

**INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE**

**IMPLEMENTAÇÃO DE PROTOCOLO GERENCIADO DE SEPSE  
PROTOCOLO CLÍNICO**

**Atendimento ao paciente adulto com sepse / choque séptico**

**1. Considerações gerais**

A sepse é uma síndrome extremamente prevalente, com elevada morbidade e mortalidade e altos custos. Seu reconhecimento precoce e tratamento adequado são fatores primordiais para a mudança deste cenário. A implementação de protocolos clínicos gerenciados é uma ferramenta útil neste contexto, auxiliando as instituições na padronização do atendimento ao paciente séptico, diminuindo desfechos negativos e proporcionando melhor efetividade do tratamento.

As recomendações contidas neste documento estão baseadas nas diretrizes da Campanha de Sobrevivência a Sepse (SSC, *Surviving Sepsis Campaign*)<sup>1,2</sup> e visam o tratamento de pacientes adultos nas unidades de urgência e emergência, nas unidades de internação e nas unidades de terapia intensiva.

Neste documento foram atualizadas as nomenclaturas utilizadas, conforme as novas definições do *Sepsis 3*<sup>3</sup>, sendo agora os termos utilizados: infecção, sepse e choque séptico. Entretanto, a despeito do uso da nova nomenclatura, o ILAS optou por alinhar o processo de triagem dos pacientes com a SSC. A síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS), embora não utilizada para a definição de sepse, continua sendo importante para a triagem de pacientes com suspeita de sepse. Da mesma forma que a SSC, o ILAS não mudou os critérios usados para definir disfunção orgânica, mantendo a hiperlactatemia como um deles. O critério para definição de choque séptico também não foi alterado.

## **2. Definições de síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS), infecção, sepse e choque séptico**

### **Síndrome da resposta inflamatória sistêmica**

A síndrome da resposta inflamatória sistêmica é definida pela presença de no mínimo dois dos sinais abaixo:

- temperatura central  $> 38,3^{\circ}\text{C}$  ou  $< 36^{\circ}\text{C}$  OU equivalente em termos de temperatura axilar;
- frequência cardíaca  $> 90$  bpm;
- frequência respiratória  $> 20$  rpm, ou  $\text{PaCO}_2 < 32$  mmHg
- leucócitos totais  $> 12.000/\text{mm}^3$ ; ou  $< 4.000/\text{mm}^3$  ou presença de  $> 10\%$  de formas jovens (desvio à esquerda).

A SRIS não faz mais parte dos critérios para definição da presença de sepse mas continua tendo valor como instrumento de triagem para a identificação de pacientes com infecção e, potencialmente, sob risco de apresentar sepse ou choque séptico

### **Infecção sem disfunção**

Entende-se como paciente com infecção sem disfunção aquele que, tendo ou não os critérios de SRIS, possui foco infeccioso suspeito ou confirmado (bacteriano, viral, fúngico, etc.) sem apresentar disfunção orgânica.

### **Sepse**

Como já mencionado, adotou-se a definição de sepse lato senso do Sepse 3, presença de disfunção ameaçadora à vida em decorrência da presença de

## INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSIS

resposta desregulada à infecção. Entretanto, não adotamos os critérios clínicos para definição de disfunção orgânica do Sepsis 3, variação do escore SOFA, por entender que os mesmos não são aplicáveis em iniciativas de melhoria de qualidade. Manteve-se os critérios utilizados anteriormente, inclusive a hiperlactatemia, por entendermos que a mortalidade em países em desenvolvimento ainda é muito elevada e a identificação precoce destes pacientes é parte fundamental do objetivo deste protocolo. As principais disfunções orgânicas são:

- hipotensão (PAS < 90 mmHg ou PAM < 65 mmHg ou queda de PA > 40 mmHg)
- oligúria ( $\leq 0,5$  mL/Kg/h) ou elevação da creatinina (>2mg/dL);
- relação PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub> < 300 ou necessidade de O<sub>2</sub> para manter SpO<sub>2</sub> > 90%;
- contagem de plaquetas < 100.000/mm<sup>3</sup> ou redução de 50% no número de plaquetas em relação ao maior valor registrado nos últimos 3 dias;
- lactato acima do valor de referência;
- rebaixamento do nível de consciência, agitação, *delirium*;
- aumento significativo de bilirrubinas (>2X o valor de referência).

A presença de disfunção orgânica na ausência dos critérios de SRIS pode representar diagnóstico de sepsis. Assim, na presença de uma dessas disfunções, sem outra explicação plausível e com foco infeccioso presumível, o diagnóstico de sepsis deve ser feito, e o pacote de tratamento iniciado, imediatamente após a identificação.

### Choque séptico

Segundo a SSC, choque séptico é definido pela presença de hipotensão não responsiva à utilização de fluídos, independente dos valores de lactato. A SSC não adotou o novo conceito de choque, que exige a presença concomitante de lactato acima do valor de referência mesmo após reposição volêmica inicial.

**Tabela 1 – Conceitos utilizados pelo Instituto Latino Americano de Sepse na implementação de protocolos gerenciados de sepse.**

<b>Classificação antiga</b>	<b>Classificação atual (a ser usada)</b>	<b>Característica</b>
Sepse	<b>Infecção sem disfunção</b>	Infecção suspeita ou confirmada, sem disfunção orgânica, de forma independente da presença de sinais de SRIS.
Sepse grave	<b>Sepse</b>	Infecção suspeita ou confirmada associada a disfunção orgânica, de forma independente da presença de sinais de SRIS.
Choque séptico	<b>Choque séptico</b>	Sepse que evoluiu com hipotensão não corrigida com reposição volêmica (PAM $\leq$ 65 mmHg), de forma independente de alterações de lactato.

### 3. Triagem e rotina para atendimento

O protocolo de sepse deve ser aberto para pacientes com SUSPEITA de sepse e choque séptico. Cada instituição irá decidir, de acordo com sua disponibilidade de recursos humanos e capacidade de triagem, se o protocolo de sepse será aberto na presença de SRIS e suspeita de infecção (elevada sensibilidade, permitindo tratamento precoce e prevenindo disfunção orgânica) ou a partir de presença de disfunção orgânica em pacientes com suspeita de infecção grave, priorizando nesse caso, o atendimento dos casos mais graves.

Recentemente, foi descrito o escore qSOFA<sup>4</sup>, com 3 componentes: rebaixamento de nível de consciência, frequência respiratória  $\geq$  22 ipm e pressão arterial sistólica abaixo de 100 mmHg. Esse escore, ainda não prospectivamente

**INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE**

validado, identificaria entre pacientes fora da UTI aqueles com maior risco de óbito. No seu processo de validação retrospectiva, o escore mostrou boa acurácia na predição de óbito, às custas, entretanto, de baixa sensibilidade. Assim, o mesmo não deve ser utilizado para triagem de pacientes com suspeita de sepse, mas sim para, após a triagem adequada desses pacientes com base em critérios mais sensíveis, identificar aqueles com maior risco de óbito.

Após identificação do paciente com SUSPEITA de sepse, usualmente pela enfermagem, a equipe médica decide se deve ou não haver o seguimento do protocolo, com base nas informações disponíveis para tomada de decisão em relação à probabilidade de se tratar de sepse. Nessa decisão, alguns fatores devem ser levados em consideração:

1. Em pacientes com qualquer das disfunções clínicas utilizadas na triagem (hipotensão, rebaixamento de consciência, dispneia ou desaturação e, eventualmente, oligúria), deve-se dar seguimento imediato ao protocolo, com as medidas do pacote de 1 hora, e proceder a reavaliação do paciente ao longo das 6 primeiras horas.
2. Em pacientes com disfunção clínicamente aparente, mas com quadro clínico sugestivo de outros processos infecciosos atípicos (no contexto da sepse), como dengue, malária e leptospirose, a equipe médica poderá optar por seguir fluxo específico de atendimento que leve em consideração peculiaridades do atendimento a esses pacientes.
3. Em pacientes sem disfunção clínicamente aparente, deve-se levar em conta o quadro clínico, não sendo adequado o seguimento do protocolo em pacientes com quadros típicos de infecções de via aérea alta ou amigdalites, por exemplo, que podem gerar SRIS mas tem baixa probabilidade de se tratar de casos de sepse. São também exemplos de pacientes de baixo risco aqueles jovens e sem comorbidades. Em pacientes sem disfunção clínicamente aparente e com baixo risco de se tratar de sepse, o médico pode decidir por outro fluxo de atendimento. Nesses casos, pode-se optar por investigação diagnóstica simplificada e observação clínica antes da administração de antimicrobianos da primeira hora. Novamente, pacientes com quadros sugestivos de processos infecciosos atípicos, como dengue e malária, devem seguir fluxo específico de atendimento.
4. Em pacientes para os quais já exista definição de cuidados de fim de vida, o protocolo deve ser descontinuado, e o paciente deve receber tratamento pertinente a sua

## INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE

situação clínica, incluindo eventualmente alguns dos componentes do pacote de tratamento. Em hospitais que gerenciam o protocolo de sepse, esses pacientes não devem ser incluídos no cálculo dos denominadores.

Um exemplo de fluxograma de triagem baseado nessas premissas está disponível na figura 1. Deve-se lembrar que escores de gravidade podem auxiliar na identificação de pacientes com maior risco de óbito. Assim, pacientes com escore qSOFA positivo, ou seja, com dois ou mais componentes presentes, devem receber atenção especial, da mesma forma que pacientes com múltiplas disfunções orgânicas.

A equipe médica deve definir a classificação inicial do paciente. As possíveis classificações seriam: infecção sem disfunção com seguimento do protocolo, sepse ou choque, afastado sepse/choque ou paciente sob cuidados de fim de vida.

Após identificação do paciente com suspeita de sepse os seguintes passos devem ser cumpridos:

1. registre o diagnóstico no prontuário ou na folha específica de triagem do protocolo institucional. Todas as medidas devem ser tomadas a partir do momento da formulação da hipótese de sepse.
2. todos os pacientes com protocolos de sepse abertos devem ter seu atendimento priorizado com o objetivo de otimizar a coleta de exames, o início de antibioticoterapia e a ressuscitação hemodinâmica;
3. realize anamnese e exame físico dirigidos, com atenção especial aos sinais clínicos de disfunção orgânica;
4. pacientes com disfunção orgânica grave e ou choque devem ser alocados em leitos de terapia intensiva assim que possível, a fim de garantir o suporte clínico necessário. Caso não seja possível a alocação em leito de terapia intensiva, deve-se garantir o atendimento do paciente de maneira integral, independente do setor em que o mesmo se encontre;
5. a ficha do protocolo de sepse deve acompanhar o paciente durante todo o atendimento de tratamento das 6 primeiras horas, a fim de facilitar a

## **INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE**

comunicação nos pontos de transição entre as equipes de diferentes turnos ou setores e resolver pendências existentes para o atendimento.

### **4. Tratamento**

#### **4.1 Pacote de 1 hora**

Para todos os pacientes em que a equipe médica optou por dar seguimento ao protocolo, o pacote de 1 hora deve ser executado. O mesmo é composto dos seguintes itens:

1. Coleta de exames laboratoriais para a pesquisa de disfunções orgânicas: gasometria e lactato arterial, hemograma completo, creatinina, bilirrubina e coagulograma.
2. Coleta de lactato arterial o mais rapidamente possível mas dentro da primeira hora, que deve ser imediatamente encaminhado ao laboratório, afim de se evitar resultado falsos positivos. O objetivo é ter resultado deste exame em 30 minutos.
3. Coleta de duas hemoculturas de sítios distintos em até uma hora, conforme rotina específica do hospital, e culturas de todos os outros sítios pertinentes (aspirado traqueal, líquido, urocultura) antes da administração do antimicrobiano. Caso não seja possível a coleta destes exames antes da primeira dose, a administração de antimicrobianos não deverá ser postergada;
4. Prescrição e administração de antimicrobianos de amplo espectro para a situação clínica, por via endovenosa, visando o foco suspeito, dentro da primeira hora da identificação da sepse. A utilização de antimicrobianos deve seguir a orientação do serviço de controle de infecção hospitalar da instituição, que deverá definir com o corpo clínico local as recomendações para o

## INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE

tratamento empírico conforme o foco de infecção identificado e a característica da infecção, comunitária ou associada a assistência a saúde.

5. Princípios de farmacocinética e farmacodinâmica devem ser seguidos por todas as instituições. Todas as recomendações visando otimização da terapia antimicrobiana devem ser feitas com auxílio do farmacêutico e da enfermagem e estarem amplamente disponíveis para todos os profissionais. As principais recomendações estão listadas abaixo.

- Utilizar dose máxima para o foco suspeito ou confirmado, com dose de ataque nos casos pertinentes, sem ajustes para a função renal ou hepática. As doses devem ser plenas visando otimização da redução da carga bacteriana ou fúngica. Embora seja discutível, pode-se manter doses sem ajuste para função renal pelas primeiras 24 horas. Isso é de suma importância para os antimicrobianos hidrofílicos dado ao aumento do volume de distribuição dos mesmos em decorrência da ressuscitação volêmica.
- Atentar para a diluição adequada de forma a evitar incompatibilidade e concentração excessiva. Utilizar a infusão estendida de antibióticos betalactâmicos como piperacilina-tazobactam e meropenem, com exceção da primeira dose, que deve ser administrada, em bolus, o mais rápido possível.
- Utilizar terapia combinada, com duas ou três drogas, quando existir suspeita de infecção por agentes multidrogas resistentes. Considerar o uso de diferentes classes de antibióticos, para um mesmo agente, em pacientes com choque séptico.
- Restringir o espectro antimicrobiano quando o patógeno for identificado e a sensibilidade conhecida; terapia combinada pode ser de-escalada conforme evidência de resposta clínica ou resolução da infecção.

6. Para pacientes hipotensos (PAS < 90mmHg, PAM < 65mmHg ou, eventualmente, redução da PAS em 40mmHg da pressão habitual) ou com sinais de hipoperfusão, entre eles níveis de lactato acima de duas vezes o valor de referência institucional (hiperlactatemia inicial), deve ser iniciada ressuscitação volêmica com infusão imediata de 30 mL/kg de cristalóides



**INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE**

dentro da 1ª hora do diagnóstico da detecção dos sinais de hipoperfusão. Embora classicamente não sejam considerados com parte do pacote de ressuscitação, sinais de hipoperfusão podem incluir oligúria, presença de livedo, tempo de enchimento capilar lentificado e alteração do nível de consciência. Coloides proteicos, albumina ou soro albuminado, podem fazer parte dessa reposição inicial. O uso de amidos está contraindicado, pois está associado a aumento da incidência de disfunção renal. Esse volume deve ser infundido o mais rápido possível, considerando-se as condições clínicas de cada paciente. Pacientes cardiopatas podem necessitar redução na velocidade de infusão, conforme a presença ou não de disfunção diastólica ou sistólica. Nos casos em que foi optado por não realizar reposição volêmica, parcial ou integralmente, após avaliação de fluido responsividade, esta decisão deve estar adequadamente registrada no prontuário. Nesses pacientes, o uso de vasopressores para garantir pressão de perfusão adequada necessita ser avaliado.

7. Uso de vasopressores para pacientes que permaneçam com pressão arterial média (PAM) abaixo de 65 (após a infusão de volume inicial), sendo a noradrenalina a droga de primeira escolha. Não se deve tolerar pressões abaixo de 65 mmHg por períodos superiores a 30-40 minutos. Por isso, o vasopressor deve ser iniciado dentro da primeira hora nos pacientes em que ele está indicado. Em casos de hipotensão ameaçadora a vida, pode-se iniciar o vasopressor mesmo antes ou durante a reposição volêmica. É fundamental garantir pressão de perfusão enquanto se continua a reposição volêmica. Assim, o vasopressor pode ser iniciado em veia periférica, enquanto se providencia o acesso venoso central.

O uso de outros vasopressores pode ser necessário. Dentre os disponíveis, a recomendação é o uso de vasopressina, com intuito de desmame de noradrenalina ou como estratégia poupadora de catecolaminas, ou a adrenalina, preferível em pacientes que se apresentem com débito cardíaco reduzido.

A dobutamina pode ser utilizada quando exista evidência de baixo cardíaco ou sinais clínicos de hipoperfusão tecidual, como livedo, oligúria, tempo de

## INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE

enchimento capilar lentificado, baixa saturação venosa central ou lactato aumentado.

8. Nos pacientes com lactato alterado acima de duas vezes o valor de referência, a meta terapêutica é o clareamento do mesmo. Assim, como um complemento ao pacote de 1 hora, dentro de 2 a 4 horas após o início da ressuscitação volêmica, novas dosagens devem ser solicitadas. Nem sempre se obtém a normalização do lactato, haja vista existirem outras causas para a hiperlactatemia que não a hipoperfusão tecidual. A busca pela normalização deve ser feita cuidadosamente, sob risco de intervenções terapêuticas desnecessárias, e potencialmente deletérias. A hiperlactatemia residual isolada, sem outros sinais clínicos de hipoperfusão ou má evolução, não necessariamente precisa ser tratada.

### 4.2 Reavaliação das 6 horas

A reavaliação das 6 horas deve ser feita em pacientes que se apresentem com choque séptico, hiperlactatemia ou sinais clínicos de hipoperfusão tecidual.

A continuidade do cuidado é importante, por isso entende-se que durante as seis primeiras horas o paciente deve ser reavaliado periodicamente. Para isso é importante o registro da reavaliação do *status* volêmico e da perfusão tecidual.

1. Reavaliação da continuidade da ressuscitação volêmica, por meio de marcadores do estado volêmico ou de parâmetros perfusionais. As seguintes formas de reavaliação poderão ser consideradas:

- Mensuração de pressão venosa central
- Variação de pressão de pulso
- Variação de distensibilidade de veia cava
- Elevação passiva de membros inferiores
- Qualquer outra forma de avaliação de responsividade a fluídos (melhora da pressão arterial após infusão de fluidos, por exemplo)
- Mensuração de saturação venosa central

## INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE

- Tempo de enchimento capilar
  - Presença de livedo
  - Sinais indiretos (por exemplo, melhora do nível de consciência ou presença de diurese)
2. Pacientes com sinais de hipoperfusão e com níveis de hemoglobina abaixo de 7 mg/dL devem receber transfusão o mais rapidamente possível.
3. Idealmente, os pacientes com choque séptico devem ser monitorados com pressão arterial invasiva, enquanto estiverem em uso de vasopressor. A aferição por manguito não é fidedigna nessa situação, mas pode ser utilizada nos locais onde a monitorização invasiva não está disponível.
4. Pacientes sépticos podem se apresentar hipertensos, principalmente se já portadores de hipertensão arterial sistêmica. Nesses casos, a redução da pós-carga pode ser necessária para o restabelecimento da adequada oferta de oxigênio. Não se deve usar medicações de efeito prolongado, pois esses pacientes podem rapidamente evoluir com hipotensão. Assim, vasodilatadores endovenosos, como nitroglicerina ou nitroprussiatos são as drogas de escolha

### 4.3 Outras recomendações

#### Uso de corticóides

A utilização de corticóides é recomendada para pacientes com choque séptico refratário, ou seja, naqueles em que não se consegue manter a pressão arterial alvo, a despeito da ressuscitação volêmica adequada e do uso de vasopressores. Frente aos resultados do recente estudo Adrenal, é também possível que os demais pacientes com choque tenham benefícios, em termos de redução de tempo de ventilação mecânica e de tempo de internação em UTI. Assim, a utilização deve ser individualizada.

## INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE

A droga recomendada é a hidrocortisona na dose de 50 mg a cada 6 horas.

### **Ventilação mecânica**

A intubação orotraqueal não deve ser postergada, em pacientes sépticos, com insuficiência respiratória aguda e evidências de hipoperfusão tecidual.

Os pacientes que necessitem de ventilação mecânica devem ser mantidos em estratégia de ventilação mecânica protetora, devido ao risco de desenvolvimento de síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA). A estratégia protetora inclui a utilização de baixos volumes correntes (6 mL/kg de peso ideal) e a limitação da pressão de platô abaixo de 30 cmH<sub>2</sub>O. A fração inspirada de oxigênio deve ser suficiente para manter uma PaO<sub>2</sub> entre 70 - 90 mmHg. Também deve-se objetivar uma pressão de distensão (*driving pressure*, pressão de platô - peep) menor que 15 cmH<sub>2</sub>O, sempre que possível.

Para pacientes com diagnóstico de SDRA há menos de 48 horas, com relação PaO<sub>2</sub>/ FiO<sub>2</sub> menor que 150 e FiO<sub>2</sub> de 60% ou mais, a utilização de posição de prona é recomendada, para unidades que tenham equipe com treinamento na técnica. Manobras de recrutamento estão associadas a maior mortalidade e devem ser evitadas.

### **Bicarbonato**

Não está indicado o uso de bicarbonato nos casos de acidose láctica em pacientes com pH >7,15, pois o tratamento dessa acidose é o restabelecimento da adequada perfusão. Nos pacientes com pH abaixo desse valor esta terapia pode ser avaliada como medida de salvamento.

### **Controle glicêmico**

Os pacientes na fase aguda de sepse cursam frequentemente com hiperglicemia, secundária a resposta endocrino-metabólica ao trauma. O controle adequado da glicemia é recomendado por meio da utilização de

## **INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE**

protocolos específico, visando uma meta abaixo de 180 mg/dL, evitando-se episódios de hipoglicemia e variações abruptas da mesma.

### **Terapia renal substituta**

Não existe recomendação para o início precoce de terapia renal substituta, devendo-se individualizar cada caso, conforme discussão com equipe especialista.

Da mesma maneira, não existe recomendação para hemodiálise intermitente ou modalidades contínuas, devendo-se reservar estes métodos para pacientes com instabilidade hemodinâmica grave, nos locais onde este recurso é disponível.

### **5. Seguimento do paciente: linha de cuidado do paciente séptico**

O atendimento ao paciente séptico nas primeiras 24 horas é de suma importância para o desfecho favorável. Entretanto, outras ações são necessárias para o sucesso pleno em termos de sobrevida hospitalar e reabilitação após a alta, com estabelecimento de uma linha de cuidado adequada, desde o momento da internação hospitalar ou do diagnóstico de sepse até o momento da alta.

O paciente deve ser seguido e atendido de forma adequada durante toda a internação hospitalar. O atendimento multidisciplinar contribui para os desfechos favoráveis tanto dentro do hospital como após a alta. A enfermagem tem fundamental importância para a recuperação funcional, desde o momento do reconhecimento precoce até a alta hospitalar. Nutrição adequada, fisioterapia respiratória e motora, focada em mobilização precoce, e atendimento fonoaudiológico para recuperação de deglutição e fonação contribuem para a reabilitação do paciente. O suporte psicológico precoce pode minimizar os riscos de desenvolvimento de estresse pós traumático. A odontologia tem seu papel na identificação e controle do foco, bem como na prevenção de infecções respiratórias. O acompanhamento diário pela farmácia clínica possibilita a adequação da prescrição médica. O serviço social é importante para a reinserção do paciente na sociedade e o seguimento do mesmo no sistema de

## INSTITUTO LATINO AMERICANO DE SEPSE

saúde. Em suma, todos os profissionais envolvidos no atendimento têm um papel importante a desempenhar.

As orientações no momento da alta, visando a continuidade do cuidado ambulatorial e o seguimento por todas as equipes responsáveis pela reabilitação funcional do paciente são também fundamentais para a continuidade do tratamento.

### 6. Prevenção de infecções relacionadas a assistência a saúde

Recomenda-se a utilização de dispositivos invasivos (canula orotraqueal, cateter venoso central, pressão arterial invasiva e cateter vesical de demora) pelo menor tempo possível afim de se evitar complicações mecânicas e infecciosas.

Além disso, é recomendado que as unidades sigam as diretrizes para prevenção de infecções relacionadas a estes dispositivos (pneumonia associada a ventilação mecânica, infecção de corrente sanguínea associada a cateter venoso central e infecção do trato urinário relacionado a cateter vesical de demora).

### 7. Referências

1. Surviving Sepsis Campaign - bundles of care. <http://www.survivingsepsis.org/Bundles/Pages/BundlesforImprovement.aspx>. Accessed October 22th 2011.
2. Rhodes A, Phillips G, Beale R, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPReSS study). *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1620-1628.
3. Singer M, Deutschman CS, Seymour CW, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA.* 2016;315(8):801-810.
4. Seymour CW, Liu VX, Iwashyna TJ, 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):762-774.