon, Simon Finfer, Carolin Fleischmann-Struzek, Flavia R Machado, Konrad K Reinhart, Kathryn Rowan, Christopher W Seymour, R Scott Watson, T Eoin West, Fatima Marinho, Simon I Hay, Rafael Lozano, Alan D Lopez, Derek C Angus, Christopher J L Murray, Mohsen Naghavi

Lancet 2020; 395: 200–11 Publicado Online 16 de janeiro de 2020 [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(19\)32989-7](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(19)32989-7) Vide o **Comentário** na página 168

Departamento Cuidados Intensivos Medicina, Universidade de Pittsburgh, Pittsburgh, PA, EUA (K E Rudd MD, D R Kievlan MD, C W Seymour MD, Prof D C Angus MD); **Divisão de Cuidados Pulmonares, Medicina do Sono** (T E West MD), **Instituto de Métricas e Avaliação de Saúde** (S C Johnson MSc, K M Agesa BA, K A Shackelford BA, D Tsoi BS, D V Colombara PhD, K S Ikuta MD, Prof S I Hay FMedSci, Prof R Lozano MD, Prof A D Lopez PhD, Prof C J L Murray DPhil, Prof M Naghavi MD); **Divisão de Alergia e Infecções Doenças** (K S Ikuta), **Departamento de Pediatria** (Prof R S Watson MD), **e Departamento de Ciências Métricas da Saúde, Faculdade de Medicina** (Prof S I Hay, Prof R Lozano, Prof C J L Murray, Prof M Naghavi), **Universidade de Washington, Seattle, WA, EUA; Departamento de Pediatria, Universidade da Colúmbia Britânica, Vancouver, BC, Canadá** (Prof N Kissoon MD); **O Instituto George de Saúde Global, Universidade de Nova Gales do Sul, Newtown, NSW, Austrália** (Prof S Finfer MD); **Centro de Controle e Tratamentos contra a Sepse, Jena Hospital Universitário de Jena, Alemanha** (C Fleischmann-Struzek MD, Prof K Reinhart MD); **Disciplina de Anestesiologia, dor e Medicina Intensiva, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil** (Prof F R Machado PhD); **Anästhesiologie mit Sp operative Intensivmedizin, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, Brasil** (Prof F R Machado PhD); **Anästhesiologie mit Sp operative Intensivmedizin, Centro Médico da Universidade Charité Berlin, em Berlin, Alemanha** (Prof K Reinhart); **Unidade de Ensaios Clínicos, Centro Nacional de Pesquisa e Auditoria em Terapia Intensiva (ICNARC), Londres, Reino Unido** (Prof K Rowan PhD); **Faculdade de Saúde Pública e Política vinculada ao Departamento de Pesquisa e Política de Serviços de Saúde da Escola de Higiene e Medicina Tropical de Londres, Londres, Reino Unido** (Prof K Rowan); **Medicina de Cuidados Intensivos Pediátricos, Hospital Infantil de Seattle, Seattle, WA, EUA** (Prof R S Watson); **Instituto de Estudos Avançados, Universidade de São Paulo, São Paulo, Brasil** (F Marinho MD); **e Universidade de Melbourne, Melbourne, QLD, Austrália** (Prof A D Lopez) Correspondências devem ser enviadas para: Prof Mohsen Naghavi, Instituto de Métricas e Avaliação em Saúde, Universidade de Washington, Seattle, WA 98121, USA nagham@uw.edu Consulte o anexo online

Resumo

Visão Geral A sepse é definida pela presença de disfunção orgânica ameaçadora à vida devido a uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção. É considerada uma das principais causas de perda de saúde, mas os dados relativos à incidência da sepse em termos globais são limitados. Visto ser uma síndrome causada por infecção subjacente, a sepse não faz parte do estudo *Global Burden of Disease, Injuries and Risk Factor* (GBD). É importante que haja estimativas precisas para informar e monitorar intervenções em políticas de saúde, alocação de recursos e iniciativas de tratamento clínico. Estimamos a incidência global, regional e nacional de sepse e mortalidade por essa doença por meio de dados do GBD 2017.

Métodos Utilizamos dados de múltiplas causas de morte de 109 milhões de atestados de óbito individuais para calcular a mortalidade relacionada à sepse entre cada uma das 282 causas básicas de morte no GBD 2017. A porcentagem de mortes relacionadas à sepse por causa básica do GBD em cada local no mundo foi modelada por meio de regressão linear de efeitos mistos. A mortalidade relacionada à sepse para cada faixa etária, sexo, localização, causa da GBD e ano (1990–2017) foi estimada por meio da aplicação de modelação para as frações específicas de cada causa às estimativas de causa de óbitos do GBD em 2017. Utilizamos dados de 8,7 milhões de registros hospitalares individuais para calcular a letalidade intra-hospitalar associados à sepse hospitalar, estratificada pela causa de base da GBD. A letalidade associada a sepse dentro dos hospitais foi modelada para cada localidade por meio da regressão linear, e a incidência da sepse foi estimada aplicando a letalidade modelada às estimativas de mortalidade associada à sepse.

Resultados Em 2017, um número estimado de 48,9 milhões (intervalo de incerteza de 95% [II] 38,9–62,9) de casos incidentes de sepse foram registrados em todo o mundo e 11,0 milhões (10,1–12,0) de mortes relacionadas à sepse foram relatadas, representando 19,7% (18,2–21,4) de todas as mortes globais. A incidência de sepse padronizada por idade caiu 37,0% (95% de II 11,8–54,5) e a mortalidade diminuiu 52,8% (47,7–57,5) de 1990 a 2017. A incidência e mortalidade de sepse variaram substancialmente entre as regiões, com a maior incidência na África Subsaariana, Oceania, sul da Ásia, leste da Ásia e sudeste da Ásia.

Interpretação Apesar da diminuição da incidência e da mortalidade padronizadas por idade, a sepse continua sendo uma das principais causas de perda de saúde em todo o mundo e tem um ônus especialmente alto relacionado à saúde na África Subsaariana.

Financiamento A Fundação Bill & Melinda Gates, os Institutos Nacionais de Saúde, a Universidade de Pittsburgh, a Fundação Hospital das Crianças da Colúmbia Britânica, o *Wellcome Trust* e o *Fleming Fund*.

Direitos autorais © 2020 O(s) Autor(es). Publicado por Elsevier Ltd. Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY 4.0.

ESTUDO SOBRE SEPSE

Dr^a. Flávia Machado

Introdução

A sepse é definida pela presença de disfunção orgânica ameaçadora a vida, devido a uma resposta desregulada do hospedeiro à infecção¹, sendo um importante problema de saúde no mundo todo.

Nos EUA, por exemplo, a sepse é a causa mais comum de mortes hospitalares e custa mais de US\$ 24 bilhões por ano.^{2,3} Os esforços de prevenção de infecções, incluindo aqueles direcionados a infecções adquiridas na comunidade e associadas à assistência médica, podem reduzir a incidência de sepse.^{4,5} A sepse é tratável e a implementação oportuna de intervenções direcionadas melhora os resultados.⁶⁻⁹

A maioria das estimativas anteriores de incidência e mortalidade de sepse se baseou em bancos de dados administrativos de hospitais, excluindo pacientes que nunca deram entrada em hospitais¹⁴⁻¹⁶ e estavam restritas a locais nacionais ou subnacionais em um grupo selecionado de países de renda média ou alta.

Neste estudo, usamos dados obtidos no *Global Burden of Disease, Injury and Risk Factors* (GBD) 2017 para estimar a incidência global, regional e nacional de sepse e mortalidade por essa doença em 195 países e territórios, 282 causas básicas, ambos os sexos e 23 faixas etárias, para os anos de 1990 a 2017.

Pesquisa em contexto

Evidências antes deste estudo

As estimativas atuais foram extrapoladas a partir de dados para adultos com sepse tratados em hospitais de países de alta renda. A maioria das estimativas nacionais se baseia em bancos de dados administrativos hospitalares potencialmente imprecisos e usa definições de casos variadas, levando a estimativas díspares mesmo dentro da mesma população e dificultando a comparabilidade ao longo do tempo ou por local. A maioria dos estudos é restrita a pacientes internados no hospital e exclui crianças, ignorando a causa subjacente da doença e avaliando os dados por apenas um ano ou alguns anos.

Valor agregado deste estudo

Avaliamos a incidência global, regional e nacional de sepse e mortalidade por esse distúrbio de 1990 a 2017, fornecendo evidências novas e robustas do ônus da sepse em todo o mundo. Usando estatísticas vitais, dados de internação para mais de 100 milhões de indivíduos e incorporando estimativas do *Global Burden of Disease, Injury and Risk Factors* (GBD) em 2017 para causas de morte e doença para 195 locais, 282 causas subjacentes, de ambos os sexos e de todas as idades, fornecemos estimativas mais detalhadas e baseadas em evidências da causa e incidência da sepse do que as disponíveis anteriormente. Nosso estudo está em conformidade com as Diretrizes para recomendações precisas e transparentes de relatórios de estimativas de saúde.

Implicações de todas as evidências disponíveis

A incidência estimada de sepse em 2017 (48,9 milhões [intervalo de incerteza de 95% 38,9-62,9] de casos incidentes e 11,0 milhões [10,1-12,0] de mortes em todo o mundo) é duas vezes maior do que o que se pensava anteriormente. Quase metade de todas as mortes relacionadas à sepse ocorrem secundariamente à sepse, complicando uma lesão subjacente ou doença não transmissível. **Nossos resultados, usando dados do GBD 2017, destacam a necessidade de maior prevenção e tratamento da sepse, particularmente em áreas do mundo com o menor ISD (Índice Sociodemográfico).**

ESTUDO SOBRE SEPSE

Dr^a. Flávia Machado

Métodos

Desenho do estudo e coleta de dados

Em contraste com as abordagens hospitalares anteriores, os registros vitais de óbito foram a base principal de nossas estimativas, pois eles representam óbitos ocorridos dentro e fora do hospital. O uso desses registros é um recurso essencial para as estimativas globais de sepse, porque grande parte da incidência de sepse poderia estar fora do hospital, principalmente em países de baixa ou média renda. Primeiro, estimamos a mortalidade relacionada à sepse usando vários dados vitais de causas de mortes e estimativas GBD 2017 para todas as causas de morte em todo o mundo, de 1990 a 2017. Estimou-se a incidência de sepse aplicando a letalidade de casos relacionados à sepse modelada a partir de dados administrativos do hospital para estimativas de mortalidade. Seguimos as recomendações das *Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting* (GATHER).³²

Definindo a sepse

A sepse é diagnosticada clinicamente pela presença de infecção aguda e disfunção de novos órgãos.¹ A noção moderna de sepse se estende por patógenos bacterianos, fúngicos, virais e parasitários, enfoca a resposta do hospedeiro como a principal fonte de morbidade e requer apenas que a infecção seja suspeita e não comprovada, reconhecendo que em muitos casos não há essa confirmação.³³ Como se presume que a sepse resulta de infecção subjacente, ela é inerentemente uma causa intermediária de mortalidade. Em alguns casos, outra condição pode contribuir para a infecção (por exemplo, diabetes *mellitus*). De acordo com os princípios da Classificação Internacional de Doenças (CID), as causas de morte são definidas como o distúrbio de base que desencadeia a cadeia de eventos que levam à morte. Portanto, condições intermediárias relacionadas como causa básica da morte são incorretamente codificadas.³¹

Como a sepse é uma causa intermediária de morte, a estimativa de sua mortalidade e incidência requer dados em nível individual com vários códigos da CID, especificando as causas básica e intermediárias de morte ou admissão no hospital.

Seguindo a abordagem utilizada em estudos anteriores da epidemiologia da sepse^{14,16,35}, classificamos os casos de sepse em dois grupos mutuamente exclusivos: explícito e implícito. Os casos de sepse explícita foram aqueles com um código da CID 9^a (CID-9) ou da revisão 10^a (CID-10), referenciando a sepse explicitamente (por exemplo, código CID-10 A41.0 (sepse devido à *Staphylococcus aureus*). Os casos de sepse implícita foram aqueles com um código de infecção (por exemplo, código K35 da CID-10 (apendicite aguda)) listado como a causa básica da morte ou causa primária da admissão hospitalar e um código de disfunção orgânica listado como causa intermediária ou diagnóstico secundário de admissão (por exemplo, CID-10 código J96 [insuficiência respiratória aguda]).

Um caso era elegível para ser classificado como implícito apenas se não atendesse aos critérios para sepse explícita.

Casos de sepse e mortes são relatados de acordo com a causa subjacente do GBD. As causas foram categorizadas como infecções, ferimentos, lesões ou doenças não transmissíveis para os fins exclusivos desta análise.

Categorização de locais

Categorizamos locais em todo o mundo usando o Índice Sociodemográfico (ISD).³¹ O ISD é uma medida resumida que identifica onde os países ou outras regiões geográficas estão no espectro do desenvolvimento. Expresso em uma escala de 0 a 1, o ISD é uma média composta da

classificação da renda per capita, nível médio de escolaridade e taxas de fertilidade de todas as áreas do estudo GBD. Os locais são, então, classificados nos quintis do ISD, denominados baixo, baixo-médio, médio, alto-médio e alto. O ISD é específico por país e ano e, portanto, a categorização de um país específico pode mudar com o tempo.

Estimando a mortalidade por sepse:

Extração de dados de atestados de óbito

Incluimos todas as fontes nacionalmente representativas de vários dados de causa de morte disponíveis no banco de dados do GBD, incluindo Brasil, México, Taiwan (provincia da China) e EUA. Certificados de óbito individuais continham códigos CID de três ou quatro dígitos. Informações demográficas foram extraídas, incluindo idade, sexo, ano e local da morte. Dados do Brasil, México e EUA foram extraídos a nível estadual. **No total, nossa análise incluiu 109 milhões de registros de óbitos individuais, com 9,33 milhões de óbitos relacionados à sepse.**

Processamento, mapeamento e redistribuição de dados

As frações de sepse foram calculadas para cada causa a ela relacionada, dividindo-se as mortes por sepse pelo número total de mortes por causas específicas em cada estrato.

Seleção de modelo e covariável

Utilizamos regressão linear de efeitos mistos para estimar a fração de mortes relacionadas à sepse por causa subjacente do GBD. As covariáveis incluíram faixa etária, sexo e Índice de Qualidade e Acesso à Saúde (Índice HAQ). O Índice HAQ usa 32 doenças que não seriam fatais com infraestrutura de saúde eficaz para gerar uma pontuação de 0 a 100 para cada localidade, de 1990 a 2017. As pontuações do Índice HAQ nos dados de entrada variaram de 46,9 a 92,8.

O modelo usou uma estrutura de efeitos aleatórios aninhados sobre a causa subjacente da morte, permitindo a previsão de frações de sepse para doenças com dados de entrada limitados, emprestando informações de doenças dentro do mesmo grupo.

Para capturar diferenças na abordagem para identificar casos de sepse usando códigos do CID, fizemos uma análise adicional de apenas mortes explícitas relacionadas à sepse.

Multiplicamos as frações de sepse previstas por causas específicas, por faixa etária, por sexo, por ano e por localização, pelas estimativas de morte do GBD 2017 para calcular o número de mortes relacionadas à sepse. O GBD 2017 forneceu uma estimativa abrangente da mortalidade por causas específicas para 282 causas em 195 países e territórios de 1980 a 2017.³¹

Em seguida, agregamos os resultados para chegar à mortalidade nacional, regional e global relacionada à sepse.

Estimando a incidência de sepse:

A incidência global de sepse foi avaliada dividindo-se o número estimado de mortes por sepse pela letalidade intra-hospitalar por sepse, que foi estabelecida usando dados de admissão ou alta hospitalar em nível individual.

Extração de dados hospitalares

Os dados de entrada incluíram todas as fontes nacionalmente representativas de dados de admissão ou alta hospitalar em nível individual, com os múltiplos diagnósticos disponíveis no banco de dados do GBD, incluindo dados da Áustria, Brasil, Canadá, Chile, Geórgia, Itália, México, Nova Zelândia, Filipinas e EUA.

ESTUDO SOBRE SEPSE

Dr^a. Flávia Machado

Os dados no nível subnacional estavam disponíveis para o Brasil, México, Nova Zelândia e EUA. No total, nossa análise incluiu 309 milhões de registros hospitalares individuais, dos quais 8,7 milhões foram relacionados à sepse e serviram como base para estimativas da letalidade.

Processamento, mapeamento e redistribuição de dados

Mapeamos cada diagnóstico primário de admissão para uma causa GBD e definimos as admissões como sepse explícita ou implícita. **A mortalidade por sepse foi definida como o número de mortes por sepse dividido pelo número de casos de sepse em cada estrato.**

Seleção de modelo e covariável

A letalidade foi modelada por meio de um modelo de regressão linear de efeitos mistos. Semelhante ao modelo de mortalidade por sepse, este modelo incluiu sexo, faixa etária e índice de HAQ como covariáveis e usou a estrutura de efeitos aleatórios aninhados.

Resultados

Incidência da sepse

Em todo o mundo, havia um número estimado de 60,2 milhões (95% II 47,2–79,7) de sepse em 1990 e 48,9 milhões (38,9–62,9) de sepse em 2017 (tabela 1). Essa mudança representa uma diminuição de 18,8% (95% II 5,9–42,2). De todos os casos incidentes de sepse em 2017, 33,1 milhão (95% II 24,1–45,9 [67,4%, 95% II 59,1–75,7]) ocorreu em pessoas com uma causa básica infecciosa de morbidade e 15,8 milhões (12,7–20,0) [32,6% 24 24,340] ocorreram em indivíduos que tinha como causa básica lesões ou doenças não transmissíveis (tabela 1).

Entre todas as faixas etárias, ambos os sexos e todos os locais, a causa básica mais comum de sepse foi a doença diarreica, em todos os anos de 1990 a 2017, com 15,0 milhões (95% II 6,34–32,0) de casos de sepse atribuível a doenças diarreicas em 1990 e 9,21 milhões (3,56–20,9) em 2017.

Em 2017, a causa de sepse mais comum entre as lesões foram os acidentes de trânsito (457 495 [95% II 282.177–715.774]), enquanto os distúrbios maternos foram a doença não transmissível mais comumente complicada pela sepse (5,7 milhões [3,4–9,2]). Entre crianças com menos de 5 anos, as causas mais comuns de sepse em 2017 foram as

doenças diarreicas com 27,9%, (5,9 milhões [95% II 2,1–14,2]), distúrbios neonatais com 25,7% (5,1 milhões [2,9–8,9]) e infecções respiratórias inferiores com 16,5% (3,3 milhões [1,8–6,33] casos de sepse).

A incidência global de sepse padronizada por idade em 2017 foi maior entre mulheres do que homens (716,5 [95% II 560,2–925,1] casos por 100.000 vs. 642,8 [507,7–834,8] casos por 100.000; quadro 1).

Em 2017, havia um número estimado de 20,3 milhões (95% II 14,0–29,7) de casos de sepse incidente em todo o mundo entre crianças menores de 5 anos, 4,9 milhões (3,5–7,0) casos de sepse incidente entre crianças e adolescentes de 5 a 19 anos e 23,7 milhões (20,1 a 28,8) de casos de sepse incidentes entre adultos de 20 anos ou mais (dados não mostrados).

A maior incidência de sepse padronizada por idade ocorreu em áreas com o menor ISD.

Entre todas as idades, ambos os sexos e todas as causas subjacentes, estima-se 52,2 milhões (95% II 40,5–570,9) de casos incidentes de sepse em 1990 (87,0% [95% II 84,9–89,2] do total) e 41,5 milhões (32,1–54,5) casos de sepse incidentes em 2017 (85,0% [82,2–87,4] do total) ocorreu em países com um ISD baixo, médio baixo ou médio.

Mortalidade relacionada à sepse

Havia um total estimado de 11,0 milhões (95% II 10,1–12,0) de mortes relacionadas à sepse no mundo todo em 2017, representando 19,7% (18,2–21,4) das mortes naquele ano (tabela 2). As mortes relacionadas à sepse foram identificadas em todo o espectro de causas básicas de morte, incluindo doenças não transmissíveis, lesões e infecções. **De todas as mortes por sepse em 2017, 5,11 milhões (95% II 4,54–5,78) de mortes, representando 46,4% (95% II 42,2–50,8) do total, ocorreram em indivíduos com uma causa básica de morte não infecciosa.**

Mundialmente, para ambos os sexos e todas as faixas etárias combinadas, a causa básica mais comum de morte relacionada à sepse foi infecção respiratória em todos os anos de 1990 a 2017.

Os acidentes de trânsito foram a causa básica mais comum de mortes relacionadas à sepse em 2017 entre as causas básicas relacionadas a lesão, com 145.520 (95% II 100.480–200.090) mortes, e os doenças neonatais foram os mais comuns entre as causas básicas não comunicáveis.

Tabela 1: Casos incidentes de sepse e incidência padronizada por idade de sepse, para todas as idades, ambos os sexos e todos os locais, de acordo com a categoria de causa básica, 2017

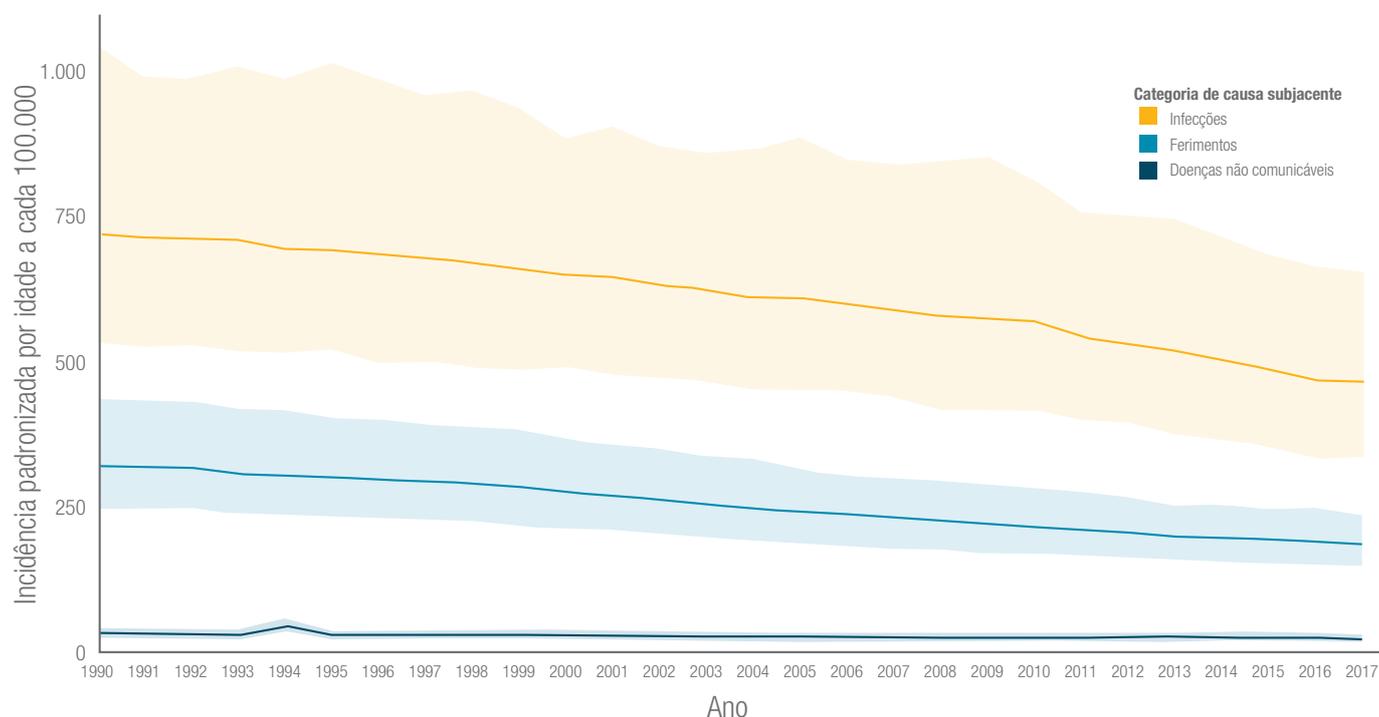
	Homens		Mulheres		Ambos os sexos	
	Casos incidentes	Incidência padronizada por idade, a cada 100.000 pessoas	Casos incidentes	Incidência padronizada por idade, a cada 100.000 pessoas	Casos incidentes	Incidência padronizada por idade, a cada 100.000 pessoas
Infecções	15.961.632 (11.416.679–22.490.150)	453,5 (323,5–641,6)	17.165.460 (12.324.759–24.539.248)	482,4 (344,1–695,4)	33.127.159 (24.112.267–45.885.664)	466,8 (337,4–654,8)
Ferimentos	1.202.056 (916.529–1.548.161)	31,7 (24,2–40,8)	663.329 (494.773–850.850)	17,8 (13,2–23,1)	1.865.358 (1.421.131–2.392.774)	24,7 (18,8–31,7)
Doenças não comunicáveis	5.567.578 (4.499.826–7.157.847)	157,6 (126,8–203,8)	8.349.730 (6.520.440–11.096.832)	216,4 (167,6–290,8)	13.917.451 (11.313.974–17.629.415)	186,0 (150,0–237,0)
Todas as causas	22.731.266 (18.037.098–29.410.723)	642,8 (507,7–834,8)	26.178.518 (20.630.286–33.702.305)	716,5 (560,2–925,1)	48.909.968 (38.929.606–62.859.320)	677,5 (535,7–876,1)

Os dados são n (95% de intervalo de incerteza), a menos que indicado de outra forma. II=intervalo de incerteza.

ESTUDO SOBRE SEPSE

Dr^a. Flávia Machado

Figura 1: Incidência de sepse global padronizada por idade, a cada 100.000 habitantes, para ambos os sexos e por categoria de causa básica, 1990–2017



A nível mundial, entre as crianças com menos de 5 anos, as três causas mais comuns de mortes por sepse em 2017 foram doenças neonatais (801.615 [95% II 627.191–996.840] mortes), infecções respiratórias inferiores (641.682 [508.331–748.106] mortes) e doenças diarreicas (447.783 [340.224–532.225] mortes).

A mortalidade global por sepse padronizada por idade em 2017 foi maior entre homens do que em mulheres (164,2 [95% II 150,1–180,1] por 100.000 vs. 134,1 [123,6–146,1] a cada 100.000; tabela 2).

A porcentagem de todas as mortes globais (por qualquer causa) relacionadas à sepse em 2017 atingiu o pico na primeira infância, diminuiu até o início da idade adulta e aumentou entre os adultos mais velhos.

Estimou-se 15,7 milhões (95% II 14,7–16,7) de mortes relacionadas à sepse em 1990, contra 11 milhões de óbitos (10,1–12–12) em 2017, uma diminuição de 29,7% (95% II 22,1–36,6). A porcentagem padronizada por idade de todos os óbitos no mundo relacionados à sepse diminuiu de 29,1% (95% Interface de usuários 27,2–31,4) em 1990 a 20,1% (18,5–21,8) em 2017, uma redução de 31,0% (23,7–37,9).

Tabela 2: Mortes relacionadas à sepse, porcentagem do total de mortes relacionadas à sepse e mortalidade padronizada por idade relacionada à sepse, para todas as idades, ambos os sexos e todos os locais, de acordo com a categoria de causa subjacente da morte, 2017

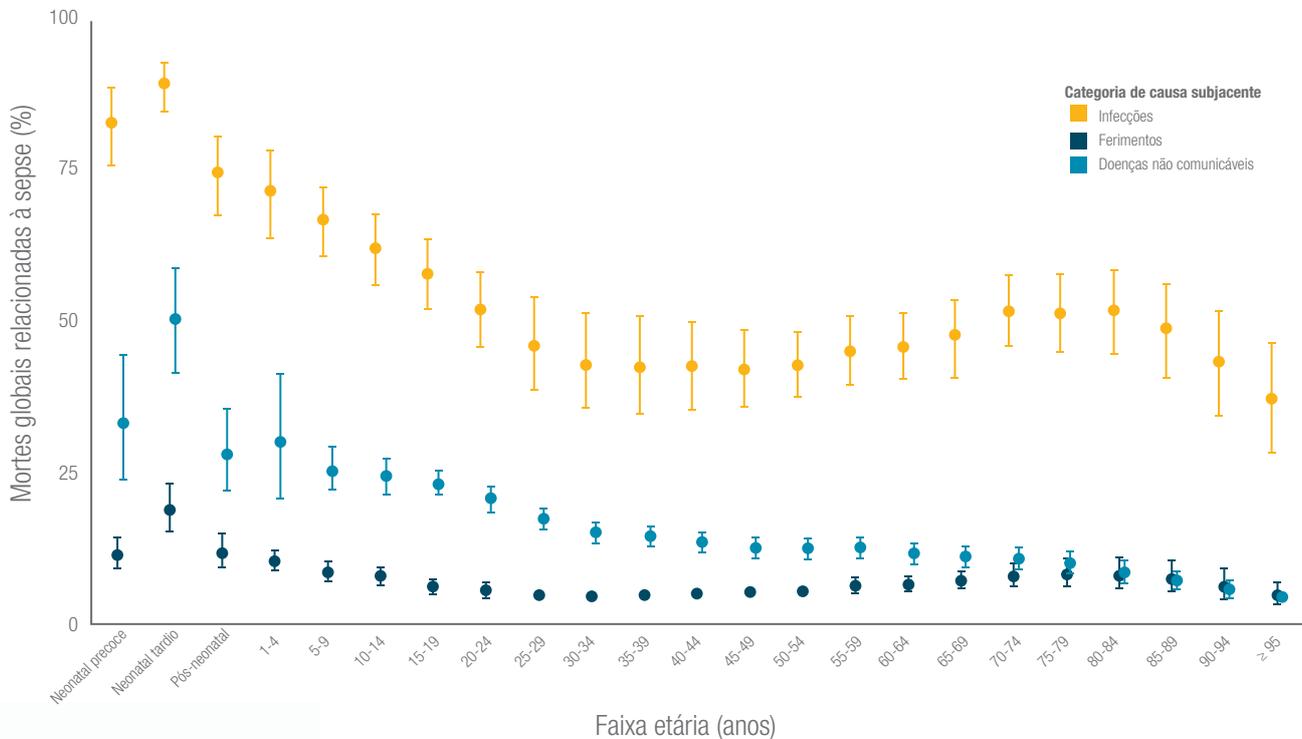
	Homens			Mulheres			Ambos os sexos		
	Mortes relacionadas à sepse	Percentual do total mortalidade óbitos	padronizado por idade no mundo a cada 100.000 pessoas	Mortes relacionadas à sepse	Percentual do total mortalidade óbitos	padronizado por idade no mundo a cada 100.000 pessoas	Mortes relacionadas à sepse	Percentual do total mortalidade óbitos	padronizado por idade no mundo a cada 100.000 pessoas
Infecções	3.161.020 (2.787.158-3.623.313)	52,2% (46,6–57,6)	89,4 (78,5–102,4)	2.894.883 (2.574.910-3.285.846)	57,1% (51,7-62,5)	76,6 (68,5-86,2)	6.055.890 (5.414.160-6.776.079)	54,4% (48,9-59,7)	82,5 (73,8-92,1)
Ferimentos	339.309 (282.155-404.432)	5,5% (4,6-6,5)	9,0 (7,4-10,7)	186.537 (152.681-227.604)	7,3% (6,0-8,9)	4,7 (3,9-5,8)	525.838 (437.501-626.696)	6,1% (5,1-7,2)	6,8 (5,7-8,1)
Doenças não comunicáveis	2.395.358 (2.083.336-2.768.606)	11,1% (9,7-12,8)	67,8 (58,8-78,6)	2.186.969 (1.917.124-2.506.269)	11,3% (9,9-13,0)	54,5 (47,9-62,3)	4.582.316 (4.021.478-5.245.002)	11,2% (9,8-12,9)	60,6 (53,4-69,6)
Todas as causas	5.826.339 (5.334.433-6.372.795)	19,2% (17,6-21,0)	164,2 (150,1-180,1)	5.194.467 (4.777.508-5.691.003)	20,3% (18,7-22,2)	134,1 (123,6-146,1)	11.020.776 (10.145.212-11.994.113)	19,7% (18,2-21,4)	148,1 (136,4-161,0)

Os dados são n (95% de intervalo de incerteza), a menos que indicado de outra forma. Os denominadores para calcular a porcentagem de óbitos no mundo foram retirados da referência 28. II=intervalo de incerteza.

ESTUDO SOBRE SEPSE

Dr^a. Flávia Machado

Figura 2: Porcentagem de todas as mortes relacionadas à sepse em cada categoria de causa subjacente, por faixa etária e para ambos os sexos, em 2017.



Os padrões de mortalidade por sepse variaram substancialmente de acordo com a localização. **A maior mortalidade relacionada à sepse padronizada por idade ocorreu em áreas com o menor ISD. Essa relação inversa com o ISD foi mais forte para a mortalidade do que para a incidência, refletindo mais disparidades na mortalidade associada à sepse, de acordo com o ISD.** Em locais com baixo ISD, a maioria das mortes relacionadas à sepse ocorreu devido à infecção, enquanto a maioria das mortes relacionadas à sepse em locais com alto ISD foi atribuída a doenças não transmissíveis. Entre todas as idades, ambos os sexos e todas as causas subjacentes de morte, um número estimado de 13,6 milhões (95% II 12,7–14,5) de mortes por sepse (87,1% [95% II 86,0–88,0] do total) em 1990 e 8,2 milhões (7,6–8,9) de mortes por sepse em 2017 (84,8% [83,6–85,8] do total) ocorreu em países com baixo, médio-baixo ou médio ISD.

Discussão

Os resultados estimam 48,9 milhões (95% II 38,9–62,9) de casos de sepse e 11,0 milhões (10,1–12,0) de mortes por sepse em 2017. **Essas estimativas são mais do que o dobro dos números considerados anteriormente para o mundo, o que é provavelmente atribuível à inclusão de mais dados de países de baixa e média renda, locais onde a incidência e mortalidade de sepse são consideravelmente mais altas e para os quais os dados estavam anteriormente subrepresentados. Além disso, a diferença entre essas estimativas atuais e as estimativas globais anteriores foi especialmente notável entre as crianças, mais da metade de todos os casos de sepse em todo o mundo em 2017 ocorreu entre crianças, muitas delas neonatos.**

Essas constatações têm várias implicações importantes para os formuladores de políticas de saúde, clínicos e pesquisadores. Primeiro, a incidência mundial da sepse é maior do que a considerada anteriormente, exigindo atenção urgente. Segundo, há uma variação substancial na incidência e mortalidade de sepse de acordo com o Índice HAQ, com a maior extensão ocorrendo em locais menos equipados para prevenir, identificar ou tratar a sepse. Pesquisas adicionais para entender essas disparidades e o desenvolvimento de políticas e práticas visando a sua melhoria são cruciais.³⁷ Terceiro, **medidas mais robustas de prevenção de infecções devem ser avaliadas e implementadas em áreas com a maior incidência de sepse e entre as populações em que a sepse terá maior impacto, como os neonatos. Além do trabalho contínuo de saúde pública direcionado a infecções comuns,** como

ESTUDO SOBRE SEPSE

Dr^a. Flávia Machado

doenças diarreicas, pode haver oportunidades importantes para a prevenção de sepse em locais com alta incidência de sepse atribuível a lesões ou doenças não transmissíveis. Embora dados robustos sejam escassos, suspeita-se que muitos desses casos de sepse sejam causados por infecções nosocomiais; pacientes internados no hospital por condições não infecciosas podem ser expostos ao risco de infecção por dispositivos invasivos, como cateteres venosos ou urinários centrais, ou por práticas inadequadas de lavagem das mãos entre os profissionais de saúde.³⁸ Intervenções, tanto de pesquisas como de formulação de políticas, voltadas para a resistência antimicrobiana, um importante multiplicador da sepse (particularmente em serviços de saúde), são imperativos.

Quarto, os médicos e os formuladores de políticas de saúde pública devem implementar medidas custo-efetivas, que tenham comprovado efeito na melhora de desfechos na sepse nos locais e grupos de pacientes com mortalidade relacionada à sepse desproporcionalmente alta.^{7,39}

Pacientes com sepse frequentemente se apresentam nos serviços de atendimento de urgência com um quadro de infecção não tão definido. Todos os pacientes com sepse, independentemente da fonte subjacente, compartilham a necessidade de acesso a serviços em regime de urgência básicos, tais como a administração rápida e apropriada de antibióticos, acesso a exames de microbiologia e capacidade de sustentação da vida.

O estudo foi o primeiro a usar dados multinacionais em nível individual para produzir estimativas globais de sepse.

Pontos fortes do estudo:

Primeiro, foram utilizados dados individuais de certificados de óbitos e hospitalizações multinacionais, permitindo uma avaliação granular da incidência de sepse.

Segundo, o uso de dados vitais de registro permitiu estimativas de mortalidade que não eram restritas aos pacientes internados no hospital.

Terceiro, o uso de dados neonatais, pediátricos e adultos permitiu estimativas padronizadas por idade.

Quarto, a avaliação da incidência da sepse no âmbito de todas as 282 causas subjacentes de morte no estudo GBD 2017, em vez de apenas doenças transmissíveis, permitiu identificar muitos casos incidentes de sepse e mortes por causas básicas não infecciosas levando à infecção aguda e depois à sepse.

Limitações do estudo:

Nosso estudo tem várias limitações. Primeiro, os dados eram restritos às fontes disponíveis no momento da análise, registro vital em nível individual ou dados de hospitalização com vários códigos do CID.

Segundo, embora a maioria dos estudos de epidemiologia da sepse tenha utilizado uma abordagem baseada no código do CID, essa estratégia tem correlação imperfeita com a revisão do prontuário médico para a identificação de pacientes com sepse.^{19,35}

Terceiro, foi utilizada uma abordagem do código do CID para sepse implícita nova, haja vista que exigíamos que os códigos de infecção fossem listados como a causa básica da morte e que os códigos de disfunção de órgãos fossem listados na cadeia da morte. Essa abordagem restringiu a identificação de mortes por sepse implícita àquelas com infecção como causa básica e, portanto, pode ter levado a subestimação da incidência.

Conclusão:

Usando os resultados da causa de morte do GBD 2017 e vários dados de causa da morte, produzimos estimativas globais de sepse que são mais que o dobro dos cálculos anteriores, com 11 milhões de mortes por sepse e 48,9 milhões de casos de sepse incidentes em 2017. Mostramos uma tendência global de redução da incidência de sepse, mas, acima de tudo, permanecem diferenças substanciais entre as regiões, no número total de mortes por sepse, distribuição etária e letalidade de casos. Essas diferenças por localidade são alarmantes e merecem atenção urgente das comunidades globais de saúde, pesquisa e políticas.

Colaboradores

As partes KER, SCJ, DT, KMA, DVC, KAS, NK, SF, CF-S, DRK, FRM, KKR, KR, CWS, RSW, TEW, DCA, CJLM e MN contribuíram para estudar o conceito e o projeto. As partes CJLM, RL, FRM e MN contribuíram para a aquisição de dados.

As partes KER, SCJ, DT, KMA, DVC, KSI, CJLM e MN contribuíram para a análise estatística. As partes KER, SCJ, DT, KMA, DVC, KSI, DCA, CJLM e MN contribuíram para a interpretação dos dados. As partes KER, SCJ, DT e KMA redigiram o relatório, com uma revisão crítica de conteúdo intelectual importante feita pelas partes DVC, KAS, KSI, NK, SF, CF-S, DRK, FM, KKR, KR, CWS, RSW, TEW, ADL, DCA, CJLM, SIH e MN. KER, DCA, CJLM e MN supervisionaram o estudo.

Declaração de interesses

A NK é vice-presidente da Aliança Global contra a Sepse, vice-presidente do Conselho Consultivo da Aliança Canadense contra a Sepse e presidente do comitê de orientação do laboratório de pediatria contra a sepse, fora do trabalho enviado. A SF informa doações da Revimmune, fora do trabalho enviado. A KKR reporta concessões e honorários pessoais do Ministério da Saúde alemão, honorários pessoais da Adrenomed Berlin e é presidente da Aliança Global contra a Sepse, fora do trabalho enviado. A CWS reporta honorários pessoais da Beckman Coulter e fundos de pesquisa dos Institutos Nacionais de Saúde/Instituto Nacional de Ciências Médicas Gerais, fora do trabalho enviado. A DCA reporta honorários pessoais da Ferring Pharmaceuticals, Bristol-Myers Squibb e Alung Technologies, fora do trabalho enviado, além de possuir patentes pendentes a para Selepressin (para Ferring BV) e para a Proteomeic (voltados à Universidade de Pittsburgh), fora do trabalho submetido. As partes KER, SCJ, KMA, KAS, DT, DRK, DVC, CF-S, KSI, FRM, KR, RSW, TEW, FM, SIH, RL, ADL, CJLM, e MN declaram não haver interesses concorrentes.

Agradecimentos

Este estudo foi financiado pela Fundação Bill & Melinda Gates, Institutos Nacionais de Saúde (T32HL007287, T32HL007820, e R35GM119519), pelo Departamento de Medicina Intensiva da Universidade de Pittsburgh, a Fundação para o Hospital Infantil da Colúmbia Britânica, o Wellcome Trust e o Fleming Fund. A SF foi apoiada por uma bolsa de estudos do Conselho Nacional de Saúde e de Pesquisas Médicas da Austrália (no 1117230). Nota editorial: o Grupo *Lancet* assume uma posição neutra em relação a reivindicações territoriais em mapas publicados e afiliações institucionais.

Referências bibliográficas:

1. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The third international consensus definitions for sepsis and septic shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016; 315:801–10.
2. Liu V, Escobar GJ, Greene JD, et al. Hospital deaths in patients with sepsis from 2 independent cohorts. *JAMA*. 2014;312:90–92.
3. Torio CM, Moore BJ. National inpatient hospital costs: the most expensive conditions by payer, 2013. maio de 2016. <https://www.hcup-us.ahrq.gov/reports/statbriefs/sb204-Most-Expensive-Hospital-Conditions.pdf> (acessado no dia 6 de Nov. de 2019).
4. Thorrington D, Andrews N, Stowe J, Miller E, van Hoek AJ. Elucidating the impact of the pneumococcal conjugate vaccine programme on pneumonia, sepsis and otitis media hospital admissions in England using a composite control. *BMC Med*. 2018;16:1–14.
5. Martischang R, Pires D, Masson-Roy S, Saito H, Pittet D. Promoting and sustaining a historical and global effort to prevent sepsis: the 2018 World Health Organization SAVE LIVES, Clean Your Hands campaign. *Crit Care*. 2018;22:7–9.
6. Evans IVR, Phillips GS, Alpern ER, et al. Association between the New York sepsis care mandate and in-hospital mortality for pediatric sepsis. *JAMA*. 2018;320:358–67.
7. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of sepsis and septic shock—2016. *Crit Care Med*. 2017;45:486–552.
8. Seymour CW, Gesten F, Prescott HC, et al. Time to treatment and mortality during mandated emergency care for sepsis. *N Engl J Med*. 2017;376:2235–44.
9. Liu VX, Fielding-Singh V, Greene JD, et al. The timing of early antibiotics and hospital mortality in sepsis. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;196:856–63.
10. WHO. Service delivery and safety: improving the prevention, diagnosis and clinical management of sepsis. maio de 2017. <https://www.who.int/servicedeliverysafety/areas/sepsis/en/> (Acessado em 6 de nov. de 2019).
11. Fleischmann C, Scherag A, Adhikari NKJ, et al. Assessment of global incidence and mortality of hospital-treated sepsis: current estimates and limitations. *Am J Respir Crit Care Med*. 2016;193:253–72.
12. Adhikari NKJ, Fowler RA, Bhagwanjee S, Rubenfeld GD. Critical care and the global burden of critical illness in adults. *Lancet*. 2010;376:1339–46.
13. Fleischmann-Struzek C, Goldfarb DM, Schlattmann P, Schlapbach LJ, Reinhart K, Kissoon N. The global burden of paediatric and neonatal sepsis: a systematic review. *Lancet Respir Med*. 2018;6:223–30.
14. 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;29:1303–10.
15. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med*. 2007;35:1244–50.
16. 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;348:1546–54.
17. Todorovic Markovic M, Pedersen C, Gottfredsson M, Todorovic Mitic M, Gaini S. Epidemiology of community-acquired sepsis in the Faroe Islands: a prospective observational study. *Infect Dis (Lond)*. 2019;51:38–49.
18. Yébenes JC, Carlos J, Rodriguez R, Ferrer R, Bosch A. Epidemiology of sepsis in Catalonia: analysis of incidence and outcomes in a European setting. *Ann Intensive Care*. 2017;7:1–10.
19. Rhee C, Dantes R, Epstein L, et al. Incidence and trends of sepsis in US hospitals using clinical vs claims data, 2009–2014. *JAMA*. 2017;318:1241–49.
20. Weng L, Zeng XY, Yin P, et al. Sepsis-related mortality in China: a descriptive analysis. *Intensive Care Med*. 2018;44:1071–80.
21. Galeski DF, Edwards JM, Kallan MJ, Carr BG. Benchmarking the incidence and mortality of severe sepsis in the United States. *Crit Care Med*. 2013;41:1167–74.
22. Kaukonen K-M, Bailey M, Suzuki S, Pilcher D, Bellomo R. Mortality related to severe sepsis and septic shock among critically ill patients in Australia and New Zealand, 2000–2012. *JAMA*. 2014;311:1308–16.
23. Bouza C, López-Cuadrado T, Saz-Parkinson Z, Amate-Blanco JM. Epidemiology and recent trends of severe sepsis in Spain: a nationwide population-based analysis (2006–2011). *BMC Infect Dis*. 2014;14: 3863.
24. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17:1180–89.
25. Mangia CMF, Kissoon N, Branchini OA, Andrade MC, Kopelman BI, Carcillo J. Bacterial sepsis in Brazilian children: a trend analysis from 1992 to 2006. *PLoS One*. 2011;6:1–9.
26. Watson RS, Carcillo JA, Linde-Zwirble WT, Clermont G, Lidicker J, Angus DC. The epidemiology of severe sepsis in children in the United States. *Am J Respir Crit Care Med*. 2003;167:695–701.
27. GBD 2017 Risk Factor Collaborators. Global, regional, and national comparative risk assessment of 84 behavioural, environmental and occupational, and metabolic risks or clusters of risks for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1923–94.
28. GBD 2017 Mortality Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality and life expectancy, 1950–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1684–735.
29. GBD 2017 Disease and Injury Incidence and Prevalence Collaborators. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 354 diseases and injuries for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1789–858.
30. GBD 2017 DALYs and HALE Collaborators. Global, regional, and national disability-adjusted life-years (DALYs) for 359 diseases and injuries and healthy life expectancy (HALE) for 195 countries and territories, 1990–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392: 1859–922.
31. GBD 2017 Causes of Death Collaborators. Global, regional, and national age-sex-specific mortality for 282 causes of death in 195 countries and territories, 1980–2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *Lancet*. 2018;392:1736–88.
32. Stevens GA, Alkema L, Black RE, et al. Guidelines for Accurate and Transparent Health Estimates Reporting: the GATHER statement. *Lancet* 2016; 388: e19–23.
33. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*. 1992;101:1644–55.
34. WHO. Medical certification of cause of death: instructions for physicians on use of international form of medical certificate of cause of death, 4th ed. 1979. <http://www.who.int/iris/handle/10665/40557> (accessed Nov 6, 2019).
35. Iwashyna TJ, Odden A, Rohde J, et al. Identifying patients with severe sepsis using administrative claims. *Med Care*. 2014;52:e39–43.
36. GBD 2015 Healthcare Access and Quality Collaborators. Healthcare Access and Quality Index based on mortality from causes amenable to personal health care in 195 countries and territories, 1990–2015: a novel analysis from the Global Burden of Disease Study 2015. *Lancet*. 2017;390:231–66.
37. Sakr Y, Jaschinski U, Wittebole X, et al. Sepsis in intensive care unit patients: worldwide data from the Intensive Care over Nations Audit. *Open Forum Infect Dis* 2018; 5: ofy313.
38. Burke JP. Infection control: a problem for patient safety. *N Engl J Med*. 2003;348:651–56.
39. Levy MM, Evans LE, Rhodes A. The surviving sepsis campaign bundle: 2018 update. *Intensive Care Med*. 2018;44:925–28.

Apoio:

Instituto
Latino Americano de

Sepse

MEROMAX (meropeném tri-hidratado). Indicações: infecções graves por bactérias multirresistentes sendo intrinsecamente mais potente contra *Acinetobacter baumannii* e *Pseudomonas aeruginosa*.

Contraindicações: hipersensibilidade aos componentes ou outros antibióticos, gravidez, <18 anos

Reações adversas: Inflamação/dor/edema no local de injeção, exantema, rash cutâneo, alterações gastrointestinais, flebite/tromboflebite, febre, prurido, urticária, cefaleia, vaginite, candidíase vaginal, monilíase oral; elevação de ALT e AST, fosfatase alcalina, desidrogenase láctica, bilirrubinas, creatinina e ureia; trombocitose, eosinofilia, leucopenia, neutropenia, alteração do tempo de protrombina e trombotastinaparcialativada, anemia. **Precaptações:** supercrescimento de microrganismos não sensíveis, diarreia associada ao medicamento, gravidez e lactação, peso <50kg, insuficiência hepática ou renal.

Interações medicamentosas: probenecida, ácido valproico, vacina contra febre tifoide.

Posologia: Reconstituir em 100mL de solução fisiológica. Infusão contínua (IV), a cada 8 horas. M.S.: 1.0043.1008. VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA. USO RESTRITO A HOSPITAIS. SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO. Material destinado exclusivamente aos profissionais habilitados a prescrever medicamentos. euroatende@eurofarma.com.br

MEROMAX[®] 2g

meropeném tri-hidratado



PARA UMA AÇÃO OTIMIZADA^{1,2}

● Possui aprovação em bula para infusão prolongada de 3 horas.²

● A infusão por 3 horas resulta em maior T (tempo) acima da CIM em relação à administração em bolus.²

BOLSA

- Isento PVC³
- Lacre protetor colorido nos pontos de conexão
- Elastômero: *latex free*³

M.S. 1.0043.1047

PLUGA IV

- Conector para diluição de medicamentos.

M.S. 8.0164.7990.04



2g ÚNICO NO MERCADO⁴



Estabilidade de 6 horas após preparo.²

M.S.: 1.0043.1008.

SE PERSISTIREM OS SINTOMAS, O MÉDICO DEVERÁ SER CONSULTADO.

Referências bibliográficas: 1. Silva EU. A importância do controle da prescrição de antimicrobianos em hospitais para melhoria da qualidade, redução dos custos e controle de resistência bacteriana. Prática Hospitalar. 2008;57:101-106. 2. Bula do produto MEROMAX. 3. Ficha técnica do produto. 4. Consultas ANVISA. Disponível em: <http://consultas.anvisa.gov.br/#/medicamentos/q/?nomeProduto=meropenem> Acessado em: 24/08/2020.