


Carlos Rodrigo Franco Palacios<sup>1,2</sup> , Amanda M. Thompson<sup>3</sup>, Federico Gorostiaga<sup>4</sup>

## Antecedentes de insuficiência cardíaca se associam a tratamento com menor volume de fluidos em pacientes sépticos

*A past medical history of heart failure is associated with less fluid therapy in septic patients*

1. Hospital Medicine and Nephrology Department, Carris Health, Rice Memorial Hospital - Willmar, Minnesota, United States.
2. Pulmonary and Critical Care Medicine Department, Jackson Memorial Hospital, University of Miami - Miami, Florida, United States.
3. Pharmacy Department, Carris Health, Rice Memorial Hospital - Willmar, Minnesota, United States.
4. Critical Care Department, Mount Sinai Medical Center - Miami Beach, Florida, United States.

### RESUMO

**Objetivo:** Identificar os fatores de base que afetam a ressuscitação com fluidos em pacientes sépticos.

**Métodos:** Estudo de caso-controle com 181 pacientes consecutivos admitidos a uma unidade de terapia intensiva clínica entre 2012 e 2016 com diagnóstico de sepse. Analisaram-se os dados demográficos, clínicos, radiológicos e laboratoriais.

**Resultados:** Receberam volume  $\geq 30$  mL/kg de fluidos por via endovenosa quando da admissão 130 pacientes (72%). Nas análises univariadas, histórico de progressão de doença arterial coronária e insuficiência cardíaca se associou com menor volume de terapia com fluidos. Nas análises multivariadas, um histórico de insuficiência cardíaca (RC = 2,31; IC95% 1,04 - 5,14) permaneceu significativamente associado com o recebimento de menor volume de fluidos por via endovenosa. A fração de ejeção

ventricular esquerda, a função sistólica/diastólica, hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão pulmonar não se associaram com a quantidade de fluidos por via endovenosa. A quantidade de fluidos administrados por via endovenosa não se associou com diferenças em termos de mortalidade. Durante as primeiras 24 horas, pacientes com antecedentes de insuficiência cardíaca receberam 2.900 mL de fluidos endovenosos (1.688 - 4.714 mL) em comparação com 3.977 mL (2.500 - 6.200 mL) recebidos pelos pacientes sem histórico de insuficiência cardíaca ( $p = 0,02$ ).

**Conclusão:** Pacientes sépticos com história progressiva de insuficiência cardíaca receberam 1 L de fluidos por via endovenosa a menos nas primeiras 24 horas, sem diferenças em termos de mortalidade.

**Descritores:** Sepse; Insuficiência cardíaca; Hidratação

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 11 de novembro de 2018  
Aceito em 15 de abril de 2019

#### Autor correspondente:

Carlos Rodrigo Franco Palacios  
Jackson Memorial Hospital, University of Miami  
1611 NW 12th Avenue, Miami, Florida 33136  
E-mail: drcarlofranco@yahoo.com

**Editor responsável:** Gilberto Friedman

DOI: 10.5935/0103-507X.20190049

### INTRODUÇÃO

Para o tratamento da sepse e choque séptico, as diretrizes da última Campanha Sobrevivendo à Sepse recomendam a administração de 30 mL/kg de fluidos cristaloides para hipotensão, ou volume de lactato  $\geq 4$  mmol/L. Outras medidas incluem a obtenção do nível sérico de lactato, hemoculturas antes da administração de antibióticos e antibióticos de amplo espectro.<sup>(1-3)</sup>

A justificativa para ressuscitação com uso de fluidos na sepse é apoiada pelo fato de que o pico de resposta da atividade inflamatória surge entre 1 e 6 horas após o insulto. Em modelos de endotoxemia em seres humanos, a pré-hidratação isotônica diminui de forma significativa a concentração de citocinas pró-inflamatórias e aumenta a concentração de citocinas anti-inflamatórias.<sup>(4)</sup>



Como a adesão aos conjuntos de medidas para sepse é variável entre os diferentes serviços, mesmo em especialidades que normalmente cuidam de pacientes sépticos, e o uso de fluidos por via endovenosa (IV) - FIV - é componente precoce do tratamento da sepse, os fatores que afetam sua implantação demandam investigação.<sup>(5)</sup>

O objetivo do presente estudo foi a identificação das variáveis de base associadas com a fluidoterapia na sepse. Nossa hipótese é a de que algumas características dos pacientes, presentes por ocasião da admissão, teriam influência na quantidade de fluidos utilizados na ressuscitação.

## MÉTODOS

Após obter aprovação do Comitê Institucional de Revisão do *Rice Memorial Hospital*, conduzimos um ensaio retrospectivo de caso-controle que incluiu 181 pacientes consecutivos recém-admitidos, com diagnóstico de sepse, à unidade de terapia intensiva (UTI) entre 2012 e 2016. O período para este estudo foi escolhido em razão do início da utilização de um programa de prontuário eletrônico no hospital em 2012, facilitando o acesso aos dados.

A UTI tinha em sua equipe internistas dedicados ou médicos de família.

Definiu-se sepse como infecção suspeita ou documentada com dois dos seguintes critérios: temperatura inferior a 36°C ou superior a 38°C, contagem de leucócitos  $< 4 \times 10^9/L$  ou  $> 12 \times 10^9/L$ , frequência respiratória superior a 20 movimentos por minuto ou ventilação mecânica, e frequência cardíaca superior a 90 batimentos por minuto ou escore de avaliação de falência de órgãos (*Sequential Organ Failure Assessment* - SOFA)  $\geq 2$  (relacionado à sepse). Definiu-se choque séptico como os itens acima mais lactato plasmático  $> 2\text{mmol/L}$  (na ausência de hipovolemia) e necessidade de infusão de vasopressor para manter pressão arterial média (PAM) de 65mmHg após ressuscitação inicial com fluidos.<sup>(6)</sup>

Os critérios de inclusão foram: pacientes sépticos recém-admitidos à UTI que estavam hipotensos na primeira avaliação (pressão arterial sistólica - PAS  $< 100\text{mmHg}$  ou PAM  $< 65\text{mmHg}$ ) e/ou tinham ácido láctico  $\geq 4\text{mmol/L}$ , desde que estes pacientes se qualificassem para ressuscitação com fluidos segundo as diretrizes.

Os casos incluídos foram pacientes que receberam menos de 30mL/kg de FIV nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de sepse. Os controles foram os pacientes que receberam 30mL/kg ou mais de FIV nas primeiras 24 horas após o diagnóstico de sepse.

Os critérios de exclusão foram: pacientes grávidas, pacientes com idade inferior a 18 anos, pacientes não admitidos à UTI, pacientes que compareceram ao pronto-socorro com edema pulmonar (constatado nos estudos radiológicos) ou insuficiência cardíaca descompensada (ingurgitamento da veia jugular, crepitação pulmonar bilateral, edema de extremidades inferiores com ou sem elevação dos níveis de peptídeo natriurético tipo B), e pacientes com nefropatia terminal com necessidade de diálise.

Colheram-se os dados demográficos, radiológicos e laboratoriais. Os dados ecocardiográficos se basearam em resultados de ecocardiograma bidimensional (se realizado) na avaliação basal (antes da hospitalização).

O surgimento de novo edema pulmonar (não presente antes da admissão) foi diagnosticado por avaliação de exames de radiografia ou tomografia computadorizada do tórax.

## Análise estatística

Os dados são apresentados como média e desvio padrão, se normalmente distribuídos, e como mediana (percentis 25% e 75%) da faixa, se não normalmente distribuídos. Para dados paramétricos, as diferenças entre as médias foram comparadas com uso do teste *t* de Student. Para dados altamente distorcidos, utilizou-se o teste de Wilcoxon-Mann-Whitney. A normalidade dos dados foi avaliada por meio de um histograma de distribuição de frequências.

As diferenças entre as proporções foram avaliadas por meio do teste do qui-quadrado ou com o teste exato de Fisher.

Utilizaram-se modelos de regressão logística multivariada para estudar associações e ajuste para fatores de confusão. Foram incluídas condições clínicas de base com valores de  $p \leq 0,1$  na análise univariada. Geraram-se curvas de sobrevivência com utilização do método de Kaplan-Meier.

Consideraram-se estatisticamente significantes valores de  $p \leq 0,05$ . Todas as análises foram conduzidas com utilização do pacote estatístico JMP versão 13 (SAS Campus Drive, Cary, NC).

## RESULTADOS

As características basais são descritas na tabela 1. No dia da admissão, 130 pacientes (72%) receberam 30mL/kg ou mais de FIV.

Tabela 1 - Características basais

Característica	≥ 30 mL/kg de fluidos IV N = 130	< 30 mL/kg de fluidos IV N = 51	Valor de p
Idade (anos)	68 [59 - 78]	74 [66 - 80]	0,07
Sexo masculino	64 (49,2)	23 (45,1)	0,62
Insuficiência cardíaca congestiva	25 (19,2)	20 (39,2)	0,007
Fração de ejeção	60 [55 - 65]	60 [58,7 - 65]	0,86
Disfunção sistólica ventricular esquerda*	12 (14,3)	7 (18,4)	0,59
Disfunção diastólica ventricular esquerda <sup>†</sup>	41 (57,7)	15 (62,5)	0,81
Hipertrofia ventricular esquerda <sup>‡</sup>	42 (50)	24 (64,8)	0,16
Hipertensão pulmonar <sup>§</sup>	31 (37,3)	16 (45,7)	0,41
Diabetes mellitus	45 (34,6)	18 (35,3)	1
Hipertensão	86 (66,1)	36 (70,6)	0,60
Nefropatia crônica	35 (26,9)	12 (23,5)	0,70
Doença arterial coronária	28 (21,5)	19 (37,2)	0,038
Fibrilação atrial	25 (19,2)	14 (27,4)	0,23
Câncer	32 (24,6)	16 (31,4)	0,35
Doença pulmonar	54 (41,5)	20 (39,2)	0,86
Hepatopatia crônica	6 (4,62)	6 (11,7)	0,1
PAM na admissão à UTI (mmHg)	71 [61 - 86]	76 [65 - 90]	0,052
Hemocultura positiva durante a hospitalização	45 (34,6)	24 (47)	0,08
Tempo até o uso de vasopressores (horas)	5 [2 - 9]	6 [3 - 16]	0,15
Creatinina na admissão (mg/dL)	1,32 [0,83 - 1,97]	1,34 [1,00 - 1,97]	0,25
Ácido láctico na admissão (mg/dL)	2,0 [1,4 - 3,4]	1,5 [1,1 - 2,6]	0,15
Escore SOFA na admissão	8 [5 - 10]	7 [5 - 9]	0,29

IV - via endovenosa; PAM - pressão arterial média; UTI - unidade de terapia intensiva; SOFA - *Sequential Organ Failure Assessment Score*. \* Os dados sobre disfunção sistólica ventricular esquerda estavam disponíveis para 84 pacientes no grupo 1 e 38 pacientes no grupo 2; <sup>†</sup> os dados para disfunção diastólica ventricular esquerda estavam disponíveis para 71 pacientes no grupo 1 e 24 pacientes no grupo 2; <sup>‡</sup> os dados para hipertrofia ventricular esquerda estavam disponíveis para 84 pacientes no grupo 1 e 37 pacientes no grupo 2; <sup>§</sup> os dados sobre hipertensão pulmonar estavam disponíveis para 83 pacientes no grupo 1 e 35 pacientes no grupo 2. Resultados expressos como mediana [intervalo interquartil] ou N (%).

Pneumonia foi a causa da sepse em 63 pacientes (34,2%), infecções do trato urinário em 41 pacientes (22,3%), celulite e peritonite foram as causas em 8 pacientes (4,3%), colecistite em 6 pacientes (3,2%), colite por *Clostridium difficile* em 6 pacientes (3,2%), endocardite em 5 pacientes (2,7%) e colangite foi a causa em 4 pacientes (2,1%).

Vinte e um pacientes (11,4%) tiveram sepse não especificada.

Receberam cristaloídes isotônicos (seja Ringer com lactato ou solução salina normal) 126 pacientes (70,7%); 9 pacientes (5%) receberam fluidos hipotônicos (seja D5W ou solução salina normal 50%), e 43 pacientes (24,1%) receberam uma mescla de diferentes cristaloídes isotônicos. Os dados estavam indisponíveis para três pacientes.

Outras causas de sepse incluíram infecções do cateter, isquemia intestinal, perfuração intestinal, diverticulite, fasciite necrotizante, febre neutropênica, osteomielite, doença inflamatória pélvica, abscesso perirretal, artrite séptica, tromboflebite e síndrome de choque séptico.

Pacientes que receberam pelo menos 30mL/kg de FIV quando da admissão tiveram maior balanço de fluidos. Não se observou entre os grupos qualquer diferença em termos de sobrevivência ou edema pulmonar (radiográfico) (Tabela 2).

Antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva (ICC) e doença arterial coronária (DAC), e necessidade atual de utilização de vasopressores se associaram com a quantidade de FIV utilizados na ressuscitação, segundo análise univariada.

Dentre as condições clínicas de base, após ajuste para variáveis de confusão, um histórico de ICC permaneceu significativamente associado com a terapia com FIV (Tabela 3).

#### Antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva e terapia com fluidos

Quando da admissão, os pacientes com histórico de ICC receberam 2.900mL de FIV (1.688 - 4.714), enquanto os sem ICC receberam 3.977mL (2.500 - 6.200), com  $p = 0,02$  (Figura 1).

Tabela 2 - Desfechos

Desfecho	≥ 30mL/kg de fluidos IV N = 130	< 30mL/kg de fluidos IV N = 51	Valor de p
Quantidade de fluidos administrados no dia da admissão (L)	4,6 [3,51 - 6,73]	1,7 [1,22 - 2,38]	< 0,0001
Quantidade de fluidos administrados no dia da admissão (mL/kg)	59,8 [43,1 - 72,7]	20,7 [13,2 - 25,7]	< 0,0001
Balanco total de fluidos na hospitalização (L)	7,92 [4,2 - 12,3]	4,71 [2,65 - 9,22]	0,01
Edema pulmonar na radiografia do tórax	38 (29,2)	20 (39,2)	0,21
Uso de vasopressores durante a permanência na UTI	78 (60)	20 (39,2)	0,01
Ventilação mecânica durante a permanência na UTI	33 (25,4)	12 (23,5)	1
LRA durante a hospitalização	82 (63)	35 (68,6)	0,36
Terapia de substituição renal durante a hospitalização	3 (2,3)	1 (1,9)	1
Dias na UTI	2 [1 - 4]	2 [1 - 3]	0,03
Dias no hospital	5 [3 - 11]	5 [3 - 7]	0,30
Vivos na alta	105 (80,7)	40 (78,4)	0,68
Vivos no dia 30	92 (76,7)	34 (69,4)	0,33
Vivos no dia 90	83 (71,5)	33 (67,3)	0,58

IV - via endovenosa; UTI - unidade de terapia intensiva; LRA - lesão renal aguda. Lesão renal aguda se baseia na definição *Acute Kidney Injury*. Estágio 1: aumento da creatinina sérica  $\geq 0,3$ mg/dL ou aumento da creatinina sérica  $\geq 150$  a 200% (1,5 a 2 vezes) ou débito urinário  $< 0,5$ mL/kg/hora ( $> 6$  horas). Estágio 2: aumento da creatinina sérica  $> 200$  a 300% ( $> 2$  a 3 vezes) ou débito urinário  $< 0,5$ mL/kg/hora ( $> 12$  horas). Estágio 3: aumento da creatinina sérica  $> 300\%$  ( $> 3$  vezes) ou, se a creatinina sérica basal for  $\geq 4$ mg/dL, aumento da creatinina sérica  $\geq 0,5$ mg/dL ou débito urinário  $< 0,3$ mL/kg/hora (24 horas) ou anúria (12 horas) ou necessidade de terapia de substituição renal. Resultados expressos como mediana [intervalo interquartil] ou N (%).

Tabela 3 - Análise multivariada das condições clínicas de base associadas com menor volume de fluidos para ressuscitação

Variável	Razão de chance	IC95%	Valor de p
Idade (anos)	1,007	0,98 - 1,03	0,51
Insuficiência cardíaca congestiva	2,31	1,04 - 5,14	0,03
Doença arterial coronária	1,39	0,60 - 3,22	0,43
Hepatopatia crônica	3,17	0,93 - 10,7	0,06

IC95% - intervalo de confiança de 95%.

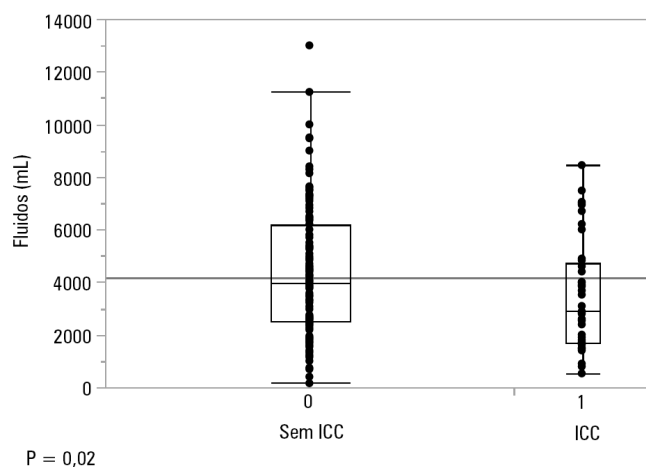


Figura 1 - Quantidade de fluidos administrados na admissão. ICC - insuficiência cardíaca congestiva.

O balanço total de fluidos nos pacientes com ICC foi de 5.320mL (2.430 - 10.357), enquanto nos pacientes sem ICC foi de 6.776mL (3.900 - 12.417), com  $p = 0,04$ .

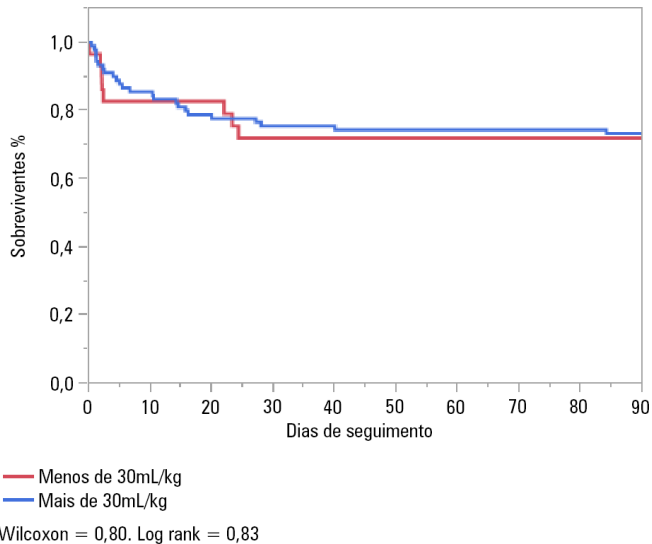
Fração de ejeção ventricular esquerda, função sistólica/diastólica, hipertrofia ventricular esquerda e hipertensão pulmonar não se associaram com FIV (Tabela 1).

A sobrevivência até a alta entre os pacientes sem ICC que receberam 30mL/kg ou mais de FIV, em comparação com os que não receberam, respectivamente, foi de 78,6% versus 77,4%, com  $p = 1$ ; após 30 dias foi de 75,8% versus 70%, com  $p = 0,63$ ; e após 90 dias foi de 72,5% versus 70%, com  $p = 0,81$  (Figura 2).

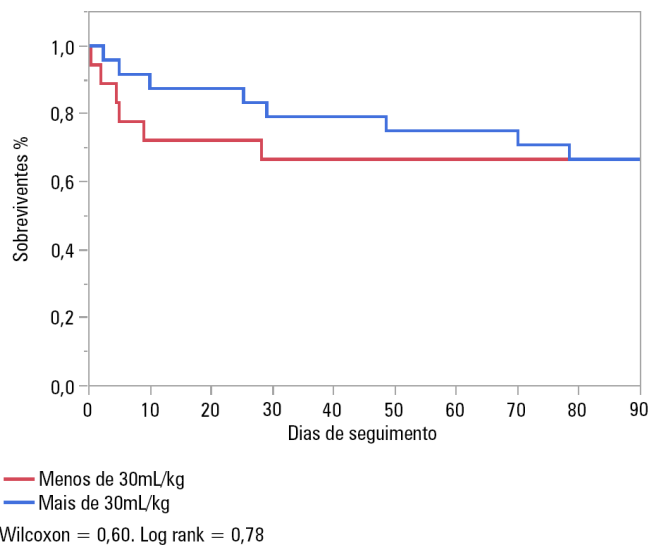
A sobrevivência em pacientes com antecedentes de ICC que receberam 30mL/kg de FIV ou mais, em comparação com os que não receberam, respectivamente, foi por ocasião da alta, 92% versus 80%, com  $p = 0,38$ ; após 30 dias, de 79,1% versus 68,4%, com  $p = 0,49$ ; e após 90 dias, de 66,7% versus 63,2%, com  $p = 1$  (Figura 3).

## DISCUSSÃO

O objetivo deste estudo não foi testar os benefícios ou riscos do uso de fluidos por via IV em pacientes sépticos, mas meramente compreender as características basais dos pacientes que afetam o tratamento da sepse. Até aqui, há uma carência de dados para explicar por que alguns



**Figura 2** - Análise da sobrevivência de pacientes sem histórico de insuficiência cardíaca congestiva.



**Figura 3** - Análise da sobrevivência de pacientes com histórico de insuficiência cardíaca congestiva.

pacientes recebem um volume menor de fluidos para ressuscitação do que outros, sendo que a maioria dos estudos apenas descreve variações no tratamento e não as razões que levaram às decisões terapêuticas.

Identificamos que, em pacientes sépticos admitidos à UTI de um hospital localizado em uma comunidade rural, uma história pregressa de ICC se associou independentemente com menor volume na terapia com fluidos.

A adesão a todos os componentes do conjunto de medidas para sepse é altamente valiosa, mesmo dentro de um mesmo hospital em diferentes momentos do dia. Contudo, o uso de antibióticos e o uso de fluidos por via IV tendem a ser realizados com maior frequência (em cerca de um terço dos pacientes).<sup>(7-9)</sup>

No presente estudo, a quantidade medida de fluidos utilizados para ressuscitação não se restringiu às primeiras 3 horas, em razão dos desafios inerentes à forma como se registraram a quantidade administrada por hora e o débito. Em vez disto, utilizou-se, nas análises, a quantidade de FIV administrados dentro das primeiras 24 horas após o diagnóstico de sepse. Entretanto, há evidência de que a conclusão do conjunto de medidas de tratamento antes de 18 horas se associa com 10% de diminuição na mortalidade hospitalar.<sup>(10)</sup>

Estudos prévios demonstraram que o tratamento após implantação do conjunto de medidas se associa com melhora da sobrevivência hospitalar em pacientes com insuficiência cardíaca. Não identificamos qualquer melhora em termos de sobrevivência hospitalar ou em curto prazo nestes pacientes quando se administraram mais fluidos.<sup>(11,12)</sup>

Em nosso estudo, após ajuste quanto a variáveis de confusão, a tendência a receber menor volume de terapia com fluidos foi mais do que duas vezes maior em pacientes com antecedentes de ICC. Estes pacientes receberam 1L menos de fluidos por via IV quando ocorreu diagnóstico de sepse. Esta diferença poderia ser explicada pelas preocupações com sobrecarga de fluidos e edema pulmonar em pacientes com história de doença cardíaca.

Pacientes sépticos têm tendência a acúmulo extracelular de fluidos e edema pulmonar, em razão do aumento da permeabilidade capilar e da pressão hidrostática intravascular. Muitos desses pacientes desenvolvem sobrecarga de fluidos com a utilização da quantidade recomendada de fluidos nas atuais diretrizes dirigidas por alvos precoces (EGDT). A análise de vetor de bioimpedância em pacientes admitidos à UTI para tratamento de sepse demonstrou que mais de 90% deles desenvolveram sobrecarga de volume, que se associa com maior necessidade de utilização de diuréticos e toracocentese, piora da função renal e aumento da mortalidade.<sup>(13-15)</sup>

Neste estudo, um balanço de fluidos mais positivo e ganho de peso foram identificados em pacientes que receberam 30mL/kg ou mais de FIV, porém não se identificou maior incidência de edema pulmonar e nem de lesão renal aguda.

Mais ainda, recentes ensaios multicêntricos randomizados desafiaram a utilidade do conjunto de medidas de EGDT, por não encontrarem diferenças em termos de sobrevivência em comparação aos conjuntos de medidas padrão.<sup>(16-18)</sup>

Neste estudo, pacientes sépticos que receberam volumes  $\geq 30\text{mL/kg}$  de FIV também receberam mais vasopressores. Esta diferença pode indicar abordagem terapêutica mais agressiva. Outra possibilidade é que estes pacientes tivessem doença mais aguda, embora seus SOFA na admissão fossem similares e não se tenham observado diferenças em termos de sobrevivência.

As limitações deste estudo incluem o fato de ser retrospectivo, ter sido realizado em centro único com população predominantemente caucasiana, em ambiente rural, com um número relativamente pequeno de pacientes e falta de equipe dedicada de intensivistas. A maior parte dos hospitais rurais do país enfrenta os mesmos desafios.<sup>(19)</sup>

## CONCLUSÃO

Pacientes sépticos com antecedentes de insuficiência cardíaca congestiva receberam 1L a menos de fluidos por via endovenosa quando da admissão do que os pacientes sem história de insuficiência cardíaca congestiva. A despeito desta diferença, não se observaram diferença em termos de mortalidade.

## Contribuição dos autores

C.R.F. Palacios: planejamento da pesquisa, estatística, coleta de dados, e redação do manuscrito.

A.M. Thompson: redação do manuscrito, coleta de dados.

F. Gorostiaga: redação do manuscrito.

Todos os autores leram e aprovaram o manuscrito final.

## ABSTRACT

**Objective:** To identify the underlying factors that affect fluid resuscitation in septic patients.

**Methods:** The present study was a case-control study of 181 consecutive patients admitted to a Medical Intensive Care Unit between 2012 and 2016 with a diagnosis of sepsis. Demographic, clinical, radiological and laboratory data were analyzed.

**Results:** One hundred-thirty patients (72%) received  $\geq 30\text{mL/kg}$  of IV fluids on admission. On univariate analyses, a past history of coronary artery disease and heart failure was associated with less fluid therapy. On multivariate analyses, a history of heart failure (OR = 2.31; 95%CI 1.04 - 5.14)

remained significantly associated with receiving less IV fluids. Left ventricular ejection fraction, systolic/diastolic function, left ventricular hypertrophy and pulmonary hypertension were not associated with IV fluids. The amount of IV fluids was not associated with differences in mortality. During the first 24 hours, patients with a past history of heart failure received 2,900mL of IV fluids [1,688 - 4,714mL] versus 3,977mL [2,500 - 6,200mL] received by those without a history of heart failure,  $p = 0.02$ .

**Conclusion:** Septic patients with a past history of heart failure received 1L less IV fluids in the first 24 hours with no difference in mortality.

**Keywords:** Sepsis; Heart failure; Fluid therapy

## REFERÊNCIAS

- 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. *Crit Care Med.* 2017;45(3):486-552.
- Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, Peterson E, Tomlanovich M; Early Goal-Directed Therapy Collaborative Group. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2001;345(19):1368-77.
- Lee SJ, Ramar K, Park JG, Gajic O, Li G, Kashyap R. Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study. *Chest.* 2014;146(4):908-15.
- Dorresteyn MJ, van Eijk LT, Netea MG, Smits P, van der Hoeven JG, Pickkers P. Iso-osmolar prehydration shifts the cytokine response towards a more anti-inflammatory balance in human endotoxemia. *J Endotoxin Res.* 2005;11(5):287-93.
- Djurkovic S, Baracaldo JC, Guerra JA, Sartorius J, Haupt MT. A survey of clinicians addressing the approach to the management of severe sepsis and septic shock in the United States. *J Crit Care.* 2010;25(4):658.e1-6.
- 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.
- Deis AS, Whiles BB, Brown AR, Satterwhite CL, Simpson SQ. Three-hour bundle compliance and outcomes in patients with undiagnosed severe sepsis. *Chest.* 2018;153(1):39-45.
- 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.
- Almeida M, Ribeiro O, Aragao I, Costa-Pereira A, Cardoso T. Differences in compliance with Surviving Sepsis Campaign recommendations according to hospital entrance time: day versus night. *Crit Care.* 2013;17(2):R79.

10. Coba V, Whitmill M, Mooney R, Horst HM, Brandt MM, Digiovine B, Mlynarek M, McLellan B, Boleski G, Yang J, Conway W, Jordan J; (The Henry Ford Hospital Sepsis Collaborative Group). Resuscitation bundle compliance in severe sepsis and septic shock: improves survival, is better late than never. *J Intensive Care Med.* 2011;26(5):304-13.
11. Smit J, Adelborg K, Thomsen RW, Sogaard M, Schonheyder HC. Chronic heart failure and mortality in patients with community-acquired *Staphylococcus aureus* bacteremia: a population-based cohort study. *BMC Infect Dis.* 2016;16:227.
12. Liu VX, Morehouse JW, Marelich GP, Soule J, Russell T, Skeath M, et al. Multicenter implementation of a treatment bundle for patients with sepsis and intermediate lactate values. *Am J Respir Crit Care Med.* 2016;193(11):1264-70.
13. Kelm DJ, Perrin JT, Cartin-Ceba R, Gajic O, Schenck L, Kennedy CC. Fluid overload in patients with severe sepsis and septic shock treated with early goal-directed therapy is associated with increased acute need for fluid-related medical interventions and hospital death. *Shock.* 2015;43(1):68-73.
14. Bouchard J, Soroko SB, Chertow GM, Himmelfarb J, Ikizler TA, Paganini EP, Mehta RL; Program to Improve Care in Acute Renal Disease (PICARD) Study Group. Fluid accumulation, survival and recovery of kidney function in critically ill patients with acute kidney injury. *Kidney Int.* 2009;76(4):422-7.
15. Larsen TR, Singh G, Velocci V, Nasser M, McCullough PA. Frequency of fluid overload and usefulness of bioimpedance in patients requiring intensive care for sepsis syndromes. *Proc (Bayl Univ Med Cent).* 2016;29(1):12-5.
16. ProCESS Investigators, Yealy DM, Kellum JA, Huang DT, Barnato AE, Weissfeld LA, Pike F, et al. A randomized trial of protocol-based care for early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;370(18):1683-93.
17. ARISE Investigators; ANZICS Clinical Trials Group, Peake SL, Delaney A, Bailey M, Bellomo R, Cameron PA, Cooper DJ, et al. Goal-directed resuscitation for patients with early septic shock. *N Engl J Med.* 2014;371(16):1496-506.
18. Mouncey PR, Osborn TM, Power GS, Harrison DA, Sadique MZ, Grieve RD, Jahan R, Harvey SE, Bell D, Bion JF, Coats TJ, Singer M, Young JD, Rowan KM; ProMISe Trial Investigators. Trial of early, goal-directed resuscitation for septic shock. *N Engl J Med.* 2015;372(14):1301-11.
19. Angus DC, Shorr AF, White A, Dremsizov TT, Schmitz RJ, Kelley MA; Committee on Manpower for Pulmonary and Critical Care Societies (COMPACCS). Critical care delivery in the United States: distribution of services and compliance with Leapfrog recommendations. *Crit Care Med.* 2006;34(4):1016-24.