

# Protocolos assistenciais para a redução de mortalidade por Sepsis: revisão integrativa

**RESUMO** | Objetivo: identificar na literatura científica se o uso de protocolos assistenciais de identificação e tratamento precoce da sepsis reduz a mortalidade em instituições hospitalares. Método: revisão integrativa realizada por meio das seguintes bases de dados: SCOPUS, CINAHL, LILACS e Medline com amostra final de 27 artigos. Resultados: embora havendo uma variedade de protocolos implementados, a maioria dos estudos (n=16) corroboram entre si, sugerindo que os protocolos assistenciais para identificação e tratamento precoce de sepsis e choque séptico reduzem mortalidade. Conclusão: os resultados sugerem que protocolos diminuam mortalidade de pacientes com sepsis e choque séptico.

**Palavras-chaves:** Sepsis, Choque séptico, Protocolos.

**ABSTRACT** | Objective: To identify in the scientific literature whether the use of care protocols for identification and early treatment of sepsis reduces mortality in hospital institutions. Method: integrative review conducted through the following databases: SCOPUS, CINAHL, LILACS and Medline with final sample of 27 articles. Results: Although a variety of protocols are in place, most studies (n = 16) support one another, suggesting that care protocols for early identification and treatment of sepsis and septic shock reduce mortality. Conclusion: Results suggest that protocols decrease mortality of patients with sepsis and septic shock.

**Keywords:** Clinical protocols, Sepsis, Mortality.

**RESUMEN** | Objetivo: identificar en la literatura científica si el uso de protocolos de atención para la identificación y el tratamiento temprano de la sepsis reduce la mortalidad en las instituciones hospitalarias. Método: revisión integradora realizada a través de las siguientes bases de datos: SCOPUS, CINAHL, LILACS y Medline con muestra final de 27 artículos. Resultados: aunque existen varios protocolos, la mayoría de los estudios (n = 16) se apoyan entre sí, lo que sugiere que los protocolos de atención para la identificación temprana y el tratamiento de la sepsis y el shock séptico reducen la mortalidad. Conclusión: Los resultados sugieren que los protocolos disminuyen la mortalidad de pacientes con sepsis y shock séptico.

**Palabras claves:** Sepsis, Shock séptico, Protocolos.

## Thaissa Pinto de Melo

Enfermeira, doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem Fundamental da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP, mestra em Saúde Pública pela Universidade Federal do Ceará, especialista em Enfermagem em Centro de Terapia Intensiva pela Universidade Estadual do Ceará, graduada em Enfermagem pela Universidade Federal do Ceará.

## Isaac Holanda Mendes Maia

Médico neurologista, mestrando em Neurociências pela Faculdade de Medicina de Ribeirão Preto - USP, residência em Neurologia pela Escola de Saúde Pública do Estado do Ceará, graduado em Medicina pela Universidade Federal do Ceará.

## Francisco Adailre Alves da Silva

Cirurgião-dentista, mestre em Saúde Pública pela Universidade Federal do Ceará, graduado em Odontologia pela Universidade Federal do Ceará.

## Iarla Silva Ferreira

Enfermeira, mestra e doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem da Universidade Federal do Ceará, especialista em Saúde Pública.

## Sara Maria Barbosa

Enfermeira, doutoranda pelo Programa de Pós-Graduação em Enfermagem em Saúde Pública da Escola de Enfermagem de Ribeirão Preto - USP, mestra em Enfermagem pela Universidade de Guarulhos, especialista em Saúde Pública pela Universidade de Ribeirão Preto

## Mônica Cardoso Façanha

Médica, professora de Clínica de Doenças Infecciosas da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Ceará. Mestra em Doenças Infecciosas pela Universidade Federal do Rio de Janeiro. Doutora em Farmacologia pela Universidade Federal do Ceará.

## INTRODUÇÃO

A pesar de muitos avanços na compreensão da Sepsis e de recentes pesquisas indicando melhores resultados em seu tratamento, tal entidade ainda permanece com incidência epidêmica e com taxa de mortalidade inaceitavelmente elevadas<sup>1,2</sup>. No Brasil, quase 30% dos leitos de Unidades de Terapia Intensiva (UTI's) estão ocupados por pacientes com sepsis grave ou choque séptico. Além disso, a mortalidade é estimada em 55,4% dos casos, um número bem superior ao dos países desenvolvidos<sup>3</sup>.

Semelhante ao politraumatismo, ao infarto agudo do miocárdio e ao acidente vascular encefálico, a velocidade e a adequação dos tratamentos ofertados nas horas iniciais após o desenvolvimento da Sepsis tendem a influenciar seu resultado final<sup>8</sup>. Por outro lado, as evidências mostram que existe uma dificuldade importante para identificação e tratamento precoces da Sepsis<sup>6</sup>. As limitações podem ser identificadas tanto no aspecto estrutural das instituições de saúde, quanto na

**Recebido em:** 03/09/2019  
**Aprovado em:** 04/12/2019



Essa situação reforça a necessidade de maiores investimentos no campo da Saúde Pública, envolvendo os âmbitos financeiro, organizacional e educacional.



insuficiência dos insumos, passando por qualificação inadequada e contingente reduzidos dos profissionais.<sup>6,9-11</sup>.

Essa situação reforça a necessidade de maiores investimentos no campo da Saúde Pública, envolvendo os âmbitos financeiro, organizacional e educacional. A implantação de protocolos para otimizar a detecção e o tratamento da Sepsis iriam impactar sensivelmente na história natural da doença ao melhorar a morbimortalidade, além de representar uma racionalização do uso dos recursos públicos.

Semelhante a outras doenças, a velocidade e a adequação dos tratamentos ofertados nas horas iniciais após o desenvolvimento da Sepsis tendem a influenciar seu resultado final. Por outro lado, as evidências mostram que existe uma dificuldade importante para identificação e tratamento precoces da Sepsis<sup>4,5</sup>.

As diretrizes da Campanha de Sobrevida à Sepsis (CSS) de 2012 recomendam fortemente que todas as instituições tenham estratégias para detecção precoce de pacientes com Sepsis. Elas orientam

também a instituição de programas que melhorem a qualidade de atendimento, baseados em indicadores bem definidos<sup>4</sup>.

Dessa forma, o presente estudo pretendeu analisar as evidências disponíveis na literatura sobre a relação entre o uso de protocolos assistenciais para reconhecimento e manejo da sepsis em pacientes adultos.

#### MÉTODO

Trata-se de um estudo do tipo revisão integrativa da literatura. Empregou-se a estratégia PICO (Quadro 1) para a elaboração da seguinte questão de pesquisa: o uso de protocolos assistenciais reduz a mortalidade por sepsis em instituições hospitalares?

Os artigos foram selecionados com a utilização de acesso on-line em quatro bases de dados: LILACS (Literatura Latino-Americana em Ciências da Saúde), PubMed, CINAHL (Cumulative Index of Nursing and Allied Health Literature) e SCOPUS.

O levantamento bibliográfico foi rea-

lizado durante os meses de novembro de 2017 a janeiro de 2018 com leitura completa de dois pesquisadores dos resumos dos 965 artigos rastreados e análise do texto completo dos 27 artigos incluídos. Conforme mostra o Quadro 2, utilizou-se os descritores controlados (Decs e Mesh) e não controlados que foram combinados maneira para a realização das buscas.

Os critérios de inclusão estabelecidos para a revisão foram: artigos de pesquisa publicados no período de 2012 a 2017, estar escrito em português e inglês, estar disponível eletronicamente na íntegra e abordar o uso de protocolos assistenciais para a redução da mortalidade por Sepsis. Não foram incluídos descritores em espanhol devido a não dominância dos autores com o idioma.

Foram excluídos editoriais, cartas ao editor, estudos reflexivos, estudos interrompidos, casuísticas específicas com pacientes oncológicos ou pediátricos, bem como estudos que não abordavam temática relevante ao objetivo do estudo.

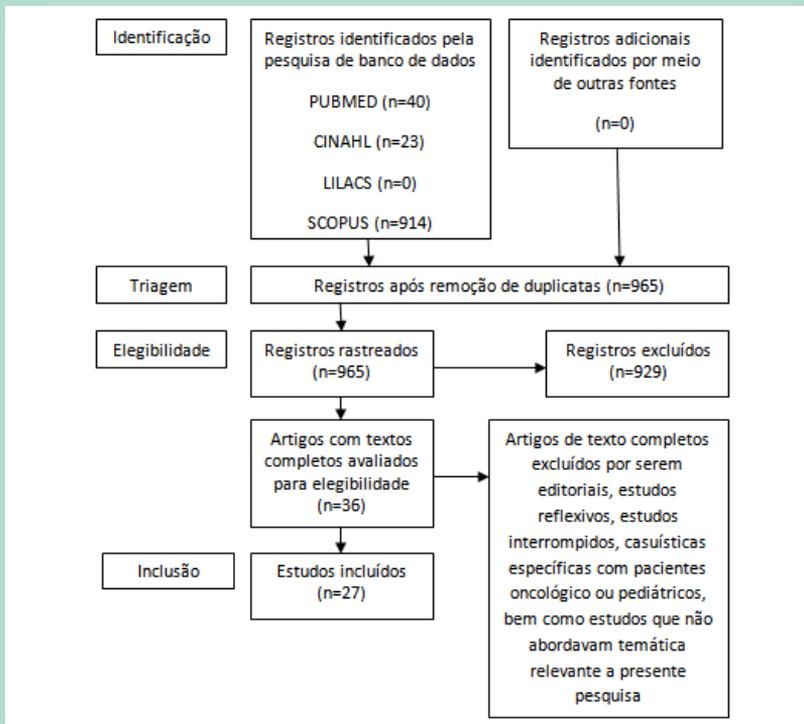
Quadro 1 – Estratégia PICO utilizada

P (paciente)	Paciente adulto hospitalizado
I (intervenção)	Utilização do protocolo sepsis
C (controle)	Cuidado habitual
O (resultado)	Ocorrência de sepsis, sepsis grave ou choque séptico

Quadro 2 – Descritores utilizados para a realização da busca nas bases de dados – Fortaleza, CE, Brasil, 2018.

Base de dados	Descritores controlados	Descritores não controlados
LILACS	Mortalidade	
	Sepsis	
	Protocolos	
CINHAL	Clinical protocols	Sepsis Protocol
	Sepsis	
	Mortality	
PubMed	Clinical protocols	Sepsis Protocol
	Sepsis	
	Mortality	
SCOPUS	Clinical protocols	Sepsis Protocol
	Sepsis	
	Mortality	

**Fluxograma 1 - Fluxograma para seleção dos artigos incluídos na revisão - Fortaleza, CE, Brasil, 2018.**



aos critérios de inclusão e exclusão estabelecidos. Conforme mostra o Fluxograma 1.

Para análise e síntese dos artigos selecionados, utilizou-se o formulário adaptado do estudo, o qual foi preenchido para cada artigo da amostra final, contemplando as seguintes informações: título do artigo, título do periódico, autores, país, idioma, ano de publicação, objetivos, características metodológicas, amostragem, nível de evidência e resultados.

A análise dos dados ocorreu mediante a leitura exploratória, seletiva, analítica e interpretativa dos artigos que compuseram amostra final da revisão integrativa. Cabe ressaltar que os níveis de evidência variam de 1 a 66.

**RESULTADOS**

Foram incluídos 27 artigos na revisão nos quais 26 foram publicados em inglês e 1 em espanhol. Em relação às origens das publicações, houve diver-

**Quadro 3: Caracterização dos artigos segundo identificação, delineamento, resultado, nível de evidência e tipo de revista, Fortaleza, CE, Brasil, 2018.**

Protocolos Assistenciais para Seps					
Estudo/ano	Local do estudo	Amostra	Tipo de estudo	Resultado/Conclusão	Nível de evidência*
Andrews et al. (2017) <sup>12</sup>	Departamento de emergência	n=212	Ensaio clínico randomizado	O protocolo foi associado ao aumento de mortalidade	2
Bhikoo et al. (2017) <sup>16</sup>	Hospital	n=70	Coorte	Houve um aumento de mortalidade intra-hospitalar	3
Groot et al. (2017) <sup>31</sup>	Departamento de emergência	n=1732	Coorte	A adesão ao programa de melhoria está associada à redução de mortalidade	3
Guirgis et al. (2017) <sup>18</sup>	Hospital	n=3917	Coorte	A adesão ao programa de melhoria está associada à redução de mortalidade	3
Machado et al. (2017) <sup>3</sup>	Departamento de emergência, UTI, enfermaria	n=3435	Coorte	A adesão ao programa está associada à redução de mortalidade, embora não em todas as instituições avaliadas	3
Papali et al. (2017) <sup>20</sup>	Departamento de emergência	n=166	Coorte	O protocolo não foi associado à redução de mortalidade	3

Ramsdell et al. (2017)21	Hospital	n=158	Coorte	A adesão ao protocolo não está associada à redução de mortalidade	3
Seymour et al. (2017)10	Hospital	n=49331	Caso controle	O protocolo foi associado à redução de mortalidade ajustada ao risco	3
Teles et al. (2017)22	Enfermarias	n=167	Coorte	O protocolo foi associado à redução de mortalidade	3
Wang et al. (2013)23	Departamento de emergência	n=195	Coorte	O protocolo foi associado à redução de mortalidade	3
Carvas et al. (2016)24	Departamento de emergência	n=178	Coorte	O protocolo foi associado à redução de mortalidade em 28 dias	3
Beardsley et al. (2016)8	Hospital	Não descreve	Observacional do tipo transversal	O protocolo foi associado à redução de mortalidade	4
Mccoll et al. (2016)9	Departamento de emergência	n=352	Coorte	O protocolo foi associado à redução de mortalidade	3
Thompson et al. (2016)25	UTI	n=48374	Coorte	O protocolo foi associado à redução de mortalidade	3
Hayden et al. (2016)26	Departamento de emergência	n=238	Quase experimental	O uso do protocolo não foi associado à redução de mortalidade	3
Bruce et al. (2015)11	Departamento de emergência	n=195	Coorte	O uso do protocolo não foi associado à redução de mortalidade	3
Mouncey et al. (2015)13	Hospital	n=1260	Ensaio clínico randomizado	O uso do protocolo não foi associado à redução de mortalidade	2
Gatewood et al. (2015)27	Departamento de emergência	n=624	Coorte	O uso do protocolo não foi associado à redução de mortalidade	3
Assuncao et al. (2014)28	UTI	n=828	Coorte	O protocolo foi associado à redução de mortalidade	3
vanZanten et al. (2014)29	UTI	n=213677	Coorte	A adesão ao programa de melhoria está associada à redução de mortalidade	3
y (2014)30	Departamento de emergência	n=155	Coorte	O protocolo foi associado à redução de mortalidade	3
Pro-CESS(2014)14	Departamento de emergência	n=1341	Ensaio clínico randomizado	O protocolo não foi associado à redução de mortalidade	2
ARISE (2014)15	Departamento de emergência	n=1600	Ensaio clínico randomizado	O protocolo não foi associado à redução de mortalidade	2
Guerra et al. (2013)32	Departamento de emergência	n=112	Coorte	O protocolo foi associado à redução de mortalidade	3
Zhi-qiang et al. (2013)33	UTI	n=218	Coorte	O protocolo foi associado à redução de mortalidade em 28 dias	3
Kuan et al. (2013)34	Departamento de emergência	n=117	Caso controle	O protocolo não foi associado à redução de mortalidade	3

sidade, porém, existiu uma prevalência de publicações dos Estados Unidos da América, 9, seguido do Brasil com 3 casuísticas. No que tange as revistas de publicação, destacam-se o Journal

of Critical Care e o The New England Journal of Medicine com 3 artigos cada periódico.

Em relação ao nível de evidência, um estudo apresentou nível de evidência

quatro, 22 estudos com nível de evidência três e 4 com nível de evidência dois, como mostra o Quadro 3.

No que diz respeito aos cuidados clínicos contemplados pelos protocolos, ob-

serva-se uma pequena variância de intervenções, porém, todos contemplaram os pacotes e intervenções preconizados pela CSS em seus protocolos. Algumas casuísticas compararam somente o Tratamento Guiado por Metas (TGM) com intervenções habituais.

No âmbito do desfecho, 16 estudos concluíram que o uso de protocolos assistenciais reduziu a mortalidade por Seps, em um artigo, a mortalidade aumentou e, nos outros 20, a utilização do protocolo não teve redução estatisticamente significativa de mortalidade.

## DISCUSSÃO

Na síntese das evidências, observa-se que, na maioria dos estudos, 16, houve redução na mortalidade após implantação do protocolo. É importante salientar que se encontraram apenas quatro artigos com nível de evidência 2. Isso devido o fato de que já é evidência forte o fato de que o atraso em cuidados adequados, como início da antibioticoterapia, aumenta a mortalidade<sup>7</sup>. O que tornaria as pesquisas pouco éticas.

Nota-se na revisão que inúmeros países e seguimentos profissionais estão fazendo esforços para o controle e redução da mortalidade por seps com uso de protocolos. Os mesmos são embasados nos “bundles” de 3 e 6 horas preconizados pela CSS<sup>8</sup>.

Mccoll et al. ressalta a importância dos princípios básicos de gerenciamento da seps como: reconhecimento, administração de antibióticos e reposição de volume precoces. Em seus resultados verificou-se que houve redução na mortalidade no grupo que recebeu terapia precoce, 30,7% versus 17,3% a diferença absoluta ( $p=0,006$ ). Acrescenta-se ainda o fato de que se obteve menos uso de vasopressores e inotrópicos no grupo intervenção, diminuindo a necessidade de internação na Unidade de Terapia Intensiva. Isso solidifica a crença existente de que os protocolos de seps têm impacto significativo nos resultados de cuidados e mortalidade

de pacientes com septicemia<sup>9</sup>.

Corroborando ainda mais com esses dados, Seymour et al. revelou que um tempo mais longo até a conclusão do “bundle” de 3 horas e a administração precoce de antibiótico de amplo espectro está associada a uma maior mortalidade hospitalar ajustada ao risco<sup>10</sup>.

Nos dados obtidos também se observa a importância da agilidade operacional do processo de cuidado. Isso envolve um intenso envolvimento e sincronidade da equipe multiprofissional. Pode-se destacar a relevância do trabalho de equipe em todo o processo de cuidado com o paciente com seps como evidência a maioria dos artigos em especial, Bruce et al. (2015) e Beardsley et al. (2016)<sup>11,8</sup>.

Em contrapartida, quatro ensaios clínicos randomizados de Mouncey et al., Andrews et al., ProCESS e o ARISE, não mostraram diferença estatisticamente significativa de mortalidade entre os grupos que receberam cuidados habituais e os que foram submetidos aos cuidados direcionados<sup>12,13,14,15</sup>.

O estudo ARISE foi um ensaio clínico multicêntrico que avaliou se o TGM era mais eficaz que os tratamentos habituais para pacientes com diagnóstico de choque séptico que deram entrada em Departamentos de Emergência. O resultado primário, que foi a mortalidade por qualquer causa após 90 dias, apresentou-se similar entre os grupos, como mostram os seguintes dados 18,6% dos pacientes do TGM e 18,8% dos pacientes submetidos a cuidados habituais. Tal fato corrobora com outros ensaios clínicos sobre a eficiência do tratamento guiado por metas<sup>15</sup>.

O ProCESS também um ensaio clínico multicêntrico, avaliou três tipos de intervenção para pacientes com choque séptico que foram: TGM, protocolo padrão (não exigiu a colocação de um cateter venoso central, administração de inotrópicos ou transfusões de sangue) e o cuidado usual. A mortalidade em 60 dias não foi reduzida (21% no TGM, 18,2% no protocolo padrão e 18,9% no grupo de cuidados habituais)<sup>14</sup>.

Mouncey et al. realizou também um ensaio clínico randomizado que avaliou, inclusive o custo-efetividade do TGM com o cuidado habitual. A mortalidade não foi reduzida ( $p=0,90$ ). Em média, o TGM aumentou os custos, e a probabilidade de ser custo-efetivo ficou abaixo de 20%<sup>13</sup>.

Diante do escopo de que houve redução de mortalidade, as casuísticas são pertinentes quando se fala na importância dos elementos fundamentais no manejo da seps. Existem várias associações biológicas que ainda sustentam tais intervenções. Por exemplo, uma administração mais rápida de antibióticos reduz a carga de patógenos, modifica a resposta do hospedeiro e pode reduzir a incidência de disfunção orgânica subsequente. Além disso, os clínicos que averiguam mais rapidamente o nível de lactato sérico podem identificar o choque não reconhecido inicialmente e, portanto, oferecem medidas de ressuscitação mais precoces<sup>10,14,15</sup>.

Acrescenta-se também o fato de que os protocolos não são apenas retratos pontuais, o paciente precisa estar constantemente avaliado. Por isso a necessidade do trabalho em equipe harmonizada que tenha capacidade clínica para assistência desse paciente que apresenta uma condição que o coloca em risco de vida, porém, se tratado precocemente e adequadamente, consegue um melhor prognóstico. A implantação de protocolos para detecção e tratamento otimizado e precoce é uma iniciativa voltada para a diminuição das taxas de morbidade e mortalidade, e dos custos associados à seps<sup>35</sup>.

As vantagens desses instrumentos têm sido apontadas, tais como: maior segurança aos usuários e profissionais, redução da variabilidade de ações de cuidado, melhora na qualificação dos profissionais para a tomada de decisão assistencial, facilidade para a incorporação de novas tecnologias, inovação do cuidado, uso mais racional dos recursos disponíveis e maior transparência e controle dos custos. Ainda como vantagens, protocolos facilitam o desenvolvimento

de indicadores de processo e de resultados, a disseminação de conhecimento, a comunicação profissional e a coordenação do cuidado<sup>35</sup>.

## CONCLUSÃO

O resultado do estudo sugere que protocolos assistenciais diminuem mortalidade de pacientes sépticos. Sendo

assim, a aquisição desse tipo de tecnologia tem como objetivo ofertar assistência direcionada por meio das melhores evidências científicas. Tal fato contribui, assim, para a prática em saúde com intervenção clínica adequada, consciência ética e zelo.

A avaliação em saúde requer a investigação de estrutura, processo e resultado. Porém, a maioria dos artigos contempla

somente aspectos de resultado, no caso, a mortalidade, que indiscutivelmente, está aninhado a características anteriormente citadas. Salienta-se também que grande parte dos artigos são oriundos de países de alta renda, o que culmina em uma lacuna científica no que diz respeito na aplicabilidade dos protocolos em países de média e baixa renda, como é o caso do Brasil. 🇧🇷

## Referências

- Rhodes A, et al. The Surviving Sepsis Campaign bundles and outcome: results from the International Multicentre Prevalence Study on Sepsis (the IMPresS study). *Intens Care Med.* 2015; 41(9):1620-1628. doi:10.1007/s00134-015-3906-y.
- 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):625-631. doi: 10.1097/CCM.0000000000000026.
- Machado FR, et al. The epidemiology of sepsis in Brazilian intensive care units (the Sepsis PREvalence Assessment Database, SPREAD): na observational study. *Lancet Infect Dis.* 2017; 17(11): 1180-1189. doi: 10.1016/S1473-3099(17)30322-5.
- Dellinger RP, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. *Crit Care Med.* 2013; 41(2):580-637. doi: 10.1097/CCM.0b013e31827e83af.
- Rivers E, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001; 345(19):1368-1377. doi: 10.1056/NEJMoa010307.
- Soares C, Hoga L, Peduzzi M, Sangaletti C, Yonekura T, Silva D. Integrative review: concepts and methods used in nursing. *Ver Esc Enferm USP.* 2014;48(2):335-345. doi:10.1590/S0080-6234201400002000020.
- Vallés J, et al. A 7-year study of severe hospital-acquired pneumonia requiring ICU admission. *Intensive Care Med.* 2003; 29(11):1981-1988. doi: 10.1007/s00134-003-2008-4.
- Beardsley JR, Jones CM, Williamson J, Chou J, Currie-Coyoy M, Jackson T. Pharmacist involvement in a multidisciplinary initiative to reduce sepsis-related mortality. *Am J Health Syst Pharm.* 2016;73(3):143-149. doi: 10.2146/ajhp150186.
- McColl T, et al. Implementation of a new emergency department sepsis bundle and system redesign: a process improvement initiative. *Can J Emerg Med.* 2017;19(2):1-10. doi: 10.1017/cem.2016.351.
- Seymour CW, et al. Time to Treatment and Mortality during Mandated Emergency Care for Sepsis. *N Engl J Med.* 2017; 376(23):2235-44. doi: 10.1056/NEJMoa1703058.
- Bruce HR, Maiden I, Fedullo PF, Kim SC. Impact of nurse-initiated ED sepsis protocol on compliance with sepsis bundles, time to initial antibiotic administration, and in-hospital mortality. *J Emerg Nurs.* 2015;41(2):130-137. doi: 10.1016/j.jen.2014.12.007.
- Andrews B, et al. Effect of a new Early Resuscitation Protocol on n-hospital Mortality Among Adults With Sepsis and Hypotension: A Randomized Clinical Trial. *JAMA.* 2017; 318(13):1233-1240. doi: 10.1001/jama.2017.10913.
- Mouncey PR, et al. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-1311. doi: 10.1056/NEJMoa1500896.
- The ProCESS Investigators. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-1693. doi: 10.1056/NEJMoa1401602.
- The ARISE Investigators and the ANZICS Clinical Trials Group. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371:1496-1506.
- Bhikoo R, Versfeld S, Basson MMV, Oosthuizen AH. A retrospective study evaluating the efficacy of identification and management of sepsis at a district-level hospital internal medicine department in the Western Cape Province, South Africa, in comparison with the guidelines stipulated in the 2012 Surviv. *S Afr Med J.* 2017;107(8):674-678. doi: 10.7196/SAMJ2017.v107i8.11019.
- García-Lopez L, et al. Impacto de la implantación de un Código Sepsis intrahospitalario en la prescripción de antibióticos y los resultados clínicos en una unidad de cuidados intensivos. *Medicina Intensiva.* 2017; 41(1): 12-20. doi: 10.1016/j.medint.2016.08.001.
- Guirgis FW, et al. Managing sepsis: electronic recognition, rapid response teams, and standardized care save lives. *J Crit Care.* 2017;40:296-302. doi: 10.1016/j.jccr.2017.04.005.
- Machado FR, et al. Implementation of sepsis bundles in public hospitals in Brazil: a prospective study with heterogeneous results. *Critical Care.* 2017; 21(1): 11-31. doi: 10.1186/s13054-017-1858-z.
- Papali A, et al. Treatment outcomes after implementation of an adapted WHO protocol for severe sepsis and septic shock in Haiti. *J Crit Care.* 2017;41:222-8. doi: 10.1016/j.jccr.2017.05.024.
- Ramsdell TH, Smith AN, Kerkhove E. Compliance with updated sepsis bundles to meet new sepsis core measure in a tertiary care hospital. *Hosp Pharm.* 2017;52(3):177-186. doi:10.1310/hpj5203-177.
- Teles F, et al. Impact of a sepsis bundle in wards of a tertiary hospital. *Journal Of Intensive Care.* 2017; 5(1):3-5. doi: 10.1186/s40560-017-0231-2.
- Wang Z, et al. Impact of sepsis bundle strategy on outcomes of patients suffering from severe sepsis and septic shock in china. *J Emerg Med.* 2013; 44(4):735-74. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.07.084.
- Carvas JM, et al. Impact of Compliance with a Sepsis Resuscitation Bundle in a Portuguese Emergency Department. *Acta Med Port.* 2016;29(9):88-94. doi: 10.20344/amp.6998.
- Thompson MP, et al. Protocol-Based Resuscitation Bundle to Improve Outcomes in Septic Shock Patients: Evaluation of the Michigan Health and Hospital Association Keystone Sepsis Collaborative. *Crit Care Med.* 2016;44(12):2123-30. doi: 10.1097/CCM.0000000000001867.
- Hayden GE, et al (2016) Triage sepsis alert and sepsis protocol lower times to fluids and antibiotics in the ED. *Am J Emerg Med.* 34(1):1-9. doi: 10.1016/j.ajem.2015.08.039.
- Gatewood MO, Wemple M, Greco S, Kritek PA, Durvasula R. A quality improvement project to improve early sepsis care in the emergency department. *BMJ Qual Saf.* 2014;23(12):787-795. doi: 10.1136/bmjqs-2014-003552.
- Assuncao MS, et al. The cost-effectiveness ratio of a managed protocol for severe sepsis. *J Crit Care.* 2014;29(4):692-1-6. doi: 10.1016/j.jccr.2014.03.008.
- van Zanten AR, et al. Guideline bundles adherence and mortality in severe sepsis and septic shock. *Crit Care Med.* 2014;42(8):1890-8. doi: 10.1097/CCM.0000000000000297.
- Apibunoyas Y. Mortality rate among patients with septic shock after implementation of 6-hour sepsis protocol in the emergency department of Thammasat University Hospital. *J Med Assoc Thai.* 2014;97(8):182-93.
- De Groot B, Struyk B, et al. Inclusion of emergency department patients in early stages of sepsis in a quality improvement programme has the potential to improve survival: a prospective dual-centre study. *Emerg. Med. J.* 2017; Set 34(9): 578-85. doi: 10.1136/emmed-2015-205645.
- Guerra WF, Mayfield TR, Meyers MS, Cloutier AE, Riccio JC. Early detection and treatment of patients with severe sepsis by prehospital personnel. *J Emerg Med.* 2013;44(6):1116-25. doi: 10.1016/j.jemermed.2012.11.003.
- Li ZQ, Xi XM, Luo X, Li J, Jiang L. Implementing surviving sepsis campaign bundles in China: a prospective cohort study. *Chin Med J (Engl);* 2013;126(10):1819-25.
- Kuan WS, Mahadevan M, Tan JH, Guo J, Ibrahim I. Feasibility of introduction and implementation of the Surviving Sepsis Campaign bundle in a Singapore Emergency Department. *Eur J Emerg Med.* 2013; 20: 344-349. doi: 10.1097/MEJ.0b013e32835c2ba3.
- Koenig A, Picon PD, Feijó J, Silva E, Westphal GA. Estimativa do impacto econômico da implantação de um protocolo hospitalar para detecção e tratamento precoce de sepsis grave em hospitais públicos e privados do sul do Brasil. *Rev. bras. ter. intensiva.* 2010; 22(3): 213-219. doi: http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2010000300001.