

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CIÊNCIAS MÉDICAS

**IMPACTO DA APLICAÇÃO DE MEDIDAS
ASSISTENCIAIS PRÉ-DEFINIDAS EM PACIENTES
COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO**

Iuri Christmann Wawrzeniak

2009

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA: CIÊNCIAS
MÉDICAS

**IMPACTO DA APLICAÇÃO DE MEDIDAS
ASSISTENCIAIS PRÉ-DEFINIDAS EM PACIENTES
COM SEPSE GRAVE E CHOQUE SÉPTICO**

Iuri Christmann Wawrzeniak

Orientador: Prof. Dr. Josué Almeida Victorino

*Dissertação de Mestrado apresentada
no Programa de Pós-Graduação em
Medicina: Ciências Médicas, para
obtenção do título de Mestre em
Medicina.*

2009

Agradecimentos:

- A Deus pelo alívio em momentos de angústia e temor;
- A minha esposa, Ingrid, pelo incentivo em todos os momentos de incerteza e ao meu filho, Johan, que me deu a alegria em horas de tristeza;
- Ao Dr. Josué Almeida Victorino pela oportunidade e orientação da realização deste trabalho;
- A toda equipe do CTI Adulto do Hospital Mãe de Deus pelo auxílio que de alguma maneira participou da realização deste estudo;
- Ao Dr. Sérgio Henrique Loss e a Farmacêutica Maria Cristina Moraes, pela contribuição na conclusão deste trabalho.

Sumário

Lista das Abreviaturas	6
Abreviaturas da dissertação	6
Abreviaturas do artigo.....	8
Lista de Figuras	9
Figuras da dissertação	9
Figuras do Artigo	9
Lista de Tabelas	10
Tabelas do Artigo	10
Resumo.....	11
1. INTRODUÇÃO	12
2. REVISÃO DA LITERATURA.....	13
2.1 Epidemiologia da Sepse	15
2.2 Estudos do Uso de Protocolos ou Pacotes em Sepse	17
2.3 Early Goal-Directed Therapy.....	21
2.4 Coleta de Hemoculturas Antes do Início do ATB e Uso Precoce de ATB.....	23
2.5 Controle Glicêmico Intensivo	26
2.6 Uso de Estratégia Ventilatória Protetora na LPA e SARA	29
2.7 Uso de Corticóide	32
2.8 Uso da Proteína C Ativada Recombinante	33
3. HIPÓTESE	34
4. OBJETIVOS.....	34
4.1 OBJETIVO GERAL.....	34
4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS.....	35
5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA.....	35
Sepsis bundle in real life: analyses of the application of pre-established assistance interventions in patients with severe sepsis and septic shock in tertiary hospital	50
ABSTRACT	51
Introduction.....	52
Patients and Methods	53
Results	55
Discussion	59
Conclusions.....	62

References	62
CONSIDERAÇÕES GERAIS.....	66
ANEXOS	67
Appendix 1: Implementation and monitoring of sepsis bundle	67
Appendix 2: Results in ICU and hospital of the sepsis bundle correlated with APACHE II score \geq 20.....	70
Appendix 3.....	70
Appendix 4.....	71

Lista das Abreviaturas

Abreviaturas da dissertação

HMD - Hospital Mãe de Deus

CTI – Centro de Terapia Intensiva

UTI – Unidade de Terapia Intensiva

EGDT – *Early Goal-Directed Therapy*

HIV - *Human Immunodeficiency Virus*

HMC – Hemoculturas

ATB – Antibiótico

SIRS – Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica

VAC – Volume de Ar Corrente

PIP – Pressão de Pico

PPIa – Pressão de Platô

PEEP – Pressão Positiva no Final da Expiração

PVC – Pressão Venosa Central

PAM – Pressão Arterial Média

SvCO₂ – Saturação Venosa Central de Oxigênio

LPA – Lesão Pulmonar Aguda

SARA - Síndrome da Angústia Respiratória Aguda

PCAr – Proteína C Ativada recombinante

DMOS – Disfunção de Múltiplos Órgãos e Sistemas

VM – Ventilação Mecânica

RR – Risco Relativo

OR – Odds Ratio

ECR – Ensaio Clínico Randomizado

SCC - *Surviving Sepsis Campaign*

Nota: várias siglas foram mantidas conforme a língua inglesa, por serem consideradas assim universais

Abreviaturas do artigo

ACCP/SCCM - *American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine*

APACHE II – *Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II*

ALI - *acute lung injury*

ARDS - *acute respiratory distress syndrome*

CVP - *central venous pressure*

EGDT - *Early goal-directed therapy*

ICU – *intensive care unit*

LOS – *length of stay*

MAP – *median arterial pressure*

MODS - *multiple organ dysfunction syndrome*

NSV-*Nonsurvivor*

PIP - *peak inspiratory pressure*

rhAPC - *recombinant human activated protein C*

SCC- *Surviving Sepsis Campaign*

SIRS - *systemic inflammatory response syndrome*

SV-*Survivor*

SvcO₂ - *central venous oxygen saturation*

TV - *tidal volume*

Lista de Figuras

Figuras da dissertação

Figura 1. Número total de publicações usando *MeSH term* “sepsis”14

Figura 2. Número de ECRs e Meta-análises usando *MeSH term* “sepsis”14

Figuras do Artigo

Figure 1. Length of stay in ICU and hospital with each intervention of the sepsis bundle.....59

Lista de Tabelas

Tabelas da Dissertação

Tabela 1: Resumo dos principais estudos com aplicação de protocolos e EGDT em sepse.....	18
--	----

Tabelas do Artigo

Table 1: Baseline characteristics of patients in general ICU and sepsis bundle.....	57
---	----

Table 2: Characteristics of survivor and nonsurvivor patients of the sepsis bundle	57
--	----

Table 3: Summary of interventions in ICU	58
--	----

Table 4: Results in ICU and hospital of the sepsis bundle correlated with the APACHE II score < 20	58
--	----

Table 5: Adhesion of the implementation of pre-established of sepsis bundles.	58
--	----

Resumo

A sepse é considerada uma doença complexa e frequentemente associada à disfunção de múltiplos órgãos e sistemas[1]. A sua apresentação clínica é muito heterogênea, com muitos sinais e sintomas que podem nos levar a outros diagnósticos de origem não infecciosa[2]. Muitos casos são reconhecidos tardiamente e os pacientes são frequentemente tratados de forma heterogênea e errônea, principalmente quando tratados fora do ambiente da UTI.

Devido às altas taxas de mortalidade e dos custos hospitalares principalmente em pacientes com diagnóstico de sepse grave e choque séptico, foi elaborado um guia para diagnóstico e tratamento em 2004 e atualizado em 2008, denominado “Surviving Sepsis Campaign (SSC) Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock”[3, 4]. O objetivo desse guia era reduzir a mortalidade em 25% em cinco anos. Os seus idealizadores orientavam a formulação de protocolos ou pacotes clínicos baseados nas suas recomendações[3-5].

O presente estudo visa responder se o emprego de medidas assistenciais pré-definidas contidas no pacote da abordagem da sepse grave e choque séptico podem acarretar em uma melhora no tratamento e conseqüentemente nos custos e no prognóstico desse grupo de pacientes.

1. INTRODUÇÃO

A sepse é considerada uma doença complexa e frequentemente associada a disfunção de múltiplos órgãos e sistemas[1]. A sua fisiopatologia ainda não é completamente entendida. O processo básico ocorre quando uma infecção grave inicia um processo inflamatório, que, conseqüentemente, compromete as defesas do organismo, o metabolismo e a coagulação sanguínea. Esse processo pode acarretar a instabilidade hemodinâmica, falência orgânica e morte. A sua apresentação clínica é muito heterogênea, com muitos sinais e sintomas que podem nos levar a outros diagnósticos de origem não infecciosa[2]. Muitos casos são reconhecidos tardiamente e os pacientes são frequentemente tratados de forma heterogênea e errônea, principalmente quando tratados fora do ambiente da UTI.

A palavra “sepsis” tem origem grega e há relatos de sua descrição há 2.700 anos[1, 6]. Somente no início do século passado, foi apresentada a ideia de que germes patogênicos na corrente sanguínea eram responsáveis pelos sintomas e sinais sistêmicos, criando, assim, o nosso conceito atual de sepse[7]. Porém, durante muitos anos, havia na literatura e entre os profissionais que lidavam com os pacientes sépticos uma grande divergência nos conceitos de sepse, principalmente em relação à resposta inflamatória e à infecção. Isso acarretava grandes dificuldades tanto no manejo dos pacientes quanto na pesquisa e nos avanços científicos[8-11]. A partir do ano de 1992, houve uma maior mobilização para a melhora e uniformização desses conceitos. Isso causou um avanço importante nas pesquisas científicas, chegando, atualmente, em pesquisas no nível mitocondrial[12, 13].

No entanto, a sepse continua a apresentar uma elevada morbimortalidade e custos[14, 15]. Devido às altas taxas de mortalidade, principalmente em pacientes com diagnóstico de sepse grave e choque séptico, foi elaborado um guia para diagnóstico e para tratamento em 2004, denominado “Surviving Sepsis Campaign (SSC) Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock”[3]. O objetivo desse guia era reduzir a mortalidade em 25% em cinco anos. Os seus idealizadores orientavam a formulação de protocolos ou de pacotes clínicos baseados nas suas

recomendações, porém individualizando as suas diretrizes às particularidades de cada local de aplicação[3, 5].

Portanto, o presente estudo visa avaliar se a adesão ao emprego de medidas assistenciais pré-definidas baseadas no SCC pode acarretar uma melhora no tratamento e, conseqüentemente, nos custos e no prognóstico dos pacientes com sepse grave e choque séptico.

2. REVISÃO DA LITERATURA

Devido ao pouco entendimento da sua fisiopatologia, conceitos, diagnósticos e tratamentos da sepse, foi publicado, no ano de 1992, através da reunião de *experts*, um consenso para a melhoria nas definições de sepse. A síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), juntamente com os conceitos de sepse grave, choque séptico, hipotensão e síndrome da disfunção orgânica múltipla também foram abordados[12]. Anteriormente, havia uma grande confusão entre os conceitos da SIRS e da presença ou não de infecção. Isso trazia muita dificuldade no reconhecimento da sepse e conseqüentemente um tratamento mais precoce da doença. As pesquisas relacionadas ao assunto também eram prejudicadas. A partir desse ano, o número de publicações aumentou consideravelmente, conforme revisão da base de dados PUBMED da data de 01/01/1992 até a data de 30/11/2009, usando o *MeSH term* "sepsis". Além disso, é notável o crescente número de publicações com melhor relevância científica como ECRs e meta-análises. Num total de 72.592 artigos nessa base de dados, foram publicados 46.536 artigos no período de 1992 até novembro/2009. Similarmente em relação aos ECRs e meta-análises que totalizavam, respectivamente, 1.834 e 161 artigos publicados nessa base de dados. E no período de 1992 até novembro/2009, eram 1.488 ECRs e 160 meta-análises.(ver figura 1 e 2)

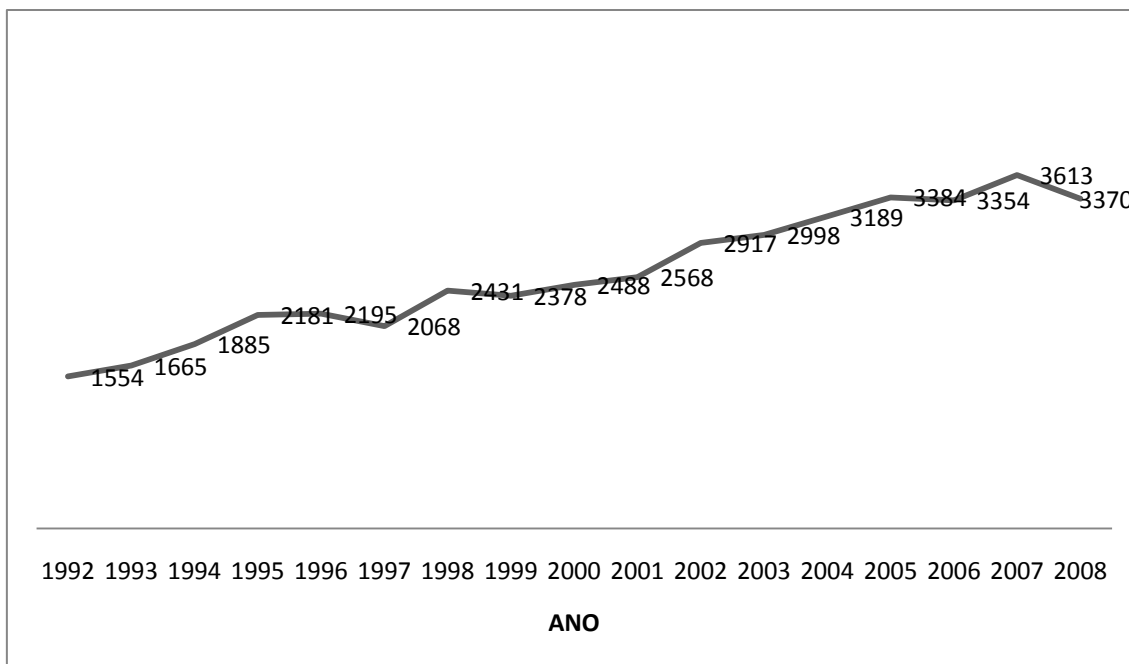


Figura 1. Número total de publicações usando *MeSH term* “sepsis”

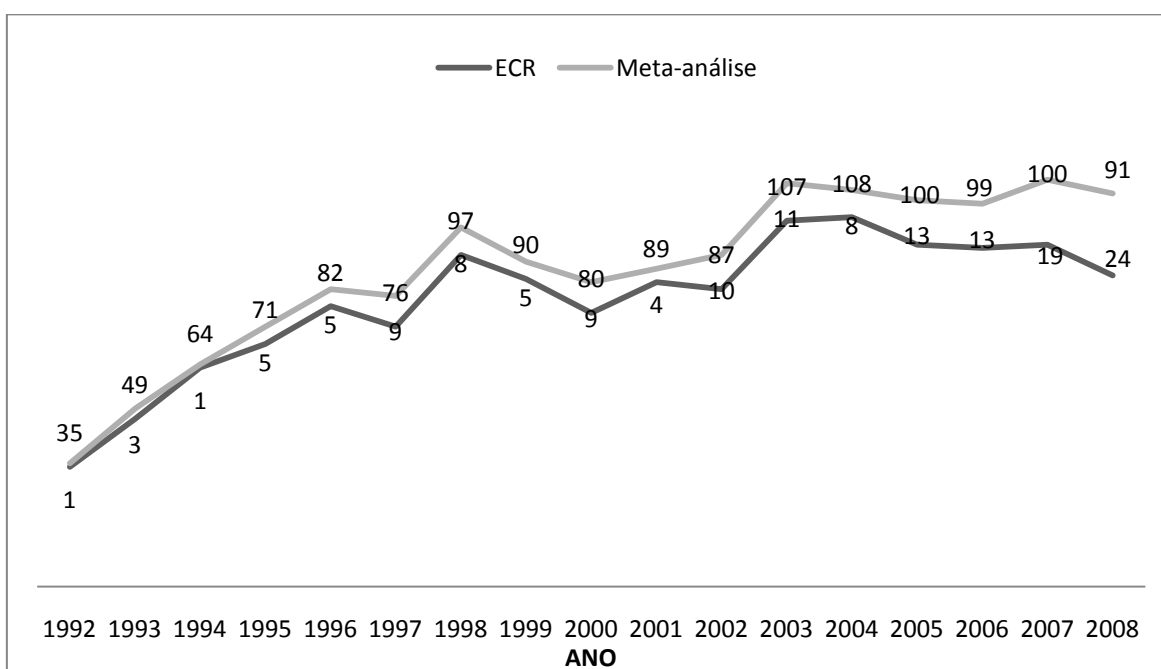


Figura 2. Número de ECRs e Meta-análises usando *MeSH term* “sepsis”

Em 2001, novamente os representantes das principais sociedades internacionais de terapia intensiva se reuniram para uma reformulação do consenso anterior sobre sepse. Apesar de alguns novos conceitos e de um melhor conhecimento da fisiopatologia, permaneceram os antigos conceitos de SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico. No entanto, foi de comum acordo entre os autores que esses conceitos eram imprecisos em relação à resposta

do paciente quanto ao estágio e no prognóstico. Foi proposto, então, o uso de uma lista maior de sinais e sintomas de sepse e seus biomarcadores. Assim como é usado o sistema TNM para as doenças neoplásicas, foi criado o “PIRO” (*Predisposition, Insult infection, Response, Organ dysfunction*) para avaliar o estágio e a resposta da sepse[16].

Em 2004, foi apresentado o primeiro *guidelines* de manejo clínico à beira do leito sobre a sepse grave e choque séptico na tentativa de melhorar seus desfechos[3]. Os autores usaram as melhores evidências, classificando-as em cinco níveis com recomendações que vão de “A” a “E”, sendo o “A” a melhor e “E” a pior evidência científica. Das recomendações somente cinco tinham nível de recomendação grau “A”. Em 2008, foi realizada uma nova atualização com a inclusão de novas evidências científicas [4]. Assim como no consenso anterior, a ênfase para a abordagem mais precoce possível da sepse foi similar ao anterior[3, 4]. Porém, houve um pequeno aumento do número de recomendações nível “A” de cinco para oito.

Anteriormente, o tratamento da sepse era limitado ao uso de antibióticos e a cuidados intensivos de suporte. Com a melhora do entendimento e a publicação de evidências científicas relevantes na sepse, houve um acréscimo no seu diagnóstico e tratamento. Contudo, a quantidade de recomendações nível “A” demonstra que ainda estamos distantes de um tratamento ideal para a sepse.

2.1 Epidemiologia da Sepse

Vários estudos da epidemiologia da sepse têm sido publicados nos últimos anos. Pittet et al.[17] avaliou 170 pacientes internados em uma UTI cirúrgica. Desse grupo de pacientes, 49% tinham sepse. A mortalidade foi de 6% nos pacientes com SIRS e 35% nos com sepse grave. Salvo et al.[18] avaliou 99 UTIs italianas com 1.101 pacientes internados com critérios de SIRS. A sepse foi encontrada em 52% deles. A mortalidade nos pacientes com sepse, sepse grave e choque séptico foi respectivamente de 36%, 52% e 81.8%. Avaliando 153 pacientes com hemoculturas positivas e critérios de SIRS, Sasse et al.[19] encontrou taxas de mortalidade hospitalar de 40.5%,

64.7% e 71.9% em 1, 6 meses e 1 ano. Neoplasia e infecção por HIV contribuíram para um pior prognóstico nesse grupo de pacientes.

A mortalidade do choque séptico tem apresentado uma leve redução nos últimos anos. Friedman et al.[20] revisou trabalhos publicados no período de 1958 a 1997. A mortalidade foi maior entre os anos de 1988-1991 do que 1991-1994 (61.6% versus 53.1%, respectivamente). Em outro estudo realizado por Martin GS et al.[21], entre os anos de 1979 - 2000, demonstrou um aumento anual na incidência de sepse em 8.7%. Um aumento de 164.000 casos (82.7 por 100.000 habitantes) para em torno de 660.000 casos (240.4 por 100.000 habitantes). Porém, houve uma redução da mortalidade hospitalar de 27.8% para 17.9% comparando os períodos de 1979-1984 com o de 1995-2000, respectivamente.

Angus et al.[15] estimaram 751.000 casos (3.0 casos por 1.000 habitantes) na população americana por ano. Os custos foram de \$ 22.100 dólares por caso e no total de \$ 16.7 bilhões de dólares anualmente. Também foi demonstrado relação entre o aumento da mortalidade com o aumento da idade. A mortalidade nesse estudo foi de 28.6%.

Em estudo brasileiro realizado por Silva et al.[22] foi encontrado uma mortalidade de 21.8% em 28 dias. Nos pacientes com SIRS, sepse, sepse grave e choque séptico há um aumento progressivo da mortalidade de 24.3% para 34.7%, 47.3% e 52.2%, respectivamente. A mortalidade em pacientes com SIRS sem infecção foi de 11.3%. O principal foco de infecção era respiratório.

Dombrovskiy et al.[23] avaliaram as hospitalizações por sepse nos Estados Unidos durante o período de 1993 a 2003. O número de casos de sepse grave entre todos os casos de sepse tem aumentado continuamente de 25.6% em 1993 para 43.8% em 2003. A taxa de hospitalização por sepse grave quase dobrou durante os 11 anos estudados (8.2% anualmente, $p < 0.001$). A mortalidade da sepse grave também aumentou significativamente em 5.6%/ano. No entanto, a taxa total de casos fatais diminuiu durante o período estudado em 1.4%/ano.

Martin CM et al.[24] realizaram um estudo prospectivo em UTIs no Canadá e demonstraram uma mortalidade hospitalar de 38.1% e um tempo médio de permanência na UTI de 10.3 dias.

A sepse também apresenta elevados custos conforme estudo de Edbrooke et al.[25], que avaliou 213 pacientes internados prospectivamente na UTI. O estudo comparou 177 pacientes não sépticos com 36 sépticos. Os pacientes sépticos ficavam, em média, mais 11 dias internados e tinham de 2 a 11 vezes mais gastos do que os não sépticos. Em estudo brasileiro multicêntrico realizado por Sogayar et al.[26] foi verificado o custo em 524 pacientes com sepse. A média total do custo de sepse foi de \$9.632 dólares por paciente e a média do custo da diária na UTI foi de \$ 934 dólares.

2.2 Estudos do Uso de Protocolos ou Pacotes em Sepse

Kortgen et al.[27] estudaram retrospectivamente 60 pacientes com sepse grave e com choque séptico. Foi dividido em dois grupos de trinta, um grupo controle retrospectivo e o outro grupo com implementação de um protocolo padrão com as principais recomendações (EGDT, controle glicêmico intensivo, corticóide em dose de stress e PCAr). O grupo que foi realizado o protocolo teve maior uso de dobutamina, corticóide, PCAr e melhor controle glicêmico. No entanto, o uso de fluidos para ressuscitação volêmica e de concentrado de hemácias foi igual entre os grupos. A mortalidade foi de 27% após a implementação do protocolo versus 53% ao grupo controle ($p < 0.05$). Os autores concluíram que o uso de uma abordagem combinada das terapêuticas poderia se traduzir em um desfecho favorável, assim como a aplicação de um protocolo padrão facilitaria a abordagem com redução do tempo de definir as terapêuticas realizadas na prática diária.

Nguyen et al.[28] analisaram 330 pacientes na emergência com critérios de sepse grave e choque séptico. O APACHE II médio era 29.6 ± 10 . Os autores avaliaram o uso de uma abordagem que tinha cinco critérios a serem implementados (uso SvcO₂ e PVC em 2 horas, ATB de largo espectro em 4 horas, monitorizar o *clearance* do lactato, completar o EGDT em 6 horas e uso de corticóide nos pacientes que estavam em uso de vasopressor e que tinham

Tabela 1: Resumo dos principais estudos com aplicação de protocolos e EGDT em sepse

Autor(es)	n	Ano	APACHE II	MORTALIDADE	TI CTI (dias)	TI HOSP (dias)	COMENTÁRIOS
<i>Kortgen et al.</i>	60	2006	31 e 35	53% antes e 27% após protocolo (S)	9.5 antes 8 protocolo - (NS)		Fluido médio 2.450ml SvcO ₂ < 70% em 5/29 casos PCAr 7/30 casos
<i>Nguyen et al.</i>	330	2007	29.6±10	35.2% geral 39.5% antes e 20.8 após bundle (S)	8.5	11.3	51% alcançou metas
<i>Micek et al.</i>	120	2006	22.5±8	48.3% antes 35% após protocolo(S)	6.6 antes 5.1 protocolo (NS)	12.1 antes 8.9 protocolo (S)	ATB 85% Corticóide 21-50% PCAr 3.3-11.7%
<i>Shorr et al.</i>	120	2007	22.5±8	48.3% antes 35% após protocolo		Diminuição em 5 dias (S)	\$16.103 protocolo e \$21.985 sem protocolo (S)
<i>Shapiro et al.</i>	167	2006	22.6±8.8	20.3% protocolo 29.3% controle (NS)			PCAr 4.3% ATB 98% Corticóide 29%
<i>Gao et al.</i>	101	2005	19-20	Em 6 horas 23% completa e 49% parcial(S)	-	-	52% atingiu metas em 6 horas 30% atingiu metas em 24 horas NNT 3.9 (6 horas)
<i>Ferrer et al.</i>	2.796	2009	21.2	41.4% geral 44% antes e 39.7% após (S)	13.4 antes 13.6 após (NS)	28.7 antes 30.7 após (NS)	Atingiu acima 50% (ATB precoce, HMC antes ATB e controle da PPIa) Todas as medidas 10.9% após e 6.3% antes intervenção (S)
<i>Zambon et al.</i>	69	2008	-	41% sem e 16% com adesão em 6 horas (S)	9 sem e 5 com adesão 6 horas(S)	-	Adesão em 6 horas 72% Adesão em 24 horas 67%
<i>Sebat et al.</i>	189	2005	-	40.7 controle 28.2% protocolo (S)	8.9 controle 6.8 protocolo (NS)	14 controle 15.6 protocolo (NS)	-
<i>Trzeciak et al.</i>	38	2006	23-24.7	43.5% pré 18.2% EGDT (S)	4.2 pré 1.8EGDT	13pré 9 EGDT	Custos \$82.233 EGDT e \$135.199 pré EGDT PCAr 33% Corticóide 36% ATB 100%
<i>Lin et al.</i>	224	2006	-	67.2 sem 50.0 protocolo (NS)	20.3 sem 14.3 protocolo (S)	33.8 sem 36.6 protocolo (NS)	Grupo controle e protocolo desiguais (viés de seleção)
<i>Jones et al.</i>	156	2007	-	27% antes 18% após EGDT (NS)	2 pré vs 3.8 pós EGDT (NS)	7.9 pré 9.1 pós EGDT (NS)	-
<i>Rivers et al.</i>	263	2001	20.4-21.4	46.5% sem 30.5% EGDT(S)	-	13.0 vs 13.2 (NS)	Fluido em 6 horas 3.4L sem e 4.9L EGDT (S) Concentrado de hemácias 18.5% sem e 64.1% EGDT Inotrópico 0.8% sem e 13.7% EGDT

(NS)=não significativo; (S)=significativo; TI UTI=Tempo de internação na UTI;

TI HOSP=Tempo de internação no hospital

suspeita de insuficiência adrenal). A adesão a todos os critérios foi 51.2%. Os casos que completaram os cinco critérios de qualidade tiveram uma redução de mortalidade hospitalar quando comparado com o grupo que não completou a totalidade dos critérios (20.8% versus 39.5%, $p < 0.01$). Eles notaram uma melhora na conduta médica em relação à sepse grave e ao choque séptico.

Micek et al.[29] avaliaram 120 pacientes antes e após a aplicação de uma padronização do manejo do choque séptico. Após a aplicação da padronização, foi administrada uma maior quantidade de fluidos na ressuscitação hemodinâmica (2.825 ± 1.624 ml antes versus 3.789 ± 1.730 ml após padronização, $p = 0.002$) e no período antes da administração de vasopressor (58.3% antes versus 88.3% após padronização, $p < 0.001$). Um melhor regime antibiótico apropriado foi visto com os pacientes após a padronização do tratamento (71.7% antes versus 86.7% após padronização, $p=0.043$). O tempo de internação hospitalar (12.1 ± 9.2 versus 8.9 ± 7.2 dias, $p=0.038$) e a mortalidade hospitalar em 28 dias (48.3% versus 30.0%, $p=0.04$) foram reduzidas após a padronização quando comparado com o grupo prévio.

Shorr et al.[30] compararam os custos de 120 pacientes tratados antes e após a utilização de um protocolo de sepse conforme o SCC. Os custos médios totais foram significativamente menores com quem usou o protocolo (US\$16.103 versus US\$21.985 dólares, $p=0.008$), havendo redução significativa do tempo de internação em média de cinco dias e na mortalidade em 28 dias (30% versus 48.3%, $p=0.04$)

Shapiro et al.[31] compararam dois grupos de pacientes com critérios de sepse grave e choque séptico: um grupo controle histórico de 51 pacientes comparado com 116 pacientes, nos quais foi implementado um protocolo chamado *Multiple Urgent Sepsis Therapies* (MUST). Esse protocolo preconizava o uso precoce de ATB, EGDT, PCAr, corticóides, controle glicêmico intensivo e ventilação protetora em pacientes com LPA/SARA. Os pacientes do grupo do protocolo MUST receberam mais fluidos, um rápido início de ATB, uma melhor cobertura antibiótica empírica apropriada, maior quantidade de vasopressor nas primeiras 6 horas, controle glicêmico melhor e uma freqüente pesquisa da função adrenal e do uso de corticóide. Porém, não

houve diferenças estatísticas em relação à mortalidade hospitalar (20.3% comparada com 29.4% no grupo controle, $p=0.3$).

Gao et al.[32] avaliaram 101 pacientes quanto a adesão às recomendações do SSC nas 6 horas e nas 24 horas do diagnóstico de sepse grave. A taxa de adesão em 6 e 24 horas foi, respectivamente, 52% e 30%. Apesar da mesma idade e severidade da sepse, a mortalidade foi significativamente menor dos aderentes em relação aos não aderentes (23% versus 49%, $p=0.01$). O número necessário para salvar uma vida do protocolo em 6 horas foi 3.9. Nas 24 horas, não há diferenças significativas de mortalidade entre os grupos (29% versus 50%, $p = 0.16$).

Ferrer et al.[33] consideraram a taxa de adesão ao protocolo de sepse em 50% e encontraram somente três medidas (HMC antes do início do ATB, uso precoce de ATB de amplo espectro e adequada PPIa em pacientes com VM). Um programa educacional aumentou significativamente a taxa de adesão de 5.3% para 10% no pacote da sepse em 6 horas (medição do lactato, HMC antes do início do ATB, fluidos e vasopressor, $PVC \geq 8$ mm Hg e $SvcO_2 \geq 70\%$). Já a adesão ao manejo da sepse em 24 horas foi de 10.9% para 15.7% (corticóides, PCAr, controle da PPIa e controle glicêmico intensivo). O grupo pós-intervenção, quando comparado com o grupo pré-intervenção, teve redução da mortalidade hospitalar (44% vs. 39.7%, $p=0.04$) e na UTI (36.9% vs. 32.4%, $p=0.03$).

Fong et al.[34] encontraram em três hospitais americanos uma taxa de adesão de 50% ao pacote da sepse entre 28-66%, ao passo que poucos pacientes tiveram adesão 100% ao pacote (0-6%). Yanes et al.[35] mostraram baixas taxas de adesão ao pacote de sepse (12.5%-46.6%).

Zambon et al.[36] obtiveram adesão em 6 e 24 horas de, respectivamente, de 72% e 67%. O grupo aderente em horas teve menor mortalidade do que o grupo não aderente (16% versus 41%, $p=0.04$) e menor tempo de internação na UTI (5 versus 9 dias, $p=0.01$). Em 24 horas, a presença ou não de adesão não apresentou diferenças de mortalidade ou de tempo de internação.

2.3 Early Goal-Directed Therapy

Durante muitos anos tentou-se criar medidas como terapias com oferta de oxigênio supranormal para melhorar a sobrevida dos pacientes críticos. No entanto, elas não obtiveram sucesso [37-39]. Esses estudos estavam focados nas otimizações de valores do que no tempo em que eles eram empregados. Em 1999, foi criada uma força-tarefa para as recomendações do suporte hemodinâmico na sepse[40]. Como em outras patologias, por exemplo o infarto agudo do miocárdio, trauma e acidente vascular isquêmico, a sepse também tem a chamada “golden hour”, na qual um atendimento rápido e precoce pode mudar os seus desfechos. Em uma meta-análise publicada por Kern e Shoemaker[41] em que foram analisados pacientes de alto risco, incluindo pacientes com choque séptico, e pacientes que iniciaram a otimização hemodinâmica precocemente (8-12 horas do pós-operatório ou anteriormente ao aparecimento de disfunção orgânica) obtiveram uma melhora na sobrevida em relação aos que iniciaram tardiamente a ressuscitação hemodinâmica.

Rivers et al.[42] publicaram o estudo sobre o “Early Goal-directed Therapy”(EGDT). Era um protocolo de suporte cardiovascular para otimizar e para ajustar a pré-carga, a contratilidade e a pós-carga cardíacas de modo a adequar a oferta sistêmica de oxigênio à demanda do paciente com sepse grave e com choque séptico. Foi preconizado ser realizado dentro das primeiras 6 horas do diagnóstico mesmo o paciente estando fora da UTI, geralmente na emergência. A partir do reconhecimento de SIRS e do choque séptico ou dos sinais de hipoperfusão tecidual demonstrados por um lactato sérico > 4.0 mmol/L, o paciente deveria ser considerado para iniciar a estratégia do EGDT. O manejo era realizado com reposição volêmica e uso de drogas vasoativas e seus objetivos da ressuscitação eram PVC entre 8-12 mm Hg, PAM entre 65-90 mm Hg, diurese ≥ 0.5 ml/Kg/h, $SvcO_2 \geq 70\%$. Quando este último item não atingisse o valor preconizado com reposição de fluidos e uso de drogas vasoativas, deveria ser transfundido concentrado de hemácias se o hematócrito fosse menor de 30%. Não alcançando tal valor, o uso de dobutamina estaria indicado. Foram randomizados 263 pacientes: um grupo EGDT e grupo tratamento padrão. Os dois grupos não obtiveram diferenças nas características gerais. Houve uma redução significativa na mortalidade no grupo EGDT em relação ao grupo tratamento padrão (30.5% versus 46.5%,

p=0.009). O grupo EGDT, apresentou maior SvcO₂ (70.4±10.7 versus 65.3±11.4), menor lactato (no grupo 3.0±4.4 versus 3.9±4.4) e maior pH (7.40±0.12 versus 7.36±0.12) do que o grupo padrão (p≤0.02). Houve também uma redução significativa no grupo EGDT do grau de DMOS medidos durante o período das 07-72 horas. É de se ressaltar também que a quantidade de fluidos recebidos no período total do estudo (72 horas) foi igual nos dois grupos (13.443±6.390 versus 13.358±7.729, p=0.73). Entretanto, principalmente seis horas, a quantidade foi maior no grupo EGDT quando comparado ao grupo padrão (4.981±2.984 versus 3.499±2.438, p <0.001).

Trzeciak et al.[43] avaliaram 22 pacientes que usaram EGDT e um grupo retrospectivo histórico de 16 pacientes que não usaram o EGDT. Foi demonstrado que no grupo EGDT foi usado mais transfusão de hemácias e dobutamina e mais fluidos principalmente na emergência (3.509± 2.312 versus 5.685± 3.021, p=0.02) do que o grupo que não realizou EGDT. Porém, o grupo não EGDT recebeu mais fluidos nas primeiras 24 horas (9.057± 5.058 versus 7.937± 3.435, p= 0.42). Houve também uma menor utilização de cateter de artéria pulmonar no grupo EGDT (9.1% versus 43.7%, p= 0.01).

Huang et al.[44] simularam os custos da implementação do EGDT usando várias estratégias e demonstraram que o custo efetivo e custo benefício dependem da redução do tempo de internação e mortalidade hospitalar.

Jones et al.[45] avaliaram, prospectivamente, 79 pacientes pré intervenção e 77 pós intervenção com EGDT. Os pacientes pós intervenção receberam mais volume (4.66 versus 2.54 litros, p<0.001) e mais vasopressor (69% versus 34%, p<0.001) que o grupo pré intervenção. Houve também uma redução de mortalidade hospitalar absoluta de 9% e relativa de 33%.

Sebat et al.[46] mostraram uma redução da mortalidade hospitalar em 186 pacientes estudados com a implementação de um programa de ressuscitação precoce em pacientes com choque não traumático em relação ao grupo controle (40.7% no grupo controle e 28.2% no grupo protocolo, p=0.035).

Gaieski et al.[47], avaliando 38 pacientes com critérios de sepse grave e choque séptico elegíveis ao EGDT, demonstraram uma redução significativa da mortalidade em 28 e 60 dias no grupo que recebeu o EGDT em relação ao

grupo tratamento padrão (25% versus 63% em 28 dias e 31% versus 60% em 60 dias).

Lin et al.[48] realizaram um ECR com 224 pacientes com a aplicação do protocolo EGDT sem o uso da SVcO₂ em um grupo e tratamento padrão sem protocolo em outro grupo. A implementação do protocolo causou uma rápida reversão do choque, e os pacientes receberam mais fluidos (136.2±119 versus 88.6±57 ml/h, p=0.034) e iniciaram mais rapidamente o vasopressor (78±22 versus 104±29 min, p=0.001). Houve uma redução da mortalidade na UTI (50% versus 67.2%, p=0.009) e hospitalar (53.7% versus 71.6%. p=0.006) quando comparado ao grupo sem protocolo. Obtiveram redução da disfunção neurológica e renal no grupo protocolo em relação ao grupo sem protocolo. Entretanto, o grupo com tratamento padrão recebeu mais pacientes das unidades de internação do que da emergência, sendo que o primeiro local tinha mais infecções nosocomiais, uso prévio de ATB, escore APACHE III e comorbidades, o que acarretou prejuízo ao estudo.

Apesar do uso do EGDT ser recomendado pelo SCC e corroborado por outros trabalhos menores, ainda há muita crítica em relação ao trabalho original na literatura. As contestações seriam: ser um ECR aberto e não ser multicêntrico, vieses de seleção dos pacientes, tempo de intervenção, nível de hemoglobina de 10g/dl para transfusão e ser baseado, principalmente, na SvcO₂, na qual está baixa em poucos pacientes com sepse [49-53].

2.4 Coleta de Hemoculturas Antes do Início do ATB e Uso Precoce de ATB

O uso crescente e indiscriminado de antibióticos tem acarretado um aumento da resistência bacteriana e um possível aumento da mortalidade[54]. A coleta de culturais, incluindo as hemoculturas, é uma das medidas estratégicas preconizadas pelas duas edições do SCC[3, 4]. As hemoculturas auxiliam na adequação antibiótica, no diagnóstico microbiológico e na descoberta da fonte da infecção. Porém, a quantidade de hemoculturas positivas é baixa, e, quando positivas, o seu resultado geralmente é após 48 a 72 horas das coletas. Ibrahim et al.[55] encontraram 10% de hemoculturas positivas avaliando 4.913 pacientes na UTI. Receberam inadequadamente antibiótico 29.9% dos pacientes com hemoculturas positivas, provocando uma

maior mortalidade nesse grupo inadequado quando comparado ao grupo que usou adequadamente (61.9% versus 28.4%, $p < 0.001$).

Luna et al.[56] avaliaram pacientes com pneumonia associada à VM e lavado broncoalveolar, e com a presença de microorganismo presente. A sensibilidade das hemoculturas foi de 26% e o valor preditivo positivo de 73%. Muitos organismos identificados se originavam de focos extra-pulmonares, mesmo quando a pneumonia estava também presente. Nesse grupo de pacientes o emprego de terapia antibiótica inadequada foi um fator independente de maior mortalidade.

O tratamento da sepse, sepse grave e choque séptico requerem uma abordagem integrada de diagnóstico, cuidados de suporte e início de antibiótico. O uso de antibióticos é determinante no prognóstico da sepse, assim como a drenagem do foco e a retirada de dispositivos infectados são essenciais na recuperação do paciente[57]. O uso ou não de ATB não é assunto tão controverso na literatura, no entanto, o tempo do seu início e da sua adequação é motivo de discussão na literatura.

Leibovici et al.[58] estudaram, prospectivamente, 2.158 pacientes com administração adequada de antibiótica e comparou com 1.255 pacientes com uso inadequado. A mortalidade do grupo adequado foi significativamente menor quando comparada com o grupo inadequado (20% versus 34%, $p = 0.0001$).

Leone et al.[59] avaliaram 107 pacientes em uma UTI clínico-cirúrgica. Em 78 pacientes (72%) encontraram identificação microbiológica, sendo que 89% receberam terapia antibiótica adequadamente. A mortalidade não teve diferença significativa nos pacientes que receberam adequadamente quando comparada aos inadequados (56% versus 78%, $p = 0.2$). Em 80% dos casos o antibiótico foi modificado e em 64% houve de-escalonação.

Garnacho-Montero et al.[60] analisaram 406 pacientes. A terapia antibiótica empírica inadequada foi fator de risco para mortalidade em pacientes por sepse não cirúrgica (OR 8.14), e a presença de infecção fúngica e o uso prévio de antibiótico no último mês foram variáveis independentes para administração inadequada de ATB.

MacArthur et al.[61] realizaram o estudo MONARCS para a avaliação do uso de anti-TNF em sepse. A adequação do ATB foi também verificada em 2.634 pacientes. Desse grupo, 91% receberam terapia antibiótica adequada. A

mortalidade entre os que receberam terapia antibiótica adequada foi significativamente menor em relação aos que receberam inadequadamente (33% versus 43%, $p < 0.001$).

Houck et al.[62] avaliaram 13.771 pacientes com diagnóstico de internação de pneumonia. Os pacientes que iniciavam o ATB dentro das primeiras 4 horas do diagnóstico apresentaram menor mortalidade hospitalar (6.8% versus 7.4%, $p = 0.03$) e tempo de internação hospitalar de 0.4 dias a menos do que o grupo tardio.

Iregui et al.[63] verificaram o tempo de início de ATB em 107 pacientes com diagnóstico de pneumonia associada à VM. No grupo de início de ATB maior que 24 horas do diagnóstico de pneumonia, a mortalidade foi significativamente maior do que o grupo que iniciou antes das 24 horas (69.7% versus 28.4%, $p < 0.01$).

Morrell et al.[64] analisaram 157 pacientes com diagnóstico de candidemia. O início do antifúngico em tempo maior de 12 horas do resultado positivo da amostra de HMC foi fator de risco independente de mortalidade hospitalar (OR 2.09, $p = 0.018$).

Kumar et al.[65] estudaram, em 2.731 pacientes com choque séptico, o aparecimento de hipotensão arterial e o início do ATB. A administração de antimicrobiano efetivo para patógenos isolados ou suspeitos dentro da primeira hora de hipotensão arterial documentada foi associada a uma taxa de sobrevida de 79.9%. A cada hora de retardo do início do ATB após a sexta hora de hipotensão recorrente ou persistente há um decréscimo de sobrevida de 7.6%.

Kollef et al.[66] observaram 2.000 pacientes internados na UTI. A mortalidade hospitalar dos pacientes que receberam inadequadamente antimicrobianos foi significativamente maior dos que receberam adequadamente (52.1% versus 12.2%, $p < 0.001$).

Harbarth et al.[67] realizaram um estudo com 904 pacientes. Desse grupo, 211(23%) receberam terapia antimicrobiana inicial inapropriada. O grupo com uso de ATB inapropriada apresentou uma mortalidade maior quando comparada ao que usou corretamente o ATB (39% versus 24%, $p < 0.001$).

2.5 Controle Glicêmico Intensivo

Hiperglicemia é comum em UTI e está associada a uma maior mortalidade nos pacientes críticos[68, 69], assim como, a hipoglicemia e a grande variabilidade da glicemia [70]. O SCC recomenda o controle glicêmico em um nível inferior a 140 mg/dl e posteriormente de 150mg/dl[3, 4]. No entanto, o tratamento da hiperglicemia tem sido assunto bastante discutido na literatura[71-77].

O primeiro trabalho de grande relevância científica, um ECR publicado em 2001 por Van den Berghe et al.[78], com 1.548 pacientes críticos incluindo uma pequena parcela de pacientes com sepse, demonstrou uma melhora da sobrevida com a terapia insulínica intensiva para manter uma glicemia entre 80-110 mg/dl quando comparado com o grupo de tratamento convencional de manter uma glicemia entre 180-200 mg/dl (4.6% versus 8.0%, $p < 0.04$). A maior redução da mortalidade foi a relacionada à falência orgânica múltipla por foco séptico. Também houve uma redução da mortalidade intra-hospitalar em 34%, infecções da corrente sanguínea em 46%, insuficiência renal aguda necessitando de diálise em 41%, média de unidades de concentrado de hemácias transfundidos em 50%, polineuropatia do doente crítico em 44% e menor tempo de VM e de internação na UTI. Porém, o trabalho foi bastante discutido, uma vez que a maioria dos pacientes eram cirúrgicos. Em 2003, os mesmos autores, avaliaram no mesmo grupo de pacientes a dose de insulina e o controle glicêmico. Foi visto que a normoglicemia é que tinha os efeitos benéficos independente da dose de insulina [79].

Krinsley[80] avaliaram 1.600 pacientes antes e após a instituição de um protocolo de controle glicêmico intensivo (glicemia \leq 140 mg/dl) em uma UTI clínico-cirúrgica. A mortalidade hospitalar foi reduzida em 29.3% durante a aplicação do protocolo (14.8% no grupo intensivo versus 20.9% no grupo convencional, $p=0.002$). Os pacientes com diagnóstico de choque séptico, de doença neurológica e de origem cirúrgica tiveram benefício com o protocolo. Os pacientes que tiveram escore APACHE II maior que 35 não tiveram uma melhora da sobrevida com a instituição do protocolo. Porém, o emprego do protocolo reduziu a mortalidade em 73.8% ($p=0.01$) nos pacientes com APACHE II menor que 15, 30.2% ($p=0.09$), APACHE II entre 15-24 e 29.4% ($p=0.03$) entre 25 e 34. O protocolo diminuiu também as taxas de aparecimento

de nova insuficiência renal em 75% e o número de unidade de concentrado de hemácias transfundidas em 18.7%. As taxas de hipoglicemia grave (glicemia \leq 140 mg/dl) foram iguais nos dois grupos (0.34% no intensivo versus 0.35% e no convencional, $p=0.89$).

Van den Berghe et al.[81], em 2006, fizeram um novo estudo desta vez com somente pacientes clínicos ($n=1.200$), e não foi encontrada redução de mortalidade como no estudo anterior (40.0% grupo intensivo versus 37.3% no grupo convencional, $p=0.33$). Contudo, houve redução significativa da morbidade pela prevenção de nova insuficiência renal, pela redução do tempo de VM e pela internação na UTI e no hospital. No grupo no qual ficou internado na UTI por menos de três dias, a mortalidade foi maior no grupo intensivo. Enquanto, no grupo em que os pacientes ficaram internados por mais de três dias ou mais, foi encontrada uma redução de mortalidade no grupo intensivo em relação ao tratamento convencional (43.0% versus 52.5%, $p=0.009$).

Treggiari et al.[82] em uma UTI de trauma com 10.456 pacientes avaliados, não encontrou diferenças na mortalidade após a instituição de um controle glicêmico mais rigoroso (glicemia 80-110 mg/dl). No subgrupo de pacientes com tempo de permanência na UTI menor que três dias, o controle glicêmico intensivo foi associado a uma maior mortalidade hospitalar (OR=1.47). O número de hipoglicemias foi aproximadamente quatro vezes maior no período em que foi instituído o controle glicêmico rigoroso em relação ao sem protocolo.

Honiden et al.[83] estudaram 127 pacientes que iniciaram o controle glicêmico intensivo precocemente (≤ 48 horas da internação na UTI) e 51 pacientes que iniciaram tardiamente (>48 horas). O tempo de internação na UTI (6 versus 11 dias, $p<0.001$) e hospitalar (15 versus 25 dias, $p=0.007$) foi menor no grupo que iniciou precocemente. O controle glicêmico intensivo precocemente foi associado à menor mortalidade na UTI (OR 0.48) e hospital (OR 0.27).

Chase et al.[84] compararam dois grupos de pacientes com escore APACHE II médio de 18. Um grupo era de 371 pacientes que usaram o protocolo SPRINT (*Specialised Relative Insulin Nutrition Tables*, é um sistema que modula a dose de insulina e quantidade de dieta e que atinge um melhor controle glicêmico – glicemia média do que realizaram o protocolo foi de

108±27mg/dl sendo que 53.9% das medidas foi entre 79-110mg/dl), e o outro grupo controle que era uma coorte retrospectiva de 413 pacientes. Foi encontrada nos pacientes com tempo de permanência na UTI maior que três dias uma redução de mortalidade hospitalar de 34.3% no grupo sem protocolo para 23.5% no grupo com o protocolo SPRINT.

De La Rosa et al.[85] avaliaram 504 pacientes em uma UTI clínico-cirúrgica com o controle glicêmico intensivo nos mesmos níveis dos trabalhos acima e não encontraram diferenças significativas de mortalidade hospitalar em 28 dias (32.4% no controle glicêmico convencional e 36.6% no intensivo) e na UTI (31.2% no convencional e 33.1% no intensivo). Houve um maior número de hipoglicemias (≤ 40 mg/dl) no grupo intensivo (8.3%) em relação ao convencional (0.8%), $p < 0.001$.

O estudo NICE-SUGAR, publicado por Finfer et al.[86], com 6.104 pacientes avaliados, comparou, em um ECR, o controle glicêmico intensivo (glicemia 81-108 mg/dl) com uma terapia insulina menos rigorosa (glicemia ≤ 180 mg/dl). A mortalidade em 90 dias foi menor no grupo com controle glicêmico menos rigoroso (24.9%) em relação ao controle glicêmico intensivo (27.5%) com $OR=1.14$, $p=0.02$). Não houve diferenças entre os grupos nos dias de internação na UTI, tempo de VM ou do uso diálise e em relação ao pacientes cirúrgicos e clínicos. No entanto, o número de hipoglicemias graves (glicemia ≤ 40 mg/dl) foi maior no grupo com controle intensivo em relação ao mais liberal (6.8% versus 0.5%, $p < 0.001$).

Do mesmo modo acima, o estudo VISEP[87], que avaliou o controle glicêmico intensivo e a reposição volêmica, foi interrompido precocemente devido às altas taxas de hipoglicemia no controle intensivo em relação ao convencional (17.0% versus 4.1%, $p < 0.001$) e à ausência de diferenças de mortalidade ou de disfunção orgânica. O uso de *pentastarch* em relação ao ringer lactato apresentou maiores taxas de insuficiência renal e uso de terapia de substituição renal.

Duas recentes metas-análise avaliaram se o controle glicêmico tem alterado os desfechos nos pacientes criticamente enfermos. A primeira, realizada por Wiener et al.[88], estudou 29 ECR, totalizando 8.432 pacientes. A mortalidade hospitalar não diferiu entre o controle glicêmico rigoroso e o usual (21.6% versus 23.3%), assim como não houve diferenças de mortalidade

quando estratificado pela glicemia (muito controlado com uma glicemia \leq 110mg/dl (23% versus 25.2%) e moderadamente controlado com glicemia \leq 150 mg/dl (17.3% versus 18%)). Também não houve diferenças na mortalidade em pacientes cirúrgicos ou clínicos. O controle glicêmico intensivo mostrou uma significativa redução das taxas de septicemia (10.9% versus 13.4%) e uma maior taxa de hipoglicemias graves (13.7% versus 2.5%).

A segunda realizada por Griesdale et al.[89], incluiu 26 ECRs, com 13.567 pacientes na meta-análise. Não foi encontrada relação com a mortalidade e com o uso do controle glicêmico intensivo quando comparado com o convencional (24.7% versus 24.9%). Entretanto, nos pacientes cirúrgicos houve uma melhora da mortalidade do controle glicêmico intensivo em relação à convencional (7.4% versus 11.8%). Os diferentes níveis de controle da glicemia não diferiram na mortalidade. Os pacientes com controle glicêmico intensivo tiveram mais hipoglicemia grave em relação ao convencional como mostrado em outros estudos (10.7% versus 1.6%).

2.6 Uso de Estratégia Ventilatória Protetora na LPA e SARA

O último SCC recomenda, nos pacientes que tem LPA e SARA, o controle de baixos VAC e a limitação das pressões das vias aéreas com grau de recomendação, respectivamente de “1B” e “1C”[4]. Importantes avanços, principalmente no conhecimento da fisiopatologia da LPA/SARA, acrescentaram uma melhora do tratamento desses casos [90-95]. Apesar disso, os pacientes com SARA e LPA não são ventilados de forma uniforme conforme os trabalhos publicados sobre baixos VAC[96], o que demonstra que há pouca aplicação rotineira na beira do leito do que está sendo mostrado nas pesquisas científicas.

Na LPA/SARA tem se relatado as lesões por barotrauma, por volutrauma e por atelectrauma. Nos últimos anos, tem se introduzido o conceito de biotrauma e de que a VM pode também induzir dano pulmonar, a chamada VILI (*Ventilation-induced lung injury*)[97]. Essas condições podem ocasionar uma piora de uma preexistente lesão pulmonar e causar lesão em órgãos extra-pulmonares e DMOS[98, 99]. Ranieri et al.[100] demonstraram que pacientes ventilados com estratégia protetora, ou seja, baixos VAC e PPla, apresentaram

menor grau de produção de citocinas em relação ao grupo controle, que tinham maior VAC e PPla.

Amato et al.[101] avaliaram 53 pacientes com SARA com o uso de uma estratégia ventilatória protetora com VAC < 6 ml/kg de peso predito e uso do PEEP acima do ponto inferior de inflexão da curva pressão-volume, de pressão sobre PEEP < 20cm de água e hipercapnia permissiva comparado com ventilação convencional (VAC 12 ml/kg peso predito, normocapnia e o menor nível de PEEP para manter a oxigenação). No grupo com estratégia protetora, houve significativa redução do número de barotrauma, o desmame foi mais precoce e houve uma menor mortalidade em 28 dias (38% versus 72%, $p < 0.001$).

Do mesmo modo, o grupo ARDSnetwork[102] estudou 861 pacientes com LPA e SARA em um ECR, comparando uma ventilação tradicional com VAC inicial de 12ml/Kg de peso predito, uma PPla < 50 cm de H₂O e um grupo com estratégia protetora com VAC de 6ml/Kg de peso predito e PPla < 30 cm H₂O. O estudo foi encerrado precocemente já que houve uma menor mortalidade no grupo protetor em relação ao tradicional (31.0% versus 39.8%, $p = 0.007$). Houve também redução do número de dias sem VM (12 ± 11 versus 10 ± 11 , $p = 0.007$).

Durante et al.[103] postularam que os pacientes do ARDSnet se beneficiavam em relação ao grupo controle por um aumento dos níveis de PEEP intrínscico, proporcionado pela estratégia protetora. Em trabalhos publicado pelo grupo ARDSnetwork[104] comparando baixo e elevados PEEP em 549 pacientes. O PEEP médio do grupo baixo e elevado PEEP foi, respectivamente, de 8.3 ± 3.2 e 13.2 ± 3.5 cm de H₂O. Não se constatou diferença na mortalidade antes da alta hospitalar (24.9% e 27.5% respectivamente com baixos e altos PEEP, $p = 0.48$), assim como na média de dias fora de VM, que foi 14.5 ± 10.4 com baixo PEEP e 13.8 ± 10.6 com alto PEEP ($p = 0.50$).

Villar et al.[105] realizaram um ECR com 103 pacientes dividindo em 2 grupos: um grupo controle com VAC 9-11 ml/Kg peso predito e PEEP ≥ 5 cm H₂O e outro grupo com estratégia ventilatória com VAC 5-8 ml/Kg de peso predito e PEEP ajustado a 2 cm H₂O acima do ponto de flexão inferior da curva pressão-volume no primeiro dia. A taxa de mortalidade na UTI foi

significativamente maior no grupo controle em relação ao grupo com VAC baixo e PEEP ajustado pela curva pressão-volume (53.3% versus 32.0%, $p=0.04$). Ocorreu um número maior de dias fora da VM e menor número de DMOS no grupo com baixo VAC e PEEP ajustado.

Outros estudos não conseguiram demonstrar melhora da sobrevida com uma estratégia protetora. Stewart et al. [106] estudaram 120 pacientes com risco para SARA com a estratégia protetora ($VAC \leq 8$ ml/kg e $PIP \leq 30$ cm H₂O) e um grupo convencional (VAC 10-15 ml/Kg e $PIP \leq 50$ cm H₂O). Não foi demonstrada diferenças na mortalidade entre os grupos. Brochard et al.[107] também avaliaram 116 pacientes com uma estratégia um pouco diferente: uma mais protetora com $VAC < 10$ ml/kg e $PPIa < 25$ cm H₂O e uma convencional com $VAC \geq 10$ ml/ Kg. Não foi encontrado diferenças na mortalidade, na duração da VM, na incidência de pneumotórax e no número de DMOS. Brower et al.[108] realizaram um estudo ECR com 52 pacientes com SARA: um grupo com baixos VAC (5-8 ml/kg peso ideal e $PPIa < 30$ cm H₂O) e um grupo tradicional (VAC 10-12 ml/Kg e $PPIa > 55$ cm H₂O). Também não foi encontrado diferenças de dias fora da VM e mortalidade.

Meade et al.[109] avaliaram 983 pacientes em um ECR, comparando um grupo controle com $VAC = 6$ ml/Kg de peso predito, $PPIa \leq 30$ cm H₂O e com níveis convencionais de PEEP e o outro grupo com estratégia “open lung”, que tinha o mesmo VAC, $PPIa \leq 40$ cm H₂O, manobras de recrutamento e maior nível de PEEP. Não houve diferenças significativas de mortalidade entre os grupos (36.4 grupo “open lung” versus 40.4% grupo convencional, $p=0.19$), mas no grupo “open lung” tiveram menor mortalidade relacionada à hipoxemia refratária (4.2% versus 8.9%, $p=0.03$).

Recentes metas-análise têm analisado a questão de baixos VAC. Eichacker et al.[110] avaliaram 5 ECRs e demonstraram que os estudos citados acima tinham grandes diferenças no grupo controle principalmente relacionado a $PPIa$, o que poderia explicar a discrepância dos resultados. Moran et al.[111] estudaram os cinco estudos acima e encontrou que a estratégia protetora favorece os pacientes, porém não havendo grande sustentação científica, devido há uma grande heterogenicidade dos pacientes. Petrucci et al.[112] avaliaram 6 ECRs com 1.297 pacientes incluídos e houve um menor mortalidade hospitalar e em 28 dias com a estratégia protetora (RR 0.8

e 0.7, respectivamente). A PPIa não teve benefício se menor ou igual a 31cm H₂O.

2.7 Uso de Corticóide

Os corticosteróides são uma droga atrativa no tratamento da sepse grave e do choque séptico pelas suas propriedades antiinflamatórias. Pacientes tratados com essa droga podem ter uma resposta inflamatória exagerada e descontrolada e disfunção do eixo hipotalâmico-pituitário-adrenal. A última recomendação para pacientes adultos com insuficiência adrenal seria para os casos com choque séptico, que respondem mal à reposição volêmica e ao vasopressor[113]. Porém, os seus efeitos são ainda controversos na literatura[114]. Estudos randomizados iniciais documentaram uma redução do tempo de resolução do choque com altas doses de corticosteróides, no entanto, sem efeitos na mortalidade da sepse[115, 116].

Em 2002, Annane et al.[117] avaliaram 300 pacientes com choque séptico em um ECR, comparando uso de hidrocortisona (50mg de 6/6horas) mais fludrocortisona (50µg/dia) com placebo por sete dias. Houve redução significativa da mortalidade em 28 dias (63% versus 53%, p=0.04) e da duração do uso de vasopressor no grupo corticóide, principalmente nos pacientes que tinham diagnóstico de insuficiência adrenal relativa. Nos pacientes que usaram corticóides não houve aumento de efeitos adversos como infecções.

No entanto, em 2008 foi publicado o ECR controlado por placebo denominado CORTICUS[118]. Foram randomizados 499 pacientes, sendo que em um grupo receberiam hidrocortisona 50mg a cada 6 horas e no outro grupo placebo por cinco dias. Realizaram o teste da corticotropina e em 46.7% dos pacientes tinham resposta negativa ao teste, porém, não houve diferenças nas respostas ao corticóide nos dois grupos. Como no estudo anterior, não foi encontrada a mesma redução de mortalidade no grupo corticóide comparado com o placebo (34.3% versus 31.5%, p=0.51), apenas foi encontrada, no grupo corticóide, uma reversão mais rápida do choque em relação ao placebo, embora, com maior número de superinfecções incluindo nova sepse e choque séptico.

Annane et al.[119] realizaram uma revisão sistemática sobre o uso de corticóide na sepse grave e choque séptico com 20 trabalhos (17 ECRs e 3 ensaios quase randomizados) relacionados ao assunto. Nenhum benefício claro da mortalidade do seu uso nesses pacientes foi constatado. Há uma redução do tempo de reversão do choque e do tempo de internação na UTI. Não há aumento de episódios de sangramento gastrointestinal, de superinfecção ou de fraqueza neuromuscular com o seu uso. Porém, aumenta o risco de hiperglicemia e hipernatremia.

2.8 Uso da Proteína C Ativada Recombinante

A proteína C ativada é uma proteína endógena e é associada com fibrinólise, com inibição da coagulação e com inflamação. Durante a sepse grave, a ativação da proteína C é inibida pelas citocinas inflamatórias e sua reposição poderia melhorar a evolução da sepse. O SSC recomenda o seu uso em pacientes com elevado risco de óbito, demonstrado por um score APACHE II ≥ 25 ou por uma disfunção orgânica múltipla, se não existirem contra-indicações[4].

Estudos recentes avaliaram a eficácia da PCAr em pacientes com sepse grave. Bernard et al. [120] analisaram o uso da PCAr em um estudo de fase 2 e após compararam com o placebo em um ECR com 1.690 pacientes no estudo PROWESS[121]. Obtiveram uma redução significativa da mortalidade em 28 dias do grupo PCAr em relação ao placebo (24.7% versus 30.8%, $p=0.006$). Porém, foi encontrada uma tendência de aumento de sangramentos com o uso da droga.

Vincent et al.[122] mostraram resultados similares de melhora da mortalidade com PCAr, especialmente quando a PCAr é administrada dentro das primeiras 24 horas do diagnóstico da sepse grave. E, posteriormente, um ECR, realizado por Abraham et al.[123], avaliou a eficácia da PCAr em pacientes com sepse grave com baixo risco de óbito, que foi definida pelo score APACHE II menor que 25. O estudo foi terminado precocemente pela ausência de melhora da mortalidade com aumento do número de episódios de sangramento graves no grupo PCAr.

Mesmo com a publicação dos trabalhos acima, na prática diária, o uso da PCAr melhora os desfechos da sepse? Vários trabalhos têm sido publicados

sobre o seu uso na prática clínica para responder essa questão[124-129]. Em estudo realizado por Bertolini et al.[124]na Itália, em 668 casos que usaram PCAr, foi relatado uma menor mortalidade no grupo que usou PCAr em comparação com os pacientes que não usaram. Porém, em análise multivariada, a PCAr foi um fator associado a uma maior mortalidade em pacientes cirúrgicos. Dhainaut et al.[125] analisaram antes e após a liberação do uso da PCAr na França e demonstraram ser custo efetivo o seu uso.

Em estudo multicêntrico canadense[126] mostrou uma menor mortalidade e taxas de sangramento maior quando comparado com o estudo PROWESS. O registro realizado na Polônia estudou 3.233 pacientes com sepse e relatou uma menor mortalidade dos pacientes que foram tratados com a PCAr, comparados com os pacientes não tratados[127]. Em uma análise realizada no Reino Unido foi sugerida uma redução da mortalidade observada em pacientes tratados com PCAr, comparado com controles pareados[128]. Wheeler et al.[129] estudaram, retrospectivamente, pacientes tratados na prática clínica comparado com os pacientes do estudo PROWESS. Pacientes na prática clínica tinham menor idade e maior número de comorbidades, maior gravidade de doença crítica e maior tempo do aparecimento da sepse grave e início da PCAr do que no estudo PROWESS. Foi observado uma menor mortalidade nos pacientes que receberam PCAr precocemente após o aparecimento da primeira disfunção orgânica.

3. HIPÓTESE

A adesão ao pacote de medidas assistenciais pré-definidas altera os desfechos dos pacientes com sepse grave e choque séptico.

4. OBJETIVOS

4.1 OBJETIVO GERAL

Avaliar se a adesão às medidas assistenciais pré-definidas do pacote da sepse pode mudar os desfechos dos pacientes com sepse grave e choque séptico.

4.2 OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- a) Comparar a mortalidade, na UTI e hospitalar, dos pacientes com sepse grave e choque séptico que foram submetidos as medidas assistências pré-definidas (coleta de hemoculturas antes do início do ATB, utilização de ATB até 6 horas do início da sepse, corticóide em baixa dose com choque séptico, controle glicêmico intensivo, EGDT, controle do VAC e PIP nos pacientes em VM, PCAr) com aqueles que não as realizaram;
- b) Determinar se as diferentes medidas assistenciais pré-definidas do pacote da sepse podem reduzir o tempo de internação na ICU e hospitalar;
- c) Averiguar se diferentes subgrupos de gravidade utilizando o escore APACHE II têm mais benefício com as diferentes intervenções assistenciais pré-definidas.
- d) Avaliar se a adesão as medidas pré-estabelecidas pode reduzir a mortalidade e tempo de internação na UTI e hospital;
- e) Estudar os custos com o emprego das medidas pré-estabelecidas em relação à população geral da UTI.

5. REFERÊNCIAS DA REVISÃO DA LITERATURA

1. Singh S, Ewans TW. *Organ dysfunction during sepsis*. Intensive Care Med, 2006. 32: p. 349-360;
2. Vincent JL. *Sepsis definitions*. Lancet Infect Dis, 2002. 2(3): p. 135;
3. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, et al. *Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock*. Crit Care Med, 2004. 32(3): p. 858 –873;
4. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, et al, *Surviving Sepsis Campaign: International guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008*. Crit Care Med, 2008. 36(1): p. 296–327;

5. Slade E, Tamper PS, Vincent JL. *The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality*. Crit Care, 2003. 7(1): p. 1-2;
6. Geroulanos S, Douka ET. *Historical perspective of the word "sepsis"*. Intensive Care Med, 2006. 32: p. 2077;
7. Vincent JL, Abraham E. *The last 100 years of sepsis*. Am J Respir Crit Care Med, 2006. 173: p. 256–263;
8. Bone RC, Fisher CS, Clemmer TP, et al. *Sepsis syndrome: a valid clinical entity*. Crit Care Med, 1989. 17: p. 389-393;
9. Balk BA, Bone RC. *The septic syndrome: definition and clinical implications*. Crit Care Clin, 1989. 5: p. 1-8;
10. Ayres SM. *SCCM'S New Horizons Conference on Sepsis and Septic Shock*. Crit Care Med, 1985. 13: p. 864-66;
11. Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. *The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. Editorial*. Chest, 1992. 101(6): p. 1481-1483;
12. 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(6): p. 1644-1655;
13. Piel DA, Gruber PJ, Weinheimer CJ, et al. *Mitochondrial resuscitation with exogenous cytochrome c in the septic heart*. Crit Care Med, 2007. 35(9): p. 2120-2127;
14. Heyland DK, Hopman W, Coe H, et al. *Longterm health-related quality of life in survivors of sepsis. Short Form 36: a valid and reliable measure of health-related quality of life*. Crit Care Med, 2000. 28(11): p. 3599-3605;
15. 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(7): p. 1303–1310;

16. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, et al. For the International Sepsis Definitions Conference, 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS *International Sepsis Definitions Conference*. Crit Care Med, 2001. 31(4): p. 1250 –1256;
17. Pittet D, Frausto-Rangel S, Li N, et al. *Systemic inflammatory response syndrome, sepsis, severe sepsis and septic shock: incidence, morbidities and outcomes in surgical ICU patients*. Intensive Care Med, 1995. 21: p. 302-309;
18. Salvo I, de Cian W, Musicco M, et al. *The Italian sepsis study: Preliminary results on the incidence and evolution of SIRS, sepsis, severe sepsis and septic shock*. . Intensive Care Med, 1995. 21: p. S244-S249;
19. Sasse KC, Nauenberg E, Long A, et al. *Long-term survival after intensive care unit admission with sepsis*. Crit Care Med, 1995. 23(6): p. 1040-1047;
20. Friedman G, Silva E, Vincent JL. *Has the mortality of septic shock changed with time?* Crit Care Med, 1998. 26(12): p. 2078-2086;
21. 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(16): p. 1546-1554;
22. Silva E, Pedro MA, Sogayar AC, et al. *Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study)*. Crit Care, 2004. 8: p. R251-R260;
23. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, et al. *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(5): p. 1244-1250;
24. Martin CM, Priestap F, Fisher H, et al. *A prospective, observational registry of patients with severe sepsis: The Canadian Sepsis Treatment and Response Registry*. Crit Care Med, 2009. 37(1): p. 81– 88;

25. Edbrooke DL, Hibbert C, Kingsley JM, et al. *The patient-related costs of care for sepsis patients in a United Kingdom adult general intensive care unit.* Crit Care Med, 1999. 27(9): p. 1760-1767;
26. Sogayar AM, Machado FR, Rea-Neto A, et al. *A multicentre, prospective study to evaluate costs of septic patients in Brazilian intensive care units.* Pharmacoeconomics, 2008. 26(5): p. 425-434;
27. Kortgen A, Nierderprüm P, Bauer M. *Implementation of an evidence-based “standard operating procedure” and outcome in septic shock.* Crit Care Med, 2006. 34(4): p. 943–949;
28. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, et al. *Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality.* Crit Care Med, 2007. 35(4): p. 1105–1112;
29. Micek ST, Roubiniam N, Heuring T, et al. *Before–after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock.* Crit Care Med, 2006. 34(11): p. 2707–2713;
30. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL, et al. *Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: Can we improve outcomes and lower costs?* Crit Care Med, 2007. 35(5): p. 1257–1262;
31. Shapiro NI, Howell MD, Talmor D, et al. *Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol.* Crit Care Med, 2006. 34(4): p. 1025–1032;
32. Gao F, Melody T, Daniels DF, et al. *The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospectiveobservational study.* Crit Care, 2005. 9(6): p. R764-R770;
33. Ferrer R, Artigas A, Levy M, et al. *Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain.* JAMA, 2008. 299: p. 2294-2303;

34. Fong JJ, Cecere K, Unterborn J, et al. *Factors influencing variability in compliance rates and clinical outcomes among three different severe sepsis bundles.* Ann Pharmacother, 2007. 41: p. 929-936;
35. De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo J, González-Ramallo VJ, et al. *Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED.* Am J Emerg Med, 2006. 24: p. 553-559;
36. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, et al. *Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: We could go faster.* J Crit Care, 2008. 23: p. 455-460;
37. Hayes MA, Timmins AC, Yau EHS, et al. *Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients.* N Engl J Med, 1994. 330: p. 1717-1722;
38. Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, et al. *A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients.* N Engl J Med, 1995. 333: p. 1025-1032;
39. Shoemaker WC. *Goal-oriented hemodynamic therapy.* N Engl J Med, 1996. 334: p. 799-800.
40. American College of Critical Care Medicine, SoCCM., *Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine.* Crit Care Med, 1999. 27: p. 639–660;
41. Kern JW, Shoemaker WC. *Meta-analysis of hemodynamic optimization in high-risk patients.* Crit Care Med, 2002. 30: p. 1686-1692;
42. 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(19): p. 1368-1377;
43. Trzeciak S, Dellinger P, Abate NL, et al. *Translating Research to Clinical Practice: A 1-Year Experience With Implementing Early Goal-Directed*

- Therapy for Septic Shock in the Emergency Department.* Chest, 2006. 129(2): p. 225-232;
44. Huang DT, Clermont G, Dremsizov TT, et al. *Implementation of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A decision analysis.* Crit Care Med, 2007. 35(9): p. 2090-2100;
 45. Jones AE, Focht A, Horton J, et al. *Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock.* Chest, 2007. 132(2): p. 425-432;
 46. Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, et al. *A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients.* Chest, 2005. 127: p. 1729-1743;
 47. Gaieski D, McCoy J, Zeserson E, et al. *Mortality benefit after implementation of early goal directed therapy protocol for the treatment of severe sepsis and septic shock.* Ann Emerg Med, 2005. 46(suppl): p. 04;
 48. Lin SM, Huang CD, Lin HC, et al. *A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: A randomized controlled trial.* Shock, 2006. 26: p. 551–557;
 49. Gunn SR, Fink SM, Wallace B. *Equipment review: The success of early goal-directed therapy for septic shock prompts evaluation of current approaches for monitoring the adequacy of resuscitation.* Crit Care, 2005. 9(4): p. 349-359.
 50. Chapman M, Gatas D, Suntharalingam G. *Why is early goal-directed therapy successful – is it the technology?* Crit Care, 2005. 9(4): p. 307-308;
 51. van Beest PA, Hofstra JJ, Schultz MJ, et al. *The incidence of low venous oxygen saturation on admission to the intensive care unit: a multi-center observational study in The Netherlands.* Crit Care, 2008. 12(2): p. R33;

52. Bellomo R, Read MC, Warrillow SJ. *The pursuit of a high central venous oxygen saturation in sepsis: growing concerns*. Crit Care, 2008. 12(2): p. 130;
53. Ho BCH, Bellomo R, McGain F, et al. *The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy*. Crit Care, 2006. 10(3): p. R80;
54. Wenzel RP, Edmond MD;. *Managing antibiotic resistance. Editorial*. N Engl J Med, 2000. 343(26): p. 343:1961-1963;
55. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, et al. *The Influence of Inadequate Antimicrobial Treatment of Bloodstream Infections on Patient Outcomes in the ICU Setting*. Chest, 2000. 118(1): p. 146-155;
56. Luna CM, Videla A, Mattera J, et al. *Blood cultures have limited value in predicting severity of illness and as a diagnostic tool in ventilator-associated pneumonia*. Chest, 1999. 116(4): p. 1075–1084.
57. Bochud PY, Glauser MP, Calandra T. *Antibiotics in sepsis*. Intensive Care Med, 2001. 27(1): p. S33–S48;
58. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, et al. *The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection*. J Intern Med 1998. 244: p. 379–386;
59. Leone M, Bourgoin A, Cambon S, et al. *Empirical antimicrobial therapy of septic shock patients: adequacy and impact on the outcome*. Crit Care Med, 2003. 31(2): p. 462-467;
60. Garnacho-Montero J, Garcia-Garmendia JL, Barrero-Almodovar AF, et al. *Impact of adequate empiric antibiotic therapy on the outcome of patients admitted to the intensive care unit with sepsis*. Crit Care Med, 2003. 31(12): p. 2742–2751;
61. MacArthur RD, Miller M, Albertson T, et al. *Adequacy of early empiric antibiotic treatment and survival in severe sepsis: Experience from the MONARCS trial*. Clin Infect Dis 2004. 38: p. 284–288;

62. Houck PM, Bratzler D, Nsa W, et al. *Timing of antibiotic administration and outcomes for Medicare patients hospitalized with community-acquired pneumonia.* Arch Intern Med, 2004. 164: p. 637–644;
63. Iregui M, W.S., Sherman G, et al, *Clinical importance of delays in the initiation of appropriate antibiotic treatment for ventilator-associated pneumonia.* Chest, 2002. 122: p. 262-268;
64. Morrell M, Fraser VJ, Kollef MH. *Delaying the empiric treatment of candida bloodstream infection until positive blood culture results are obtained: A potential risk factor for hospital mortality.* Antimicrob Agents Chemother 2005. 49(9): p. 3640-3645;
65. Kumar A, Roberts D, Wood KE, et al. *Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock.* Crit Care Med, 2006. 34(6): p. 1589–1596;
66. Kollef MH, Sherman G, Ward S, et al. *Inadequate antimicrobial treatment of infections: A risk factor for hospital mortality among critically ill patients.* Chest, 1999. 115(2): p. 462-474;
67. Harbarth S, Garbino J, Pugin J, et al. *Inappropriate initial antimicrobial therapy and its effect on survival in a clinical trial of immunomodulating therapy for severe sepsis.* Am J Med 2003. 115: p. 529-535;
68. Fahy BG, Sheehy A, Coursin DB. *Glucose control in the intensive care unit.* Crit Care Med, 2009. 37(5): p. 1769-1776;
69. Henderson WR, Chittok D, Dhingra VK. *Hyperglycemia in acutely ill emergency patients — Cause or effect?* Can J Emerg Med, 2006. 8(5): p. 339-43;
70. Bagshaw SM, Bellomo R, Jacka MJ, et al. *The impact of early hypoglycemia and blood glucose variability on outcome in critical illness.* Crit Care, 2009. 13(3): p. R91;

71. Merz TM, Finfer S. *Pro/con debate: Is intensive insulin therapy targeting tight blood glucose control of benefit in critically ill patients?* Crit Care, 2008. 12(2): p. 212;
72. Angus DC, Abraham E. *Intensive insulin therapy in critical illness.* Am J Respir Crit Care Med, 2005. 172: p. 1358-1359;
73. Devos P, Preiser J. *Current controversies around tight glucose control in critically ill patients.* Curr Opin Clin Nutr Metab Care 2007. 10(206-209);
74. Preiser JC, Devos P. *Clinical experience with tight glucose control by intensive insulin therapy.* Crit Care Med, 2007. 35: p. S503-507;
75. Vanhorebeek I, Langhouche L, Berghe G Van den. *Tight blood glucose control: what is the evidence?* . Crit Care Med, 2007. 35: p. S496-502;
76. Vanhorebeek I, Langhouche L, Berghe G Van den. *Tight blood glucose control with insulin in the ICU: facts and controversies.* Chest, 2007. 132: p. 268-27;.
77. Finney SJ, Zekveld C, Elia A, et al. *Glucose control and mortality in critically ill patients.* JAMA, 2003. 290: p. 2041-2047;
78. Van den Berghe G, Wouters PJ, Weekers F, et al. *Intensive insulin therapy in critically ill patients.* N Engl J Med, 2001. 345(19): p. 1359-1367;
79. Van den Berghe G, Wouters PJ, Bouillon R, et al, *Outcome benefit of intensive insulin therapy in the critically ill: Insulin dose versus glycemic control.* Crit Care Med, 2003. 31(2): p. 359-366;
80. Krinsley J. *Effect of an intensive glucose management protocol on the mortality of critically ill adult patients.* Mayo Clin Proc, 2004. 79(8): p. 992-1000;
81. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, et al. *Intensive insulin therapy in the medical ICU.* N Engl J Med, 2006. 354(5): p. 449-461;

82. Treggiari MM, Karir V, Yanez ND, et al. *Intensive insulin therapy and mortality in critically ill patients*. Crit Care, 2008. 12(1): p. R29;
83. Honiden S, Schultz A, Im SA, et al. *Early versus late intravenous insulin administration in critically ill patients*. Intensive Care Med, 2008. 34(5);
84. Chase JG, Shaw G, Le Compte A. *Implementation and evaluation of the SPRINT protocol for tight glycaemic control in critically ill patients: a clinical practice change*. Crit Care, 2008. 12(2): p. R49;
85. De La Rosa GS, Donado JH, Restrepo AH. *Strict glycaemic control in patients hospitalised in a mixed medical and surgical intensive care unit: a randomised clinical trial*. Crit Care, 2008. 12(5): p. R120;
86. Finfer S, Chittok D, Su SY, et al. *Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients*. N Engl J Med, 2009. 360: p. 1283-1297;
87. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, et al. *Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis*. N Engl J Med, 2008. 358: p. 125-139;
88. Wiener RS, Wiener DC, Larson RJ. *Benefits and risks of tight glucose control in critically ill adults: a meta-analysis*. JAMA, 2008. 300(8): p. 933-944;
89. Griesdale DE, Souza RJ, van Dam RM, et al. *Intensive insulin therapy and mortality among critically ill patients: a meta-analysis including NICE-SUGAR study data*. CMAJ, 2008. 180(8): p. 821-827;
90. Marini JJ, Gattinoni L. *Ventilatory management of acute respiratory distress syndrome: A consensus of two*. Crit Care Med, 2004. 32: p. 250-255;
91. Bernard GR. *Acute respiratory distress syndrome: a historical perspective*. Am J Respir Crit Care Med, 2005. 172: p. 798–806;
92. Fan E, Needham DM, Stewart TE. *Ventilatory management of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome*. JAMA, 2005. 294: p. 2889-2896;

93. Zambon M, Vincent JL. *Mortality rates for patients with acute lung injury/ARDS have decreased over time*. Chest, 2008. 133: p. 1120-1127;
94. Erickson SE, Martin GS, Davis JL, et al. *Recent trends in acute lung injury mortality: 1996–2005*. Crit Care Med, 2009. 37: p. 1574-1579;
95. Papadakos PJ and Lachmann B. *The open lung concept of alveolar recruitment can improve outcome in respiratory failure and ARDS*. Mt Sinai J Med, 2002. 69: p. 73-77;
96. Ferguson ND, Frutos-Vivar F, Esteban A, et al. *Airway pressures, tidal volumes, and mortality in patients with acute respiratory distress syndrome*. Crit Care Med, 2005. 33: p. 21-30;
97. Tremblay LN., Slutsky AS. *Ventilator-induced lung injury: from the bench to the bedside*. Intensive Care Med, 2006. 32: p. 24-33;
98. Imai Y, Parodo J, Kajikawa O, et al. *Injurious mechanical ventilation and end-organ epithelial cell apoptosis and organ dysfunction in an experimental model of acute respiratory distress syndrome*. JAMA, 2003. 289: p. 2104-2112;
99. Dos Santos CC, Slutsky AS. *The contribution of biophysical lung injury to the development of biotrauma*. Annu Rev Physiol, 2006. 68: p. 585-618;
100. Ranieri VM, Suter PM, Tortorella C, et al. *Effect of mechanical ventilation on inflammatory mediators in patients with acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial*. JAMA, 1999. 282: p. 54-61;
101. Amato MBP, Barbas CVS, Medeiros DM, et al. *Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 1998. 338: p. 347-354;
102. ARDSNetwork. *Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome*. N Engl J Med, 2000. 342: p. 1301-1308;
103. Durante G, del Turco M, Rustichini L, et al. *ARDSNet lower tidal volume ventilatory strategy may generate intrinsic positive end-expiratory*

- pressure in patients with acute respiratory distress syndrome. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 165: p. 1271-1274;*
104. The National Heart, Lung, and Blood Institute ARDS Clinical Trials Network, *Higher versus lower positive end-expiratory pressures in patients with the acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 2004. 351: p. 327-336;*
 105. Villar J, Kackmarek R, Pérez-Mendez L, et al. *A high positive end-expiratory pressure, low tidal volume ventilatory strategy improves outcome in persistent acute respiratory distress syndrome: A randomized, controlled trial. Crit Care Med, 2006. 34: p. 1311-1318;*
 106. Stewart TE, Meade MO, Cook DJ, et al. *Evaluation of a ventilation strategy to prevent barotrauma in patients at high risk for acute respiratory distress syndrome. N Engl J Med, 1998. 338: p. 355-361;*
 107. Brochard L, Roudot-Thoraval F, Roupie E, et al. *Tidal volume reduction for prevention of ventilator-induced lung injury in acute respiratory distress syndrome: The multicenter trial group on tidal volume reduction in ARDS. Am J Respir Crit Care Med, 1998. 158: p. 1831-1838;*
 108. Brower RG, Shanholtz C, Fessler HE, et al. *Prospective, randomized, controlled clinical trial comparing traditional versus reduced tidal volume ventilation in acute respiratory distress syndrome. Crit Care Med, 1999. 27: p. 1492-1498;*
 109. Meade MO, Cook DJ, Guyatt GH, et al. *Ventilation strategy using low tidal volumes, recruitment maneuvers, and high positive end-expiratory pressure for acute lung injury and acute respiratory distress syndrome: a randomized controlled trial. JAMA, 2008. 299: p. 637-645;*
 110. Eichacker PQ, Gerstenberger EP, Banks SM, et al. *Meta-analysis of acute lung injury and acute respiratory distress syndrome trials testing low tidal volumes. Am J Respir Crit Care Med, 2002. 166: p. 1510-1514;*
 111. Moran JL, Bersten A, Solomon PJ. *Meta-analysis of controlled trials of ventilator therapy in acute lung injury and acute respiratory distress*

- syndrome: an alternative perspective*. Intensive Care Med, 2005. 31: p. 227-235;
112. Petrucci N, Iacovelli W. *Lung protective ventilation strategy for the acute respiratory distress syndrome*. Cochrane Database Syst Rev, 2007. 3: p. CD003844;
 113. Marik PE, Pastores SM, Annane D, et al. *Recommendations for the diagnosis and management of corticosteroid insufficiency in critically ill adult patients: Consensus statements from an international task force by the American College of Critical Care Medicine*. Crit Care Med, 2008. 36: p. 1937-1949;
 114. Jaeschke R, Angus DC. *Living With Uncertainty in the Intensive Care Unit. Should Patients With Sepsis Be Treated With Steroids?* JAMA, 2009. 301: p. 2388-2390;
 115. Sprung CL, Caralis PV, Marcial EH, et al. *The effect of high-dose corticosteroids in patients with septic shock. A prospective, controlled study*. N Engl J Med, 1984. 311: p. 1137-1143;
 116. *The Veterans Administration Systemic Sepsis Cooperative Study Group. Effect of high-dose glucocorticoid therapy on mortality in patients with clinical signs of systemic sepsis*. N Engl J Med, 1987. 317: p. 659-665;
 117. Annane D, Sébille V, Charpentier C, et al. *Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock*. JAMA, 2002. 288: p. 862-871;
 118. Sprung CL, Annane D, Keh D, et al. *Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock*. N Engl J Med, 2008. 358: p. 111-124;
 119. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, et al. *Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults. A systematic review*. JAMA, 2009. 301: p. 2362-2375;

120. Bernard GR, Ely W, Wright TJ, et al. *Safety and dose relationship of recombinant human activated protein C for coagulopathy in severe sepsis*. Crit Care Med, 2001. 29: p. 2051-2059;
121. 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: p. 699-709;
122. Vincent JL, Bernard GR, Beale R, et al. *Drotrecogin alfa (activated) treatment in severe sepsis from the global open-label trial ENHANCE: further evidence for survival and safety and implications for early treatment*. Crit Care Med, 2005. 33: p. 2266-2277;
123. Abraham E, Laterre P, Garg R, et al. *Drotrecogin alfa (activated) for adults with severe sepsis and a low risk of death*. N Engl J Med, 2005. 353: p. 1332-1341;
124. Bertolini G, Rossi C, Anghileri A, et al. *Use of Drotrecogin alfa (activated) in Italian intensive care units: the results of a nationwide survey*. Intensive Care Med, 2007. 33: p. 426-434;
125. Dhainaut JF, Payet S, Vallet B, et al. *PREMISS Study Group: Cost-effectiveness of activated protein C in real-life clinical practice*. Crit Care, 2007. 11: p. R99;
126. Kanji S, Perreault M, Chant C, et al. *Evaluating the use of Drotrecogin alfa (activated) in adult severe sepsis: a Canadian multicenter observational study*. Intensive Care Med, 2007. 33: p. 517-523;
127. Kubler A, Mayzner-Zawadzka E, Durek G, et al. *Results of severe sepsis treatment program using recombinant human activated protein C in Poland*. Medical Science Monitor, 2006. 12: p. CR107-112;
128. Rowan KM, Welch CA, North E, et al. *Drotrecogin alfa (activated): real-life use and outcomes for the UK*. Crit Care, 2008. 12: p. R58;
129. Wheeler A, Steingrub J, Schmidt GA, et al., *A retrospective observational study of drotrecogin alfa (activated) in adults with severe sepsis:*

comparison with a controlled clinicaltrial. Crit Care Med, 2008. 36: p. 14-23.

Sepsis bundle in real life: analyses of the application of pre-established assistance interventions in patients with severe sepsis and septic shock in tertiary hospital

Iuri Christmann Wawrzeniak

Sérgio Henrique Loss

Maria Cristina Martins Moraes

Fabiane De la Vega

Josué Almeida Victorino

Hospital Mãe de Deus, Porto Alegre, Brazil

Universidade Federal do Rio Grande do Sul, Porto Alegre, Brazil

Correspondence to:

Iuri Christmann Wawrzeniak

Hospital Mãe de Deus

Centro de Tratamento Intensivo - Adulto

Rua José de Alencar, 286.

Porto Alegre, RS – Brasil - 90480-800.

Fone: 55-51-84394584

Fax: 55-51-32302006

E-mail: iuriti@yahoo.com.br

“Sepsis bundle in real life: Analysis of the application in patients with severe sepsis and septic shock in the tertiary hospital”

Wawrzeniak IC, Loss SH, Moraes MM, De la Vega FL, Victorino JA

ABSTRACT

Purpose: To assess whether the adherence of the use of sepsis bundle can improve the outcomes of patients with severe sepsis and septic shock.

Method: Prospective study of 283 patients with severe sepsis or septic shock in the period from October 2005 to June 2009. We implemented the main interventions of the sepsis bundle as the Surviving Sepsis Campaign: blood cultures before the beginning of antibiotic, started antibiotic within 6 hours from diagnosis, early goal-directed therapy, control of low tidal volume and peak inspiratory pressure, use of corticosteroids, glycemic intensive control and recombinant human activated protein C.

Results: The adherence of the bundle was small (bundle completed in 0.4% and 22.3%, 30.7%, 27.9% with one, two and three interventions, respectively). When EGDT associated with blood cultures before ATB therapy and started ATB \leq 6 hours, there was a significant reduction in ICU mortality (83.3% vs. 16.7%, $p=0.02$).

Conclusions: Improved adherence of bundles is essential for the reduction of morbid-mortality in severe sepsis and septic shock. Efficiency of treatment should be encouraged as the very first intervention to combat sepsis.

KEY WORDS: sepsis bundle; sepsis; adherence; quality of care; early goal-directed therapy; costs

Introduction

Sepsis is a complex disease and often associated with multiple organ dysfunction syndrome (MODS)[1]. Its clinical presentation is too heterogeneous with many signs and symptoms that may be simulated by other non-infectious diagnosis[2].

Sepsis is associated with increased mortality, length of stay (LOS) and costs[3]. Epidemiological studies of sepsis estimate an annual incidence of 8.7%[3] and mortality at around 30-50%[3-5] and elevated costs of US\$22,100.00 – US\$135,199.00 per patient[3, 6]. Since the high rates of mortality mainly in patients diagnosed with severe sepsis and septic shock remained unacceptable, a group of major international intensive care specialists have drawn up a guide for diagnosis and treatment in 2004, revised in 2008, called "Surviving Sepsis Campaign Guidelines for Management of Severe Sepsis and Septic Shock"[7, 8]. The goal of this guide was to reduce mortality by 25% in five years based on sepsis bundle. Its creators have recommended using the bundle based on its guidelines, observing the peculiarities of each institution[7-9].

The main recommendations of the Surviving Sepsis Campaign (SCC) based in previous publications were: blood cultures before the beginning of antibiotic (ATB) and started antibiotic within 6 hours from the diagnosis of sepsis[10, 11], low dose corticosteroids with septic shock[12], intensive glycemic control [13], early goal-directed therapy[14], low tidal volume (TV) and peak inspiratory pressure (PIP) in the acute lung injury (ALI) / acute respiratory distress syndrome (ARDS)[15, 16], recombinant human activated protein C[17]. However, the application of interventions presented controversial results in real life[6, 18-26]. Adhesion to the interventions is low in practice causing greater mortality in the non-compliance group[19, 25, 27].

The present study aims to assess adhesion to the sepsis bundle based on those recommendations in patients with severe sepsis and septic shock in private intensive care unit (ICU). Assess whether adhesion to the established bundle can reduce mortality and LOS in ICU and hospital. Compare the ICU and hospital mortality and LOS in patients who were submitted to the specific interventions with other patients who were not. We also analyzed whether

different subgroups of seriousness using the Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II (APACHE II) score were more beneficial with the bundle. Study costs with the employed bundle were analyzed.

Patients and Methods

Design and Setting

A prospective observational cohort study carried out in the ICU at the Hospital Mãe de Deus from October 1, 2005 to June 30, 2009. The ICU consists of 32 beds, with approximately 1.700 annual ICU admissions.

Study population

The patients presenting the ICU meeting criteria for severe sepsis or septic shock[28] entered in a sepsis registry. Eligible patients for the sepsis bundle were all adult patients, aged 18 years or older, with inclusion criteria being: a) suspicion of infection; b) two or more systemic inflammatory response syndrome (SIRS) criteria: tachycardia (heart rate of >90 beats/min), tachypnea (respiratory rate of >20 breaths/min), or hypoxia of <90% oxygen, hyperthermia of >100.4°F(38°C) or hypothermia of <96°F (35.5°C), white blood cell count of >12.000 cells/mm³ or <4.000 cells/mm³, or immature forms>10%; and c) either an elevated lactate level (≥4mmol/L) or shock (systolic blood pressure of <90 mm Hg after an initial 20–30 ml/kg fluid challenge). Exclusion criteria were patients with do-not-resuscitate orders and patients non-sepsis diagnosis.

Data Collection

For all study patients, the following patient characteristics were recorded: age, sex, site of infection, lactate, predicted body weight, type of admission, LOS and mortality in ICU and hospital, and severity of illness assessed by the APACHE II score based on the worst values obtained in 24 hours while the patient was in the ICU.

Variables predefined interventions of the sepsis bundle included: obtaining blood cultures before the start of ATB, administration of ATB within 6 hours of diagnosis of sepsis, use of early goal-directed therapy (EGDT), adequation of TV ($\leq 8\text{ml/kg}$ in 50% of the measurements) and PIP ($< 30\text{cm H}_2\text{O}$ in 50% of the measurements) in patients on mechanical ventilation, employment of corticosteroids in patients with shock, glycemic intensive control (blood glucose $\leq 140\text{ mg/dl}$ in 80% of measurements) and use of recombinant human activated protein C (rhAPC). Patients with EGDT had their central venous pressure (CVP), mean arterial pressure (MAP), glycemic and central venous oxygen saturation (SvcO₂) values collected during hemodynamic resuscitation. The reasons for the not employing the EGDT were observed. In a subgroup of patients in the general ICU and sepsis bundle the costs in the period from July to December 2008 were assessed. The implementation and monitoring of sepsis bundle is provided in Appendix1.

Statistical Analyses

The results were reported as mean \pm SD, numbers and percentages. Student's *t*-test was applied when comparisons were made for parametric data. Non-parametric data were analyzed with the Mann-Whitney U test. Categorical variables were reported as frequent distributions, and chi-square(X^2) or Fisher's exact tests were used to test whether differences existed between groups. Kruskal-Wallis H test was used to analyze any variance in the groups of adhesion to pre-established sepsis bundles. All tests were two-tailed, and a *p* value of <0.05 was predetermined to represent statistical significance. Analyses were done using the SPSS 17.0 software package (SPSS,Chicago, IL).

Results

During the study period, there were 4.303 admissions in ICU. The candidates for sepsis bundle were 344 who met the criteria of severe sepsis and septic shock. Fifty five patients were excluded because they were do-not-resuscitate order patients and six by ruling out sepsis.

The summarizing demographics of 283 patients included in the sepsis bundle group and general ICU group are represented in table 1. In table 2, survivor (SV) and non-survivor (NSV) patients were eligible to the sepsis bundle group. Group NSV had a greater APACHE II score (19.3 ± 6.4 vs. 24.2 ± 7.9) and a shorter LOS in hospital (49.7 ± 60.2 vs. 22.3 ± 18.5) compared with SV. Others aspects did not present statistical differences.

Table 3 assesses the various interventions in mortality in ICU. An improvement of mortality in ICU was shown with TV (58.4% vs. 41.6% , $p=0.04$) and PIP (53.2% vs. 46.8% , $p=0.04$) control. Other measurements did produce any significant differences.

Table 4 shows the results in the ICU and hospital mortality with APACHE II score < 20 . Patients on whom EGDT was used presented a lower mortality in ICU (74.8% vs. 25.2% , $p=0.02$) and hospital (66.7% vs. 33.3 , $p=0.02$) when compared to those that were not included for EGDT. For the group with APACHE II ≥ 20 the interventions (see appendix 2) were also tested. Despite the statistical significance of the low TV and intensive glycemetic control, patients had a higher mortality but of no clinical significance. There were no significant differences in mortality in other pre-established interventions.

Figure 1 shows LOS in ICU and hospital with each intervention of the sepsis bundle. LOS in the ICU was shorter in patients who had EGDT (9.1 vs. 17.7 days, $p<0.01$) and had glycemetic intensive control in 80% of adequation (9.9 vs. 16.7 days, $p<0.01$). LOS in hospital was shorter in patients who had EGDT (29.1 vs. 45.2 , $p<0.01$) and glycemetic intensive control in 80% of adequate measurements (27.4 vs. 45.0 days, $p<0.01$). Corticosteroids had longer stays in ICU (16.4 vs. 10.5 days, $p<0.01$) and hospital (41.4 vs. 35.2 , $p<0.01$). There were no differences for other interventions.

Costs were assessed in the period between July and December 2008. There were 424 patients in the general ICU group and 29 patients in the sepsis bundle group. The total cost was higher for the sepsis bundle group when compared to the general population in ICU (US\$99.362 vs. US\$44.466, $p < 0.0001$). The daily cost in general ICU was US\$1.600 and in the sepsis bundle was US\$1.940 ($p < 0.0001$). However, when SV and NSV in the sepsis bundle were assessed, we found no differences in costs (US\$1.420 e and US\$2.242, $p = 0.07$). The cost for the completion of the EGDT was US\$862, with the cost of one packet of red cell unit.

EGDT was employed in 97 patients (34.3% of the sample). More than 90% of patients reached the proposed goals during resuscitation (see appendix 3). During the six hours of EGDT, the CVP, MAP and SvcO₂ were on average 9.5 ± 4.5 mm Hg, 76.4 ± 16.0 mm Hg and $72.0 \pm 9.4\%$, respectively. Glycemic control was 85.4% effective during the EGDT (glycemic < 140 mg/dl). The fluids administered were 2.785 ± 1.690 ml of crystalloids. Only 13.5% of patients received the packet concentrate of red blood cells. The patients that required vasopressor were 92.7% of patients and use of inotropic drugs was needed on another 14.6%. The main causes for non-inclusion were delay of more than 6 hours of severe sepsis and diagnosed septic shock (56%), congestive cardiac failure (10.2%), oliguric acute renal failure (6%), previous volemic therapy (4.8%), decision by medical staff (3%) and others (19.9%).

Table 5 was assesses the adhesion of pre-established interventions of the sepsis bundle in comparison with mortality and LOS in ICU and hospital. There were no significant differences in the APACHE II score, LOS and mortality in the number of interventions. The adhesion to the bundle was small and most patients were submitted only to between one and three interventions (bundle completed in 0.4% and 22.3%, 30.7%, 27.9% with one, two and three interventions, respectively). When EGDT associated with blood cultures before ATB therapy and started ATB ≤ 6 hours there was a significant reduction in ICU mortality (83.3% vs. 16.7%, $p = 0.02$). When ICU and hospital mortality were assessed in different combinations we found no statistical significance (EGDT + started ATB ≤ 6 hours + low TV, EGDT + started ATB ≤ 6 hours + glycemic intensive control, EGDT + low TV + PIP control, started ATB ≤ 6 hours + low TV + glycemic intensive control).

Table 1: Baseline characteristics of patients in general ICU and sepsis bundle

Characteristic		General ICU	Sepsis Bundle
Nr. of patients		4.020	283
Age, years *		66.7±17.3	68.8±16.4
Gender Male [†]		53	51.6
APACHE II, score *		16.1±8.9	21.4±7.3
Clinical / Surgical [†]		75.8/24.2	73.5 / 26.1
Infeccious Sites [†]			
	Respiratory	-	45.9
	Abdomen	-	24.7
	Urinary	-	13.4
	Cutaneous	-	5.7
	Others	-	10.4
LOS (days)	ICU*	4.5±0.4	14.7±17.3
	Hospital*	18.7±34.6	39.7±50.8
Mortality rate	ICU [†]	13.4	36.7
	Hospital [†]	17.3	45.2

APACHE II = Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II; ICU = Intensive Care Unit; EGDT = Early goal-directed therapy; LOS = Length of stay; SD= Standard deviation; *Values in mean ± SD; † %

Table 2: Characteristics of survivor and non-survivor patients of the sepsis bundle

Characteristic		SV	NSV	p
Age, years*		67.2±17.1	71.7±14.8	0.05
APACHE II, score*		19.3±6.4	24.2±7.9	0.0001
Gender Male [†]		87(59.6)	59(40.4)	0.19
Clinical [†]		131(63.0)	77(37.0)	0.94
Surgical [†]		47(63.5)	27(36.5)	0.94
LOS (days) ICU*		14.3±18.4	15.3±15.2	0.24
	Hospital*	49.7±60.2	22.3±18.5	0.0001
Number	ICU [†]	170(63.4)	98(36.7)	0.0001
	Hospital [†]	147(54.9)	121(45.2)	0.12

SV = Survivor; NSV = Non-survivor; APACHE II = Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II; ICU = Intensive Care Unit; EGDT = Early goal-directed therapy; LOS = Length of stay; SD = Standard deviation; *Values in mean ± SD; † n (%); t-test or Mann-Whitney U-test

Table 3: Interventions of the sepsis bundle in ICU

Intervention	n total/ n held*	SV*	NSV*	p
Blood cultures before ATB therapy	233/132(56.6%)	87 / 65.9%	45 / 34.1%	0.39
Started ATB ≤ 6 hours	224/150(66.7%)	94 / 62.7%	56 / 37.3%	0.60
Glycemic Intensive Control	255/64(25.1%)	36 / 56.3%	28 /43.8%	0.21
Low TV	175/77(44.0%)	45 / 58.4%	32 / 41.6%	0.04
PIP Control	144/126(72.0%)	67 / 53.2%	59 / 46.8%	0.04
Corticosteroids	275/195(70.9%)	121/62.1%	74 / 37.9%	0.39
rhAPC	272/3(1.1%)	0 / 0%	3 / 100%	-
EGDT	283/97(34.3%)	68 / 70.1%	29 / 29.9%	0.08

SV = Survivor; NSV = Non-survivor; ATB = Antibiotic; EGDT = Early goal-directed therapy; TV = Tidal volume; PIP = Peak inspiratory pressure; rhAPC = recombinant human activated protein C; *n (%); chi-square (X^2) or Fisher's exact tests

Table 4: Results in ICU and hospital of the sepsis bundle correlated with the APACHE II score < 20

Intervention	n total/ n held *	ICU [†]		p	HOSPITAL [†]		p
		SV	NSV		SV	NSV	
Blood cultures before ATB therapy	99/57(57.6)	75.4	24.6	0.93	66.7	33.3	0.81
Started ATB ≤ 6 hours	95/64(67.4)	76.6	23.4	0.56	62.5	37.5	0.62
Glycemic Intensive Control	108/26(24.1)	76.9	23.1	0.70	80.8	19.2	0.06
Low TV	67/31(46.3)	61.3	38.7	0.81	51.6	48.4	0.72
PIP Control	54/47(87.0)	63.8	36.2	0.29	48.9	51.1	0.43
Corticosteroids	122/85(69.7)	72.9	27.1	0.65	63.5	36.5	0.31
rhAPC	0/0(0)	0	0	-	0	0	-
EGDT	123/45(36.6)	86.7	13.3	0.03	80.0	20.0	0.02
Mortality	123	74.8	25.2	-	66.7	33.3	-

SV = Survivor; NSV = Non-survivor; ATB = Antibiotic; EGDT = Early goal-directed therapy; TV = Tidal volume; PIP = Peak inspiratory pressure; rhAPC = recombinant human activated protein C; † %; *n (%); chi-square (X^2) or Fisher exact tests

Table 5: Adhesion to the pre-established interventions of sepsis bundle

Number of interventions	n	%	APACHE II*	LOS*		Mortality [†]	
				ICU	HOSP	ICU	HOSP
0	21	7.4	19.5±4.9	16.5±16.5	37.1±30.5	23.8	28.6
1	63	22.3	19.6±7.2	14.6±23.2	38.4±57.4	43.9	46.0
2	87	30.7	21.4±7.3	15.5±16.7	37.7±43.7	40.1	47.1
3	79	27.9	21.2±7.4	14.1±14.1	44.6±61.6	37.7	44.3
4	27	9.5	23.2±7.1	13.1±12.9	36.2±35.8	44.4	48.1
5	5	1.8	23.0±13.6	13.2±15.6	26.4±20.7	20.0	60.0
6	1	0.4	29.0	6	113	0	100

APACHE II = Acute Physiologic and Chronic Health Evaluation II; ICU = Intensive Care Unit; HOSP = Hospital; LOS = Length of stay; SD = Standard deviation; *Values in mean ± SD; † %; Kruskal-Wallis H test

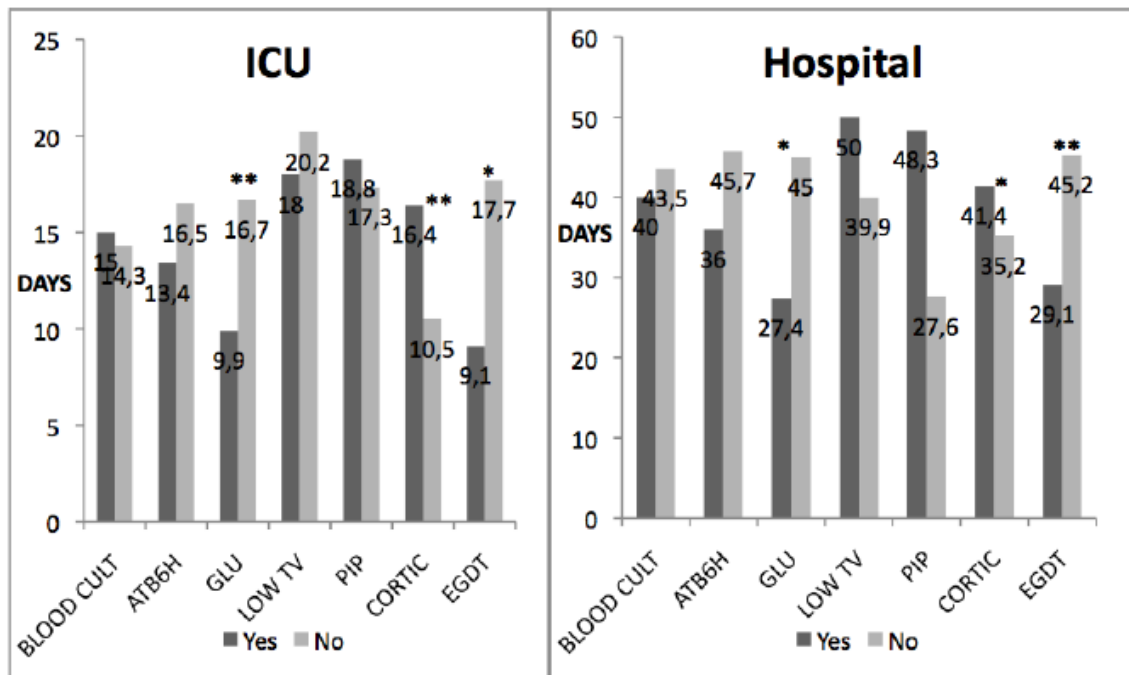


Figure 1. Length of stay in ICU and hospital with each intervention of the sepsis bundle. Dark gray = group that received intervention; Clear gray = group that did not receive intervention; BLOOD CULT= Blood cultures before ATB therapy; ATB6H = Started ATB \leq 6 hours; GLU= Blood Glucose \leq 140mg/dl in 80% of the measures; LOW TV = Tidal volume \leq 8 ml/Kg in 50% of measures; PIP = Peak inspiratory pressure < 30cm H₂O in 50% of the measures; CORTIC = Corticosteroids; EGDT = Early goal-directed therapy; Mann-Whitney U test; *p <0.001

Discussion

Our study shows the employment of sepsis bundle based on SSC in a single ICU in Brazil. Patients with severe sepsis and septic shock presented increased length of stay, cost and mortality in ICU when compared to the ICU general population.

The implementation of specific measures improves mortality in ICU and hospital only with control of TV and PIP. ARDSnet[16] and Amato et al.[15] also showed similar findings with control of TV and PIP. The employment of EGDT had no overall difference in mortality. However, in less severe patients (APACHE II less than 20) there was a significant improvement in ICU and hospital mortality. According to a study by Rivers et al.[14] there was also a significant reduction in mortality from 46.5% to 30% in the group EGDT with the mean APACHE II score equal to 21.

There was a reduction in ICU and hospital LOS in patients who received EGDT and intensive glycemetic control as well as a rise in the LOS in ICU and hospital with the use of corticosteroids. Trzeciak et al. found no differences in LOS in ICU and hospital using EGDT as did the study of Rivers et al. [6, 14]. Other studies that assessed intensive glycemetic control showed a reduction in LOS compared to our study [13, 26, 29]. However, the NICESUGAR[30] and VISEP[31] studies found no differences in the intensive glycemetic control[30, 31]. A meta-analysis performed by Annane et al. noticed a reduction of 4.49 days in LOS with use of corticosteroids against our findings, which showed an increase.[32]. In the CORTICUS study there were no differences in the LOS in ICU and hospital [33].

We analyzed the cost in a small study sample. We found no difference in costs between the SV and NSV, which reaching the conclusion that the final cost increase is due to longer stays. Trzeciak et al [6] made a cost analysis for a group with implementation of the EGDT at US\$ 82.233 and US\$ 135.199 for pre-EGDT ($p=0.14$). There were also significant mortality differences, but with no hospital stay difference (13.0 in EGDT vs. 9.0 in pre-EGDT days, $p=0.12$). However, Shorr et al.[34] showed a significantly lower average cost using a protocol associated with a shorter hospitalization in 5 days in the group protocol. Huang et al.[35] simulated cost with the implementation of previous studies based on EGDT with shorter hospitalization of 3.8 days and reduction of mortality by 22.9%. The average costs were estimated in the usual treatment as US\$ 75.196 and the group that used EGDT as US\$ 78.370. The costs would be lower with the implementation of EGDT. The average cost per patient was of US\$ 1.125[35]. Our costs of performing the EGDT are estimated at US\$ 862 per patient. In our study the daily costs were of US\$ 1.984, so the adherence to sepsis bundle is justified in implementing low-cost interventions such as EGDT that showed reduced ICU and hospital LOS.

The EGDT presented good effectiveness because the high percentage of CVP, MAP and SvcO₂ for over 90% of the number of patients who reached the goals recommended by SCC[8]. In a study Rivers et al.[14], the analysis of the first 6 hours reached similar levels of CVP, MAP and SvcO₂ as in our study. The vasopressor, fluid quantity and concentrated red blood cells was smaller than in other subsequent studies[18, 21]. The main cause for not performing the EGDT

was the delay of ICU admission (56%). This may reflect that the medical staff were not trained to achieve the EGDT outside ICU. Patients who had best prognosis based on APACHE II were the most benefited. These patients were not affected by MODS and they were treated quickly to prevent the installation of dysfunction.

Our study showed the difficulty in applying the sepsis bundle in real life. Even without showing differences in LOS and mortality in ICU and hospital, we noticed that the adherence rate is low (bundle completed in 0.4% and 22.3%, 30.7%, 27.9% with one, two and three interventions, respectively). Only blood cultures before ATB therapy, started ATB \leq 6 hours, PIP control and corticosteroids were employed more than 50% of the time. EGDT was employed in 34.3% of patients. In other studies the adherence rate appeared low[36, 37] and when increased it improves outcomes [19, 20, 25, 27, 38, 39]. Ferrer et al.[25] considered a good adherence rate when results of adherence were above 50% and found only three measures (blood cultures before ATB, early administration of broad-spectrum ATBs, and mechanical ventilation with adequate inspiratory plateau pressure). A significant increase in the adherence was obtained through an educational program corresponding to an increment of 5.3 to 10% in sepsis resuscitation bundle, and in sepsis management bundle they found similar increments of 10.9 to 15.7%. We have seen that patients who arrived late in ICU resulted in not performing samples for cultural and shorter start of ATB and also EGDT employed. These interventions are of low cost and should be encouraged to improve adherence to sepsis bundle. The culture of measure and analysis of the clinical results and applying corrections should be employed to improve this reality outside the scientific scenario.

We do not know what the ideal adherence would be to obtain an improvement in outcomes as the individual work shows, where we have better control of the measure used individually. The mortality reduction advocated by SCC of 25% in five years is still far from being achieved in real life. There should be intensive awareness campaigns and constant maintenance measures of early recognition and treatment of sepsis, mainly in the group where the MODS were not established. Improving human resources is essential for a better approach to not disparaging material resources. Also determining is the redirection of emergency patients to ICU. It has been demonstrated that a better "single

doctor” could change the main pitfalls like mortality, costs and length of stay. We have to concentrate efforts in implementation policies and measure the adherence to the bundle. We believe 50 percent to be a good target of adherence, since our data demonstrates better mortality and the best proven costs.

First and foremost is the lack of a randomized design. It was performed at a single center. The study was designed to test the effectiveness of bundle implementation in a clinical environment during routine care, as opposed to the efficacy of an intervention in a tightly controlled research setting. Thus, in our implementation, there were instances in which the bundle was not delivered as prescribed. At this time, it had already been established by SCC literature and it would be ethically incorrect to have a group without the interventions. Also we only studied costs in 10.2% of the sample. However we based our daily basic costs with no significant differences in SOFA score ($p=0.2$) in this sample, which means that this sample may represent the entire population in the study.

Conclusions

Improved adherence to bundles is essential for the reduction of morbidity, mortality and costs in severe sepsis and septic shock. The EGDT is a cost saving strategy. The reduced mortality with EGDT in patients with less severe sepsis would be explained by the golden hour to avoid the establishment of multiple organ dysfunction syndrome. The EGDT associated with blood cultures before beginning ATB and antibiotic started within 6 hours of diagnosis was effective in reducing mortality. Efficiency of treatment considering time, cost, multidisciplinary team, staff education and the culture of measuring the clinical results should be encouraged as the very first intervention to combat sepsis in real life.

References

1. Singh S, Evans TW (2006) Organ dysfunction during sepsis. *Intensive Care Med* 32:349-360
2. Vincent JL (2002) Sepsis definitions. *Lancet Infect Dis* 2:135

3. Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR (2001) Epidemiology of severe sepsis in the United States: Analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med* 29:1303–1310
4. Friedman G, Silva E, Vincent JL (1998) Has the mortality of septic shock changed with time? *Crit Care Med* 26:2078-2086
5. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL (2007) Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: A trend analysis from 1993 to 2003. *Crit Care Med* 35:1244-1250
6. Trzeciak S, Dellinger P, Abate NL, Cowan RM, Satuss M, Kilgannon H, Zanotti S, Parillo JE (2006) Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* 129: 225-232
7. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banuloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM (2004) Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med* 32:858 –873
8. 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 JC, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL (2008) Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Intensive Care Med* 34:17-60
9. Slade E, Tamber PS, Vincent JL (2003) The Surviving Sepsis Campaign: raising awareness to reduce mortality. *Crit Care* 7:1-2
10. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parillo JE, Sharma S, Suppes R, Feinstein D, Zanotti S, Taiberg L, Gurka D, Kumar A, Cheang M (2006) Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Crit Care Med* 34:1589–1596
11. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH (2000) The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest* 118:146-155
12. Annane D, Sébille V, Charpentier C, Bollaert PE, François B, Korach JM, Capellier G, Cohen Y, Azoulay E, Troche G, Chaumet-Riffaut P, Belissant E (2002) Effect of treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone on mortality in patients with septic shock. *JAMA* 288:862-871
13. Van den Berghe G, Wouters P, Weekers F, Verwaest C, Bruyninckx F, Schetz M, Vlasselaers D, Ferdinande P, Lauwers P, Bouillon R (2001) Intensive insulin therapy in critically ill patients. *N Engl J Med* 345:1359-1367
14. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M, (2001) Early Goal-Directed Therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med* 345:1368-1377

15. Amato MB, Barbas CS, Medeiros DM, Magaldi RB, Schettino G, Lorenzi-Filho G, Kairalla RA, Deheinzelin D, Munoz C, Oliveira R, Takagaki T, Carvalho CR (1998) Effect of a protective-ventilation strategy on mortality in the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 338:347-354
16. ARDSNetwork (2000) Ventilation with lower tidal volumes as compared with traditional tidal volumes for acute lung injury and the acute respiratory distress syndrome. *N Engl J Med* 342: 1301-1308
17. Bernard GR, Vincent JL, Laterre PF, LaRosa SP, Dhainaut JF, Lopez-Rodriguez A, Steingrub J, Garber G, Helterbrand JD, Ely EW, Fisher CJ (2001) Efficacy and safety of recombinant human activated protein C for severe sepsis. *N Engl J Med* 344:699-709
18. Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M (2006) Implementation of an evidence-based “standard operating procedure” and outcome in septic shock. *Crit Care Med* 34:943–949
19. Nguyen HB, Corbett SW, Steele R, Banta J, Clark RT, Hayes SR, Edwards J, Cho TW, Wittlake WA (2007) Implementation of a bundle of quality indicators for the early management of severe sepsis and septic shock is associated with decreased mortality. *Crit Care Med* 35:1105–1112
20. Micek S, Roubinian R, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, Murphy T, Prentice D, Ruoff BE, Kollef MH, (2006) Before–after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med* 34: 2707–2713
21. Shapiro N, Howell M, Talmor D, Lahey D, Ngo L, Buras J, Wolfe RE, Weiss JW, Lisbon A (2006) Implementation and outcomes of the Multiple Urgent Sepsis Therapies (MUST) protocol. *Crit Care Med* 34:1025–1032
22. Sebat F, Johnson D, Musthafa AA, Watnik M, Moore S, Henry K, Saari M (2005) A multidisciplinary community hospital program for early and rapid resuscitation of shock in nontrauma patients. *Chest* 127:1729-1743
23. Lin SM, Huang CD, Lin HC, Liu Cy, Wang CH, Kuo HP (2006) A modified goal-directed protocol improves clinical outcomes in intensive care unit patients with septic shock: a randomized controlled trial. *Shock* 26:551–557
24. Jones AE, Focht A, Horton J, Kline J (2007) Prospective external validation of the clinical effectiveness of an emergency department-based early goal-directed therapy protocol for severe sepsis and septic shock. *Chest* 132:425-432
25. Ferrer R, Aartigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, Ibáñez J, Palencia E, Quintana M, de la Torre-Prados MV (2008) Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA* 299: 2294-2303
26. Chase JG, Shaw G, Le Compte A, Lonergan T, Willacy M, Wong XW, Lin J, Lotz T, Lee D, Hann C (2008) Implementation and evaluation of the SPRINT protocol for tight glycaemic control in critically ill patients: a clinical practice change. *Crit Care* 12:R49
27. Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S (2005) The impact of compliance with 6-hour and 24-hour sepsis bundles on hospital mortality in patients with severe sepsis: a prospective observational study. *Crit Care* 9:R764-R770
28. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G, or the International Sepsis Definitions

- Conference, (2001) 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med* 31: 1250 -1256
29. Van den Berghe G, Wilmer A, Hermans G, Meersseman W, Wouters PJ, Milants I, Van Wijngaerden E, Bobbaers H, Bouillon R (2006) Intensive insulin therapy in the medical ICU. *N Engl J Med* 354:449-461
 30. NICE-SUGAR Study Investigators, Finfer S, Chittock DR, Su SY, Blair D, Foster D, Dhingra V, Bellomo R, Cook D, Dodek P, Henderson WR, Hébert PC, Heritier S, Heyland DK, McArthur C, McDonald E, Mitchell I, Myburgh JA, Norton R, Potter J, Robinson BG, Ronco JJ (2009) Intensive versus conventional glucose control in critically ill patients. *N Engl J Med* 360:1283-1297
 31. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). (2008) Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med* 358:125-139
 32. Annane D, Bellissant E, Bollaert PE, Briegel J, Confalonieri M, De Gaudio R, Keh D, Kupfer Y, Oppert M, Meduri GU (2009) Corticosteroids in the treatment of severe sepsis and septic shock in adults. A systematic review. *JAMA* 301:2362-2375
 33. Sprung CL, Annane D, Keh D, Moreno R, Singer M, Freivogel K, Weiss YG, Benbenishty J, Armin K, Forst H, Laterre PF, Reinhart K, Cuthbertson BH, Payen D, Briegel J, for the CORTICUS Study Group (2008) Hydrocortisone Therapy for Patients with Septic Shock. *N Engl J Med* 358:111-124
 34. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL, Kollef MH (2007) Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: Can we improve outcomes and lower costs? *Crit Care Med* 35:1257–1262
 35. Huang DT, Clermont G, Dremsizov TT, Angus DC (2007) Implementation of early goal-directed therapy for severe sepsis and septic shock: A decision analysis. *Crit Care Med* 35:2090-2100
 36. Fong JJ, Cecere K, Unterborn J, Garpestad E, Klee M, Devlin JW (2007) Factors influencing variability in compliance rates and clinical outcomes among three different severe sepsis bundles. *Ann Pharmacother* 41:929-936
 37. De Miguel-Yanes JM, Andueza-Lillo J, González-Ramallo VJ, Pastor L, Muñoz J (2006) Failure to implement evidence-based clinical guidelines for sepsis at the ED. *Am J Emerg Med* 24:553-559
 38. Zambon M, Ceola M, Almeida-de-Castro R, Gullo A, Vincent JL (2008) Implementation of the Surviving Sepsis Campaign guidelines for severe sepsis and septic shock: We could go faster. *J Crit Care* 23:455-460
 39. Hawe CS, Ellis KS, Cairns CJS, Longmate A (2009) Reduction of ventilator-associated pneumonia: active versus passive guideline implementation. *Intensive Care Med* 35:1180-1186

CONSIDERAÇÕES GERAIS

A sepse tem elevada morbi-mortalidade e custos, principalmente, relacionados à sepse grave e choque séptico. O SCC recomenda a implementação de protocolos ou pacotes para a abordagem da sepse, individualizando-os a cada instituição. O CTI Adulto do Hospital Mãe de Deus criou, no ano de 2005, o seu pacote de sepse baseado nas principais recomendações do SCC.

O impacto na vida real desse pacote em pacientes com sepse grave e choque séptico foi o principal motivo da realização desse estudo realizado. Foi avaliada a mortalidade, o tempo de internação, os custos e a adesão com cada intervenção e com o pacote inteiro.

O estudo demonstrou uma baixa adesão às medidas preconizadas pelo pacote, somente 0.4% dos pacientes realizaram o pacote completo. O controle do VAC e PIP mostrou uma redução na mortalidade na CTI. O emprego do EGDT, em pacientes com menor gravidade pelo escore APACHE II, teve uma redução de mortalidade na UTI e hospitalar. O tempo de internação na UTI e hospitalar foi menor nos pacientes de realizaram o EGDT e o controle glicêmico intensivo. Os custos foram maiores nos pacientes realizaram o pacote da sepse em relação à população geral da UTI, entretanto, sem diferenças entre os sobreviventes e não sobreviventes.

Esse estudo mostra na vida real em uma CTI brasileira o que está sendo realizado no dia a dia de pacientes com sepse grava e choque séptico. O estudo tem as limitações de não ser multicêntrico, não ser um ECR e não ter um grupo controle. Entretanto, os seus resultados alertam para uma melhor abordagem no tratamento de pacientes sépticos e conseqüentemente redução dos seus desfechos. Medidas educacionais e avaliações das mesmas deveriam ser empregadas constantemente para melhorar a adesão as intervenções preconizadas na literatura.

ANEXOS

Appendix 1: Implementation and monitoring of sepsis bundle

The following sequence was adopted:

1. Collecting examinations – by the nursing of ICU (hematocrit, hemoglobin, SvcO₂, and lactate (if you already have not been collected previously). Cultures (blood cultures, urine culture, quantitative traqueal aspirate and other cultures, as the patient demand) – must be collected within the first hour after severe sepsis and shock septic diagnostic.
2. Started of antibiotic – done preferably always after collecting cultures and the earliest (ideally within the first hour after severe sepsis diagnosis). The choice of antibiotic should be the responsibility of the ICU staff.
3. Monitoring:

The placing of vesical probe was carried out by ICU's nurse staff. Central venous catheterization placement made by the doctor or doctor indicated by him, always to avoid delay in beginning of infusion. Immediately after installing the catheter x-ray chest was performed. Installation of CVP should be conducted immediately after confirmation of the catheter position. MAP monitoring ideally should be performed on patients who are using vasopressor and when will delay the onset of early resuscitation and in the absence of contraindications.

The steps of bundle were registered in every 30 minutes in the first 6 hours of hemodynamic resuscitation: CVP, oximetry, blood glucose measurement, SvcO₂, volume infusions (ml), dosis of amine and vasopressors and red blood cells units transfusion, diuresis and fluid balance.

Employment assistance specific measures of sepsis bundle

Each step of the pre-established assistances measures of patients with severe sepsis and septic shock has its own criteria for inclusion is described below. Not all patients were selected for all steps. We listed the pre-established assistance interventions with its recommendations below:

1) Early Goal-Directed Therapy

EGDT was applied only if the patient was within the first 6 hours of diagnosis of severe sepsis and septic shock. The patient should receive early resuscitation which could not be delayed until the admission in ICU. These procedures

should start at the moment of recognition of tissue hypoperfusion signs demonstrated clinically by arterial hypotension, oliguric, capillary bed filling slow and hyperlactatemia (lactate ≥ 4.0 mmol/L). However, patients identified as bearers of this condition-emergency hospitalization unit or surgical recovery room-anesthetic – had to be conveyed to ICU as soon as possible, so that they could be fetched resuscitation goals with greater chance of success. The resuscitation must start with 1.000 ml crystalloids in 30 minutes and more rapid and larger volumes if tissue hypoperfusion signals. The quantities of volume had to be reduced if heart filling pressures increased without improving hemodynamic status. The initial vasopressor or inotrope may be dopamine and norepinephrine and epinephrine can be added when the blood pressure does not respond to initial drugs.

Hemodynamic resuscitation objectives were: a) CVP between 8-12 mmHg, however, if the patient is in pre-existing mechanical ventilation, and increased ventricular lowered complacency of intra-abdominal pressure to CVP should be between 12-15 mmHg; b) MAP ≥ 65 mm Hg; c) diuresis ≥ 0.5 ml/kg/h; d) SvcO₂ when central venous $\geq 70\%$. When this last item doesn't not reach the values recommended it should be considered transfusion of red blood cells if hematocrit is less than 30% in the first 6 hours and also the use of dobutamine infusion until a dose of 20 $\mu\text{g}/\text{Kg}/\text{min}$.

2) Collecting of Cultures before the beginning of antibiotic and early start of antibiotics

Cultures should always be collected preferably before the start of antibiotic provided that does not delay the beginning of the antibiotic. At least two blood cultures must be collected. Cultures of other sites should be collected before the beginning of antibiotics according to the clinical situation.

It is important to remember that chest x-ray examinations were done to certify the right placement of catheters be regarded, in an attempt to identify the pneumothorax and when possible to collect samples from the source of the infection when it is safe to perform them. Because of the instability of most of these patients and in order not to delay the hemodynamic resuscitation, consider methods that could be used at bedside (x-ray/ ultrasound examination).

Appropriate intravenous antibiotics must be started within the first hour of recognition of severe sepsis and septic shock and preferably always after cultures. All concern about policies of administration of antibiotics were made by the medical staff according to local infectious control committee.

3) Intensive glyceimic control

Intensive glyceimic control must be received in accordance with continuous insulin protocol of the institution, including all patients with severe sepsis and septic shock in order to maintain a blood glucose level below 140 mg/dl. The insulin dose stewardship, start and finish of the infusion were done at the discretion of ICU staff.

4) Tidal volume and peak inspiratory pressure control

In patients with severe sepsis and septic shock that had acute pulmonary injury (ALI) or acute respiratory distress syndrome (ARDS) that were in mechanical ventilation should be maintain tidal volume around 6 ml/kg predicted body weight, in conjunction with PIP < 30cm H₂O. In patients who did not submit ALI/ARDS could be tolerated a TV ≤ 8 ml/kg predicted body weight. If there was a need to reduce the levels of TV and PIP could be tolerated higher pressure values of CO₂. The use of positive pressure at the end of expiration (PEEP) must be adjusted to avoid extensive pulmonary collapse in expiration and consider to be used in patients with ALI/ARDS.

5) Use of corticosteroids

In patients with septic shock, it must be considered the initiation of corticosteroids in patients who respond weakly fluids and vasopressors. There was no maximum time limit for the beginning of corticosteroid, along with the evolution of septic shock, and it could always be questioned the use of corticosteroids at any time. The total dose was 200 mg per day in four times administration.

6) Use recombinant human activated protein C

The use of recombinant human activated protein C must be considered in patients with sepsis induced dysfunction with high risk to death (APACHE II score ≥ 25 and multiple organ dysfunction) if no contraindications for its use. Patients with low-risk death should not receive recombinant human activated protein C (APACHE II score < 20 and one dysfunction).

Appendix 2: Results in ICU and hospital of the sepsis bundle correlated with APACHE II score \geq 20

Intervention	Ntotal/N held *	ICU†		p	HOSPITAL†		p
		SV	NSV		SV	NSV	
Blood cultures before ATB therapy	125/71(56.8%)	57.7	43.2	0.29	49.3	50.7	0.34
Started ATB \leq 6 hours	120/82(68.3%)	52.4	47.6	0.41	46.3	53.7	0.91
Glycemic Intensive Control	136/31(22.8%)	38.7	61.3	0.06	25.8	74.2	0.02
Low TV	105/43(49.5%)	58.1	41.9	0.01	48.8	51.2	0.04
PIP Control	89/78(87.6%)	47.4	52.6	0.1	39.7	60.3	0.2
Corticosteroids	140/103(73.6%)	53.4	46.6	0.72	46.6	53.4	0.73
rhAPC	136/3(2.2%)	0	100	-	0	100	-
EGDT	125/45(36%)	55.6	44.4	0.86	46.7	53.3	0.85
Mortality	145	54.5	45.5		45.5	54.5	

SV = Survivor; NSV = Non-survivor; ATB = Antibiotic; EGDT = Early goal-directed therapy; TV = Tidal volume; PIP = Peak inspiratory pressure; rhAPC = recombinant human activated protein C; † %; *n (%); chi-square (X^2) or Fisher exact tests

Appendix 3

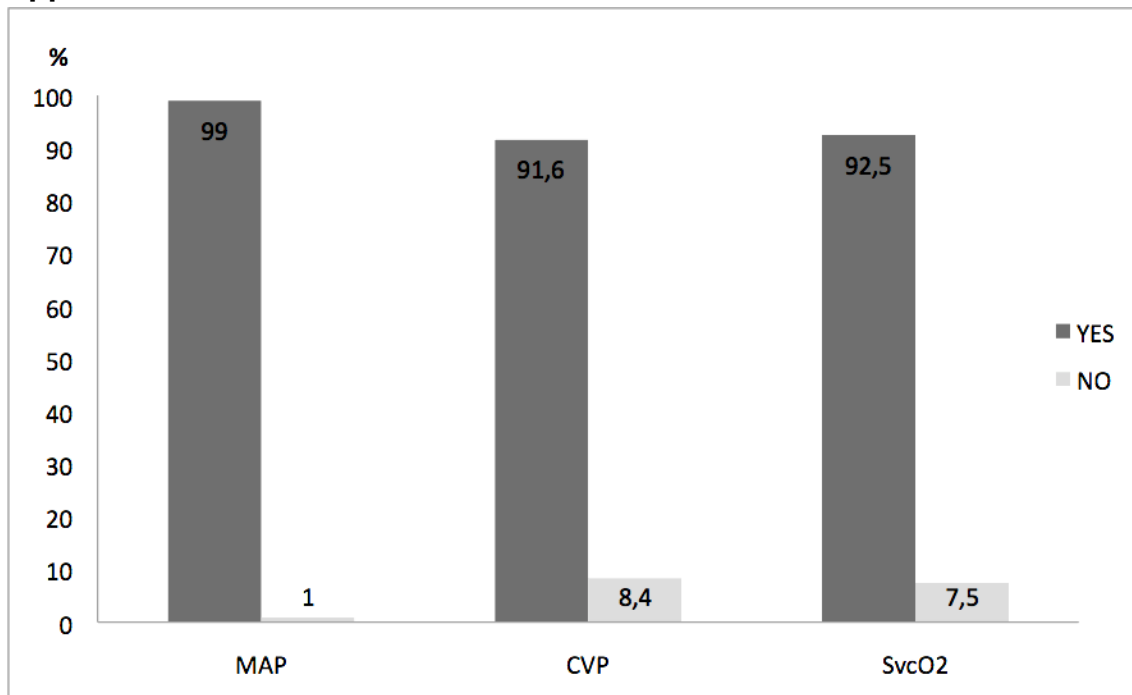
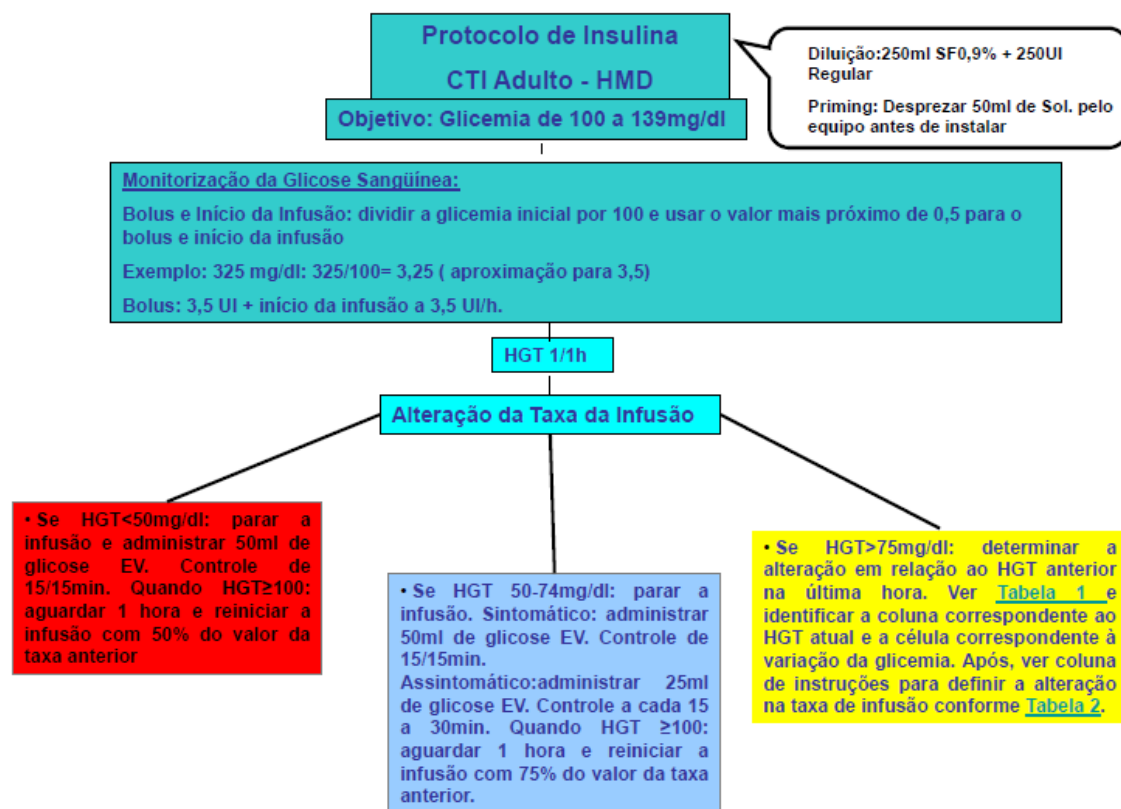


Figure: Efficiency of early goal-directed therapy during hemodynamic resuscitation. Dark gray=group that reached goal; Clear gray=group that do not reached goal; MAP = Mean arterial pressure \geq 65 mm Hg; CVP = Central venous pressure \geq 8 mm Hg; SvcO₂ = Central venous oxygen saturation \geq 70%

Appendix 4



Protocolo de Insulina
CTI Adulto - HMD

Tabela 1

HGT 75-99mg/dl	HGT 100 – 139mg/dl	HGT 140-199mg/dl	HGT > 200mg/dl	Instruções
		HGT ↑ > 50mg/d/h	HGT ↑	↑ Infusão “ z Δ ”
	HGT ↑ > 25mg/d/h	HGT ↑ 1-50mg/dl/h ou HGT inalterado	HGT inalterado ou HGT ↓ 1-25mg/dl/h	↑ Infusão “ Δ ”
HGT ↑	HGT ↑ 1-25mg/dl/h, HGT inalterado ou HGT ↓ 1-25mg/dl/h	HGT ↓ 1-50mg/dl/h	HGT ↓ 26 - 75mg/dl/h	Manter infusão
HGT inalterado ou ↓ 1-25mg/dl/h	HGT > 26- 50mg/dl/h	HGT ↓ 51– 75mg/dl/h	HGT ↓ 76 -100 mg/dl/h	↓ Infusão “ Δ ”
HGT c/ ↓ 25mg/dl/h: parar a infusão. Controle em 30/30min. Quando HGT > 100 reiniciar a infusão com 75% do valor anterior.	HGT ↓ > 50mg/dl/h	HGT ↓ > 75mg/dl/h	HGT ↓ > 100mg/dl/h	Pausa de 30 min. Após, ↓ Infusão “ 2 Δ ”

**Protocolo de Insulina
CTI Adulto - HMD**

Tabela 2- Alterações na Taxa de Infusão

Infusão Atual (UI/h)	" Δ "= Alteração da Infusão (UI/h)	"2 Δ "= 2x alteração da Infusão (UI/h)
< 3,0	0,5	1
3,0-6,0	1	2
6,5-9,5	1,5	3
10,0-14,5	2	4
15,0-19,5	3	6
20,0-24,5	4	8
≥ 25	≥ 5	10 (solicitar aval. do médico plantonista)