

Sepse na Unidade de Terapia Intensiva: Etiologias, Fatores Prognósticos e Mortalidade*

Sepsis in the Intensive Care Unit: Etiologies, Prognostic Factors and Mortality

Fernando Zanon¹, Jairo José Caovilla², Regina Schwerz Michel³, Estevan Vieira Cabeda³,
Diego Francisco Ceretta³, Graziela Denardin Luckemeyer⁴, Cássia Beltrame⁴, Naiana Posenatto⁴

RESUMO

JUSTIFICATIVA E OBJETIVOS: Sepsé é a principal causa de morte em pacientes tratados em unidade de terapia intensiva (UTI). O objetivo deste estudo foi avaliar etiologia, fatores prognósticos e mortalidade de pacientes sépticos tratados nas UTI de Passo Fundo, Brasil.

MÉTODOS: Foram avaliados 971 pacientes consecutivos prospectivamente, entre agosto de 2005 e fevereiro de 2006, 560 foram selecionados pela presença de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS) e acompanhados por 28 dias ou até a alta ou óbito. Os pacientes foram classificados de acordo com a etiologia da SIRS e adicionalmente classificados como tendo SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico. O prognóstico foi avaliado por meio dos escores APACHE II e SOFA. A mortalidade foi comparada em diferentes etiologias de sepse e parâmetros APACHE II e SOFA.

RESULTADOS: Dos 971 pacientes admitidos nas UTI, 560 desenvolveram SIRS (58%). A causa mais freqüente de internação foi doença neurológica (28,9%), o mais freqüente local de infecção foi o trato respiratório (71,6%), e os germes mais prevalentes foram os bacilos gram-negativos (53,2%). O escore APACHE II médio foi 18 ± 9 e o escore SOFA médio foi 5 ± 4 . O tempo médio de permanência foi 6 (3-11) dias e a taxa de mortalidade foi 31,1%: 6,1% para SIRS não infecciosa, 10,1% para sepse, 22,6% para sepse grave e 64,8% para choque séptico.

CONCLUSÕES: Sepsé é um importante problema de saúde que leva a uma taxa extremamente alta de mortalidade nas UTI de Passo Fundo, Brasil.

Unitermos: choque séptico, epidemiologia, sepse, sepse grave, síndrome da resposta inflamatória sistêmica

SUMMARY

BACKGROUND AND OBJECTIVES: Sepsis is the main cause of death in patients treated in intensive care units (ICU). The aim of this study was to evaluate etiology, prognostic factors and mortality of septic patients treated in ICU of Passo Fundo, Brazil.

METHODS: Out of 971 consecutive patients prospectively evaluated from August 2005 to February 2006, 560 were selected due to presence of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and followed for 28 days or until discharge or death. Patients were categorized according with the etiology of SIRS and further classified as having SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock. Prognosis was assessed by means of APACHE II and SOFA. Mortality was compared in different etiologies of sepsis, APACHE II and SOFA scores, parameters.

RESULTS: Of the 971 patients admitted to the ICU, 560 developed SIRS (58%). The most frequent cause of internation was neurological disease (28.9%), the most frequent site of infection was the respiratory tract (71.6%),

1. Especialista em Medicina Intensiva, Associação de Medicina Intensiva Brasileira.

2. Professor, Clínica Médica, Universidade de Passo Fundo.

3. Residente, Departamento de Clínica Médica, Hospital da Cidade de Passo Fundo.

4. Residente, Departamento de Clínica Médica, Hospital São Vicente de Paulo, Passo Fundo.

*Recebido do Hospital da Cidade de Passo Fundo (HCPF), Hospital Pronto-clínica (HP) e Hospital São Vicente de Paulo (HSVP), Passo Fundo, RS

Apresentado em 19 de fevereiro de 2008
Aceito para publicação em 13 de abril de 2008

Endereço para correspondência
Dr. Fernando Zanon
Rua Paissandu, 488/402 - Centro
99010-101 Passo Fundo, RS, Brasil
Fone: +55-54-30457217
E-mail: zanoncti@hotmail.com

©Associação de Medicina Intensiva Brasileira, 2008

and the most prevalent pathogens were gram-negative bacilli (53.2%). Mean APACHE II score was 18 ± 9 , and mean SOFA score was 5 ± 4 . Median ICU stay was 6 (3-11) days and overall mortality rate was 31.1%: 6.1% for non-infectious SIRS, 10.1% for sepsis, 22.6% for severe sepsis, and 64.8% for septic shock.

CONCLUSIONS: Sepsis is an important health problem that leads to an extremely high mortality rate in the ICU of Passo Fundo, Brazil.

Key Words: epidemiology, sepsis, septic shock, severe sepsis, systemic inflammatory response syndrome.

INTRODUÇÃO

A sepse é uma causa importante de hospitalização e a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva (UTI)¹⁻³. Em 1990, o Centro de Controle e Prevenção de Doenças (CDC) calculou que nos Estados Unidos houve uma incidência de 450 mil casos de sepse por ano e mais de 100 mil mortes⁴. Em 2001 Angus e col.⁵ estudaram nos EUA mais de seis milhões de prontuários de altas hospitalares, em sete estados e avaliaram 751 mil casos de sepse grave por ano, com taxa de mortalidade de 28,6%. Martin e col.⁶ em revisão de dados nos EUA durante 22 anos, sobre alta hospitalar em 750 milhões de admissões, encontraram mais de 10 milhões de casos de sepse, com aumento na incidência de 82,7/100000 habitantes em 2000. Estudos feitos na Europa, Austrália e Nova Zelândia relataram que as taxas de prevalência de sepse em UTI variavam de 5,1% a 30%⁷⁻¹¹. O Estudo Bases - Estudo Brasileiro de Epidemiologia da Sepse realizado em cinco UTI, encontrou taxas de mortalidade de 11%, 33,9%, 46,9% e 52,2%, respectivamente, em pacientes com SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico¹². Outro estudo brasileiro analisou dados de 75 UTI em regiões diferentes e encontrou taxas de mortalidade de 16,7% para sepse, 34% para sepse grave e 65,3% para choque séptico¹³. As taxas de mortalidade globais de sepse diminuíram, porém mesmo as de 20% a 80% continuam inaceitavelmente altas¹⁴. A maior incidência de sepse deve-se ao envelhecimento da população, a procedimentos mais invasivos, ao uso de fármacos imunossupressores e à maior prevalência de infecção por síndrome da imunodeficiência adquirida (SIDA), ademais, espera-se que esta tendência se acelere no futuro^{5,6}. Alguns estudos investigaram a epidemiologia da sepse em UTI no Estado do Rio Grande do Sul, onde fica Passo Fundo.

O objetivo deste estudo foi avaliar os dados epidemiológicos e as taxas de mortalidade de pacientes com sepse nas UTI de três hospitais de Passo Fundo, Brasil.

MÉTODO

Estudo prospectivo, multicêntrico observacional de coorte incluiu pacientes no momento do diagnóstico de SIRS (tempo zero). Foi conduzido de agosto de 2005 a fevereiro de 2006, em Passo Fundo (população 180.000) cidade do Rio Grande Sul, Brasil, cujos hospitais atendem à população que vive no Norte deste estado e à região ocidental do vizinho estado de Santa Catarina. As UTI pesquisadas estão localizadas em três hospitais: Hospital da Cidade de Passo Fundo (HCPF), Hospital Pronto-clínica (HP) e Hospital São Vicente de Paula (HSVP). Os três são hospitais terciários e dois são hospitais universitários, filiados à Universidade de Passo Fundo (UPF) e ao Sistema Único de Saúde (SUS). Possuem de 90 a 550 leitos hospitalares e nove a 22 leitos de UTI. Este estudo foi aprovado pela Comissão de Ética em Pesquisa da UPF e todos os pacientes ou seus representantes legais assinaram um termo de consentimento informado.

Os critérios de inclusão foram pacientes com 18 anos ou mais e desenvolveram SIRS¹⁷ enquanto estavam na UTI. Critérios de exclusão foram menos de 24 horas de permanência na UTI e gravidez. Cada nova admissão foi classificada como um novo paciente neste estudo.

Um questionário foi usado para a coleta de dados e manutenção de registros uniformes para as três UTI. Um manual com informação detalhada sobre como preencher o questionário e uma definição de todas as variáveis foi distribuído a todos os pesquisadores. Os pacientes foram acompanhados até a alta da UTI, óbito ou até o 28º dia após a sua inclusão no estudo. Dados demográficos, motivo de admissão, imunossupressão, escore APACHE II e escore SOFA, e origem da infecção foram coletados.

Escore APACHE II foram avaliados segundo o método de Knaus¹⁵ nas primeiras 24 horas de internação e os escores SOFA¹⁶ e origem de infecção foram calculados todos os dias de internação na UTI. Quando faltava uma variável, classificava-se como normal e atribuído o valor zero. O uso de antibióticos, fator que predispõe à infecção, culturas laboratoriais, resultados, tempo de permanência na UTI e taxas de mortalidade na UTI também foram usados para as análises. Pacientes foram classificados segundo 4 níveis: SIRS não infecciosa, sepse, sepse grave e choque séptico, de acordo com as definições consensualmente aceitas do *American College of Chest Physicians* e da *Society of Critical Care Medicine (ACCP/SCCM)* em 1991¹⁷. Os pacientes podiam mudar de um estágio de gravidade para o outro, porém não voltavam à fase anterior. Assim seus dados poderiam ser registrados em mais de um estágio. Os autores não interferiram nas

decisões tomadas pelos médicos que acompanhavam os pacientes.

Conceitos e critérios clínicos introduzidos na última década para determinar SIRS, definiram uma classificação mais precisa de eventos inflamatórios em pacientes na UTI. SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico foram definidos segundo o consenso da ACCP/SCCM. Infecção foi definida como sendo a presença de micro-organismo patogênico em qualquer meio estéril (sangue, líquido cérebro-espinhal e líquido ascítico) ou suspeita clínica de infecção tratada ou não com antibióticos¹⁷.

Análise Estatística

Os dados são apresentados como média + DP, mediana (variação interquartil) e porcentagem. O teste *t* de Student foi usado para analisar variáveis normalmente distribuídas; o teste Mann-Whitney foi usado para variáveis não normais e o Exato de Fisher para variáveis categóricas. Para calcular o poder discriminatório dos escores APACHE II para mortalidade, uma curva ROC (*receiver operation characteristic*) foi usada e valores entre 0,7 e 0,8 para a área sob a curva foram qualificados como discriminação boa e entre 0,8 e 0,9 como excelente¹⁸⁻²⁰. O nível de significância estatística foi definido em $p < 0,05$ (bicaudal). Para análise estatística foi usado o programa SPSS 13.0 para Windows (Chicago, EUA).

RESULTADOS

Este estudo foi feito nas UTI de três hospitais de Passo Fundo. Percentuais do número total de admissões foram 50,7%, 36,6% e 13% nos HSVP, HCPF e HP, respectivamente. Os dois hospitais universitários filiados ao SUS apresentaram 87% de todas as admissões (Tabela 1). Durante o estudo, 971 pacientes consecutivos internados em UTI foram avaliados e 560 atenderam aos critérios de inclusão, correspondente à taxa de prevalência de 58%. A idade média foi $60,7 \pm 18,6$ anos e 56,8% dos pacientes tinham mais de 60 anos; 55,5% eram homens. Quatrocentos e onze pacientes (42%) foram excluídos porque não desenvolveram SIRS, tinham menos de 18 anos de idade e permaneceram na UTI menos de 24 horas, ou faltavam dados em seus prontuários (Figura 1). Os pacientes foram internados na UTI por problemas neurológicos (29,8%), respiratórios (24,3%) ou cirúrgicos (17,1%); causas clínicas foram encontradas em 76,1% de todos os casos. Causas não infecciosas foram responsáveis por 28,7% de todos os casos de SIRS e causas infecciosas por 71,3%; sepse, sepse grave e choque séptico foram encontrados em 36,4%, 27,8% e

35,8%, respectivamente, dos casos de SIRS infecciosa. Os sintomas mais freqüentes de SIRS foram taquicardia (82,3%) e taquipnéia (80%). O escore médio geral de APACHE II foi 18 ± 9 ; para sobreviventes foi de 15 ± 8 ; e para não sobreviventes 24 ± 9 ($p < 0,001$). De acordo com a curva ROC para obter boa sensibilidade (67,6%) e especificidade (67,1%) foi fixado um ponto de corte de 18,5. A área sob a curva correspondeu a $0,734 \pm 0,02$ (Figura 2). Escores médios do SOFA para SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico foram 3,99, 2,65, 4,90 e 8,12, respectivamente. O escore SOFA médio foi $5,4 \pm 3,5$. Os escores SOFA médios, no primeiro e último dias de pacientes que sobreviveram foram estatisticamente diferentes do escore SOFA médios no primeiro e último dos não sobreviventes ($p < 0,001$) (Figura 3). Falências de órgãos ou sistemas foram mais comuns no sistema respiratório (60,4%), neurológico (42,1%) e renal (37,1%). Falência de três ou mais órgãos foi observada em 36,4% dos pacientes; a taxa de mortalidade foi de 14,6% para pacientes com falência em menos de três órgãos e até 59,8% em pacientes com falência de três ou mais órgãos ($p < 0,001$). Entre todos os pacientes estudados 414 (73,9%) desenvolveram infecção; foram feitas culturas de 340 (60,7%) e foram positivas em 50,3% dos casos. Infecção nosocomial foi encontrada em 53,8% dos casos e os pontos mais freqüentes de infecção foram os pulmões (71,6%), trato urinário (4%) e feridas cirúrgicas (3%). As culturas positivas foram na maioria das vezes obtidas por saliva (23%), urina (18,8%) e sangue (12,7%). Os patógenos mais freqüentes foram bacilos gram-negativos (*Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Enterobacter sp* e *Acinetobacter sp*) em 53,2% dos casos e coccus gram-positivos (30,4%) (*Coagulase-negative Staphylococcus* e *Staphylococcus aureus*). Em 2,8% dos casos foram identificados mais de um patógeno e fungos em 1,3%. Os antibióticos de uso mais freqüente foram as cefalosporinas (48,4%) agentes antianaeróbicos (36,3) e antibióticos beta-lactâmicos (26,4%). Em 26,1% dos casos foi usado somente um antibiótico; dois em 28,6%; três ou mais em 24% dos pacientes. Os mais sérios fatores de risco de infecção foram o cateter uretral em 87% dos casos; cateter nasogástrico em 73%, cateter venoso central em 61% e a ventilação mecânica em 51%. Em geral, o número médio de dias na UTI foi 6 (3-11) e a mediana de permanência na UTI dos pacientes, classificada segundo os diferentes estágios foi de 6 (2-14). A taxa de mortalidade na UTI foi de 31,1% e no 28º dia após inclusão no estudo, de 34,6%. Mortalidade para SIRS não infecciosa, sepse, sepse grave e choque séptico foi 6,1%, 10,1%, 22,6% e 64,8%, respectivamente (Tabela 2).

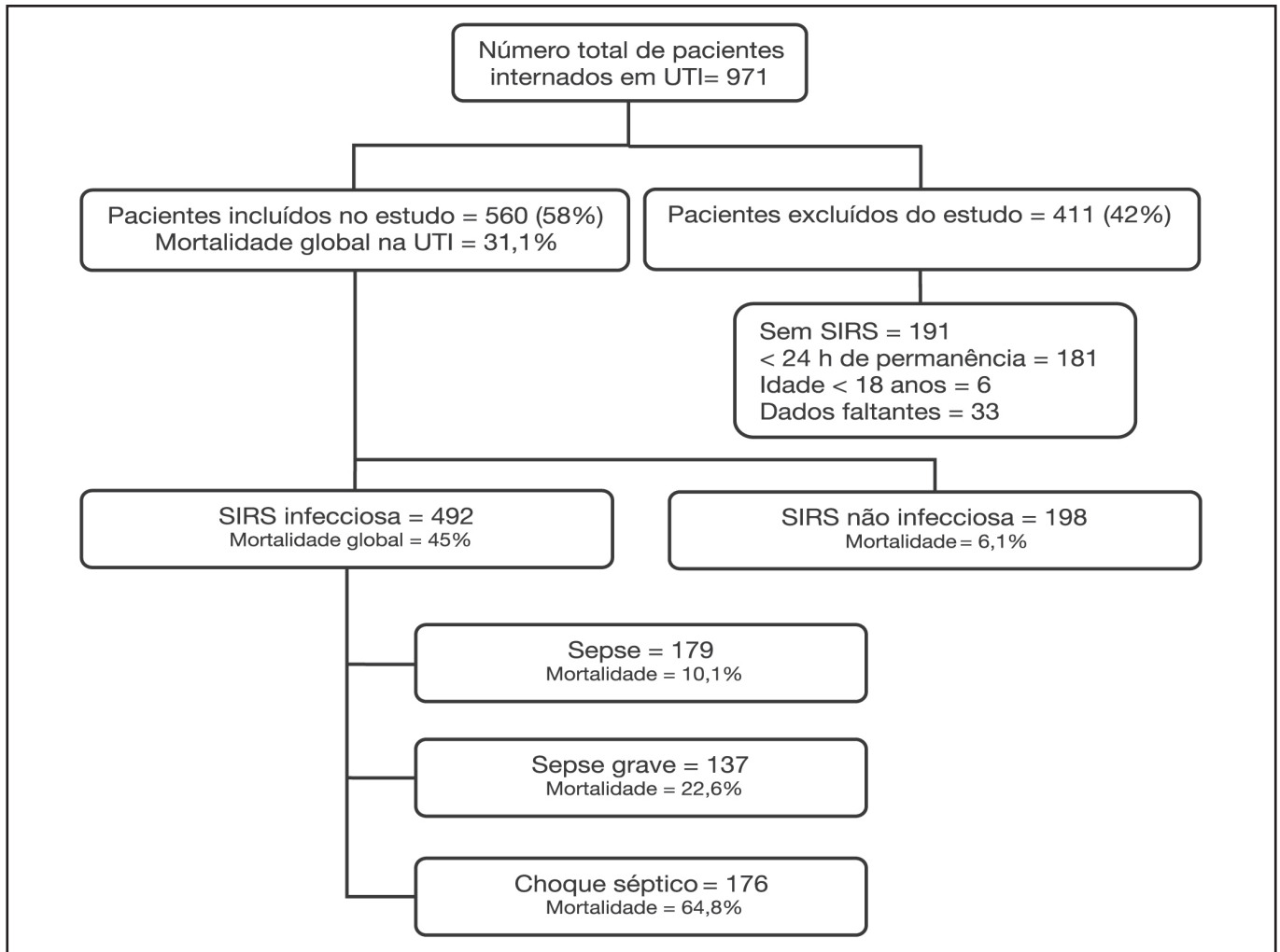


Figura 1 – Pacientes Internados nas Três UTI e as Taxas de Mortalidade.

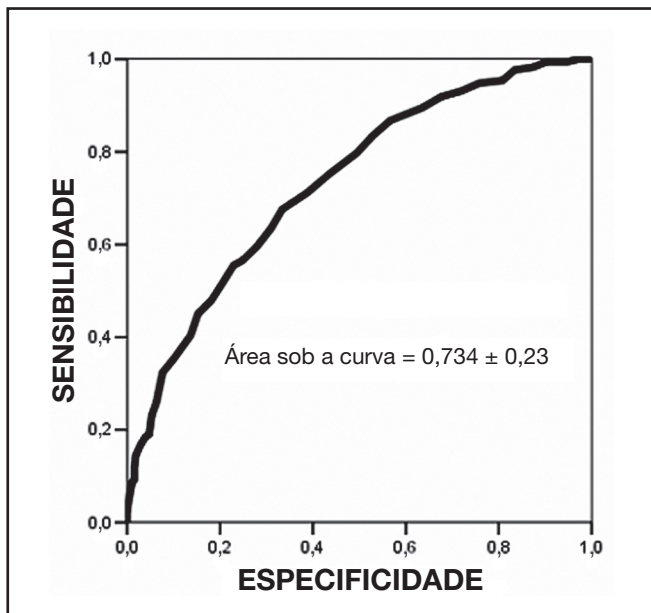


Figura 2 – Escore APACHE II: Curva ROC para Mortalidade em UTI.

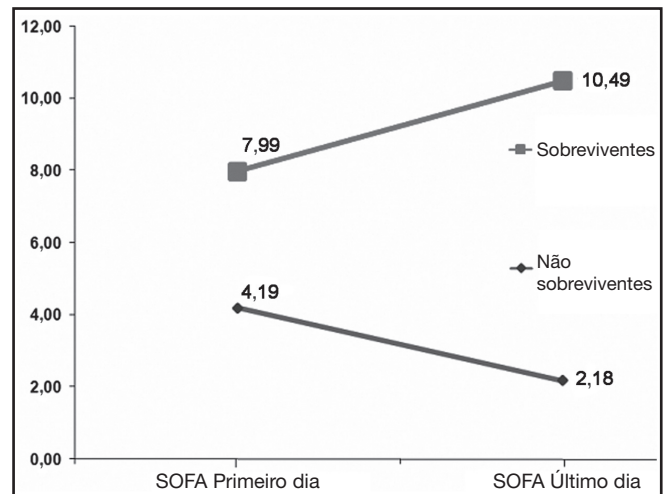


Figura 3 – Comparação do Escores SOFA Médios Primeiro e Último de Pacientes Sobreviventes e Não-Sobreviventes

Tabela 1 – Dados Demográficos e Gerais.

Variáveis	Geral
Número total de pacientes (n)	560
HSVP ^a (pacientes)	50,7
HCPF ^a (pacientes)	36,3
HP ^a (pacientes)	13,0
Idade (média ± DP)	60,7 ± 18,6
Sexo masculino ^a	55
SIRS infecciosa ^a	71,3
SIRS não infecciosa ^a	28,7
Sepse ^a	32,0
Sepse grave ^a	24,5
Choque Séptico ^a	31,4
Infecção nosocomial ^a	53,8
Infecção comunitária ^a	46,2
Local da infecção ^a	
Pulmão	71,7
Trato urinário	4,0
Ferida cirúrgica	3,0
Patógenos ^a	
Gram-negativos	53,2
Gram-positivos	30,4
Tempo de permanência na UTI ^b	6,0 (3-11)
Mortalidade global em UTI ^a	31,1
Mortalidade no 28º dia ^a	34,6
Mortalidade por SIRS não infecciosa ^a	6,1
Mortalidade por sepse ^a	10,1
Mortalidade por sepse grave ^a	22,6
Mortalidade por choque séptico ^a	64,8

^aPorcentagem.^bMediana e variação interquartil.

Tabela 2 – Dados dos Pacientes que Sobreviveram e dos Pacientes que Morreram.

Variáveis	Sobrevidas	Mortes	p
Número de pacientes (%)	386 (68,9)	174 (31,1)	
Média de idade (anos)	59,3 ± 19,3	63,8 ± 16,6	0,008 a
APACHE II	15 ± 8	24 ± 9	< 0,001 a
Primeiro Escore SOFA	4 ± 2	8 ± 4	< 0,001 a
Último Escore SOFA	2 ± 2	10 ± 5	< 0,001 a
Escore SOFA mais alto	5 ± 4	12 ± 5	< 0,001 a
Número médio de falência de órgãos	1,0 (0-2)	3,0 (2-4)	< 0,001 c
Falência de órgãos (%)			
≤ 2	85,4	14,6%	
≥ 3	40,2	59,8%	< 0,001 b
Tempo de permanência na UTI (dias)	6,0 (4-6)	5,0 (3-5)	< 0,001 c

^ateste t de Student.^bteste Exato de Fisher.^cteste Mann-Whitney

DISCUSSÃO

Este é o primeiro estudo prospectivo feito nesta região para analisar a ocorrência de sepse em pacien-

tes internados em UTI. A sepse continua sendo um desafio médico mundial e uma das principais causas de morte na UTI. Este estudo encontrou incidência muito alta de sepse, uma taxa global de mortalidade na UTI de 31,1% e 34,6% no 28º dia após a inclusão no estudo ($p = 0,237$). Estudos na Europa e nos EUA com pacientes com sepse, relataram uma taxa global de mortalidade de 13,5% a 53,6%^{1,21-23}. Os estudos brasileiros encontraram taxa global de mortalidade em UTI entre 21,8% e 46,4%^{12,13}. Quando os pacientes foram divididos em grupos de SIRS não infecciosa, sepse, sepse grave ou choque séptico, as taxas de mortalidade na UTI foram de 6,1%, 10,1%, 22% e 64,8%. Rangel-Frausto e col.²⁴ e Salvo e col.¹⁰ encontraram taxas de mortalidade entre 7% e 26,5% para SIRS não infecciosa, 36% e 16% para sepse, 20% e 52% para sepse grave e 46% e 82% para choque séptico. O estudo SOAP²¹ conduzido em 198 UTI européias, encontrou uma taxa de mortalidade de 32,2% para sepse grave e de 54,1% para choque séptico. Os estudos brasileiros relataram taxas de mortalidade de 11,3% para SIRS não infecciosa; 16,7% a 33,9% para sepse; 34,4% a 46,9% para sepse grave e 52,2% a 65,3% para choque séptico^{12,13}. As taxas de mortalidade global e as taxas conforme os estágios de evidência de sepse, no presente estudo, foram semelhantes aos relatados na literatura^{25,26}. O escore global médio do APACHE II foi de 18 ± 9; para sobreviventes 15 ± 8 e para não sobreviventes, 24 ± 9, e a diferença foi estatisticamente significativa ($p < 0,001$). Os escores APACHE II foram associados de forma significativa com óbito e um escore mais alto estava associado à maior probabilidade de óbito. Um ponto de corte de 18 pontos foi encontrado usando a curva ROC, um valor apropriado para obter boa sensibilidade (67,6%) e especificidade (66,6%); a área sob a curva foi de 0,734 ± 0,02²⁰ (Figura 3). O uso do escore APACHE II como instrumento prognóstico de mortalidade é bastante controverso. Alguns estudos relataram que o APACHE II prognosticou com êxito o resultado de seus pacientes^{19,20,26}, porém, Lundberg e col.²⁷ não conseguiram comprovar a eficácia do APACHE II para o prognóstico da mortalidade de pacientes com sepse.

No presente estudo, o escore SOFA foi associado à mortalidade global. A comparação das médias dos escores SOFA, primeiro e último, de sobreviventes e não sobreviventes, revelou diferença estatisticamente significativa ($p < 0,001$) (Tabela 2), resultados semelhantes àqueles relatados em estudos europeus e brasileiros

^{14,16}. Neste estudo, os pacientes com falência de dois ou menos órgãos, tinham uma taxa de mortalidade de 14,6% e aqueles com três ou mais de 59,8% ($p < 0,001$). Estes achados são semelhantes àqueles relatados em um estudo feito por Vincent et al.²¹ onde os pacientes sem qualquer insuficiência orgânica tinham uma taxa de mortalidade de 6% enquanto que àqueles com quatro ou mais insuficiências apresentavam uma taxa de 65%. Neste estudo, bactérias gram-negativas foram encontradas em 53,2% dos casos, bactérias gram-positivas em 30,4% e fungos em 1,3%. Martin e col.⁶ estudaram a epidemiologia da sepse nos EUA e relataram que as bactérias gram-positivas eram as mais freqüentes em UTI. O local mais freqüente de infecção eram os pulmões (71,6%), o que concorda com os achados na literatura^{12,13,21}. A taxa de mortalidade nos grupo de pacientes sob ventilação mecânica ou pacientes sob medicação por imunossuppressores, era significativamente mais alta do que a de pacientes sem ventilação mecânica e sem medicação com imunossuppressores (47,6% e 18,2% $p < 0,001$; 40,9% e 28,7%, $p = 0,018$). Vincent e col.²¹ também encontraram uma taxa de mortalidade significativamente mais alta para pacientes sob ventilação mecânica ou medicação por imunossuppressores. A mediana do tempo de permanência em UTI foi seis dias^{3,4-10}, semelhante a dos relatos na literatura^{5,8,28}.

Um dos fatores limitantes deste estudo foi ter sido empreendido em um período de 6 meses (agosto a fevereiro). Como a prevalência de infecções pode ter influência sazonal, este estudo pode não ter conseguido demonstrar a real prevalência de germes que causam tais infecções ou mesmo os locais de infecção^{29,30}. Outra limitação foi que os pacientes foram acompanhados somente até o 28º dia após a inclusão no estudo e os dados podem não ter conseguido comprovar a real morbidade/mortalidade em médio e longo prazo. Ainda, o estudo foi feito em apenas 3 UTI na cidade de Passo Fundo que atendem apenas pacientes de parte de dois estados brasileiros. Contudo, poucos estudos já investigaram a epidemiologia de sepse no Brasil e este talvez seja o primeiro estudo sobre a epidemiologia da sepse nesta região do país.

Este estudo descreveu o perfil epidemiológico de pacientes com sepse em UTI na cidade de Passo Fundo, Brasil e encontrou alta prevalência de sepse e taxas inaceitáveis de mortalidade na região. Futuros estudos deveriam incluir um número maior de pacientes e UTI para compreender e tratar melhor os pacientes com sepse.

AGRADECIMENTOS

Os nossos agradecimentos aos especialistas em estatística do Grupo de Formados em Pesquisa do Hospital de Clínicas de Porto Alegre pela ajuda na análise dos dados.

REFERÊNCIAS

- Engel C, Brunkhorst FM, Bone HG, et al. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. *Intensive Care Med*, 2007;33:606-618.
- Marshall JC, Vincent JL, Guyatt G, et al. Outcome measures for clinical research in sepsis: a report of the 2nd Cambridge Colloquium of the International Sepsis Forum. *Crit Care Med*, 2005;33:1708-1716.
- Alberti C, Brun-Buisson C, Goodman SV, et al. Influence of systemic inflammatory response syndrome and sepsis on outcome of critically ill infected patients. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;168:77-84.
- Centers for Disease Control - Increase in national hospital discharge survey rates for septicemia, United States, 1979-1987. *JAMA*, 1990;263:937-938.
- Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, et al. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001;29:1303-1310.
- Martin GS, Mannino DM, Eaton S, et al. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*, 2003;348:1546-1554.
- Alberti C, Brun-Buisson C, Burchardi H, et al. Epidemiology of sepsis and infection in ICU patients from an international multicentre cohort study. *Intensive Care Med*, 2002;28:108-121.
- Finfer S, Bellomo R, Lipman J, et al. Adult-population incidence of severe sepsis in Australian and New Zealand intensive care units. *Intensive Care Med*, 2004;30:589-596.
- Padkin A, Goldfrad C, Brady AR, et al. Epidemiology of severe sepsis occurring in the first 24 hrs in intensive care units in England, Wales, and Northern Ireland. *Crit Care Med*, 2003;31:2332-2338.
- Salvo I, de Cian W, Musicco M, et al. The Italian SEPSIS study: preliminary results on the incidence and evolution of SRIS, sepsis, severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*, 1995;21:(Suppl2):S244-S249.
- Harrison DA, Welch CA, Eddleston JM - The epidemiology of severe sepsis in England, Wales and Northern Ireland, 1996 to 2004: secondary analysis of a high quality clinical database, the ICNARC Case Mix Programme Database. *Crit Care*, 2006;10:R42.
- Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*, 2004;8:R251-R260.
- Sales Junior JA, David CM, Hatum R, et al. Sepse Brasil: estudo epidemiológico da sepse em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2006;18:9-17.
- Annane D, Aegerter P, Jars-Guincestre MC, et al. Current epidemiology of septic shock: the CUB-Rea Network. *Am J Respir Crit Care Med*, 2003;168:165-172.
- Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, et al. APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med*, 1985;13:818-829.
- Vincent JL, Moreno R, Takala J, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive Care Med*, 1996;22:707-710.
- Bone RC, Balk RA, Cerra FB, 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;101:1644-1655.
- Hosmer DW, Taber S, Lemeshow S - The importance of assessing the fit of logistic regression models: a case study. *Am J Public Health*, 1991;81:1630-1635.
- Teres D, Lemeshow S - Using severity measures to describe high performance intensive care units. *Crit Care Clin*, 1993;9:543-554.

20. Arabi Y, Al Shirawi N, Memish Z, et al. Assessment of six mortality prediction models in patients admitted with severe sepsis and septic shock to the intensive care unit: a prospective cohort study. *Crit Care*, 2003;7:R117-R122.
21. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Crit Care Med*, 2006;34:344-353.
22. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, et al. Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med*, 2001;344:699-709.
23. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*, 2001;345:1368-1377.
24. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, et al. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. *JAMA*, 1995;273:117-123.
25. Brun-Buisson C, Doyon F, Carlet J, et al. 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;274:968-974.
26. Cardoso LTQ, Matsuo T, Bonametti AM, et al. Avaliação do risco de mortalidade através do APACHE II para o CTI de um hospital escola público. *Rev Bras Ter Intensiva*, 2002;14:85-94.
27. Lundberg JS, Perl TM, Wiblin T, et al. Septic shock: an analysis of outcome for patients with onset on hospital wards versus intensive care units. *Crit Care Med*, 1998;26:1020-1024.
28. Brun-Buisson C, Meshaka P, Pinton P, et al. EPISEPSIS: a reappraisal of the epidemiology and outcome of severe sepsis in French intensive care units. *Intensive Care Med*, 2004;30:580-588.
29. Sundararajan V, Macisaac CM, Presneill JJ, et al. Epidemiology of sepsis in Victoria, Australia. *Crit Care Med*, 2005;33:71-80.
30. Karlsson S, Varpula M, Ruokonen E, et al. Incidence, treatment, and outcome of severe sepsis in ICU-treated adults in Finland: the Finnsepsis study. *Intensive Care Med*, 2007;33:435-443.