

Calidad de vida de sobrevivientes de sepsis grave después del alta hospitalar¹

Ligia Marcia Contrin²

Vania Del'Arco Paschoal²

Lucia Marinilza Beccaria²

Claudia Bernardi Cesarino²

Suzana Margareth Ajeje Lobo²

Objetivo: Evaluación de la calidad de vida de los sobrevivientes de sepsis grave con los instrumentos EuroQol-5D y la Escala Analógica Visual (EQ-VAS). **Método:** Estudio caso-control anidado en pacientes que recibieron alta de la unidad de cuidados intensivos (UCI) de un hospital de enseñanza después de la admisión con sepsis grave. La selección fue realizada a partir del registro de sepsis conteniendo 349 pacientes y cada paciente con sepsis fue considerado como un caso y el que fue hospitalizado inmediatamente después fue seleccionado como control, desde que no tuviera sepsis y hubiera sobrevivido a la hospitalización en la UCI y la sepsis, totalizando 100 sujetos. **Resultados:** El grupo de sepsis mostró una mayor mortalidad a 1 año comparado con los pacientes en estado crítico pero sin sepsis en el grupo control. Los pacientes ancianos (>60 años) con sepsis tuvieron una prevalencia significativamente mayor de problemas. No hubo diferencias en EQ-VAS entre los entrevistados de ambos grupos. **Conclusiones:** Después del alta de la UCI, los pacientes que sobrevivieron a la sepsis tuvieron una tasa de mortalidad más alta que los pacientes sin enfermedad crítica. Pacientes ancianos con sepsis tuvieron problemas moderados y graves en todas las cinco dimensiones de calidad de vida evaluadas.

Descriptorios: Sobrevivientes; Sepsis; Unidades de Cuidados Intensivos; Calidad de Vida.

¹ Artículo parte de la Tesis de Doctorado "Qualidade de Vida em Sobreviventes de Sepse Graves Após Alta Hospitalar" presentada a la Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil. Apoyo financiero del Coordenação de Aperfeiçoamento de Pessoal de Nível Superior (CAPES), processo nº230380097962/2010-47.

² PhD, Profesor Adjunto, Faculdade de Medicina de São José do Rio Preto, São José do Rio Preto, SP, Brasil.

Correspondencia:

Ligia Marcia Contrin
Av. Brigadeiro Faria Lima, 5416
Bairro: São Manoel
CEP: 15090-000
São José do Rio Preto, SP, Brasil
E-mail: ligiacontrin@famerp.br

Introducción

La sepsis adquirió gran importancia epidemiológica. La incidencia de la sepsis aumentó en el 90% durante la última década y sigue creciendo un 1,5% de año en año⁽¹⁾. A pesar del tratamiento, la mortalidad de esos pacientes sigue extremadamente alta, variando entre el 40% y 50%⁽²⁾. Su prevalencia creciente y la emergencia de nuevas etiologías están relacionadas a cambios en las características demográficas de la población y al uso cada vez mayor de la terapia inmunosupresora y procedimientos invasivos⁽³⁻⁴⁾.

En Brasil, aproximadamente el 25% de los pacientes hospitalizados en unidades de cuidados intensivos (UCI) sufrían de sepsis severa, con tasas de mortalidad variando entre el 35% y 65%⁽⁴⁾. La alta letalidad de la sepsis no se limita a la fase aguda de la enfermedad. También aumenta el riesgo de muerte a lo largo del tiempo tras el alta⁽⁵⁾. Estudios mostraron secuelas cognitivas significativas entre los sobrevivientes de la sepsis⁽⁶⁾. No sólo está asociada con altas tasas de mortalidad hospitalaria, pero también puede perjudicar la calidad de vida de los pacientes que sobreviven a la hospitalización. También compromete la sobrevida a largo plazo⁽⁷⁾.

Debido a la inmunosupresión, y posiblemente otro motivo todavía no tan conocido en ese momento, pacientes víctimas de sepsis en el hospital todavía son considerados con mayor riesgo de muerte tras el alta. En EEUU, ha sido relatado una tasa de mortalidad del 37% entre pacientes de UCI, pero solamente el 49% de los pacientes sobrevivieron a la hospitalización y el 72% murió dentro de un año tras el alta^(3,8).

La sepsis puede traer gastos al sistema de atención a la salud de varias maneras, incluso la pérdida significativa de productividad debido a los largos períodos de hospitalización necesarios y las altas tasas de mortalidad precoz y tardía asociadas⁽⁹⁻¹⁰⁾.

Avances en el tratamiento de la sepsis redujeron las tasas de mortalidad. Sin embargo, las posibilidades de reintegración de esos individuos en la sociedad para preservar sus relacionamientos sociales, actividad física y actividades profesionales de manera satisfactoria comúnmente son ignoradas en la mayoría de las investigaciones⁽¹¹⁾.

El concepto de calidad de vida es subjetivo y, por lo tanto, su definición es variable y difícil⁽¹²⁾. La evaluación de la calidad de vida se basa en la percepción individual del estado de salud. Esa percepción abarca dominios o dimensiones, dentro del contexto cultural, sistema de valores, expectativas, normas de estilo de vida e preocupaciones del individuo. A pesar de dificultades,

han sido propuestas varias herramientas para evaluar la calidad de vida de los pacientes. Algunos cuestionarios han sido desarrollados y usados para evaluar la calidad de vida de los pacientes, con enfoque en diferentes aspectos y dimensiones, tales como la física, psicológica, social, desempeño general, dolor y sueño, entre algunas otras⁽¹³⁾.

La Organización de las Naciones Unidas estima que, entre los años 2000 y 2025, la cantidad de ancianos aumentará un 67% en países desarrollados y 44% en países en vías de desarrollo. El nivel de salud, la alta demanda de camas hospitalarias y de UCI y la calidad de vida después de la hospitalización traen grandes preocupaciones, particularmente en la población anciana. Los desarrollos tecnológicos y el uso de conceptos económicos en el área de la salud han llevado a la necesidad de evaluar no sólo la eficacia y los posibles daños que causan las intervenciones, pero también su impacto en la calidad de vida de las personas⁽¹³⁾. El objetivo de este estudio caso-control anidado fue evaluar la calidad de vida entre sobrevivientes de la sepsis severa, con base en el EuroQol-5 Dimensions (EQ-5D) y la Escala Visual Análoga (EQ-VAS).

Materiales y Métodos

Antes de la recolecta de datos, el proyecto fue aprobado por el Comité de Ética en Investigación (número: 6310/2008). La necesidad del consentimiento informado por escrito fue dispensada ante la característica anónima del estudio. La recolecta de los datos fue vía entrevista telefónica. El objetivo del estudio fue explicado a los pacientes antes de su concordancia en participar del estudio. El estudio fue realizado entre pacientes dados de alta de un hospital de enseñanza terciario tras admisión al UCI con sepsis severa (UCI mixta con 24 camas). Los datos fueron recolectados del registro local de nuestro Centro de Estudios e Investigaciones en Medicina Intensiva (Centro de Estudos e Pesquisa em Medicina Intensiva-CEPEMI) de pacientes con sepsis severa. Ese registrado fue elaborado por los residentes médicos y incluyó a pacientes admitidos entre mayo del 2004 y diciembre del 2009, abarcando un período mínimo de un año tras el alta. Los criterios de inclusión de los pacientes fueron: edad de 18 años o superior y diagnóstico de sepsis severa (i.e. dos o más criterios del síndrome de respuesta inflamatoria sistémica (SIRS), evidencia de infección y al menos una disfunción orgánica (DO) inducida por sepsis)⁽¹⁴⁻¹⁵⁾. Cada paciente con sepsis fue considerado como un caso y aquellos pacientes admitidos inmediatamente después fueron elegidos como controles, con la condición de que no sufrían de sepsis y habían sobrevividos a la admisión en el UCI.

Al total, los registros de 349 pacientes fueron identificados en la base de datos del CEPEMI y los sobrevivientes fueron evaluados durante el período analizado. La muestra fue dividida en dos grupos: Grupo de Control [Grupo C] (n=164) y Grupo de Sepsis [Grupo S] (n=185). Todos los datos fueron recolectados de los archivos de los pacientes en la base de datos del hospital. En el grupo S, fueron evaluados 185 pacientes y 50 (27,03%) fueron incluidos. Entre esos 185 pacientes inicialmente

incluidos, 31 (16,76%) murieron dentro de un año; dos (1,08%) murieron después de un año; 49 (26,49%) no fueron identificados; dos (1,08%) se recusaron a participar y 51 (27,57 %) no fueron localizados después de dos tentativas. Al total, 164 pacientes fueron incluidos en el grupo C. De los 164 pacientes, 14 (8,54%) murieron dentro de un año, seis (3,66%) murieron después de un año; 11 (6,71%) no fueron identificados; uno (0,61%) se recusó a participar y 82 (50%) no fueron localizados (Figura 1).

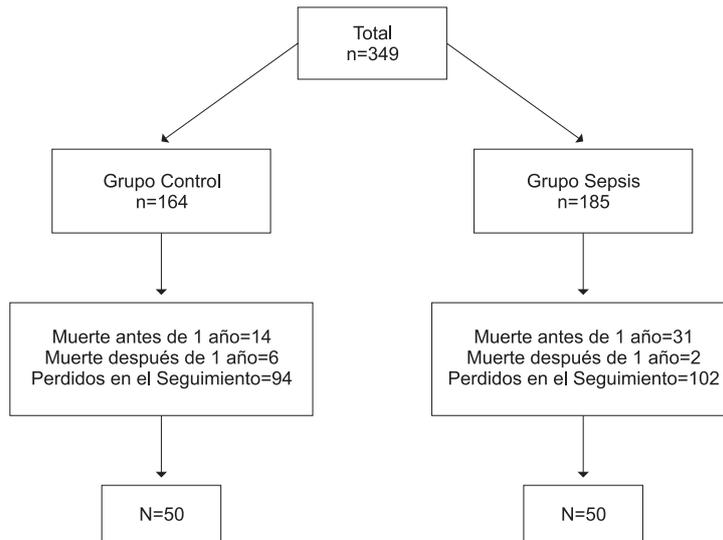


Figura 1 – Diagrama de flujo de la población estudiada

El principal objetivo del estudio fue evaluar la calidad de vida entre los sobrevivientes de la sepsis, aplicando los cuestionarios EQ-5D y EQ-VAS, considerando que estos instrumentos pueden ser usados para recolecta de datos mediante contacto telefónico. Eso permite la respuesta de los cuestionarios por los sujetos o sus familiares/representantes legales/responsables. Los objetivos secundarios fueron observar características como género, edad, nivel educacional y condición socioeconómica, permanencia en el hospital y la UCI y mortalidad.

Los datos demográficos y características clínicas fueron recolectados del registro del CEPEMI y de los archivos hospitalarios. Fueron realizadas hasta tres tentativas de contactar a todos los pacientes por teléfono, por la mañana, por la tarde y por la noche si necesario. Se solicitó a cincuenta pacientes o sus familiares en cada grupo que respondieran un cuestionario semi-estructurado, tras recibir explicaciones y clarificaciones sobre el objetivo del presente estudio. Los dos componentes principales del EQ-5D fueron aplicados⁽¹⁶⁻¹⁷⁾. El primer componente define la calidad de vida relacionada a la salud (HR-QoL) y abarca a cinco dimensiones (movilidad, autocuidado, actividades

usuales, dolor/incomodidad y ansiedad/depresión), cada uno con tres niveles de severidad (1: ningún problema; 2: algunos problemas; 3: problemas extremos). La Escala Visual Análoga (EVA), como segundo componente de la condición de salud auto-evaluada, aplica una escala numerada entre 0 (la peor condición de salud imaginable) y 100 (la mejor condición de salud imaginable). El EQ-5D fue después convertido en un único índice resumido, aplicando una fórmula que pondera cada uno de los niveles definidos por las cinco dimensiones⁽¹⁷⁾. Los índices de la condición de salud fueron calculados sustrayendo los pesos relevantes de uno.

Análisis Estadístico

Los datos fueron presentados como medianas y rangos intercuartiles (IC), números absolutos y porcentajes, con intervalos de confianza (IC) del 95% cuando apropiados, o medias y desvíos estándares (DE). El test U de Mann-Whitney fue utilizado para la comparación entre variables continuas. Grupos múltiples fueron comparados con el test de Kruskal-Wallis. El valor de $p < 0,05$ fue considerado como estadísticamente significativo.

Resultados

Los datos demográficos, educacionales y socioeconómicos de ambos grupos fueron mostrados en la Tabla 1. La edad promedio de los sobrevivientes cuando en el hospital fue 52,2 años en el grupo C y 51.3 años en el

grupo S. La permanencia hospitalaria entre los pacientes con sepsis fue significativamente mayor ($24,2 \pm 15,3$ días) que entre los pacientes en el grupo de control ($14,8 \pm 10,2$ días) ($p < 0,001$) (Table1). Además, pacientes con sepsis pasaron mayor tiempo en la UCI ($10,8 \pm 9,5$ días) en comparación con los controles ($4,8 \pm 4,2$ días) ($p < 0,001$).

Tabla 1 – Datos demográficos y características de los grupos. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2010

	Grupo Control	Grupo Sepsis
Número de pacientes	50	50
Sexo (%)		
Masculino	48	64
Edad (años) (mediana \pm DE)	52.2 \pm 19.4	51.3 \pm 20.0
Tipo de hospitalización, n (%)		
Médica	27(54)	29 (58)
Quirúrgica	23 (46)	21 (42)
Diagnóstico principal, n (%)		
Trato Respiratorio	4 (8)	11 (22)
Trato Urinario	3 (6)	5 (10)
Trato Cardiovascular	3 (6)	4 (8)
Sistema Nervioso	9 (18)	5 (10)
Trauma	6 (12)	10 (20)
Trato Gastrointestinal	12 (24)	4 (8)
Tumor	10 (20)	4 (8)
Sepsis	2 (4)	1 (2)
Enfermedades Metabólicas	0 (0)	2 (4)
Postoperatorio	1 (2)	4 (8)
Nivel social (%)		
Empleado	54	72
Jubilado	20	16
Ninguna información	26	12
Nivel educacional (%)		
Analfabeto	42	52
Educación secundaria	50	38
Educación superior	8	8
Ninguna información	0	2
Mediana de permanencia en UCI (días) [mín-máx]	3 [1-22]	8 [1-38]
Mediana de permanencia en hospital (días) [mín-máx]	14 [4-53]	20 [3-68]*

* $p < 0.001$ vs. grupo control. Mín: mínimo. Máx: máximo

El Índice EQ-5D del grupo control corresponde a $0,747 \pm 0,327$ y $0,678 \pm 0,427$ en el grupo sepsis ($p = 0.66$). La frecuencia de cada nivel del EQ-5D para todos los pacientes se muestra en la Figura 2. Las frecuencias más altas del nivel 3 fueron encontradas en la dimensión actividades usuales (16%) y auto-cuidado (10%) en el grupo sepsis (S). La Tabla 2 muestra la frecuencia de problemas moderados o severos (niveles 2 y 3) para cada nivel del EQ-5D en ambos grupos, categorizados según la edad. La prevalencia de problemas moderados a severos (niveles 2 y 3) en todas las dimensiones fue significativamente más alta entre pacientes más viejos

(>60 años) en el grupo sepsis. Sin embargo, entre los pacientes más jóvenes, fueron encontrados más problemas moderados o severos en el grupo control cuando comparado con el grupo sepsis, particularmente en la dimensión de actividades usuales (57% vs. 13,3%, $p < 0,01$). En general, pacientes con sepsis mostraron menos problemas en todas las cinco dimensiones en comparación con los pacientes en el grupo control. Sin embargo, la prevalencia de problemas moderados a severos en todas las dimensiones fue significativamente superior entre pacientes más viejos (> 60 años) en el grupo sepsis (Tabla 2).

Tabla 2 – Distribución de valores 2 y 3 en el EQ-5D para los grupos control y sepsis según las categorías de edad. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2010

Grupo de edad	Grupo	Movilidad	Auto-cuidado	Actividades usuales	Dolor/Incomodidad	Ansiedad/Depresión
16-39	Control	30,0	25,0	57,1	36,4	38,0
	Sepsis	23,5	16,6	13,3 [†]	21,7	28,6
40-49	Control	30,0	50,0	28,6	22,7	28,6
	Sepsis	11,7 [*]	16,6 [†]	26,7	8,7	0,0 [†]
>60	Control	40,0	25,0	14,3	40,9	28,6
	Sepsis	64,7 [*]	66,7 [†]	60,0 [†]	69,5 [*]	71,4 [†]

Resultados mostrados como porcentajes (%).

*p<0.05 vs. grupo control. † p< 0.01 vs. grupo control.

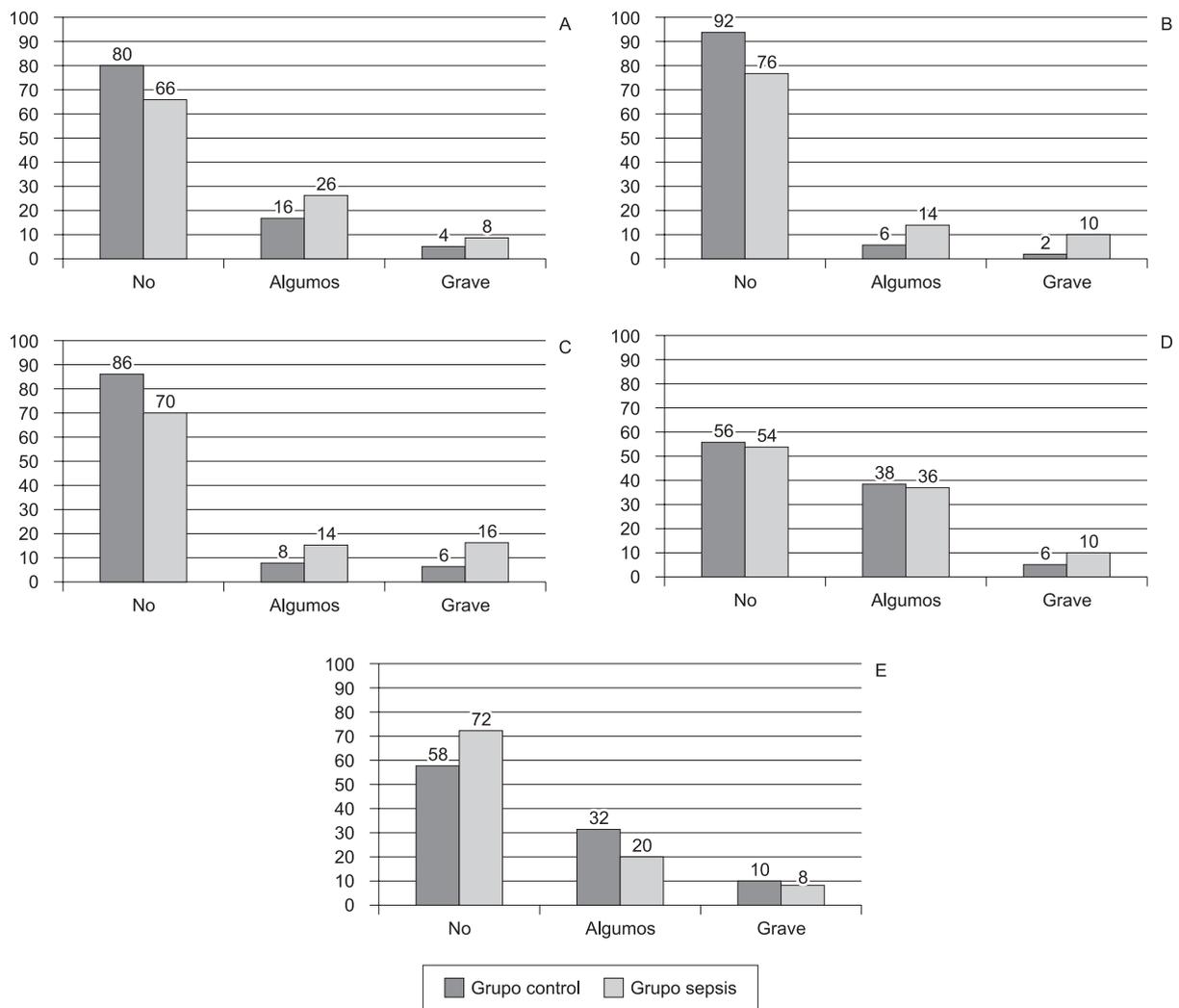


Figura 2 - Frecuencia (%) de cada nivel del EQ-5D (A: movilidad; B: auto-cuidado; C: actividades usuales; D: Dolor e Incomodidad; E: Ansiedad y depresión).

No fueron encontradas diferencias en el EQ-VAS ($72,7 \pm 26,2$, grupo control; $79,7 \pm 21,1$, grupo sepsis; $p=0.19$) entre los respondientes de ambos grupos (Figura 2).

Fue encontrada mediana de 60 para pacientes con sepsis y edad superior a 60 años cuando comparada a 88 para los pacientes en el grupo control ($p=0.09$) (Tabla 3).

Tabla 3 - EQ-VAS para los grupos control y sepsis según las categorías de edad. São José do Rio Preto, SP, Brasil, 2010

Grupo de edad	Grupo (n)	Mediana [IC25%-75%]
16-39	Control (15)	80.0 [80.0-100]
	Sepsis (18)	90.0 [70.0-100]
40-49	Control (16)	82.5 [61.2-100]
	Sepsis (11)	80.0 [7.0-85.0]
>60	Control (19)	88.0 [70.0-90.0]
	Sepsis (21)	60.0 [50.0-90.0]

Discusión

Nuestros resultados principales indican niveles superiores de mortalidad entre los pacientes con sepsis dentro de un año tras el alta cuando comparados con los pacientes críticos sin sepsis. También encontramos tasas de prevalencia significativamente superiores de problemas moderados y severos en todas las dimensiones de la calidad de vida evaluadas para los pacientes ancianos con sepsis.

En nuestro estudio, la tasa de mortalidad tras un año después del alta del UCI fue casi dos veces superior para pacientes con sepsis (36.5%) cuando comparados con pacientes críticos sin sepsis (19.7%). En un análisis de la magnitud y duración del efecto de la sepsis en la supervivencia, fueron seguidos 1505 pacientes hospitalizados con sepsis durante 8 años tras el alta y solamente el 44% de los pacientes con choque séptico habían sobrevivido un año después del alta; 30% dos años después, y menos que el 20% de los pacientes sobrevivieron después de 8 años⁽¹⁸⁾. Realmente fueron encontrados tasas de supervivencia tras dos años significativamente inferiores entre pacientes quirúrgicos cuando comparados con pacientes víctimas de trauma (33% versus 57%)⁽¹⁹⁾. En una revisión sistemática recién-publicada sobre la mortalidad a largo plazo y calidad de vida en casos de sepsis, la mortalidad a un año tras el alta varió entre 7% y 43% en 17 estudios con seguimiento de un año. En ocho estudios fueron comparados pacientes sépticos con una población control no infectada, mostrando tasas de mortalidad entre casi

dos y cinco veces superiores entre los pacientes con sepsis⁽⁵⁾.

No fueron encontradas diferencias en el Índice EQ-5D entre ambos grupos. Sin embargo, nuestros resultados indican el impacto de la edad en la calidad de vida de pacientes sépticos. Más que el 60% de los pacientes con edad superior a 60 años en el grupo sepsis mostraron problemas moderados o severos en todas las cinco dimensiones del EQ-5D, con niveles significativamente superiores que en el grupo control.

Muchos estudios han relatado disminuciones en los resultados de calidad de vida de los pacientes cuando comparados con las normas de la población general. Algunos autores no encontraron diferencias en la calidad de vida de pacientes con sepsis en comparación con pacientes críticos sin sepsis, mientras otros encontraron.

La calidad de vida de sobrevivientes de la sepsis severa y choque séptico fue comparada con sobrevivientes de enfermedad crítica sin sepsis mediante la aplicación del EQ-5D⁽²⁰⁾. Los resultados mostraron calidad de vida semejante entre sobrevivientes de sepsis y choque séptico y sobrevivientes de enfermedad crítica hospitalizados sin sepsis. Entre pacientes quirúrgicos con sepsis, cuando comparados con pacientes víctimas de trauma sin sepsis, la calidad de vida disminuyó al mismo nivel en ambos grupos⁽¹⁹⁾. Por otro lado, pacientes con sepsis como factor de riesgo primario Para Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SRAS) fueron comparados con sobrevivientes de SRAS debido a trauma, mostrando que el SRAS inducido por sepsis determinó peor calidad de vida cuando comparado con SRAS causado por trauma. Sin embargo, es difícil determinar el grado en que se puede atribuir el impacto en la calidad de vida a la sepsis y no al SRAS⁽²¹⁾.

Nuestros resultados sugieren que el envejecimiento influye en la calidad de vida de pacientes sépticos. Más que el 60% de los pacientes con edad superior a 60 años en el grupo sepsis sufrieron de problemas moderados o severos en todas las cinco dimensiones del EQ-5D, un nivel significativamente superior a los resultados en el grupo control. Fue encontrada asociación independiente entre la sepsis severa en una población anciana y deterioro cognitivo substancial y persistente y discapacidad funcional entre sobrevivientes. La edad promedio de los sobrevivientes cuando de la hospitalización fue 76,9 años⁽⁶⁾. Otros autores demostraron mayores niveles de dolor e incomodidad en pacientes ancianos y mayor relación entre peor calidad de vida, la causa da la admisión en la UCI y la calidad de vida anterior reducida⁽²²⁾.

Nuestros datos muestran que entre el 24% y 46% de los pacientes en el grupo sepsis sufren de problemas moderados a extremos respecto en las cinco dimensiones,

de acuerdo con otros datos de investigaciones⁽¹⁹⁾. Sin embargo, mientras aquellos resultados mostraron mayores problemas en las dimensiones de actividades usuales y ansiedad/depresión, encontramos más problemas en las dimensiones de movilidad y dolor e incomodidad. Esas discrepancias pueden ser debidas a diferencias en la población, tales como la mayor prevalencia de pacientes quirúrgicos en nuestra población. Entre los pacientes quirúrgicos con sepsis, casi el 60% reveló problemas en las actividades usuales⁽¹⁹⁾.

Una limitación en este estudio fue la cantidad significativa de pacientes perdidas durante el seguimiento. Representantes corresponden al 50% de las respuestas. Sin embargo, esas respuestas pudieron ser utilizadas de manera confiable con el EQ-5D para la mensuración de la calidad de vida⁽²³⁾. Aunque controversial, la comunicación y el relacionamiento establecidos entre el pacientes y su familia realmente pueden influir en las respuestas⁽²⁴⁾.

La fortaleza de nuestro estudio fue el ajuste para variables de confusión mediante la comparación entre la población con sepsis y una población anidada de pacientes críticos sin sepsis.

Conclusión

Tras el alta de la UCI, los sobrevivientes de la sepsis revelaron tasas de mortalidad superiores cuando comparados con pacientes críticos sin sepsis. Pacientes ancianos con sepsis mostraron mayores niveles de problemas moderados y severos en todas las dimensiones de la calidad de vida evaluadas.

En conclusión, plazos más extensos y la calidad de vida deben ser incorporados en investigaciones para mejor comprender el efecto de intervenciones y permitir otras investigaciones, con necesidades urgentes en el área. Los esfuerzos particularmente deben enfocar la comprensión y prevención de las pérdidas con discapacidad funcional y deterioro cognitivo comunes entre sobrevivientes de la sepsis.

Referencias

1. Martin GS, Mannino DM, Eaton S, Moss M. The epidemiology of sepsis in the United States from 1979 through 2000. *N Engl J Med*. 2003;348(16):1546-54.
2. Tsiotou AG, Sakorafas GH, Anagnostopoulos G, Bramis J. Septic shock; current pathogenetic concepts from a clinical perspective. *Med Sci Monit*. 2005;11(3):RA76-85.
3. American Sepsis Institute [Internet]. Campanha Sobrevivendo à Sepsis [acceso em: 20 mar. 2012]. Disponível em: <http://www.sepsisnet.org/PDF/sugestao%20de%20ficha%20de%20triagem.pdf>

4. Sales Jr JA, Lobo SMA, Hatum R, Dias FD, Macedo GL, Costa JI, et al. Sepsis Brasil: estudo epidemiológico da sepsis em unidades de terapia intensiva brasileiras. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1):9-17.
5. Winters BD, Eberlein M, Leung J, Needham DM, Pronovost PJ, Sevransky JE. Long-term mortality and quality of life in sepsis: a systematic review. *Crit Care Med*. 2010;38(5):1276-83.
6. Iwashyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. Long-term cognitive impairment and functional disability among survivors of severe sepsis. *JAMA*. 2010;304(16):1787-94.
7. Westphal GA, Vieira KD, Orzechowski R, Kaefer KM, Zacliffe VR, Mastroeni MF. Análise da qualidade de vida após a alta hospitalar em sobreviventes de sepsis grave e choque séptico. *Rev Panam Salud Pública* 2012;31(6):499-505.
8. Poutsika DD, Davidson LE, Kahn KL, Bates DW, Snyderman DR, Hibberd PL. Risk factors for death after sepsis in patients immunosuppressed before the onset of sepsis. *Scand J Infect Dis*. 2009;41(6-7):469-79.
9. Sogayar AMCB, Silva E, Cal RGR, Beer I, Akamine N, Safi J, et al. What are the direct costs of sepsis treatment in Brazilian ICUs? *Crit Care* 2005;9(Suppl 2):P112.
10. Shorr AF, Micek ST, Jackson WL Jr, Kollef MH. Economic implications of an evidence-based sepsis protocol: can we improve outcomes at lower costs? *Crit Care Med*. 2007;35(5):1257-62.
11. Hofhuis JG, Spronk PE, van Stel HF, Schrijvers GJ, Rommes JH, Bakker J. The impact of critical illness on perceived health-related quality of life during ICU treatment, hospital stay, and after hospital discharge: a long-term follow-up study. *Chest*. 2008;133(2):377-85
12. Ferraz MB. Qualidade de vida. Conceito e um breve histórico. *Jovem Med*. 1998;3:219-222.
13. Fleck MPA. O instrumento de avaliação de qualidade de vida da OMS (WHOQOL - 100): característica e perspectiva. *Ciênc Saúde Coletiva* 2000;5(1):33-8.
14. Carr AJ, Thompson PW, Kirwan JR. Quality of life measures. *Br J Rheumatol*. 1996;35(3):275-81.
15. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
16. EuroQol - a new facility for the measurement of health-related quality of life. The EuroQol Group. *Health Policy*. 1990;16(3):199-208.
17. Dolan P. Modeling valuations for EuroQol health states. *Med Care*. 1997;35(11):1095-108.
18. Kind P, Hardman G, Macran S. UK Population norms for EQ-5D. Discussion Paper 172. York (UK): Centre for Health Economics, University of York; 1999. 98 p.

