

Glauco Adrieno Westphal¹, Aline Braz Pereira¹,
Sílvia Maria Fachin¹, Geonice Sperotto¹,
Maurício Gonçalves¹, Lucimeri Albino¹, Rodolfo
Bittencourt¹, Vanessa de Rossi Franzini¹,
Álvaro Koenig¹

Um sistema eletrônico de alerta ajuda a reduzir o tempo para diagnóstico de sepse

An electronic warning system helps reduce the time to diagnosis of sepsis

1. Centro Hospitalar Unimed - Joinville (SC), Brasil.

RESUMO

Objetivo: Descrever os efeitos de melhorias sucessivas nos sistemas de alerta precoce para identificação de pacientes com sepse, no que se refere ao tempo até o diagnóstico, à administração de antibióticos e à mortalidade.

Métodos: Trata-se de um estudo observacional de coorte, que descreve as sucessivas melhorias implantadas em um período de 10 anos no sistema de alerta precoce para detecção de sepse, incluindo vigilância ativa manual sistemática, alertas eletrônicos via telefonista, e alertas enviados diretamente a dispositivos móveis da enfermagem. Para todos os períodos, após o desencadeamento do alerta, o tratamento foi realizado segundo as diretrizes institucionais para sepse.

Resultados: Durante estes anos, detectaram-se 637 pacientes com sepse. O tempo mediano entre a triagem e o diagnóstico foi reduzido de 19:20

(9:10 - 38:15) horas para 12:40 (2:50 - 23:45) horas quando se utilizou o método manual de vigilância ($p = 0,14$), para 2:10 (1:25 - 2:20) horas quando o alerta foi enviado automaticamente ao serviço telefônico do hospital ($p = 0,014$) e para 1:00 (0:30 - 1:10) horas quando o alerta foi enviado diretamente ao telefone celular da enfermagem ($p = 0,02$), com manutenção de valores similares nos anos que se seguiram. Não houve diferença no tempo até o tratamento em relação aos pacientes sobreviventes e não sobreviventes.

Conclusão: Sistemas eletrônicos auxiliam na redução do tempo entre a triagem e o diagnóstico e entre o diagnóstico e o início da antibioticoterapia em pacientes com sepse.

Descritores: Sepse/diagnóstico; Mortalidade hospitalar; Sistemas de registro de ordens médicas; Alerta

Conflitos de interesse: Nenhum.

Submetido em 26 de janeiro de 2018
Aceito em 30 de maio de 2018

Autor correspondente:

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

Editor responsável: Luciano César Pontes de Azevedo

DOI: 10.5935/0103-507X.20180059

INTRODUÇÃO

A sepse é uma condição clínica comum associada com elevada taxa de mortalidade entre pacientes hospitalizados e causa importante de óbito em todo o mundo.⁽¹⁻⁴⁾ Nos países em desenvolvimento, a mortalidade relacionada à sepse parece ser quase o dobro das taxas observadas nos países desenvolvidos.^(1,5,6)

Nos últimos anos, demonstrou-se a importância da introdução precoce de antibióticos apropriados, assim como do controle precoce das instabilidades hemodinâmicas. A precocidade real dessas intervenções depende da capacidade de identificar os pacientes com risco de sepse,^(4,7-19) pois um diagnóstico tardio é um importante obstáculo ao início do tratamento e à redução da mortalidade.^(14,20)

Três ensaios prospectivos bifásicos de coorte observaram que, embora a adesão à antibioticoterapia tenha permanecido a mesma com o passar do tempo, a mortalidade caiu de forma significativa após a implantação de vigilância ativa



para reduzir o tempo, até a identificação dos pacientes com suspeita de sepse.^(17,18) A implantação de estratégias institucionais com base em sistemas de alerta para identificação da sepse em seus estágios iniciais pode reduzir, de forma significativa, o tempo até o reconhecimento de pacientes com suspeita de sepse, assim como a mortalidade relacionada a esta condição.^(17-19,21,22)

Propuseram-se os sinais clínicos de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e o escore *quick Sepsis-related Organ Failure Assessment* (qSOFA) como ferramentas para detecção precoce de sepse. No entanto, os sinais de SRIS têm sido criticados por sua sensibilidade elevada⁽²³⁾ e, embora o qSOFA identifique pacientes com risco elevado de morrer,^(24,25) não existe sensibilidade para real detecção precoce de pacientes em risco de sepse.⁽²⁶⁻²⁹⁾ Três estudos avaliaram o uso combinado de sinais clínicos de SRIS (frequência respiratória, frequência cardíaca e temperatura) e sinais de disfunção de órgãos (SDO) contemplados pelo qSOFA (déficit neurológico, hipotensão, utilização de oxigênio ou taquipneia) como sinais iniciais de sepse. Seus resultados demonstraram diminuição no tempo até o diagnóstico de sepse e sua associação com redução da mortalidade hospitalar.^(17,18,30)

Com base em sinais clínicos de SRIS e SDO, propuseram-se alguns sistemas de alerta precoce para detectar pacientes em risco, como o *Modified Early Warning Score* (MEWS)⁽³¹⁾ e o *National Early Warning Score* (NEWS).⁽³²⁾ Esses escores podem ajudar a equipe de profissionais de saúde na identificação dos pacientes com maior probabilidade de deterioração clínica⁽³²⁾ e mobilizá-la em estágios mais iniciais da sepse.⁽²⁰⁾ Com base em um prontuário médico eletrônico com informações sobre sinais vitais e SDO, um algoritmo eletrônico pode rapidamente totalizar escores finais desses sistemas de triagem. Alguns autores relataram experiências com sistemas eletrônicos de alerta que permitiram um diagnóstico mais precoce de sepse e, consequentemente, o tratamento mais apropriado.⁽³³⁻³⁷⁾

Nosso objetivo foi descrever as melhorias sucessivas no sistema de alerta precoce para identificação de pacientes sépticos e avaliar seus efeitos no tempo despendido até o diagnóstico de sepse, administração de antibióticos e mortalidade.

MÉTODOS

Conduziu-se estudo descritivo, observacional de coorte, em um único hospital privado com 164 leitos, localizado no sul do Brasil. Analisaram-se os registros médicos de pacientes sépticos identificados entre os anos de 2005 e 2015. Não estavam disponíveis os dados relativos aos anos

de 2008 e 2009. Incluíram-se na análise pacientes sépticos identificados no pronto-socorro e nas diferentes alas do hospital. A equipe de profissionais de saúde foi encorajada a responder rapidamente a sistemas de alerta precoce.

Definições

Sinais de SRIS são sinais clinicamente detectáveis de SRIS (temperatura acima de 38,5°C ou abaixo de 36°C, frequência cardíaca acima de 90 batimentos por minuto, e frequência respiratória superior a 20 respirações por minuto), assim como cefaleia acompanhada de rigidez de nuca.^(38,39)

Sinais de disfunção de órgãos consistiu na inclusão de SDO clinicamente detectáveis como pressão arterial sistólica inferior a 90mmHg, ou pressão arterial média (PAM) inferior a 65mmHg, encefalopatia aguda (sonolência, desorientação, confusão ou coma), oligúria ou necessidade de suplementação com oxigênio.

Sepse, antigamente denominada sepse grave, foi tomada como sinais clínicos de infecção e pelo menos um sinal de disfunção de órgão.^(4,26)

Choque séptico correspondeu à necessidade de utilização de vasopressor para manter PAM de 65mmHg ou mais.⁽²⁶⁾

Escore modificado de alerta precoce consistiu em sistema de alerta precoce utilizado para detectar pacientes em alto risco, pela avaliação dos sinais clinicamente detectáveis de SRIS e SDO, atribuindo escores segundo o grau de desvio da faixa da normalidade para cada um dos parâmetros.⁽⁴⁰⁾

Conjunto de 6 horas foi o tratamento precoce segundo as diretrizes institucionais para sepse, instituído como segue: determinação dos níveis séricos de lactato, coleta de pelo menos duas amostras de sangue de locais distintos para cultura, início de antibioticoterapia apropriada dentro de 1 hora após o diagnóstico; no evento de hipotensão ou lactato sérico ≥ 4 mmol/L, administração de cristaloides à razão de 30mL/kg, administração de vasopressor em caso de PAM inferior a 65mmHg após infusão de cristaloides.⁽¹⁴⁾ Após 2011, não se utilizaram mais manutenção de uma pressão venosa central entre 8 e 12mmHg e saturação venosa central de oxigênio acima de 70%.

Modificações nos protocolos de triagem com os anos

Nosso programa institucional de sepse teve início em meados de 2005 com o começo da Campanha de Sobrevida à Sepse (CSS) no Brasil. Os primeiros dois períodos desse programa (vigilância basal e ativa quanto a sinais clínicos de infecção) se basearam em estratégias manuais de

triagem relatadas na primeira publicação.⁽¹⁸⁾ Desde então, implantaram-se outras melhorias com base em alertas eletrônicos. Utilizaram-se os seguintes métodos para triagem:

(A) Basal: entre agosto de 2005 e outubro de 2006, incluíram-se todos os pacientes consecutivos com diagnóstico de sepse, com utilização dos sinais clínicos de infecção sugeridos nas primeiras duas versões das definições da CSS.^(18,38,39)

(B) Vigilância manual quanto a sinais clínicos de infecção: entre novembro de 2006 e novembro de 2007, realizou-se vigilância ativa de todos os pacientes hospitalizados. Treinaram-se técnicos de enfermagem para identificar e relatar qualquer anormalidade de dois ou mais sinais de SRIS e/ou SDO para que o enfermeiro da unidade preenchesse um formulário específico. Uma vez presentes dois ou mais sinais, o enfermeiro da unidade solicitava avaliação médica.⁽¹⁸⁾

(C) Alerta eletrônico indireto à telefonista: após uma interrupção da coleta de dados e controle de casos em 2008 e 2009, implantou-se sistema eletrônico de alerta com base no *Modified Early Warning Score* (MEWS) para identificar pacientes em risco. Durante o ano de 2010 o alerta foi enviado por e-mail ao serviço telefônico do hospital, que informava o enfermeiro responsável por cada unidade. Técnicos de computador da própria instituição desenvolveram um algoritmo para calcular automaticamente o MEWS a cada inserção ordinária de sinais vitais no registro eletrônico de casos. Devido a limitações técnicas, a inserção de SDO não era obrigatória nesta fase. Um escore ≥ 3 gerava um alerta nas enfermarias e permitia identificação precoce dos pacientes em risco.

(D) Alerta eletrônico direto ao celular da enfermagem: em 2011 e 2012, o alerta eletrônico foi enviado por *e-mail* a dispositivos móveis disponíveis para cada enfermeiro do hospital responsável pela unidade na qual os pacientes estavam hospitalizados.

(E) Entre 2013 e 2015, (1) todos os campos de sinais vitais e SDO se tornaram obrigatórios no registro eletrônico de casos e (2) permitiu-se janela máxima de tempo de 1 hora para a inserção dos sinais vitais avaliados a cada seis horas.

Após o alerta (manual ou eletrônico), caso o paciente tivesse identificação de suspeita de sepse durante a avaliação da enfermagem, o médico internista era chamado a avaliar o caso e implantar o tratamento apropriado, se necessário. Todas as modificações propostas para implantação do protocolo de detecção precoce de risco de sepse foram principalmente operacionais, sem que fossem necessárias a contratação de mais funcionários e nem alterações estruturais.

Coleta de dados e tratamento

Coletaram-se os dados epidemiológicos, escore segundo o *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II* (APACHE II), setor do hospital onde se fez o diagnóstico, tempo decorrido entre a triagem e o diagnóstico (tempo entre a ativação do sistema de alerta e o diagnóstico feito pelo internista registrado no prontuário), tempo entre a triagem e o uso de antibióticos (tempo entre a ativação do alerta e o início do antibiótico registrado no prontuário), tempo de permanência no hospital e na unidade de terapia intensiva (UTI), assim como a mortalidade. Excluíram-se os pacientes com doenças terminais ou choque devido a causas não infecciosas. Os dados coletados foram transferidos a planilhas para análise subsequente. As inconsistências e os dados em branco foram desconsiderados na análise tanto para variáveis categóricas quanto contínuas.

Análise estatística

Conduziram-se todas as análises com utilização do programa MedCalc Statistical Software, versão 16.4.3 (MedCalc Software bvba, Ostend, Bélgica). As variáveis categóricas foram expressas como frequências absolutas e relativas, e comparadas com utilização do teste do qui-quadrado. As variáveis contínuas foram expressas como medianas e variações interquartis (IQR), e analisadas com utilização do teste de Kruskal-Wallis e com o teste pareado de Mann-Whitney corrigido por Bonferroni para análise *post hoc*. Consideraram-se estatisticamente significantes os valores de $p < 0,05$.

O protocolo do estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética do Hospital Municipal São José de Joinville (SC) sob o número de registro CAAE 51661515.3.0000.5362.

RESULTADOS

No total, desde o início do programa institucional de sepse, detectaram-se 637 pacientes sépticos. Dentre todos os pacientes com sepse, 309 (48,5%) eram do sexo masculino. A mediana da idade foi 62 (57 - 68) anos, e a mediana do APACHE II foi 20 (18 - 23). Ocorreram, em média, 9,4 alertas diários durante os anos, com variação entre 6,2 e 11,6. A proporção de número de avaliações médicas para o número de alertas eletrônicos foi de 1:5 e, para cada 4,1 pacientes avaliados pelo médico, um teve a confirmação do diagnóstico de sepse.

Conforme demonstra a tabela 1, a distribuição de idade, sexo e APACHE II foi similar no decorrer do tempo. Após a implantação da triagem eletrônica em 2010, ocorreu aumento significativo da administração de antibióticos

na primeira hora após o diagnóstico de sepse, coleta de amostras de sangue para hemocultura antes da administração de antibióticos e dosagem de lactato sérico, em comparação ao observado na vigilância manual quanto a sinais clínicos de infecção, no ano de 2007.

A tabela 2 mostra que, após a implantação do sistema de vigilância manual quanto a sinais clínicos de infecção, o tempo mediano entre triagem e diagnóstico foi reduzido de 19:20 (9:10 - 38:15) horas para 12:40 (2:50 - 23:45) horas ($p = 0,14$). Após a adoção dos alertas eletrônicos em 2010, observou-se uma redução adicional para 2:10 (1:25 - 2:20) horas quando o alerta era enviado automaticamente para o serviço de telefonia do hospital ($p = 0,014$) em comparação à vigilância manual (2007). Em 2011, obteve-se uma maior diminuição do tempo, para 1:00 (0:30 - 1:10) hora, quando o alerta passou a ser enviado diretamente para o telefone celular do enfermeiro da unidade ($p = 0,016$), tendo permanecido abaixo deste intervalo de tempo durante os anos seguintes ($p < 0,01$). O tempo entre diagnóstico e uso de antibióticos caiu de 1:00 (0:55 - 1:30) hora em 2010 para 0:45 (0:30 - 1:00) minutos em 2011 ($p = 0,02$), mantendo-se valores similares nos anos que se seguiram. O tempo médio entre a triagem e antibiótico também foi reduzido de forma significativa, de 2:25 (1:55 - 3:50) horas em 2010 para 1:50 (1:10 - 2:00) horas em 2011 ($p < 0,001$) e permaneceu em torno destes valores nos anos seguintes.

A mortalidade hospitalar relacionada à sepse mostrou tendência a decrescer após a implantação do sistema de vigilância manual (50,0% versus 32,2%; $p = 0,09$). Em 2010, após a interrupção do protocolo, a mortalidade voltou a aumentar (37,9%), porém não significativamente. Em comparação a 2010, a redução da mortalidade hospitalar não atingiu significância estatística em 2011 (29,0%) e nem em 2012 (26,6%). Nos anos seguintes, ocorreu maior diminuição da mortalidade: 20,0% em 2013, 21,9% em 2014, e 24,1% em 2015 ($p < 0,05$). O tempo de permanência na unidade de terapia intensiva e no hospital foi similar com o passar do tempo (Tabela 3).

Quando se comparam sobreviventes e não sobreviventes pela análise univariada, a rapidez na triagem de pacientes em risco foi similar (1:00 [0:45 - 1:10] versus 1:00 [0:45 - 1:25], $p = 0,19$), assim como todas as demais variáveis relacionadas ao tratamento clínico. A incidência de choque séptico, assim como a mediana de idade e de APACHE II foi mais elevada entre os não sobreviventes (Tabela 4).

DISCUSSÃO

Nossas melhorias institucionais em um sistema de alerta precoce para detecção de sepse, incluindo um sistema eletrônico de alerta, reduziram o tempo entre triagem e diagnóstico e ajudaram a diminuir e manter tempos menores entre o diagnóstico e o antibiótico ao longo dos

Tabela 1 - Dados demográficos, epidemiológicos e clínicos dos pacientes sépticos

	2006 (N = 34)	2007 (N = 59)	2010 (N = 95)	2011 (N = 101)	2012 (N = 75)	2013 (N = 100)	2014 (N = 82)	2015 (N = 91)
Sexo masculino	20 (58,8)	31 (52,5)	45 (47,3)	51 (50,4)	36 (48,0)	49 (49,0)	30 (36,5) ††	47 (52,2)
Idade (anos)	64 (58 - 73)	63 (60 - 68)	66 (61 - 69)	63 (57 - 69)	57 (51 - 63)	59 (54 - 64)	57 (53 - 62)	64 (60 - 69)
APACHE II	23 (21 - 26)	20 (18 - 22)	20 (18 - 23)	20 (16 - 21)	21 (18 - 24)	20 (18 - 23)	20 (18 - 22)	19 (18 - 24)
Origem da infecção								
Pulmonar	10 (29,4)	22 (37,3)	29 (30,5)	31 (30,6)	26 (34,6)	27 (27,0)	16 (19,5) ††	28 (31,1)
Urinária	7 (20,6)	7 (11,8)	30 (31,5)	31 (30,6)	12 (16,0) **	30 (30,0) ††††	18 (21,9)	26 (28,8) ††
Abdominal	10 (29,4)	20 (33,9)	20 (21,0)	17 (16,8)	12 (16,0) ††	20 (20,0)	21 (25,6)	15 (16,6) ††
Outras	7 (20,5)	10 (17,0)	16 (16,8)	22 (21,7)	25 (33,3) ††	23 (23,0)	27 (32,9) ††	21 (25,5)
Choque séptico	23 (67,7)	36 (61,0)	54 (56,8)	66 (65,3)	56 (74,6)	57 (57,0) **	43 (52,4)	37 (41,1) ††
Antibiótico na primeira hora	13 (38,2)	25 (42,3)	46 (48,4)	83 (82,1) †*	59 (78,6) †	71 (71,0) †	61 (74,3) †	66 (73,3) †
Hemocultura antes do antibiótico	18 (52,9)	29 (49,1)	80 (84,2) †	76 (75,2) †	61 (81,3) †	85 (85,0) †	70 (85,3) †	83 (92,2) †
Dosagem de lactato	20 (58,8)	40 (67,7)	93 (97,8) †	96 (95,0) †	74 (98,6) †	92 (92,0) †	67 (81,7) ††††	73 (81,1)
PAM \geq 65mmHg em 6 horas	-	-	46 (78,4)	78 (77,2)	66 (88,0)	85 (85,0)	73 (89,0)	72 (80,0)

APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; PAM - pressão arterial média. * $p < 0,001$ e ** $p < 0,05$ para comparação em relação ao ano anterior. † $p < 0,001$ e †† $p < 0,05$ para comparação das variáveis após a implantação da triagem eletrônica (2010) em relação à vigilância ativa manual quanto a sinais clínicos de infecção (2007). Resultados expressos como n (%) ou mediana (variações interquartis).

Tabela 2 - Tempo decorrido entre triagem e diagnóstico, diagnóstico e antibióticos, e triagem e antibióticos ao longo dos anos

	2006 (N = 34)	2007 (N = 59)	2010 (N = 95)	2011 (N = 101)	2012 (N = 75)	2013 (N = 100)	2014 (N = 82)	2015 (N = 91)
	Nada	Vigilância manual	Alerta indireto à telefonista	Alerta direto ao celular do enfermeiro	Alerta direto ao celular do enfermeiro e inserção obrigatória de sinais vitais e SDO no prontuário eletrônico			
Tempo entre triagem e diagnóstico (horas)	19:20 (9:10 - 38:15)	12:40 (2:50 - 23:45)**	2:10 (1:25 - 2:20)**††	1:00 (0:30 - 1:10)**††	0:45 (0:30 - 1:00)†	0:30 (0:30 - 1:00)†	0:35 (0:15 - 0:50)†	0:35 (0:15 - 0:45)†
Tempo entre diagnóstico e antibióticos (horas)	Indisponível	Indisponível	1:00 (0:55 - 1:30)	0:45 (0:30 - 1:00)**	0:45 (0:30 - 0:55)	0:30 (0:25 - 0:50)	0:30 (0:25 - 0:45)	0:40 (0:25 - 1:00)
Tempo entre triagem e antibióticos (horas)	Indisponível	Indisponível	2:25 (1:55 - 3:50)	1:50 (1:10 - 2:00)*†	1:25 (0:55 - 1:30)**†	1:25 (1:10 - 1:40)†	0:50 (0:45 - 0:55)†	1:35 (1:15 - 1:40)†

SDO - sinais de disfunção de órgão. * p < 0,01 e ** p < 0,05 para a comparação em relação ao ano anterior. † p < 0,01 e †† p < 0,05 para o teste de Kruskal-Wallis para comparação das variáveis após implantação da triagem eletrônica (2010) em comparação à vigilância manual quanto a sinais clínicos de infecção (2007). Resultados expressos como mediana (variações interquartis).

Tabela 3 - Desfechos dos pacientes sépticos no período

	2006 (N = 34)	2007 (N = 59)	2010 (N = 95)	2011 (N = 101)	2012 (N = 75)	2013 (N = 100)	2014 (N = 82)	2015 (N = 91)
Tempo de permanência UTI (dias)	10 (4 - 13)	11 (8 - 16)	7,5 (4 - 11)	6 (5 - 10)	6 (4 - 8)	7 (5 - 9)	9 (5 - 12)	9 (6 - 15)
Tempo de permanência hospital (dias)	17 (11 - 32)	23 (16 - 33)	19 (15 - 26)	20 (14 - 27)	14 (11 - 17)	16 (12 - 20)	18 (12 - 25)	17 (13 - 22)
Mortalidade em 28 dias	5 (14,7)	10 (16,9)	16 (16,8)	14 (13,8)	17 (22,6)	14 (14,0)	11 (13,4)	17 (18,8)
Mortalidade hospitalar	17 (50,0)	19 (32,2)	36 (37,9)	29 (29,0)	20 (26,6)	20 (20,0)†	18 (21,9)†	22 (24,1)†

UTI - unidade de terapia intensiva. † p < 0,05 para comparação das variáveis após a implantação da triagem eletrônica (2010) em relação à vigilância ativa manual quanto a sinais de infecção (2007). Resultados expressos como mediana (variação interquartil) ou n (%).

Tabela 4 - Comparação entre sobreviventes e não sobreviventes na segunda fase

Variáveis	Sobreviventes (N = 456)	Não sobreviventes (N = 181)	Valor de p
Sexo masculino	215 (47,2)	91 (50,3)	0,47
Idade (anos)	61 (58 - 62)	73 (69 - 76)	< 0,001
APACHE II (pontos)	18 (17 - 19)	26 (25 - 28)	< 0,001
Choque séptico	154 (32,9)	110 (60,9)	< 0,001
Tempo triagem-diagnóstico (horas)	1:00 (0:45 - 1:10)	1,00 (0:45 - 1:25)	0,19
Antibióticos na primeira hora	275 (60,3)	106 (58,6)	0,68
Hemoculturas antes do antibiótico	370 (81,2)	155 (85,4)	0,19
PAM ≥ 65 mmHg em 6 horas	376 (82,5)	158 (87,2)	0,13
Dosagem de lactato	418 (91,7)	167 (92,3)	0,80
Tempo de permanência UTI (dias)	6 (5 - 7)	6,5 (6 - 8)	0,11
Tempo de permanência hospital (dias)	14 (11 - 18)	16 (15 - 18)	0,71

APACHE II - *Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II*; PAM - pressão arterial média; UTI - unidade de terapia intensiva. Resultados expressos como n (%) ou mediana (intervalo de confiança de 95%).

anos. A adoção de dispositivos eletrônicos acrescentou eficiência ao sistema manual previamente adotado para triagem de pacientes em risco. O encaminhamento do alerta para o serviço de telefonia reduziu o tempo entre a triagem e o diagnóstico. Ocorreu redução ainda maior após a adoção de telefones celulares para encaminhamento de alertas à enfermagem. Paralelamente, nos últimos 3 anos, observou-se redução da mortalidade.

Além de facilitar a coleta de dados do paciente,⁽⁴¹⁾ algumas publicações sugeriram que os prontuários eletrônicos podem ajudar no reconhecimento dos pacientes em risco. Sawyer et al. observaram que, quando se utilizou um sistema eletrônico de alerta, ocorreram diagnóstico e intervenções terapêuticas mais precoces após identificação do paciente séptico.⁽³⁴⁾ Semelhantemente, Kurczewski et al. demonstraram que a implantação de alertas para sepse

reduziu o tempo até qualquer intervenção relacionada à sepse.⁽³⁵⁾ Umscheid et al. utilizaram prontuário eletrônico que avaliava alterações de SRIS e de disfunção de órgãos, determinadas por lactato ou hipotensão. Os pacientes receberam antibióticos mais cedo e mais corretamente, tendo sido administrados mais fluidos, e foram solicitadas com maior frequência culturas de sangue e dosagens de lactato.⁽⁴²⁾ Adicionalmente, dois ensaios randomizados demonstraram que sistemas eletrônicos de alerta são factíveis e seguros para a detecção de pacientes em risco na UTI, mas podem ser mais úteis fora da UTI, já que os sistemas propriamente ditos não foram suficientes para modificar a adesão às diretrizes e nem a mortalidade.^(36,37) Embora não se tenham demonstrado diferenças nos desfechos clínicos, todos esses estudos enfatizam a segurança do processo de cuidados.^(34-36,42)

Independentemente do método de triagem, seja manual ou eletrônico, é essencial que se estabeleçam gatilhos para alertar a respeito de situações específicas, com a finalidade de assegurar a precisão dos alertas.⁽¹⁸⁾ É bem conhecido que o uso de sinais de inflamação isoladamente para identificação de pacientes com sepse tem suas limitações, principalmente devido à sua elevada sensibilidade e baixa especificidade.⁽²³⁾ Por outro lado, levando em consideração sua elevada especificidade para detectar pacientes em alto risco de óbito, encontrou-se que o qSOFA é uma ferramenta extremamente específica para detecção de pacientes em risco de sepse. Com esta percepção, alguns autores sugeriram a adoção dos sinais expandidos de infecção, que trazem conjuntamente sinais inflamatórios e SDO clinicamente detectáveis para sistemas de “triar e ativar” pacientes críticos com sinais conhecidos de deterioração.^(17,18,30,33) Contudo, é importante considerar que sistemas de “triar e ativar” tendem a obter melhores desfechos quando há mescla suficiente de capacitação em equipe experiente. Estes protocolos de sistema de alerta eletrônico têm sido utilizados de forma flexível em conjunção com julgamento clínico, de forma que a equipe deve ter acesso a educação continuada em nível multiprofissional e com base em competências.⁽⁴³⁾

Em média, para cada 4,1 pacientes avaliados pelo médico, pelo menos um teve o diagnóstico de sepse. Nosso sistema eletrônico de alerta teve início com vigilância manual para triagem de pacientes com SRIS e/ou sinais de SDO, e a última versão se baseou em alerta eletrônico com base no MEWS, um sistema de alerta precoce, que utiliza em conjunto sinais de SRIS e o qSOFA.^(31,40,44) Os escores de alerta precoce como o MEWS são mais precisos do que SRIS e qSOFA isoladamente, para identificar pacientes da UTI em risco com suspeita de infecção.⁽⁴⁵⁾ Outros

estudos demonstraram elevada sensibilidade e especificidade na detecção de sepse, com a utilização de ferramentas de triagem, tanto eletrônicas como manuais, porém são necessários mais estudos para determinar a efetividade de cada tipo de alerta.⁽⁴⁶⁻⁵⁰⁾ Apesar disto, não se identificou qualquer dificuldade na implantação ou sobrecarga de trabalho para as equipes médica e de enfermagem.

Seria difícil determinar se a ferramenta eletrônica de identificação modificou os desfechos, considerando-se que, durante o período de observação, ocorreram muitas modificações no tratamento dos pacientes. Entretanto, não se pode afastar um papel do reconhecimento precoce na redução da mortalidade, uma vez que o tempo até a triagem foi o mesmo nos sobreviventes e não sobreviventes. Não apenas o tempo necessário entre a triagem e o diagnóstico e a triagem e os antibióticos, mas também diferentes aspectos do tratamento inicial da sepse foram similares entre sobreviventes e não sobreviventes. Considerando-se que a eficiência do processo de tratamento oferecido a estes dois grupos de pacientes foi similar, e que variáveis como idade, escore APACHE II e ocorrência de choque séptico foram mais frequentes entre os não sobreviventes (Tabela 4), parece que as condições intrínsecas dos pacientes graves ganham mais peso no risco de morte associada à sepse e choque séptico. As taxas de mortalidade acima de 30% observadas nos primeiros anos são comparáveis às elevadas taxas identificadas em UTIs brasileiras para adultos pelos estudos BASES e SPREAD.^(1,51)

Houve aumento significativo na adesão ao “pacote de 6 horas” observada ao longo dos anos, que se associou com redução da mortalidade que permaneceu abaixo dos 30%, e pode ser explicada pelo diagnóstico precoce e pela instituição de tratamento apropriado após a implantação do sistema de alerta. Esta taxa é semelhante à relatada em metanálise comparativa, que demonstrou declínio nas taxas de 35,9%, em 1996, para 29,2%, em 2009.⁽⁵²⁾ Em publicação prévia, relatamos nossa experiência com sistema manual de vigilância, que resultou em grande redução do tempo necessário para detecção do risco de sepse e da mortalidade relacionada à sepse, embora não tenha existido diferença em termos de adesão ao “pacote de 6 horas”.⁽¹⁸⁾ Semelhantemente, Shiramizo et al. observaram decréscimo na mortalidade em pacientes sépticos, de 41,4% para 16,2%, apesar de declínio na adesão ao “pacote de 6 horas”.⁽²¹⁾ Outro estudo antes-depois concluiu que o reconhecimento precoce da sepse pela enfermagem das alas melhorou as chances de sobrevivência aos 30 dias (*odds ratio* - OR 2,7; intervalo de confiança de 95% - IC95% 1,6 - 4,6). É interessante observar que os grupos pré- e pós-intervenção tiveram a mesma probabilidade

de receber antibióticos adequados dentro de 24 horas.⁽³⁰⁾ Larosa et al. criaram ferramenta para identificar pacientes externos à UTI em risco de sepse com utilização de formulário de triagem em papel e sistema de alerta. Os autores identificaram melhor adesão ao uso de antibióticos e dosagem de lactato no grupo de pacientes triados com seu formulário. Além disto, as taxas ajustadas de mortalidade foram significativamente mais baixas neste grupo.⁽⁵³⁾ Assim, parece que a detecção precoce de sepse, levando à administração precoce de antibióticos, é a real razão para a diferença em termos de mortalidade observada nesses estudos.

Nosso estudo tem algumas limitações. Ocorreu interrupção na coleta de dados e controle dos casos em 2008 e 2009, e nossos dados mostraram tendência à melhora do diagnóstico e do tratamento da sepse entre 2007 e 2010, que pode ser explicada pelo uso de um sistema eletrônico de alerta e pela conscientização da equipe de atendimento no hospital, não sendo possível diferenciar quanto cada um destes aspectos contribuiu para a melhora dos resultados. Durante o ano de 2010, implantou-se um sistema eletrônico de alerta com base no MEWS para identificar pacientes em risco, mas a inserção de SDO no prontuário eletrônico não era obrigatória nesta fase, o que pode ter levado à redução da sensibilidade do método; consequentemente, talvez uma tendência à melhora do diagnóstico

e do tratamento da sepse no período entre 2010 e 2012 tenha sido subestimada. Embora tenhamos conseguido muitos anos de seguimento antes e após a implantação do protocolo, a natureza observacional deste estudo só permite inferir associações entre a redução do tempo e a diminuição das taxas de mortalidade. Mais ainda, trata-se de um programa desenvolvido em um único centro privado. É necessária uma análise multicêntrica deste tipo de ferramenta em hospitais públicos, para confirmar os benefícios de ferramentas eletrônicas para a detecção precoce de pacientes sépticos.

CONCLUSÃO

Ao longo dos anos, as melhorias em nosso sistema de alerta ajudaram a reduzir o tempo necessário para realizar o diagnóstico de sepse e o tempo até o uso de antibióticos. A migração para um sistema eletrônico de alerta desempenhou papel-chave na redução do tempo entre triagem e diagnóstico. A redução da mortalidade que se observou ao longo do tempo não pode ser atribuída ao sistema de alerta, antes a uma série de melhorias no processo de tratamento dos pacientes sépticos. Com a redução do tempo até o diagnóstico de sepse tanto em pacientes sobreviventes quanto nos não sobreviventes, as variáveis intrínsecas aos pacientes parecem ganhar maior peso, no que se refere ao risco de morte associada à sepse.

ABSTRACT

Objective: To describe the improvements of an early warning system for the identification of septic patients on the time to diagnosis, antibiotic delivery, and mortality.

Methods: This was an observational cohort study that describes the successive improvements made over a period of 10 years using an early warning system to detect sepsis, including systematic active manual surveillance, electronic alerts via a telephonist, and alerts sent directly to the mobile devices of nurses. For all periods, after an alert was triggered, early treatment was instituted according to the institutional sepsis guidelines.

Results: In total, 637 patients with sepsis were detected over the study period. The median triage-to-diagnosis time was reduced from 19:20 (9:10 - 38:15) hours to 12:40 (2:50 - 23:45) hours when the manual surveillance method was used

($p = 0.14$), to 2:10 (1:25 - 2:20) hours when the alert was sent automatically to the hospital telephone service ($p = 0.014$), and to 1:00 (0:30 - 1:10) hour when the alert was sent directly to the nurse's mobile phone ($p = 0.016$). The diagnosis-to-antibiotic time was reduced to 1:00 (0:55 - 1:30) hours when the alert was sent to the telephonist and to 0:45 (0:30 - 1:00) minutes when the alert was sent directly to the nurse's mobile phone ($p = 0.02$), with the maintenance of similar values over the following years. There was no difference in the time of treatment between survivors and non-survivors.

Conclusion: Electronic systems help reduce the triage-to-diagnosis time and diagnosis-to-antibiotic time in patients with sepsis.

Keywords: Sepsis/diagnosis; Hospital mortality; Medical order entry systems; Alert

REFERÊNCIAS

1. Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, Cal RG, de Sousa EF, Abe TP, de Andrade J, de Matos JD, Rezende E, Assunção M, Avezum A, Rocha PC, de Matos GF, Bento AM, Corrêa AD, Vieira PC, Knobel E; Brazilian Sepsis Epidemiological Study. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES Study). *Crit Care*. 2004;8(4):R251-60.
2. Vincent JL, Rello J, Marshall J, Silva E, Anzueto A, Martin CD, Moreno R, Lipman J, Gomersall C, Sakr Y, Reinhart K; EPIC II Group of Investigators. International study of the prevalence and outcomes of infection in intensive care units. *JAMA*. 2009;302(21):2323-9.
3. Angus DC, Wax RS. Epidemiology of sepsis: an update. *Crit Care Med*. 2001;29(7 Suppl):S109-16.
4. Rhodes A, Evans LE, Alhazzani W, Levy MM, Antonelli M, Ferrer R, et al. Surviving Sepsis Campaign: International Guidelines for Management of Sepsis and Septic Shock: 2016. *Intensive Care Med*. 2017;43(3):304-77.
5. Sales Júnior JA, David CM, Hatum R, Souza PC, Japiassú A, Pinheiro CT, Friedman G, Silva OB, Dias MD, Koterba E, Dias FS, Piras C, Luiz RR; Grupo de Estudo de Sepse do Fundo AMIB. [An epidemiological study of sepsis in Intensive Care Units: Sepsis Brazil study]. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2006;18(1):9-17. Portuguese.
6. Beale R, Reinhart K, Brunkhorst FM, Dobb G, Levy M, Martin G, Martin C, Ramsey G, Silva E, Villet B, Vincent JL, Janes JM, Sarwat S, Williams MD; PROGRESS Advisory Board. Promoting Global Research Excellence in Severe Sepsis (PROGRESS): lessons from an international sepsis registry. *Infection*. 2009;37(3):222-32.
7. Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, 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.
8. 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.
9. 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.
10. 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.
11. Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Galeski 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.
12. 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.
13. 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.
14. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb SA, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including the Pediatric Subgroup. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med*. 2013;41(2):580-637.
15. 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.
16. 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.
17. Westphal GA, Feijó J, Andrade PS, Trindade L, Suchard C, Monteiro MA, et al. Early detection strategy and mortality reduction in severe sepsis. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2009;21(2):113-23.
18. 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.
19. Pereira AJ, Fernandes Jr. CJ, Sousa AG, Akamine N, Dias 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.
20. Varpula M, Karlsson S, Parviainen I, Ruokonen E, Pettila 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.
21. Shiramizo SC, Marra AR, Durão MS, Paes ÂT, Edmond MB, Pávão dos Santos OF. Decreasing mortality in severe sepsis and septic shock patients by implementing a sepsis bundle in a hospital setting. *PLoS One*. 2011;6(11):e26790.
22. Todd WE, David N. Disease management: a systems approach to improving patient outcomes. *Int J Integr Care*. 2002;2:e22.
23. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining sepsis. *N Engl J Med*. 2015;372(17):1629-38.
24. Lamontagne F, Harrison DA, Rowan KM. qSOFA for identifying sepsis among patients with infection. *JAMA*. 2017;317(3):267-8.
25. Raith EP, Udy AA, Bailey M, McGloughlin S, MacIsaac C, Bellomo R, Pilcher DV; Australian and New Zealand Intensive Care Society (ANZICS) Centre for Outcomes and Resource Evaluation (CORE). Prognostic accuracy of the SOFA score, SIRS criteria, and qSOFA score for in-hospital mortality among adults with suspected infection admitted to the intensive care unit. *JAMA*. 2017;317(3):290-300.
26. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, Shankar-Hari M, Annane D, Bauer M, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):801-10.
27. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of Clinical Criteria for Sepsis: For the Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*. 2016;315(8):762-74.
28. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you... *Crit Care Med*. 1997;25(2):372-4.
29. Vincent JL, Opal SM, Marshall JC, Tracey KJ. Sepsis definitions: time for change. *Lancet*. 2013;381(9868):774-5.
30. Torsvik M, Gustad LT, Mehl A, Bangstad IL, Vinje LJ, Damas JK, et al. Early identification of sepsis in hospital inpatients by ward nurses increases 30-day survival. *Crit Care*. 2016;20(1):244.
31. 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.
32. Smith GB, Prytherch DR, Meredith P, Schmidt PE, Featherstone PI. The ability of the National Early Warning Score (NEWS) to discriminate patients at risk of early cardiac arrest, unanticipated intensive care unit admission, and death. *Resuscitation*. 2013;84(4):465-70.
33. 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.

34. 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.
35. 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.
36. Hooper MH, Weavind L, Wheeler AP, Martin JB, Gowda SS, Semler MW, et al. Randomized trial of automated, electronic monitoring to facilitate early detection of sepsis in the intensive care unit. *Crit Care Med*. 2012;40(7):2096-101.
37. Semler MW, Weavind L, Hooper MH, Rice TW, Gowda SS, Nadas A, et al. An electronic tool for the evaluation and treatment of sepsis in the ICU: a randomized controlled trial. *Crit Care Med*. 2015;43(8):1595-602.
38. 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(10):2169-70. *Crit Care Med*. 2004;32(6):1448. Dosage error in article text.
39. 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.
40. Subbe CP, Kruger M, Rutherford P, Gemmel L. Validation of a modified Early Warning Score in medical admissions. *QJM*. 2001;94(10):521-6.
41. Rumball-Smith J, Shekelle PG, Bates DW. Using the electronic health record to understand and minimize overuse. *JAMA*. 2017;317(3):257-8.
42. Umscheid CA, Betesh J, Van Zandbergen C, Hanish A, Tait G, Mikkelsen ME, et al. Development, implementation, and impact of an automated early warning and response system for sepsis. *J Hosp Med*. 2015;10(1):26-31.
43. McGaughey J, O'Halloran P, Porter S, Blackwood B. Early warning systems and rapid response to the deteriorating patient in hospital: a systematic realist review. *J Adv Nurs*. 2017;73(12):2877-91.
44. Westphal GA, Lino AS. Systematic screening is essential for early diagnosis of severe sepsis and septic shock. *Rev Bras Ter Intensiva*. 2015;27(2):96-101.
45. Churpek MM, Snyder A, Han X, Sokol S, Pettit N, Howell MD, et al. Quick Sepsis-related Organ Failure Assessment, Systemic Inflammatory Response Syndrome, and Early Warning Scores for detecting clinical deterioration in infected patients outside the intensive care unit. *Am J Respir Crit Care Med*. 2017;195(7):906-11.
46. Gyang E, Shieh L, Forsey L, Maggio P. A nurse-driven screening tool for the early identification of sepsis in an intermediate care unit setting. *J Hosp Med* 2015;10(2):97-103.
47. MacQueen IT, Dawes AJ, Hadnott T, Strength K, Moran GJ, Holschneider C, et al. Use of a hospital-wide screening program for early detection of sepsis in general surgery patients. *Am Surg*. 2015;81(10):1074-9.
48. Manaktala S, Claypool SR. Evaluating the impact of a computerized surveillance algorithm and decision support system on sepsis mortality. *J Am Med Inform Assoc*. 2017;24(1):88-95.
49. Makam AN, Nguyen OK, Auerbach AD. Diagnostic accuracy and effectiveness of automated electronic sepsis alert systems: A systematic review. *J Hosp Med*. 2015;10(6):396-402.
50. Alberto L, Marshall AP, Walker R, Aitken LM. Screening for sepsis in general hospitalized patients: a systematic review. *J Hosp Infect*. 2017;96(4):305-15.
51. Machado FR, Cavalcanti AB, Bozza FA, Ferreira EM, Angotti Carrara FS, Sousa JL, Caixeta N, Salomao R, Angus DC, Pontes Azevedo LC; SPREAD Investigators; Latin American Sepsis Institute Network. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): an observational study. *Lancet Infect Dis*. 2017;17(11):1180-9.
52. Stevenson EK, Rubenstein AR, Radin GT, Wiener RS, Walkey AJ. Two decades of mortality trends among patients with severe sepsis: a comparative meta-analysis. *Crit Care Med*. 2014;42(3):625-31.
53. Larosa JA, Ahmad N, Feinberg M, Shah M, Dibrienza R, Studer S. The use of an early alert system to improve compliance with sepsis bundles and to assess impact on mortality. *Crit Care Res Pract*. 2012;2012:980369.