

Glauco Adrieno Westphal^{1,2}, Adriana Silva Lino³

Rastreamento sistemático é a base do diagnóstico precoce da sepse grave e choque séptico

Systematic screening is essential for early diagnosis of severe sepsis and septic shock

SEPSE, INTERVENÇÕES PRECOSES E MORTALIDADE

Ao longo de mais de uma década, depois da divulgação dos benefícios da terapia precoce guiada por metas⁽¹⁾ e da publicação da primeira diretriz da Campanha de Sobrevivência à Sepse (CSS), em 2004,⁽²⁾ surgiram várias evidências sobre a importância do tratamento precoce na diminuição da mortalidade em pacientes com sepse grave ou choque séptico.⁽³⁻⁷⁾ Essas evidências culminaram com a análise do impacto da CSS em 2010, que envolveu 15.022 pacientes em 165 hospitais. Nessa análise, foi possível observar melhorias contínuas e sustentadas na adesão às intervenções precoces, especialmente à antibioticoterapia (*odds ratio* - OR 0,70; $p < 0,001$), e na solicitação de hemoculturas (0,78; $p < 0,001$), acompanhada da redução da mortalidade associada à sepse grave ou ao choque séptico (de 30,8% para 27%; $p < 0,01$).⁽⁸⁾

Ao longo do tempo, a identificação dos itens com melhor associação com a redução da mortalidade permitiu simplificar as intervenções iniciais no paciente com sepse grave ou choque séptico, enfatizando-se a antibioticoterapia adequada (hemocultura antes do antibiótico + antibiótico de amplo espectro em 1 hora) e o controle da instabilidade hemodinâmica (30mL/kg de cristaloides para pressão arterial média < 65 mmHg ou lactato ≥ 4 mmol/L + vasopressores para hipotensão refratária a volume).⁽⁹⁾

INTERVENÇÕES PRECOSES E IDENTIFICAÇÃO DA SEPSE

Essas intervenções iniciais podem ser tanto mais precoces quanto maior for a nossa capacidade em identificar o paciente com risco de sepse. Desse modo, para que as intervenções sejam realmente precoces em relação aos estágios iniciais da sepse, a suspeita e a identificação precoces são fundamentais.⁽¹⁰⁾ Sepse, sepse grave ou choque séptico representam a evolução temporal da mesma síndrome com espectros distintos de gravidade associados a taxas crescentes de mortalidade. Ou seja, quanto mais tempo para realização do diagnóstico, maiores as chances do quadro tornar-se mais grave e maior a mortalidade. Nesse sentido, Freitas et al. identificaram a clara relação do tempo decorrido entre o primeiro registro de disfunção orgânica e a realização do diagnóstico de sepse grave com a mortalidade associada à sepse grave. O risco de óbito aumentou em 8,7 vezes para os pacientes identificados após 48 horas de disfunção orgânica.⁽¹¹⁾ Três outros estudos brasileiros demonstraram que a adoção de uma estratégia institucional de identificação da sepse em fases mais precoces pode reduzir sensivelmente o tempo de detecção de pacientes em risco de sepse e, conseqüentemente, a mortalidade associada à

1. Centro Hospitalar Unimed - Joinville (SC), Brasil.
2. Hospital Municipal São José - Joinville (SC), Brasil.
3. Universidade Federal do Paraná - Curitiba (PR), Brasil.

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 27 de março de 2015

Aceito em 10 de maio de 2015

Autor correspondente:

Glauco Adrieno Westphal
Centro Hospitalar Unimed
Rua Orestes Guimarães, 905
CEP: 89204-060 - Joinville (SC), Brasil
E-mail: glauco.w@brturbo.com.br

Editor responsável: Thiago Costa Lisboa

DOI: 10.5935/0103-507X.20150018

sepse grave e ao choque séptico.⁽¹²⁻¹⁴⁾ Desse modo, o atraso no diagnóstico é um dos principais obstáculos para o início do tratamento, e a redução do tempo para o diagnóstico de sepse grave é um componente crítico para redução da mortalidade associada à disfunção de órgãos induzida pela sepse.⁽⁹⁾

A nova diretriz da CSS passou a recomendar a utilização rotineira de dispositivos de triagem de sepse grave para pacientes considerados potencialmente infectados, para identificar precocemente os pacientes com sepse e permitir a implementação da terapia precoce da sepse (Grade 1C).⁽⁹⁾ Esses dispositivos de triagem, embora não fossem formalmente recomendados, já eram disponibilizados pela CSS desde 2004, para uso em todos os pacientes “de risco”, ou seja, todos os pacientes com “história sugestiva de infecção”.⁽²⁾ Nesses indivíduos, foi sugerida especial atenção em relação a alterações de sinais vitais e do leucograma, para eventual constatação da coexistência de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS). Cabe, no entanto, questionar se a triagem e a suspeita de sepse devem recair apenas sobre os pacientes com foco infeccioso já identificado ou se devemos ampliar nossas suspeições também aos pacientes que tenham condições predisponentes para o desenvolvimento de infecção. Nesse caso, quem seriam e onde estariam os pacientes em risco de sepse em nossos hospitais?

Tulli, ao analisar os pontos críticos do manejo da sepse à beira do leito, convida-nos a uma reflexão bastante interessante e instigante sobre a dinâmica e a identificação do paciente grave nas instituições hospitalares. Um paciente grave é reconhecido quase que intuitivamente quando temos informações sobre: (1) grau de comprometimento da reserva fisiológica; (2) intensidade e número de disfunções orgânicas e gravidade da doença de base; (3) particularidades e grau de complexidade do setor em que o paciente se encontra. A conjunção do pior dessas três variáveis - (1) baixa reserva fisiológica mais (2) graves ou múltiplas disfunções orgânicas mais (3) internação em setores complexos - remete imediatamente à situação de complexidade e risco em que o paciente se encontra.⁽¹⁵⁾ Por outro lado, é preciso reconhecer que as dificuldades de gerenciamento de leitos hospitalares motivadas pela superlotação faz com que a distribuição dos pacientes nos diferentes setores dos nossos hospitais não obedeça a regra do “paciente mais complexo no setor mais complexo”. No mundo real, pacientes graves permanecem nas enfermarias e nas emergências em muitos hospitais. Ao mesmo tempo, muitos hospitais ainda convivem com um fluxo contínuo de pacientes com diferentes graus de gravidade que recorrem aos serviços de emergência e que também precisam ser triados adequada e rapidamente. Dessa forma,

parece razoável considerar que “todos os pacientes são de risco” até provarem o contrário e que, para diferenciá-los, é necessária a elaboração de estratégias institucionais que sejam, ao mesmo tempo, simples e eficazes para detecção desses indivíduos.⁽¹⁵⁾

A criação de times de resposta rápida e de times de pacientes-em-risco ou a extensão da atuação “extramuros” da unidade de terapia intensiva (UTI) fazem parte dessas estratégias e, geralmente, são baseadas em sistemas de alerta definidos pelas instituições.^(16,17) Independentemente do sistema de alerta, é fundamental estabelecer gatilhos para deflagrar o alerta para situações específicas e, para garantir a especificidade dos alertas, é fundamental a compreensão do curso natural da situação clínica que se busca atender.⁽¹⁸⁾

Baseado no sistema TNM de estadiamento oncológico, o conceito PIRO (do inglês *predisposition, infection, response, and organ failure*) é uma expansão da lista de sinais e sintomas de sepse, que refletem a experiência clínica à beira do leito⁽¹⁹⁾ e que mais recentemente têm sido propostos para estratificar o risco de pacientes sépticos no setor de emergência.⁽²⁰⁾ O conceito descreve pacientes sépticos a partir de quatro domínios e é bastante apropriado para ilustrar a relação entre a história natural e a realização do diagnóstico da sepse. O curso natural da sepse pressupõe a concorrência de fatores predisponentes (*P*) como fatores genéticos, comorbidades, uso de medicamentos ou estado imunológico, que predispoem à invasão de microorganismos e infecção (*I*). O organismo reage com uma resposta (*R*) inflamatória, que pode implicar em disfunções orgânicas (*O*).⁽¹⁹⁾ Para a realização do diagnóstico, no entanto, percorre-se o caminho contrário ao da história natural, no qual, via de regra, as primeiras manifestações estão relacionadas à resposta inflamatória (*R* - febre, taquicardia, taquipneia, leucocitose) e disfunções orgânicas (*O* - hipotensão, oligúria, necessidade de suplementação de oxigênio, diminuição do nível de consciência, distúrbios de coagulação e disfunção hepática). Somente após a identificação desses sinalizadores é que, na maioria dos casos, buscamos por um foco (*I*) infeccioso e consideramos eventuais (*P*) predisposições. Por exemplo, quando um indivíduo séptico procura atendimento hospitalar, não costuma reportar ao profissional de saúde que é portador de uma pneumonia e, portanto, tem risco de sepse. Ao contrário, os primeiros indícios de sepse são passíveis de identificação durante o acolhimento realizado pelo profissional de enfermagem, momento em que são aferidos os sinais vitais. Trata-se de sinalizadores que denunciam possíveis alterações fisiológicas com alta sensibilidade, requisito essencial para marcadores de risco. Assim, o que alerta

para a gravidade não é apenas a suspeita de infecção, mas primordialmente a alteração de biomarcadores fisiológicos aferidos pelo profissional de enfermagem. Numa analogia com o infarto agudo do miocárdio (IAM) e o acidente vascular cerebral (AVC), sabemos que o paciente não adentra à emergência dizendo que tem um IAM ou um AVC, mas reclama da dor torácica e do déficit neurológico súbito. Assim, entendemos que um dispositivo de triagem e alerta para risco de sepse deve se apoiar na identificação de alterações de sinais vitais e disfunções orgânicas clinicamente detectáveis. A partir da detecção desses sinais, deve-se sempre considerar fortemente a existência de um foco infeccioso a ser identificado.^(12,13) Essas alterações fisiológicas podem alimentar, de modo objetivo, diferentes escores de identificação de pacientes: dois sinais de SIRS, *SIRS score*, *Modified Early Warning Score* (MEWS), *National Early Warning Score* (NEWS), PIRO.^(2,19-25)

ESTRATÉGIAS DE IDENTIFICAÇÃO PRECOCE NOS DIFERENTES SETORES DO HOSPITAL

Varpula et al., em subanálise de um estudo observacional prospectivo, concluíram que tanto o início tardio das intervenções primordiais quanto a falha na identificação precoce refletiam-se em altas taxas de mortalidade.⁽²⁶⁾

Um estudo brasileiro antes-e-depois, que avaliou o impacto da atuação de uma equipe multidisciplinar no manejo da sepse, o que implicava não apenas em implementação do tratamento precoce, mas também na identificação de pacientes de risco por uma enfermeira dedicada a essa atividade, resultou em redução significativa da mortalidade associada à sepse grave ou ao choque séptico (antes: 56,4% *versus* depois: 34,8%; $p = 0,01$).⁽¹⁴⁾

Em 2009, avaliamos o efeito da introdução de um formulário simples no fluxo de trabalho do técnico de enfermagem das enfermarias e pronto-socorro de um hospital público, onde eram registrados sinais vitais e de disfunção orgânica (oligúria, suplementação de oxigênio, hipotensão e alteração de nível de consciência). Esse formulário permitia a visualização de todos os pacientes com duas ou mais alterações de sinais vitais ou disfunções orgânicas perceptíveis clinicamente. Após a implementação do formulário, houve redução no tempo entre a triagem e o diagnóstico de sepse grave ou choque séptico (33,8 horas para 6,8 horas; $p < 0,001$), acompanhada de diminuição na mortalidade hospitalar (67,2% para 41%; $p < 0,003$) e em 28 dias (54,4% para 30%; $p < 0,02$).⁽¹²⁾ A expansão da mesma sistemática para uma unidade hospitalar privada permitiu avaliar o impacto dessa metodologia em um número maior de pacientes. Observou-se que, após

a implementação do formulário de sinais vitais e funções orgânicas, não houve aumento na adesão aos pacotes de 6 e 24 horas (32,3% *versus* 28,7%; $p = 0,55$). Por outro lado, houve diminuição do tempo entre o momento da detecção de duas ou mais alterações de sinais vitais e/ou disfunções orgânicas e o diagnóstico (34 horas *versus* 11 horas; $p < 0,001$), associada à diminuição na mortalidade (61,7% para 42%; $p < 0,001$).⁽¹³⁾

Entretanto, é importante reconhecer a limitação da manifestação clássica de SIRS para o reconhecimento de pacientes com sepse.^(20,27) Além de não favorecer o reconhecimento de disfunções orgânicas clinicamente manifestas, Koukonen et al. demonstraram recentemente que a busca por dois ou mais sinais de SIRS não permitiu o reconhecimento de um grande número de pacientes com infecção e disfunções orgânicas internados na UTI. Esses achados desafiam frontalmente o conceito de alta sensibilidade do método, assim como sua validade para detecção de pacientes sépticos em pacientes de UTI.⁽²⁷⁾

Com o objetivo de identificar rapidamente pacientes de UTI com manifestações de sepse, Moore et al. avaliaram o impacto da utilização de um escore baseado na graduação de sinais de SIRS numa UTI cirúrgica. A metodologia consistiu na avaliação dos sinais de SIRS duas vezes por dia, realizada pelo enfermeiro. A identificação de um escore de SIRS ≥ 4 deflagrava o alerta para avaliação de possíveis focos infecciosos, mediante o preenchimento de um segundo formulário. Constatou-se excelente acurácia do método em identificar pacientes com sepse grave ou choque séptico (valor preditivo positivo - VPP = 80,2% e valor preditivo negativo - VPN = 99,5%), além de substancial redução na mortalidade após a utilização do método (35% *versus* 23%).⁽²²⁾ Mais recentemente, o *SIRS score* foi avaliado numa população de 1.637 pacientes traumatizados. A incidência de sepse foi de 7,3%, havendo uma tendência a redução da mortalidade (13% *versus* 8%; $p = 0,08$) após a utilização do método. VPP e VPN foram de 73,5% e 99,4%, respectivamente.⁽²³⁾

O MEWS é um escore validado para triagem e estratificação de gravidade em pacientes na emergência.⁽²⁴⁾ Pode auxiliar a equipe assistencial, em especial a enfermagem, na identificação de pacientes com maior probabilidade de deterioração clínica, permitindo maior assertividade no acionamento da equipe médica. Consiste na atribuição de pontos de acordo com o grau de alteração dos sinais vitais e do nível de consciência. A utilização de pontuação ≥ 3 como gatilho de alerta na enfermagem permite identificar pacientes de risco com antecedência, implementar terapêuticas precoces e evitar deterioração clínica. Lee et al. demonstraram a capacidade do MEWS

em prever a necessidade de transferência para a UTI e a mortalidade de pacientes com sepse grave ou choque séptico identificados nas enfermarias, sugerindo a criação de algoritmos acionados por um gatilho de alerta a partir de uma pontuação predeterminada para mobilização da equipe assistencial.⁽²⁸⁾

O *National Health Service* (NHS) propôs modificações no MEWS, desenvolvendo um sistema de alerta conhecido como NEWS. As modificações consistiram em acrescentar a necessidade de suplementação de oxigênio e na mudança na atribuição de pontuações para as frequências respiratória (FR) e cardíaca (FC), e pressão arterial (PA) (MEWS: FR > 16mrpm, FC > 100bpm e PA < 100mmHg *versus* NEWS: FR > 20mrpm, FC > 90bpm e PA < 110mmHg). Além disso, qualquer alteração neurológica passou a receber pontuação máxima. Com o NEWS, Corfield et al. demonstraram que pontuações maiores do NEWS estiveram associadas a mais eventos adversos, maior número de transferências para UTI e maior mortalidade em pacientes com sepse. Os autores sugerem que o método poderia ser utilizado como dispositivo de triagem para setores mais complexos e mobilização de *staff* médico em estágios mais precoces.⁽²⁵⁾

IDENTIFICAÇÃO DO RISCO DE SEPSE COM DISPOSITIVOS ELETRÔNICOS

Acurácia dos dispositivos eletrônicos

Com a profusão de prontuários eletrônicos, a realização da triagem de pacientes de risco de sepse com dispositivos eletrônicos é uma perspectiva real. Em estudo observacional prospectivo, avaliou-se um sistema de alerta eletrônico, em que o alerta era enviado para a equipe de atendimento sempre que fossem detectados dois ou mais critérios de SIRS em pacientes acima de 70 anos. Observaram-se sensibilidade de 14% e especificidade de 98% para detectar infecciosos.⁽²⁹⁾ Nelson et al. utilizaram um sistema de mensagens automatizado que alertava a equipe de atendimento sempre que um paciente da emergência apresentasse dois ou mais critérios SIRS, além de duas leituras de pressão arterial sistólica < 90mmHg. A sensibilidade e a especificidade foram de 64% e 99%, respectivamente.⁽³⁰⁾ Alsolamy et al. avaliaram um sistema de alerta eletrônico a partir da inserção dos sinais vitais no prontuário eletrônico e da identificação de dois ou mais sinais de SIRS. Em 49.838 atendimentos no setor de emergência, foram identificados 222 (0,4%) casos de sepse grave ou choque séptico, com sensibilidade de 93,2% e especificidade de 98,4%. O tempo médio entre a emissão do alerta e a admissão na UTI foi de 4,02 horas.⁽³¹⁾

Dispositivos eletrônicos, intervenções precoces e mortalidade

Em 2011, Sawyer et al. publicaram um estudo comparativo em que parte dos pacientes era identificada eletronicamente (com base em informações laboratoriais e sinais vitais) e outro grupo por um sistema de alerta alimentado manualmente pela enfermagem. Embora não se tenha observado impacto sobre a mortalidade, houve maior precocidade nas intervenções tanto diagnósticas quanto terapêuticas, conferindo maior segurança ao processo de cuidado.⁽³²⁾

Após 3 anos de consolidação de um sistema de alerta manual deflagrado pela enfermagem, implantamos, em 2010, um sistema de alerta eletrônico nas enfermarias. A partir da inserção no prontuário eletrônico de dados vitais, nível de consciência e necessidade de suplementação de oxigênio, um algoritmo identifica a existência de duas alterações de SIRS e/ou disfunções orgânicas, além da pontuação do MEWS ≥ 3 . Em uma primeira fase, o alerta era expedido por um *e-mail* enviado ao serviço de telefonia, que se encarregava de informar os enfermeiros responsáveis por cada enfermaria. Um ano depois, essas informações passaram a ser enviadas para dispositivos móveis disponibilizados a cada enfermeiro assistencial responsável pela enfermaria em que se encontra o paciente. O alerta por *e-mail* diminuiu o tempo triagem-diagnóstico de 11 horas, do período anterior, para 3 horas e 30 minutos em 2010 ($p < 0,01$). Com a adoção do dispositivo móvel, houve redução adicional no intervalo de tempo triagem-diagnóstico (em 2010, 3 horas e 30 minutos; em 2011, 1 hora e 50 minutos; e em 2012, 1 hora e 26 minutos; $p < 0,02$) e de tempo triagem-antibiótico (em 2010, 5 horas e 36 minutos; em 2011: 3 horas; e em 2012, 2 horas e 30 minutos; $p < 0,01$), com tendência à redução da mortalidade (em 2010: 38,1%; em 2011: 29,5%; e em 2012: 27,4%; $p = 0,08$).⁽³³⁾ Nos 2 anos subsequentes, diminuição adicional nas taxas de mortalidade, 19,6% em 2013 ($p = 0,002$) e 24,1% em 2014 ($p = 0,03$) - dados não publicados. Em 2015, Kurczewski et al. compararam 30 pacientes adultos com sepse ou choque séptico, identificados por um alerta eletrônico, a outros 30 pacientes com o mesmo diagnóstico, identificados antes de implantar o alerta eletrônico. O desfecho primário foi o tempo para qualquer intervenção relacionada à sepse. Os pacientes no grupo de pós-alerta apresentaram um tempo mais curto para qualquer intervenção, com uma diferença média de 3,5 horas ($p = 0,02$).⁽³⁴⁾ Assim como demonstrado por Sawyer et al.,⁽³²⁾ não houve impacto significativo do sistema eletrônico sobre a mortalidade. Por outro lado, a celeridade na realização do diagnóstico oportunizada pelo sistema

eletrônico parece oferecer maior segurança ao processo de atendimento, fato concretizado pela redução do intervalo triagem-antibiótico.

CONSIDERAÇÕES FINAIS

Sepse, sepse grave e choque representam a evolução cronológica da mesma síndrome, e as intervenções terapêuticas precoces promovem a interrupção desse quadro tempo-dependente. Assim, antecipar o reconhecimento do risco de sepse é um ponto central para a redução da mortalidade associada à sepse grave ou ao choque séptico.

Reconhecer que todos os pacientes do hospital fazem parte da população de risco e desenvolver sistemas

de alerta precoce, baseados nos sinais clínicos iniciais, são essenciais para que o diagnóstico da sepse ocorra antes da evolução para quadros mais graves.

Considerando a baixa acurácia do método clássico (dois ou mais sinais de SIRS) para detecção de pacientes em risco de sepse, parece lógico pensar em alternativas, como a utilização de escores que serviriam de gatilhos de alerta, bem como a expansão da lista de biomarcadores clínicos e laboratoriais, para aumentar o grau de suspeição.

Dispositivos eletrônicos baseados em gatilhos de alerta agregam valor ao processo de detecção e manejo do paciente com sepse grave ou choque séptico, ao conferir maior agilidade e, conseqüentemente, maior segurança assistencial.

REFERÊNCIAS

- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345(19):1368-77.
- Dellinger RP, Carlet JM, Masur H, Gerlach H, Calandra T, Cohen J, Gea-Banacloche J, Keh D, Marshall JC, Parker MM, Ramsay G, Zimmerman JL, Vincent JL, Levy MM; Surviving Sepsis Campaign Management Guidelines Committee. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med*. 2004;32(3):858-73. Erratum in *Crit Care Med*. 2004;32(6):1448. Dosage error in article text. *Crit Care Med*. 2004;32(10):2169-70.
- Gao F, Melody T, Daniels DF, Giles S, Fox S. 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*. 2005;9(6):R764-70.
- Kortgen A, Niederprüm P, Bauer M. Implementation of an evidence-based "standard operating procedure" and outcome in septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(4):943-9.
- Micek ST, Roubinian N, Heuring T, Bode M, Williams J, Harrison C, et al. Before-after study of a standardized hospital order set for the management of septic shock. *Crit Care Med*. 2006;34(11):2707-13.
- Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaijeski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. *Chest*. 2006;130(5):1579-95.
- Ferrer R, Artigas A, Levy MM, Blanco J, González-Díaz G, Garnacho-Montero J, Ibáñez J, Palencia E, Quintana M, de la Torre-Prados MV; Edusepsis Study Group. Improvement in process of care and outcome after a multicenter severe sepsis educational program in Spain. *JAMA*. 2008;299(19):2294-303.
- 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 Med*. 2010;36(2):222-31.
- 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 J, Ranieri M, Ramsay G, Sevransky J, Thompson BT, Townsend S, Vender JS, Zimmerman JL, Vincent JL; International Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee; American Association of Critical-Care Nurses; American College of Chest Physicians; American College of Emergency Physicians; Canadian Critical Care Society; European Society of Clinical Microbiology and Infectious Diseases; European Society of Intensive Care Medicine; European Respiratory Society; International Sepsis Forum; Japanese Association for Acute Medicine; Japanese Society of Intensive Care Medicine; Society of Critical Care Medicine; Society of Hospital Medicine; Surgical Infection Society; World Federation of Societies of Intensive and Critical Care Medicine. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. *Crit Care Med*. 2008;36(1):296-327. Erratum in *Crit Care Med*. 2008;36(4):1394-6.
- Rivers EP, Ahrens T. Improving outcomes for severe sepsis and septic shock: tools for early identification of at-risk patients and treatment protocol implementation. *Crit Care Clin*. 2008;24(3 Suppl):S1-47.
- Freitas FG, Salomão R, Tereran N, Mazza BF, Assunção M, Jackiu M, et al. The impact of duration of organ dysfunction on the outcome of patients with severe sepsis and septic shock. *Clinics (Sao Paulo)*. 2008;63(4):483-8.
- Westphal GA, Feijó J, Andrade PS, Trindade L, Suchard C, Monteiro MA, et al. Estratégia de detecção precoce e redução de mortalidade na sepse grave. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(2):113-23.
- Westphal GA, Koenig Á, Caldeira Filho M, Feijó J, de Oliveira LT, Nunes F, et al. Reduced mortality after the implementation of a protocol for the early detection of severe sepsis. *J Crit Care*. 2011;26(1):76-81.
- Pereira A J, Fernandes Jr CJ, Sousa AG, Akamine N, Santos GP, Cypriano AS, et al. Improving performance and outcome (mortality) after implementation of a change-bundle approach for management of septic patients. *Einstein*. 2008;6(4):395-401.
- Tulli G. Critical points for sepsis management at the patient bedside. *Minerva Anestesiol*. 2003;69(1-2):35-56, 56-65.

16. Goldhill DR, Worthington L, Mulcahy A, Tarling M, Sumner A. Goldhill DR, Worthington L, Mulcahy A, Tarling M, Sumner A. The patient-at-risk team: identifying and managing seriously ill ward patients. *Anaesthesia*. 1999;54(9):853-60.
17. McArthur-Rouse F. Critical care outreach services and early warning scoring systems: a review of the literature. *J Adv Nurs*. 2001;36(5):696-704. Review.
18. Todd WE, David N. Disease management: a systems approach to improving patient outcomes. *Int J Integr Care*. 2002; 2:e22.
19. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, Cohen J, Opal SM, Vincent JL, Ramsay G; SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. *Crit Care Med*. 2003;31(4):1250-6.
20. Chen YX, Li CS. Risk stratification and prognostic performance of the predisposition, infection, response, and organ dysfunction (PIRO) scoring system in septic patients in the emergency department: a cohort study. *Crit Care*. 2014;18(2):R74.
21. 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. Review.
22. Moore LJ, Jones SL, Kreiner LA, McKinley B, Sucher JF, Todd SR, et al. Validation of a screening tool for the early identification of sepsis. *J Trauma*. 2009;66(6):1539-46; discussion 1546-7
23. Moore L, Kozar R, Brekke J, Love J, McNutt M, Cotton B, et al. 8: Simple, reliable sepsis screening tool improves mortality in trauma patients. *Crit Care Med*. 2014;42(12):A1370.
24. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM*. 2001;94(10):521-6.
25. Corfield AR, Lees F, Zealley I, Houston G, Dickie S, Ward K, McGuffie C; Scottish Trauma Audit Group Sepsis Steering Group. Utility of a single early warning score in patients with sepsis in the emergency department. *Emerg Med J*. 2014;31(6):482-7.
26. Varpula M, Karlsson S, Parviainen I, Ruokonen E, Pettilä V; Finnsepsis Study Group. Community-acquired septic shock: early management and outcome in a nationwide study in Finland. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2007; 51(10):1320-6.
27. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629-38.
28. Lee JR, Choi HR. [Validation of a modified early warning score to predict ICU transfer for patients with severe sepsis or septic shock on general wards]. *J Korean Acad Nurs*. 2014;44(2):219-27. Korean.
29. Meurer WJ, Smith BL, Losman ED, Sherman D, Yaksich JD, Jared JD, et al. Real-time identification of serious infection in geriatric patients using clinical information system surveillance. *J Am Geriatr Soc*. 2009;57(1):40-5.
30. Nelson JL, Smith BL, Jared JD, Younger JG. Prospective trial of real-time electronic surveillance to expedite early care of severe sepsis. *Ann Emerg Med*. 2011;57(5):500-4.
31. Alsolamy S, Al Salamah M, Al Thagafi M, Al-Dorzi HM, Marini AM, Algerian N, et al. Diagnostic accuracy of a screening electronic alert tool for severe sepsis and septic shock in the emergency department. *BMC Med Inform Decis Mak*. 2014;14:105.
32. Sawyer AM, Deal EN, Labelle AJ, Witt C, Thiel SW, Heard K, et al. Implementation of a real-time computerized sepsis alert in nonintensive care unit patients. *Crit Care Med*. 2011;39(3):469-73.
33. Horner MB, Westphal GA, Koenig A, Possamai DS, Sperotto G, Waltrick R. Resultados da implementação de um sistema de alerta eletrônico para identificação da sepse. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2013;Supl 1:S10.
34. Kurczewski L, Sweet M, McKnight R, Halbritter K. Reduction in time to first action as a result of electronic alerts for early sepsis recognition. *Crit Care Nurs Q*. 2015;38(2):182-7.