

Sepsis: Impacto da antibioterapia empírica atempada e adequada na mortalidade

Dissertação do Mestrado Integrado em Medicina

Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar/ Universidade do Porto (ICBAS/UP)

Hospital de Santo António / Centro Hospitalar do Porto (HSA/CHP)

Artigo Original de Investigação Médica

Ano letivo: 2012/2013

Ana Luísa Lopes Serpa Pinto

Orientador: Dr.^a Teresa Cardoso, HSA/CHP

Co-orientador: Prof. Doutora Idalina Beirão, HSA/CHP

A Dissertação que se apresenta está de acordo com as regras preconizadas pela Revista Portuguesa de Clínica Geral, para a redação de Artigo de Investigação Original

(Rev Port Clin Geral 2010;26:325-40)

Título:

Sepsis: Impacto da antibioterapia empírica atempada e adequada na mortalidade

Title:

Sepsis: the impact of early and appropriate empirical antibiotic therapy on mortality

Autores:

Luísa Serpa Pinto ¹, Idalina Beirão ², Teresa Cardoso ³.

Filiação:

¹ Aluna do Mestrado Integrado em Medicina (MIM) do Instituto de Ciências Biomédicas Abel Salazar / Universidade do Porto (ICBAS/UP).

² Médica, especialista de Nefrologia, Serviço de Nefrologia do Hospital de Santo António / Centro Hospitalar do Porto (HSA/CHP), Professora Auxiliar Convidada de Semiologia Médica e Cirúrgica I e II do ICBAS/UP.

³ Médica, especialista de Medicina Interna e Medicina Intensiva, Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente do HSA/CHP, Professora Auxiliar Convidada de Semiologia Médica e Cirúrgica I e II do ICBAS/UP

Tipologia de Artigo:

Artigo de Investigação Original

Endereço do Autor correspondente:

Luísa Serpa Pinto

Contato telefónico: 91 979 52 73

Endereço eletrónico: luisaserpapinto@sapo.pt

Sepsis: Impacto da antibioterapia empírica atempada e adequada na mortalidade

Resumo

Objetivo: Auditar a abordagem do doente com quadro séptico, com ênfase na administração precoce e apropriada da antibioterapia empírica.

Tipo de estudo: Coorte retrospectivo.

Local: Sala de Emergência do Hospital de Santo António/Centro Hospitalar do Porto.

População: Adultos, admitidos à Sala de Emergência com sepsis, entre 1/07/2011 e 30/06/2012.

Métodos: Estudo das variáveis que influenciam a mortalidade hospitalar.

Resultados: Foram admitidos 1219 doentes na Sala de Emergência dos quais 162 (13%) com critérios de sepsis. A mortalidade hospitalar foi 53%, contudo 25% dos doentes tinham limitação de intervenção terapêutica pelo que foram excluídos da análise subsequente. A mediana até à administração de antibioterapia foi de 25 minutos (IQ 0-141) nos doentes sem limitação terapêutica. Apresentam culturas positivas 71 doentes (58%) e destes, em 70% o antibiótico empírico administrado foi adequado. Das variáveis estudadas, apresentam associação estatisticamente significativa com a mortalidade hospitalar: a insuficiência cardíaca [OR= 4,674; $p=0,026$], a autonomia funcional do doente (*Karnofsky performance status* $\geq 70\%$) [OR= 0,407; $p=0,017$], o SOFA score [OR= 1,345; $p<0,001$], o foco intra-abdominal por comparação com o foco genito-urinário [OR= 9,917; $p=0,043$] e o atraso ≥ 180 minutos até à administração de antibiótico no choque séptico [OR= 4,603; $p=0,033$]. Foram efetuados dois modelos multivariados para ajuste da mortalidade usando alternativamente os dois scores de prognóstico: no modelo que inclui o SAPS II score foram retidos o SAPS II [OR ajustado= 1,070; IC 95% 1,022-1,119] e a insuficiência cardíaca [OR ajustado= 6,083; IC 95% 1,046-35,397]; no modelo que inclui o SOFA score a associação independente da mortalidade hospitalar foi com o SOFA [OR ajustado= 1,584; IC 95% 1,207-2,079] e a insuficiência cardíaca [OR ajustado= 10,806; IC 95% 1,373-85,078].

Conclusão: A maioria dos doentes recebeu antibioterapia adequada na primeira hora após o diagnóstico. O elevado cumprimento das recomendações pode explicar a ausência de associação com maior mortalidade.

Abreviaturas: IQ – intervalo interquartil; OR – Odds Ratio; SOFA – Sepsis related Organ Failure Assessment; SAPS II - Simplified Acute Physiology Score; IC 95% - intervalo de confiança 95%.

Palavras-chave: sepsis, antibioterapia atempada, antibioterapia adequada, mortalidade hospitalar.

Sepsis: Impact of timely and appropriate empirical antibiotic therapy on mortality

Abstract

Objective: Audit approach to septic patients, with emphasis on early and appropriate empirical antibiotic therapy.

Design: Retrospective cohort.

Setting: Emergency Room of Hospital de Santo António/Centro Hospitalar do Porto.

Patients: Adults, admitted to the Emergency Room with sepsis, between 1/07/2011 and 30/06/2012.

Methods: Study of the variables that influence hospital mortality.

Results: A total of 1219 patients were admitted in the Emergency Room, 162 (13%) with severe sepsis criteria. Hospital mortality was 53%, however 25% of patients had limited therapeutic intervention and were therefore excluded from subsequent analysis. The median time to antibiotics administration was 25 minutes (*IQR* 0-141); 71 patients had positive microbiology (58%), of those, 70% had appropriate empiric antibiotic therapy. Of the variables studied, there was a significant statistically association of hospital mortality with: heart failure [*OR*= 4,674; *p*=0,026], patient's functional status (*Karnofsky performance status* $\geq 70\%$) [*OR*= 0,407; *p*=0,017], *SOFA score* [*OR*= 1,345; *p*<0,001], intra-abdominal focus compared with genitourinary [*OR*= 9,917; *p*=0,043] and a delay ≥ 180 minutes in antibiotic administration in the group of patients with septic shock [*OR*= 4,603; *p*=0,033]. Two multivariate models for mortality were done using alternative severity scores: in the model that included *SAPS II*, the *SAPS II* [*adjusted OR* = 1.070, 95% *CI* 1.022-1.119] and heart failure [*adjusted OR* = 6.083, 95% *CI* 1.046- 35.397] were both retained in the final model; in the model that included *SOFA score* the *SOFA score* [*adjusted OR* = 1.584, 95% *CI* 1.207- 2.079] and heart failure [*adjusted OR* = 10.806, 95% *CI* 1.373- 85.078] were both associated with higher hospital mortality.

Conclusion: In this study the vast majority of the patients received early and adequate antibiotic therapy in first hour after the sepsis diagnosis, which might explain the lack of statistical association with hospital mortality.

Abbreviations: IQR - interquartile range, OR - Odds Ratio; SOFA - Sepsis related Organ Failure Assessment; SAPS II - Simplified Acute Physiology Score, 95%CI - 95% confidence interval.

Keywords: sepsis, early antibiotherapy, adequate antibiotherapy, hospital mortality

Introdução

A sepsis é uma reação inflamatória sistémica, desencadeada pela presença de mediadores inflamatórios produzidos pelo hospedeiro em resposta a um agente microbiano ou a toxinas produzidas por este ¹. É um quadro agudo, que evolui rapidamente e que se caracteriza por um *continuum* de alterações que podem culminar num quadro de choque séptico com consequente disfunção multiorgânica secundária à resposta do hospedeiro face à agressão e que representa a maior ameaça à sobrevivência do doente ^{1, 2}. A sua incidência tem aumentado nos últimos anos o que se pensa estar relacionado com o envelhecimento populacional, com a maior longevidade dos doentes crónicos, entre outros fatores ^{3, 4}.

A mortalidade associada aos quadros sépticos é elevada e a alteração da mortalidade depende de intervenções terapêuticas precoces e adequadas ^{2, 5-11}. Entre estas intervenções terapêuticas, realçamos a necessidade de administração de antibioterapia na primeira hora após o reconhecimento do quadro séptico, adequada face ao hospedeiro, ao foco infeccioso, ao microrganismo suspeito e aos padrões epidemiológicos locais ⁵, idealmente após a colheita de produtos para estudo microbiológico, concomitantemente com a estabilização hemodinâmica do doente e o controlo do foco infeccioso. De todas estas atitudes, a administração de antibioterapia precoce e adequada tem sido associada na literatura a uma diminuição significativa da mortalidade nesta síndrome clínica ^{5, 12-19}.

O objetivo deste estudo é auditar a abordagem do doente com sepsis na sala de emergência (SE) do Hospital de Santo António / Centro Hospitalar do Porto (HSA/CHP) com particular relevo na administração de antibioterapia precoce e adequada e qual o impacto dessa abordagem na mortalidade hospitalar.

Métodos

Local do estudo e seleção dos doentes

O presente estudo é um estudo de coorte, retrospectivo, unicêntrico, que foi desenvolvido na SE do HSA/CHP. O presente estudo foi aprovado pela Comissão de Ética para a Saúde do HSA/CHP, tendo sido dispensado o pedido de consentimento informado pelo tipo de estudo, carácter observacional (sem intervenção ou desvio da prática clínica), com anonimização dos dados.

Foram incluídos todos os doentes com idade igual ou superior a 18 anos admitidos à SE por quadros sépticos no período compreendido entre 1 de Julho de 2011 e 30 de Junho de 2012.

Desenho do estudo e colheita de dados

Numa fase inicial foram revistas todas as admissões consecutivas à Sala de Emergência (SE), do Serviço de Urgência (SU) do HSA/CHP, registadas no Livro de Ocorrências da SE, no período em análise e selecionados, com base na informação registada no Sistema Informático “SAM- Sistema de Apoio Médico” para revisão do processo clínico, os doentes que apresentavam quadros de sepsis. Para estes doentes, foi realizada a colheita dos dados, em formulário próprio; foram colhidas variáveis demográficas, comorbilidades documentadas, fatores de risco para infeção por agentes resistentes e informação relativa à terapêutica efetuada assim como resultados de exames microbiológicos, bem como dados relativos à definição de limitação de intervenção terapêutica.

Definições

Foram utilizadas as definições relativas aos quadros sépticos de acordo com os critérios clínicos propostos pela *American College of Chest Physicians (ACCP)* e a *Society of Critical Care Medicine (SCCM)* ¹. A disfunção orgânica associada foi registada através do *score SOFA (Sepsis related Organ Failure Assessment)* ²⁰. O foco infeccioso foi definido de acordo com os critérios publicados pelo *Center for Disease Control and Prevention (CDC)* ²¹.

Quanto ao local de aquisição, a sepsis foi considerada sepsis adquirida na comunidade (SAC), em doentes sem fatores de risco para sepsis associada aos serviços de saúde (SASS) que apresentam quadros sépticos até 48h após o internamento; SASS, os doentes com quadros sépticos até 48h após o internamento e com os fatores de risco previamente descritos por Friedman *et al* ²². Os quadros de sepsis diagnosticados após as 48h de internamento, foram classificados como sepsis nosocomial ²³. Estas categorias são mutuamente exclusivas.

Relativamente ao tipo de entrada na SE, os doentes foram categorizados em dois grupos, “Exterior” e “Hospital”, sendo que o primeiro inclui os doentes oriundos do domicílio, ou referenciados dos cuidados de saúde primários, da consulta externa ou de consultórios particulares, e o segundo, os doentes vindos do internamento deste hospital ou transferidos de outro hospital.

As comorbilidades registadas foram definidas como: neoplasia hematológica, neoplasia metastizada e síndrome de imuno-deficiência humana (SIDA) de acordo com as definições utilizadas no *score SAPS II (Simplified Acute Physiology Score)* ²⁴; insuficiência cardíaca (IC), doença hepática crónica, insuficiência renal crónica (IRC), doença respiratória crónica e imunossupressão conforme as definições do *score APACHE II (Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II)* ²⁵. Foi também registada a presença de *Diabetes Mellitus (DM)* se medicado previamente com anti-diabéticos orais ou insulino-terapia. O grau de independência funcional dos doentes foi registado de acordo com o *Karnofsky performance status (KPS)* ²⁶.

Para efeitos de tratamento dos dados esta variável foi categorizada em dois grupos: os que têm $score \geq 70\%$, i.e., os doentes que são autónomos nas atividades da vida diária, e os doentes com algum grau de dependência ($score < 70\%$).

Nos doentes provenientes do meio hospitalar, o tempo até à primeira toma de antibiótico foi considerado zero se estes já se encontrassem sob antibioterapia de largo-espetro, via intravenosa (IV), em dose recomendada e adequada para o foco. Nos restantes, o tempo é calculado pela diferença entre o reconhecimento do quadro séptico e o primeiro registo de prescrição de antibioterapia no processo clínico do doente.

A antibioterapia empírica foi considerada adequada se os microrganismos (MO) considerados responsáveis pelo quadro séptico eram sensíveis *in vitro* ao antibiótico administrado até às 24h após as colheitas e durante, pelo menos 24h²⁷ e se a dose e a via de administração eram de acordo com as recomendações internacionais. No estudo da adequação terapêutica foram incluídos apenas os doentes com identificação microbiológica e antibiograma do agente causal.

Os doentes são considerados “Com indicação de limitação terapêutica” quando está registado no processo do doente como não tendo indicação para escalada terapêutica, nomeadamente a nível de suporte de funções vitais, ou quando é assumida “Decisão de Não-Reanimar” (DNR). Este grupo de doentes foi excluído para estudo das variáveis associadas à mortalidade hospitalar.

Análise estatística

Apresenta-se uma análise descritiva da amostra em estudo analisando as diversas variáveis numéricas e categóricas. As variáveis contínuas são apresentadas como média \pm desvio padrão (*DP*) se apresentam distribuição normal ou como mediana e intervalo interquartil (*IQ*) no caso de distribuições não normais. As variáveis categóricas serão expressas em número absoluto e frequência relativa. Para comparação entre grupos de grupos de variáveis categóricas foi utilizado o Teste do Qui-quadrado de Pearson ou, alternativamente o Teste Exato de Fisher. Para as variáveis numéricas, foi utilizado o Teste *T-Student* para amostras independentes, ou, no caso das distribuições não normais, o Teste U de Mann-Whitney. Para assumir a igualdade de variâncias, foi utilizado o Teste de Levene.

As variáveis associadas com a mortalidade hospitalar foram estudadas no grupo de doentes sem limitação terapêutica. Aquelas que apresentavam uma associação estatisticamente significativa (valor de $p < 0,1$) ou as que eram clinicamente significativas foram incluídas na análise multivariada. Os resultados da análise multivariada são expressos em *odds ratio* (*OR*) com intervalo de confiança a 95% (*IC 95%*) e valor de p . A calibração do

modelo foi feita utilizando o teste de Hosmer-Lemeshow. O nível de significância foi definido para valores de $p < 0,05$.

A análise estatística foi efetuada no *software* estatístico SPSS (*Statistical Program for the Social Sciences*), versão 20.0.

Resultados

Durante o período de estudo foram admitidos 1219 doentes na SE, dos quais 162 doentes (13%) com critérios de sepsis.

Os doentes incluídos no estudo tinham uma idade média de 71 anos, sendo maioritariamente do sexo masculino (62%) a portadores de comorbilidades (72%), sobretudo diabetes mellitus (29%), imunocompromisso (24%), doença respiratória crónica (21%) e insuficiência cardíaca (12%). Apenas 43% dos doentes eram independentes nas atividades de vida diária ($KPS \geq 70\%$). Com exceção da idade e da prevalência de doença respiratória crónica não se verificaram outras diferenças significativas entre a população oriunda do exterior ou do hospital (tabela 1).

Relativamente ao quadro séptico o foco respiratório foi o predominante (52%) seguido do genito-urinário (25%); mais de metade dos doentes apresentavam um quadro de choque séptico (54%) com índices de gravidade elevados nomeadamente um SAPS II médio de 54 e um *score* SOFA médio no primeiro dia de 8. A taxa de mortalidade hospitalar foi 53%, de referir que 25% dos doentes tinham limitação de intervenção terapêutica (tabela 2). Comparativamente aos doentes com indicação para limitação terapêutica, os doentes sem limitação terapêutica são mais novos [idade média 68 anos ± 14 vs. 81 ± 13 ($p < 0,001$)], têm um SAPS II *score* médio mais baixo [54 ± 17 vs. 57 ± 14 ($p = 0,254$)] e embora apresentem mais disfunção de órgão documentada [SOFA *score* médio do primeiro dia de 7 ± 3 vs. 8 ± 3 ($p = 0,004$)], a mortalidade hospitalar é significativamente mais baixa [43% vs. 83% ($p < 0,001$)].

Os quadros de SASS foram os mais frequentes (47%), seguido da SAC (42%) e das sepsis nosocomiais (11%). A distribuição do tipo de quadro é significativamente diferente quando se analisam separadamente os doentes que provêm do exterior e do meio hospitalar (tabela 2). Os doentes provenientes do exterior apresentam um *score* SAPS II mais elevado do que o grupo proveniente do hospital (56 ± 16 vs. 51 ± 15 , $p = 0,065$), a taxa de mortalidade aos 28 dias foi 57% nestes doentes vs. 26% nos doentes vindos do hospital ($p = 0,052$). Relativamente à limitação terapêutica, estava documentada numa maior proporção de doentes provenientes do exterior (32% vs. 11%, $p = 0,002$) (tabela 2).

A mediana até à administração de antibioterapia foi de 27 minutos (0-165) em todos os doentes, e de 25 (0-141) nos doentes sem limitação terapêutica. Foi identificado o MO

responsável pelo quadro séptico em 71 doentes (58%) dos 121 doentes que colheram amostras para microbiologia. Destes doentes com culturas positivas, o antibiótico empírico administrado era adequado em 52 casos (70%); nos restantes doentes, a inadequação da antibioterapia prende-se com a ausência de sensibilidade *in vitro* porque todos os doentes receberam antibiótico de largo-espectro, adequado para o foco e por via IV.

Na tabela 3 analisa-se a relação das variáveis previamente selecionadas com a mortalidade hospitalar, expressa em *OR* simples. Apresentam uma associação estatisticamente significativa com a mortalidade hospitalar: a insuficiência cardíaca [*OR*= 4,674; *p*=0,026], a autonomia funcional do doente (*KPS* ≥ 70) [*OR*= 0,407; *p*=0,017], o *SOFA score* [*OR*= 1,345; *p*<0,001], o foco intra-abdominal por comparação com o foco genito-urinário [*OR*= 9,917; *p*=0,043] e um tempo até à administração de antibiótico nos quadros de choque séptico ≥ 180 minutos [*OR*= 4,603; *p*=0,033],

Embora prescrito, não foi administrado antibiótico, nem foram realizadas colheitas microbiológicas, apenas num doente (1%) porque teve paragem cardiorespiratória imediata sem recuperação da circulação espontânea após manobras de reanimação.

A taxa de mortalidade prevista pelo valor de *SAPS II* era 55% e a taxa de mortalidade observada na população incluída no estudo foi 53%.

Na análise multivariada foram incluídas as seguintes variáveis: a idade, a presença de IC, o *KPS*, a proveniência do doente, a gravidade do quadro, o foco infeccioso e o tempo decorrido desde o reconhecimento do quadro séptico até à primeira toma de antibiótico e a adequação da antibioterapia. Foram construídos dois modelos de regressão logística multivariada, usando alternativamente os dois *scores* de gravidade: *SAPS II* e *SOFA score*. No modelo que inclui o *SAPS II* ficaram retidos de forma independente como associados a maior mortalidade hospitalar o *SAPS II* [*OR ajustado* por ponto = 1,070; *IC 95%* 1,022-1,119] e a presença de IC [*OR ajustado*= 6,083; *IC 95%* 1,046-35,397]. Do mesmo modo, no modelo que incluiu alternativamente o *SOFA score*, associaram-se de forma independente ao aumento da mortalidade hospitalar o *SOFA* [*OR ajustado*= 1,584; *IC 95%* 1,207-2,079] e a presença de IC [*OR ajustado*= 10,806; *IC 95%* 1,373-85,078].

Discussão

Neste estudo o tempo mediano desde o reconhecimento do quadro séptico até à primeira toma de antibiótico foi de apenas 25 minutos (0-141). Apenas 36% dos doentes receberam antibioterapia após a primeira de reconhecimento do quadro séptico. De salientar também que apenas 30% receberam antibioterapia empírica inadequada.

Não se verificou uma relação independente entre a administração de antibioterapia precoce ou adequada com a mortalidade hospitalar como habitualmente é descrito na literatura^{12-18, 28}, o que pode ser devido à elevada proporção de doentes que receberam antibioterapia precoce (64%) e adequada (70%), proporções superiores às habitualmente descritas na literatura. No estudo de Kumar *et al* descreve-se um aumento da mortalidade de 7,6% por cada hora de atraso na administração do antibiótico nos doentes com sepsis e hipotensão¹² mas o tempo mediano desde o início de hipotensão até à administração de antibiótico foi 6 horas (2-15). O número reduzido de doentes no nosso estudo cuja administração do antibiótico ocorre após o período recomendado pode justificar a ausência de significado estatístico no modelo multivariado para esta variável que é assumida como um fator importante na mortalidade hospitalar⁵. Quando analisado separadamente, por gravidade do quadro séptico observa-se que nos doentes com choque séptico se a administração ocorrer com atraso superior a três horas o risco de mortalidade hospitalar aumenta de forma significativa [OR= 4,603; $p=0,033$] o que demonstra a tendência de associação desta variável com a mortalidade hospitalar em atrasos significativos e nos quadros mais graves como descrito por Kumar¹².

Do mesmo modo, o impacto da antibioterapia adequada na mortalidade hospitalar descrito por Kumar *et al*¹⁴, revela que 20% dos doentes receberam antibioterapia inapropriada e que a sobrevivência neste grupo era cinco vezes inferior à do grupo de doentes que recebeu antibioterapia apropriada, 10,3% vs. 52,0% respetivamente (OR 9,45; $p<0,0001$), no entanto a definição de antibioterapia apropriada neste estudo incluiu também os doentes com culturas negativas, tendo sido definida como adequada nestes doentes se tiver cumprido as recomendações do *Sanford Guide to Antimicrobial Therapy 2004*, para o foco de infeção. O nosso estudo apresenta como ponto forte ter incluído no estudo da antibioterapia adequada não só os doentes com isolamento, com as respetivas sensibilidades *in-vitro*, como a adequação da dose e via de administração, fatores determinantes e habitualmente não considerados em estudos semelhantes.

A ausência de associação da antibioterapia atrasada ou inadequada com a mortalidade hospitalar, nesta população pode estar relacionada com o elevado grau de cumprimento das recomendações da *Surviving Sepsis Campaign (SSC)*⁵ para o que provavelmente contribui o fato de incluirmos apenas doentes admitidos à SE, o que se por um lado corresponde aos casos mais graves por outro implica um contacto mais precoce com ajuda diferenciada contribuindo para a celeridade do reconhecimento do quadro e o desempenho das atitudes terapêuticas adequadas.

A mortalidade hospitalar foi elevada, mas inferior ao previsto. A mortalidade hospitalar prevista pelo índice fisiológico de gravidade SAPS II era 55% e a observada foi, 53%, se se considerarem apenas os doentes sem limitação terapêutica é ainda menor: 43%. Valores de

mortalidade desta magnitude estão geralmente associados aos quadros de choque séptico, que correspondem à maioria dos nossos doentes (54%)¹¹.

Além dos *scores* de gravidade, a única variável que se correlacionou de modo independente com a mortalidade hospitalar foi a presença de IC o que pensamos estar relacionado com a definição adotada para esta síndrome²⁵, i.e., só foi considerada a presença de IC em doentes que se apresentam previamente à admissão em classe IV da *New York Heart Association* o que, por si só, influencia negativamente o prognóstico destes doentes²⁹ e que constitui, num doente com terapêutica otimizada com diuréticos e vasodilatadores, um critério para admissão a unidades de cuidados paliativos, ou seja, que não é expectável uma sobrevida superior a seis meses se a doença seguir o seu curso natural³⁰.

São pontos fortes deste estudo a documentação da proporção de doentes com indicação para limitação terapêutica e a sua exclusão da análise de mortalidade os uma vez que estes iriam introduzir um viés estatístico em termos de mortalidade, com acontece nos estudos realizados em UCIs em que esta permissa está, até certo ponto, implícita. A análise durante um ano completo permite anular efeitos da variabilidade sazonal documentada noutros estudos³¹.

A principal limitação deste estudo é o seu carácter retrospectivo, que não permite a recuperação de dados omissos nem o esclarecimento de conceitos dúbios, no entanto, este ponto contribui para que tenhamos feito uma avaliação da situação real, sem alteração das práticas efetuadas uma vez que não houve informação prévia aos profissionais relativamente à realização do estudo. A definição do tempo de reconhecimento do quadro séptico é baseada nos registos clínicos, o que pode ser um fator de erro porque não tem em conta os diferentes conhecimentos dos médicos que contactam sucessivamente com o doente.

Trata-se de um estudo unicêntrico que limita o número de doentes incluídos, por outro lado permite avaliar a nossa realidade hospitalar e encontrar margem de melhoria da prática clínica. As auditorias periódicas à prática clínica são uma ferramenta essencial na garantia de uma prática clínica de excelência.

Referências bibliográficas

1. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. *Chest*. 1992;101(6):1644-55. Epub 1992/06/01.
2. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *The New England journal of medicine*. 2001;345(19):1368-77. Epub 2002/01/17.
3. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *The New England journal of medicine*. 2003;348(16):1546-54. Epub 2003/04/18.
4. Dombrovskiy VY, Martin AA, Sunderram J, Paz HL. Rapid increase in hospitalization and mortality rates for severe sepsis in the United States: a trend analysis from 1993 to 2003. *Critical care medicine*. 2007;35(5):1244-50. Epub 2007/04/07.
5. Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Critical care medicine*. 2008;36(1):296-327. Epub 2007/12/26.
6. Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, et al. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Critical care medicine*. 2004;32(3):858-73. Epub 2004/04/20.
7. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. *Intensive care medicine*. 2010;36(2):222-31. Epub 2010/01/14.
8. Cardoso T, Carneiro AH, Ribeiro O, Teixeira-Pinto A, Costa-Pereira A. Reducing mortality in severe sepsis with the implementation of a core 6-hour bundle: results from the Portuguese community-acquired sepsis study (SACiUCI study). *Crit Care*. 2010;14(3):R83. Epub 2010/05/13.
9. Band RA, Galeski DF, Hylton JH, Shofer FS, Goyal M, Meisel ZF. Arriving by emergency medical services improves time to treatment endpoints for patients with severe sepsis or septic shock. *Academic emergency medicine : official journal of the Society for Academic Emergency Medicine*. 2011;18(9):934-40. Epub 2011/09/03.
10. Castellanos-Ortega A, Suberviola B, Garcia-Astudillo LA, Holanda MS, Ortiz F, Llorca J, et al. Impact of the Surviving Sepsis Campaign protocols on hospital length of stay and mortality in septic shock patients: results of a three-year follow-up quasi-experimental study. *Critical care medicine*. 2010;38(4):1036-43. Epub 2010/02/16.
11. Vincent JL, Sakr Y, Sprung CL, Ranieri VM, Reinhart K, Gerlach H, et al. Sepsis in European intensive care units: results of the SOAP study. *Critical care medicine*. 2006;34(2):344-53. Epub 2006/01/21.
12. Kumar A, Roberts D, Wood KE, Light B, Parrillo JE, Sharma S, et al. Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical care medicine*. 2006;34(6):1589-96. Epub 2006/04/21.
13. Galeski DF, Mikkelsen ME, Band RA, Pines JM, Massone R, Furia FF, et al. Impact of time to antibiotics on survival in patients with severe sepsis or septic shock in whom early goal-directed therapy was initiated in the emergency department. *Critical care medicine*. 2010;38(4):1045-53. Epub 2010/01/06.
14. Kumar A, Ellis P, Arabi Y, Roberts D, Light B, Parrillo JE, et al. Initiation of inappropriate antimicrobial therapy results in a fivefold reduction of survival in human septic shock. *Chest*. 2009;136(5):1237-48. Epub 2009/08/22.
15. Leibovici L, Shraga I, Drucker M, Konigsberger H, Samra Z, Pitlik SD. The benefit of appropriate empirical antibiotic treatment in patients with bloodstream infection. *Journal of internal medicine*. 1998;244(5):379-86. Epub 1998/12/10.

16. Textoris J, Wiramus S, Martin C, Leone M. Antibiotic therapy in patients with septic shock. *European journal of anaesthesiology*. 2011;28(5):318-24. Epub 2011/04/06.
17. Ibrahim EH, Sherman G, Ward S, Fraser VJ, Kollef MH. The influence of inadequate antimicrobial treatment of bloodstream infections on patient outcomes in the ICU setting. *Chest*. 2000;118(1):146-55. Epub 2000/07/14.
18. Paul M, Shani V, Muchtar E, Kariv G, Robenshtok E, Leibovici L. Systematic review and meta-analysis of the efficacy of appropriate empiric antibiotic therapy for sepsis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(11):4851-63. Epub 2010/08/25.
19. Zilberberg MD, Kollef MH, Arnold H, Labelle A, Micek ST, Kothari S, et al. Inappropriate empiric antifungal therapy for candidemia in the ICU and hospital resource utilization: a retrospective cohort study. *BMC infectious diseases*. 2010;10:150. Epub 2010/06/08.
20. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonca A, Bruining H, et al. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. On behalf of the Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. *Intensive care medicine*. 1996;22(7):707-10. Epub 1996/07/01.
21. Horan TC, Andrus M, Dudeck MA. CDC/NHSN surveillance definition of health care-associated infection and criteria for specific types of infections in the acute care setting. *American journal of infection control*. 2008;36(5):309-32. Epub 2008/06/10.
22. Friedman ND, Kaye KS, Stout JE, McGarry SA, Trivette SL, Briggs JP, et al. Health care-associated bloodstream infections in adults: a reason to change the accepted definition of community-acquired infections. *Annals of internal medicine*. 2002;137(10):791-7. Epub 2002/11/19.
23. Garner JS, Jarvis WR, Emori TG, Horan TC, Hughes JM. CDC definitions for nosocomial infections, 1988. *American journal of infection control*. 1988;16(3):128-40. Epub 1988/06/01.
24. Le Gall JR, Lemeshow S, Saulnier F. A new Simplified Acute Physiology Score (SAPS II) based on a European/North American multicenter study. *JAMA : the journal of the American Medical Association*. 1993;270(24):2957-63. Epub 1993/12/22.
25. Knaus WA, Draper EA, Wagner DP, Zimmerman JE. APACHE II: a severity of disease classification system. *Critical care medicine*. 1985;13(10):818-29. Epub 1985/10/01.
26. Karnofsky DA, and Burchenal, J.H. The Clinical Evaluation of Chemotherapeutic Agents in Cancer. In *Evaluation of Chemotherapeutic Agents: Symposium Held at the New York Academy of Medicine*, C.M. MacLeod, ed. New York, Columbia University Press. 1949:pp. 191-205.
27. Micek ST, Welch EC, Khan J, Pervez M, Doherty JA, Reichley RM, et al. Empiric combination antibiotic therapy is associated with improved outcome against sepsis due to Gram-negative bacteria: a retrospective analysis. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2010;54(5):1742-8. Epub 2010/02/18.
28. 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. *Antimicrobial agents and chemotherapy*. 2005;49(9):3640-5. Epub 2005/08/30.
29. McMurray JJ, Adamopoulos S, Anker SD, Auricchio A, Bohm M, Dickstein K, et al. ESC Guidelines for the diagnosis and treatment of acute and chronic heart failure 2012: The Task Force for the Diagnosis and Treatment of Acute and Chronic Heart Failure 2012 of the European Society of Cardiology. Developed in collaboration with the Heart Failure Association (HFA) of the ESC. *European heart journal*. 2012;33(14):1787-847. Epub 2012/05/23.
30. Stuart B. The NHO Medical Guidelines for Non-Cancer Disease and local medical review policy: hospice access for patients with diseases other than cancer. *The Hospice journal*. 1999;14(3-4):139-54. Epub 2000/06/06.
31. Danai PA, Sinha S, Moss M, Haber MJ, Martin GS. Seasonal variation in the epidemiology of sepsis. *Critical care medicine*. 2007;35(2):410-5. Epub 2006/12/15.

Conflitos de interesse

Os Autores declaram que não existem conflitos de interesse.

Tabelas e Figuras

Tabela 1 - Caracterização da população admitida à Sala de Emergência com critérios de sepsis

Tipo de entrada, n (%)	Total 162 (100)	Exterior 105 (65)	Hospital 57 (35)	<i>p</i>
Idade, média ± DP	71±15	74±14	67±14	0,005 ^c
Género Masculino, n (%)	101 (62)	65 (62)	36 (63)	0,875 ^a
Doente com comorbilidades, n (%)	117 (72)	77 (73)	40 (70)	0,668 ^a
Diabetes mellitus, n (%)	47 (29)	29 (28)	18 (32)	0,596 ^a
Imunocomprometido, n (%)	39 (24)	28 (27)	11 (19)	0,295 ^a
Doença respiratória crónica, n (%)	34 (21)	27 (26)	7 (12)	0,045 ^a
Insuficiência Cardíaca, n (%)	20 (12)	14 (13)	6 (11)	0,604 ^a
Neoplasia metastática, n (%)	15 (9)	11 (11)	4 (7)	0,468 ^a
Doença hepática crónica, n (%)	11 (7)	4 (4)	7 (12)	0,053 ^b
Insuficiência Renal Crónica, n (%)	9 (6)	5 (5)	4 (7)	0,262 ^b
Neoplasia hematológica, n (%)	8 (5)	7 (7)	1 (2)	0,262 ^b
SIDA, n (%)	6 (4)	2 (2)	4 (7)	0,186 ^b
Karnofsky performance status ≥ 70%, n (%)	70 (43)	41 (39)	29 (50)	0,147 ^a

DP- desvio padrão; SIDA – síndrome de imunodeficiência adquirida.

^a Pearson Qui-Square test; ^b Fisher's exact test; ^c *T-student* para amostras independentes.

Tabela 2 - Caracterização da gravidade clínica do quadro séptico

Tipo de entrada, n (%)	Total 162 (100)	Exterior 105 (65)	Hospital 57 (35)	<i>p</i>
Foco infeccioso				0,028^b
Genito-urinário, n (%)	40 (25)	29 (28)	11 (19)	
Respiratório, n (%)	85 (52)	58 (55)	27 (47)	
Gastro-intestinal, n (%)	12 (7)	9 (8)	3 (5)	
Pele e tecidos moles, n (%)	8 (5)	3 (3)	5 (9)	
Outros, n (%)	17 (11)	6 (6)	11 (19)	
Tipo de quadro				<0,001^a
SAC, n (%)	68 (42)	47 (45)	21 (37)	
SASS, n (%)	76 (47)	58 (55)	18 (32)	
Nosocomial, n (%)	18 (11)	0	18 (32)	
Gravidade				0,316 ^a
Sepsis sem critérios de choque séptico, n (%)	74 (46)	51 (49)	23 (40)	
Choque séptico, n (%)	88 (54)	54 (51)	34 (60)	
SAPS II score, média ± DP	54±16	56±16	51±15	0,065 ^c
SOFA score (1º dia), média ± DP	8±3	8±3	7±3	0,841 ^c
Doentes com indicação de limitação terapêutica, n (%)	40 (25)	34 (32)	6 (11)	0,002^a
Resultado aos 28 dias				0,001^a
Alta, n (%)	48 (30)	33 (31)	10 (44)	
Internado, n (%)	33 (20)	12 (11)	7 (30)	
Óbito, n (%)	81 (50)	60 (57)	6 (26)	
Mortalidade hospitalar, n (%)	85 (53)	61 (58)	24 (42)	0,052^a
Tempo de permanência hospitalar (dias), mediana (IQ)	11 (2-25)	9 (1-18)	21 (6-38)	<0,001^d

SAC – sepsis adquirida na comunidade; SASS – sepsis associada aos serviços de saúde; SAPS II - *Simplified Acute Physiology Score II*; SOFA - *Sepsis related Organ Failure Assessment*; IQ – intervalo inter-quartil.

^a Pearson Qui-Square test; ^b Fisher's exact test; ^c *T-student* para amostras independentes; ^d Teste U de Mann-Whitney.

Tabela 3 - Regressão logística simples das variáveis associadas com a mortalidade hospitalar, nos doentes sem indicação de limitação terapêutica

Mortalidade Hospitalar	n (%)	OR Simples	IC 95%	P
Idade		1,027	(0,999-1,056)	0,062
Género Masculino	77 (63)	1,186	(0,562-2,503)	0,654
Comorbilidades				
Presença ≥ 1	81 (66)	1,704	(0,782-3,715)	0,180
Diabetes mellitus	37 (30)	1,421	(0,653-3,091)	0,375
Imunocomprometido	28 (23)	1,222	(0,523-2,855)	0,643
Doença respiratória crónica	20 (16)	0,879	(0,331-2,334)	0,795
Insuficiência Cardíaca	12 (10)	4,674	(1,198-18,242)	0,026
Neoplasia metastática	9 (7)	1,755	(0,447-6,887)	0,420
Doença hepática crónica	11 (9)	2,567	(0,710-9,283)	0,151
Insuficiência Renal Crónica	7 (6)	1,861	(0,398-8,700)	0,430
Neoplasia hematológica	3 (3)	2,760	(0,243-31,285)	0,412
SIDA	5 (4)	2,082	(0,335-12,931)	0,431
Karnofsky performance status $\geq 70\%$	67 (55)	0,407	(0,195-0,850)	0,017
Proveniência				
SAC	63 (52)	1,000	-	-
SASS	45 (37)	1,988	(0,912-4,329)	0,084
Nosocomial	14 (11)	0,966	(0,289-3,232)	0,955
Gravidade				
Sepsis sem critérios de choque séptico	47 (39)	1,000	-	-
Choque séptico	75 (61)	2,077	(0,969-4,452)	0,060
SAPS II score		1,059	(1,031-1,088)	<0,001
SOFA score (1º dia)		1,345	(1,161-1,557)	<0,001
Foco infeccioso				
Genito-urinário	29 (24)	1,000	-	-
Respiratório	65 (53)	1,072	(0,441-2,603)	0,878
Intra-abdominal	8 (6)	9,917	(1,075-91,469)	0,043
Pele e tecidos moles	7 (6)	1,063	(0,200-5,641)	0,943
Outros	13 (11)	0,258	(0,048-1,379)	0,113
Culturas microbiológicas				
Colheita de HC	111 (91)	0,881	(0,254-3,061)	0,842
Colheita de HC previamente ao ATB empírico	58 (52)	1,300	(0,607-2,784)	0,500
HC positivas	33 (27)	1,639	(0,733-3,664)	0,228
Colheita de amostras biológicas	121 (99)			
Identificação do MO responsável	71 (58)	0,967	(0,858-1,090)	0,586
Unimicrobiana	51 (72)	1,000	-	-
Polimicrobiana	20 (28)	1,217	(0,432-3,429)	0,710
Etiologia microbiana				
Gram +	22 (43)	1,000	-	-
Gram -	24 (47)	1,015	(0,318-3,244)	0,979
Outros	5 (10)	0,800	(0,111-5,772)	0,825
ATB empírico administrado				
ATB adequada	52 (70)	0,504	(0,177-1,439)	0,201
Tempo até administração de ATB empírica				
0 - 60min	78 (64)	1,000	-	-
60 - 120min	11 (9)	0,569	(0,140-2,311)	0,430
120 - 180min	8 (7)	2,527	(0,563-11,341)	0,226
≥ 180 min	24 (20)	1,516	(0,604-3,803)	0,375

Sepsis: Impacto da antibioterapia empírica atempada e adequada na mortalidade

Tempo até administração de ATB empírica

Sepsis sem critérios de choque séptico	47 (39)			
0 - 60min	28 (60)	1,000	-	-
60 - 120min	4 (9)	0,000	0,000	0,999
120 - 180min	4(8)	5,400	(0,494-59,024)	0,167
≥180min	11 (23)	0,400	(0,072-2,225)	0,295
Choque séptico	74 (61)			
0 - 60min	50 (68)	1,000	-	-
60 - 120min	7 (9)	1,036	(0,209-5,124)	0,966
120 - 180min	4 (5)	1,381	(0,180-10,608)	0,756
≥180min	13 (18)	4,603	(1,127-18,800)	0,033

OR – *Odds Ratio*; IC – intervalo de confiança; SIDA – síndrome de imunodeficiência adquirida; SAC – sepsis adquirida na comunidade; SASS – sepsis associada aos serviços de saúde; MO – microrganismo; HC – hemoculturas; ATB - antibiótico.