

60-hours Sepsis Prediction in ICU Patients

Alicia Marzola Chaves¹, João M. F. Santos¹, Leticia Ribeiro Miranda¹,
Alexandre G. Barros², Wagner Meira Jr.¹, Gisele Pappa¹

¹Departamento de Ciência da Computação
Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Belo Horizonte – MG – Brasil

²Faculdade de Medicina – Universidade Federal de Minas Gerais (UFMG)
Belo Horizonte – MG – Brasil

{aliciachaves, matias.joao, leticia.ribeiro, meira, glpappa}@dcc.ufmg.br

{xandebarrros}@gmail.com

Abstract. *This study explores the use of simple machine learning techniques to predict the development of sepsis in patients admitted to the intensive care unit (ICU). Using data from the interval of 6 hours before ICU admission to 6 hours after admission, analyzing 26 attributes of patients who met the criteria for predicting sepsis and balancing the number of septic and non-septic cases to prevent the model from becoming biased, the implemented methods were able to predict people who acquired sepsis in the first 60 hours after the aforementioned period. Despite the high number of missing data and the high rate of false negatives, the results of these analyses are important for the implementation of preventive care and for the possibilities of continuous improvement of the model.*

Resumo. O presente estudo explora o uso de técnicas simples de aprendizado de máquina para prever o desenvolvimento de sepse em pacientes internados na unidade de tratamento intensivo (UTI). Utilizando dados no intervalo de 06 horas antes da admissão na UTI até 06 horas após a internação, analisando 26 atributos dos pacientes que atendiam os critérios para predição de sepse e balanceando o número de casos sépticos e não sépticos para evitar que o modelo tornasse enviesado, os métodos implementados foram capazes de prever as pessoas que adquiriram sepse nas primeiras 60 horas depois do período supracitado. Apesar do elevado número de dados faltantes e a alta taxa de falsos negativos, os resultados dessas análises são importantes para a implementação de cuidados preventivos e para as possibilidades de melhoria contínua do modelo.

1. Introdução

A sepse é uma disfunção orgânica potencialmente fatal, causada por uma resposta desregulada do organismo a uma infecção. Estima-se que haja 48,9 milhões de casos e 11 milhões de mortes relacionadas à sepse em todo o mundo, representando 20% de todas as mortes globais (Rudd KE et al., 2020). Essa alta mortalidade se deve, em grande parte, à natureza insidiosa da síndrome, que frequentemente dificulta um diagnóstico rápido e preciso (LIU et al., 2017).

Apesar dos avanços médicos e tecnológicos, a sepse continua sendo um desafio tanto para identificar quanto para tratar adequadamente, sendo comumente confundida

com outras condições médicas que apresentam sintomas semelhantes, como embolia pulmonar aguda, infarto agudo do miocárdio, crises adrenais e abstinência alcoólica aguda (HENRY et al., 2015). O maior desafio relacionado à sepse é o diagnóstico rápido e preciso, dada a confusão dos sintomas apresentados.

Pacientes em UTIs são gravemente afetados por essa demora, e cada hora que passa aumenta proporcionalmente o risco de morte, com uma elevação aproximada de 4-8% na taxa de mortalidade por hora (KUMAR et al., 2006; SINGER et al., 2016). Atualmente, os sistemas de pontuação baseados em regras, como o escore SOFA (*Sequential Organ Failure Assessment*), são os métodos mais comuns para a detecção da sepse. Segundo a definição de sepsis-3 (NAHAR et al., 2020), a disfunção orgânica é quantificada pelo escore SOFA, que avalia seis parâmetros: sistemas respiratório, nervoso, cardiovascular, hepático, coagulação e renal. Contudo, embora esses sistemas apresentem alta eficácia na detecção de sepse, eles não são capazes de prever seu desenvolvimento.

O desafio no diagnóstico da sepse levou a uma crescente exploração de métodos computacionais para auxiliar na detecção precoce usando dados de prontuários eletrônicos de saúde. No contexto das UTIs, onde a rapidez no diagnóstico é crucial para a sobrevivência dos pacientes, o uso de técnicas de aprendizado de máquina tem se mostrado promissor. Neste artigo, realizamos uma análise abrangente de dados clínicos e seleção de atributos e testamos diversos modelos de aprendizado de máquina para prever a ocorrência de sepse em pacientes adultos internados em UTIs, considerando dados das primeiras 06 horas após sua admissão. Esses modelos foram projetados para identificar padrões sutis nos dados que possam indicar o desenvolvimento iminente de sepse, possibilitando intervenções mais rápidas e potencialmente salvadoras.

O restante deste artigo está organizado da seguinte forma: Na primeira parte, são mencionados as pesquisas que atuaram no estudo da sepse. Em seguida, é explicada a metodologia utilizada nas análises, abrangendo a seleção dos atributos, o tratamento de dados faltantes e a configuração dos algoritmos utilizados no estudo. Posteriormente, são apresentados os resultados dos experimentos e, por fim, as conclusões dessa pesquisa, assim como as perspectivas para os trabalhos futuro.

2. Trabalhos Relacionados

Na literatura recente, diversos estudos têm explorado abordagens baseadas em aprendizado de máquina para a predição precoce de sepse, utilizando dados de prontuários eletrônicos de saúde e outras fontes de dados clínicos. Essas pesquisas variam desde a seleção de atributos até o desenvolvimento de modelos complexos que buscam melhorar a acurácia na detecção e previsão da sepse em pacientes de UTIs.

O trabalho de Nahar et al. (2020) se destaca ao abordar a detecção precoce de sepse utilizando seleção e extração de atributos e classificação por redes neurais. Baseado no desafio PhysioNet, o estudo utilizou a Análise de Componentes Principais (PCA) para reduzir a dimensionalidade dos dados e evitar o overfitting, identificando variáveis cruciais como frequência cardíaca, oximetria de pulso e pressão arterial. A rede neural demonstrou eficácia na previsão de sepse com uma antecedência de até seis horas.

Outro estudo relevante, realizado por Liu et al. (2022), também foi desenvolvido com base no desafio PhysioNet, empregando o algoritmo XGBoost para a seleção de

atributos essenciais na detecção de sepse. Três modelos de aprendizado de máquina foram testados, com destaque para o perceptron de múltiplas camadas (MLP), que obteve a maior acurácia tanto na base de dados do PhysioNet quanto na MIMIC. Este trabalho reforça a eficácia do MLP na predição de sepse, especialmente em ambientes clínicos complexos como as UTIs.

A análise de Morley et al. (2021) explora a contribuição de diferentes características para a predição precoce de sepse, empregando a técnica SMOTE-NC para balancear o conjunto de dados, que possui mais pacientes sem ocorrência de sepse. Dentre os diversos modelos de aprendizado de máquina que foram utilizados, a regressão logística se destacou com melhor desempenho, especialmente na detecção precoce de sepse em pacientes que desenvolveram a condição após a admissão na UTI.

Por fim, Zhang et al.(2022) exploraram o uso do algoritmo XGBoost para a predição precoce de sepse, utilizando 26 características clínicas de aproximadamente 20.000 pacientes provenientes de três hospitais distintos. O estudo destacou a robustez do XGBoost em lidar com dados clínicos complexos e heterogêneos, alcançando uma acurácia de 95%, superando algoritmos como árvores de decisão e Random Forest.

Esses estudos demonstram o potencial e os desafios das abordagens baseadas em aprendizado de máquina na detecção precoce de sepse. O nosso trabalho contribui para essa linha de pesquisa, ao desenvolver modelos simples de aprendizado de máquina que buscam otimizar a precisão e a eficácia na predição de sepse em pacientes de UTI, utilizando dados coletados nas primeiras 06 horas após a admissão na unidade.

Apesar dos trabalhos citados terem explorado diferentes cenários da sepse, a maioria utilizaram bases de dados relativamente pequenas, com amostras entre 20 mil a 50 mil pessoas, frequentemente restritas a dados de um único hospital. Essas pesquisas também não aplicaram técnicas para equilibrar a quantidade de pacientes sépticos e não sépticos, o que poderia levar a um viés no modelo. Além disso, a coleta de exames e os resultados obtidos a partir deles foram limitados em um intervalo de tempo menor e as análises feitas manipularam um número menor de variáveis.

O presente estudo visa preencher essas lacunas ao utilizar a base de dados da eICU, que conta com uma amostra de 100.000 pessoas registradas em mais de 200 hospitais. Para prever a sepse, foram coletados uma gama de dados distintos de pacientes que permaneceram internados por mais de 06 horas na Unidade de Tratamento Intensivo (UTI). Também aplicou-se a técnica do oversampling para equilibrar o número pacientes sépticos de não sépticos, tornando o modelo mais complexo e oferecendo uma análise mais detalhada da situação. Por fim, é importante destacar o grande volume de dados ausentes encontrados nas bases de dados da área da saúde, o que poderia comprometer os resultados dos algoritmos de aprendizado de máquina. Almejando cobrir essa limitação, a pesquisa empregou e analisou seis técnicas diferentes para tratar os valores faltantes.

3. Metodologia

Para este estudo, utilizou-se a base de dados colaborativa eICU (eICU Collaborative Research Database, 2024), que traz dados de aproximadamente 200 mil internações e cerca de 139 mil pacientes únicos admitidos em 335 UTIs dos Estados Unidos durante os anos de 2014 e 2015. Os dados presentes na base são coletadas por monitores instalados ao

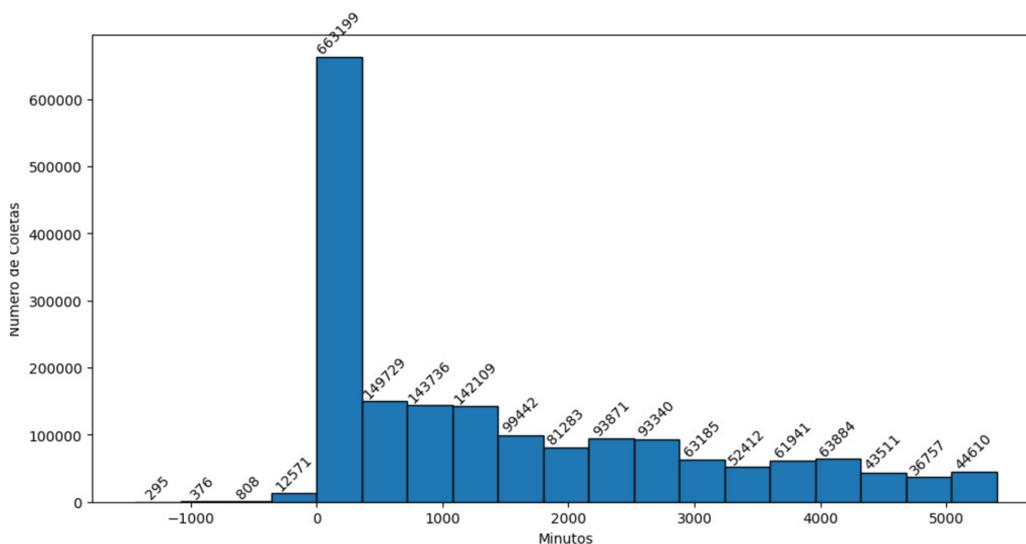


Figure 1. Coletas de exame a cada 6 horas.

lado da cama dos pacientes, que transmitem continuamente uma grande quantidade de dados para a documentação clínica. A base inclui medições de sinais vitais, documentação dos planos de cuidados, medidas de gravidade da doença, informações sobre diagnósticos, tratamentos e outros dados relevantes.

3.1. Caracterização dos Dados

Com o objetivo de construir uma base de dados de treinamento para predição de sepse com antecedência, o primeiro passo consistiu em realizar uma caracterização abrangente dos dados para depois selecionar àqueles apropriados para a tarefa de predição de sepse com antecedência. Essa etapa envolveu uma análise detalhada e a descrição minuciosa dos dados disponíveis, visando compreender suas propriedades e particularidades.

Uma avaliação das estruturas de dados e das tabelas da base foi realizada, identificando as relações entre os diferentes conjuntos de dados e o contexto de cada um deles. Adicionalmente, foram calculadas estatísticas descritivas, como médias, medianas, modas, desvios-padrão e a distribuição das variáveis médicas.

Essa etapa foi um passo fundamental para determinar os períodos de tempo mais adequados para a coleta de exames e a avaliação dos diagnósticos dos pacientes. O estudo dos horários das coletas de exame (Figura 1) e do tempo médio de internação na UTI (Figura 2) nos permitiu garantir que as primeiras 06 horas são as mais adequadas para coletar os dados dos pacientes e que a previsão de sepse poderia ser feita até as primeiras 66 horas de internação, visto que após 3.960 minutos o número de pacientes internados reduz consideravelmente.

3.2. Seleção de Atributos

Com base em uma revisão da literatura, foram selecionadas 26 variáveis, incluindo aquelas utilizadas pelo escore SOFA, visando a identificação de características frequentemente associadas à sepse. Além disso, contou-se com a colaboração de um médico intensivista, que sugeriu atributos adicionais associados com o início ou desfecho da sepse e indicou os

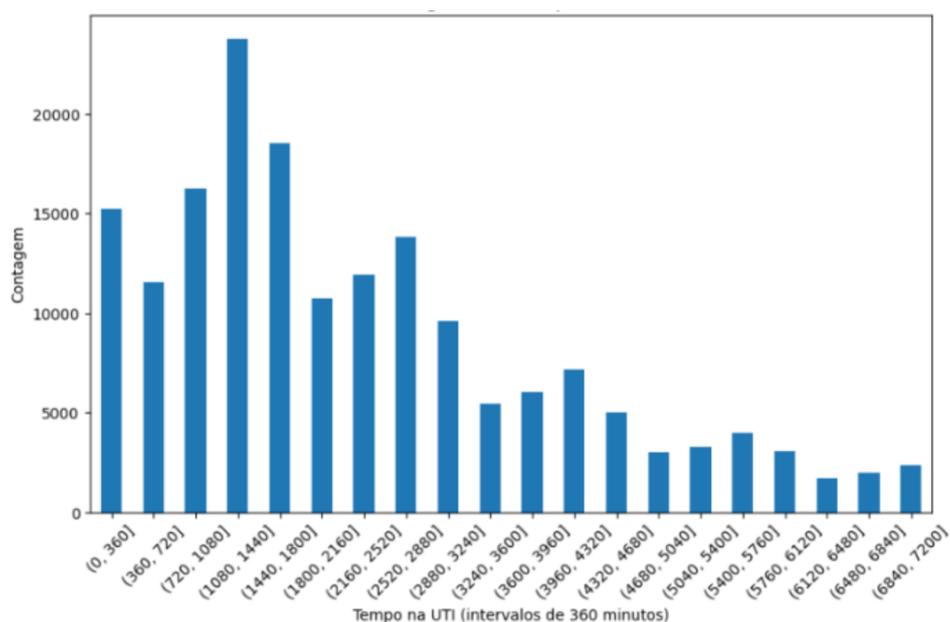


Figure 2. Tempo médio internação na UTI.

valores esperados dessas variáveis. Para cada atributo, coletou-se o pior valor assumido por ele no intervalo de 06 horas antes da admissão na UTI até 06 horas após a internação. Entende-se por pior valor aquele com maior desvio em relação à faixa de referência.

Table 1. Variáveis utilizadas no estudo.

Gênero	Glicose	Alanina	Taxa respiratória
Idade	Bicarbonato	Aspartato	Nitrogênio ureico no sangue
Pressão diastólica	Cálcio	Hemoglobina	Frequência cardíaca
Pressão sistólica	Sódio	Plaquetas	Tempo de tromboplastina parcial
Pressão arterial média	Linfócitos	Leucócitos	Razão normalizada internacional
Spo2/Fio2	Pao2/Fio2	Troponina	Bilirrubina
Albumina	Cloreto		

3.3. Definição da Base de Treinamento para sepse

Após a caracterização dos dados, selecionamos os pacientes que atendiam alguns critérios para a tarefa de predição de sepse com antecedência. A primeira tarefa foi definir, baseado nas informações presentes na base, o que caracteriza a sepse. Um paciente foi considerado séptico se os termos “*sepsis*” ou “*septic*” estavam presentes no texto de diagnóstico na coluna *diagnosis* da eICU ou se apresentava um SOFA score ≥ 2 juntamente com suspeita de infecção.

Como mencionado anteriormente, o SOFA score é uma escala utilizada para avaliar e quantificar a gravidade da disfunção de órgãos em pacientes críticos, com base em seis sistemas orgânicos principais. Uma pontuação de 2 ou mais, combinada com suspeita de infecção - evidenciada por exames de cultura ou administração de antibióticos específicos, conforme registrado na base de dados, caracteriza o paciente como séptico.

A Figura 3 mostra o fluxograma utilizado para filtrar os dados da eICU. A base de dados inclui um total de 182.167 pacientes. Desses, 14.941 pacientes ficaram internados na UTI por menos de 6 horas. Entre os 167.226 que permaneceram na UTI por mais de 6 horas, 18.146 foram admitidos com sepse. Dos 149.080 pacientes que passaram mais de 6 horas na UTI, 4.328 desenvolveram sepse nas primeiras 6 horas. Entre os 144.752 sem diagnóstico séptico, 4.756 apresentaram um escore SOFA ≥ 2 juntamente com suspeita de infecção, nas primeiras 6 horas. Por fim, dos 139.996 pacientes que não adquiriram sepse nas primeiras 6 horas, 2207 se tornaram sépticos dentro de 60 horas, o que corresponde a 1,58% do total de pacientes considerados neste estudo.

Logo, foram excluídos da amostra, pacientes que não permaneceram tempo suficiente na UTI, com permanência inferior a 6 horas ou aqueles que receberam um diagnóstico de sepse nas primeiras 6 horas. A exclusão do primeiro caso ocorreu devido há ausência de dados clínicos relevantes, limitando a capacidade da análise dos dados. Já para o segundo, entende-se que existe um intervalo entre a coleta dos exames e a obtenção dos resultados, então, os pacientes que foram diagnosticados com sepse nas primeiras 6 horas, já estariam sépticos ao serem admitidos na UTI.

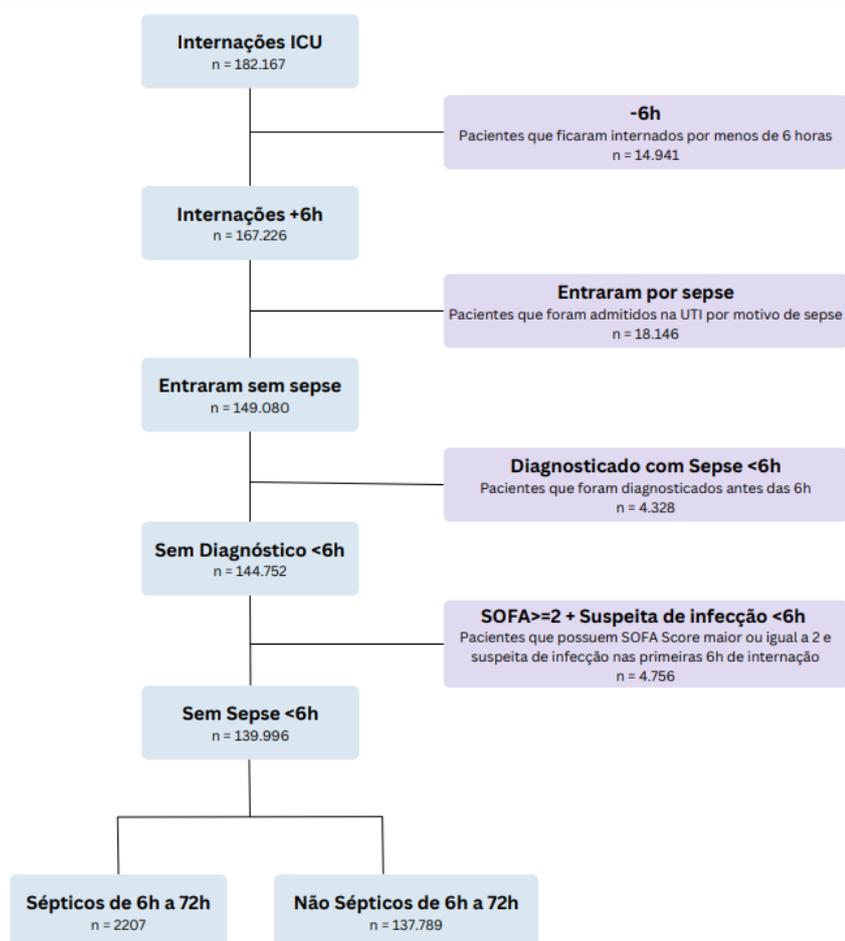


Figure 3. Fluxograma da filtragem dos dados

3.4. Tratamento de Dados Faltantes

Um dos problemas encontradas na base filtrada foi a porcentagem de valores faltantes, conforme ilustrado na Figura 4. Para mitigar esse problema, foram aplicadas seis técnicas diferentes de imputação de valores faltantes: média, mediana, moda, substituição por valores normais, imputação por KNN e imputação por Regressão Linear.

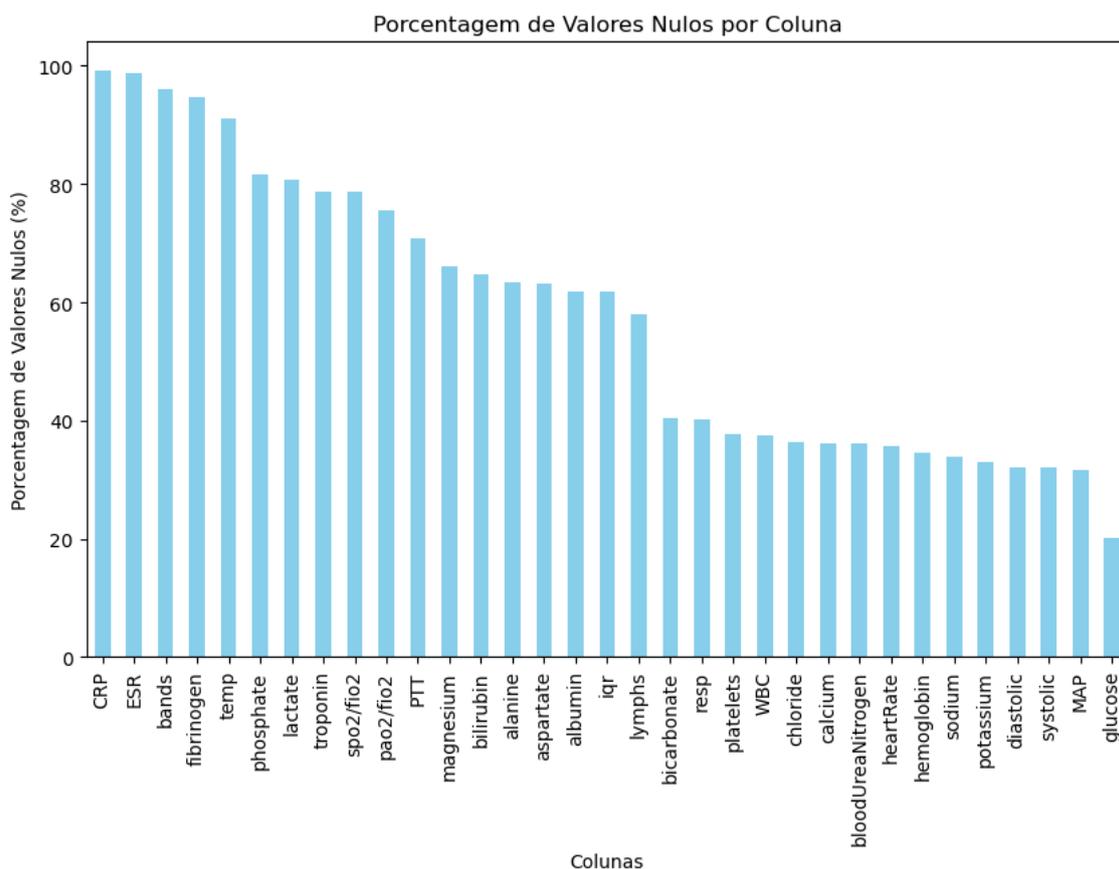


Figure 4. Porcentagem de dados faltantes por coluna

Todos os dados foram convertidos para valores numéricos, seja em formato inteiro, flutuante ou binário. A coluna “etnia” foi codificada utilizando a técnica de *One-Hot Encoding*, resultando na criação de seis colunas binárias para representar cada grupo étnico.

Dado o desbalanceamento significativo do conjunto de dados, aplicou-se a técnica de oversampling no conjunto de treinamento para igualar o número de casos sépticos e não sépticos, preservando a integridade dos dados (Figura 5). Antes da aplicação, o conjunto de treinamento apresentava uma distribuição de 1,58% de casos sépticos contra 98,42% de não sépticos. Após o balanceamento, ambos os grupos passaram a representar 50% do total, evitando que o modelo se tornasse enviesado em favor da classe majoritária. Esse balanceamento, realizado por meio da geração de casos sépticos aleatórios, resultou em uma melhora no desempenho dos classificadores, que passaram a prever corretamente um maior número de casos positivos.

Após o processo de balanceamento, os dados foram submetidos a uma validação para identificar e tratar valores que se distanciassem significativamente dos padrões esperados (outliers) ou fossem incongruentes com os intervalos normais. Para corrigir essas discrepâncias, os valores atípicos foram substituídos por dados dentro dos limites aceitáveis para cada variável, garantindo a consistência dos dados e minimizando o impacto de valores extremos na análise.

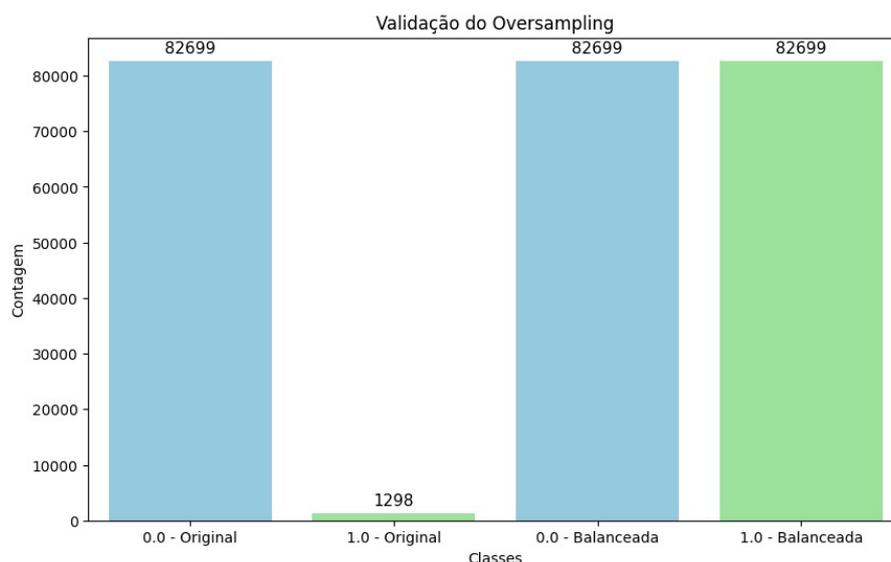


Figure 5. Classe 0.0 - pacientes não sépticos; Classe 1.0 - pacientes sépticos. Note que, após o balanceamento, o número de pacientes na classe 1 se igualou ao da classe 0.

4. Configuração experimental

Quatro algoritmos de aprendizado de máquina foram utilizados para predição de quadro séptico nos pacientes: Random Forest (RF), XGBoost, Regressão Logística (LR) e Multi-Layer Perceptron (MLP). Esses quatro modelos passaram por testes com e sem as técnicas de balanceamento de classes. Ademais, todos foram executados com o conjunto completo de atributos selecionados para a tarefa de predição.

Para otimizar o desempenho dos algoritmos, realizamos um ajuste de hiper-parâmetros utilizando uma busca *grid*. Parte da base de dados foi reservada para validação, o que permitiu identificar a combinação ideal de hiper-parâmetros, como a taxa de aprendizado, a função de ativação, o tipo de regularização (penalidade), o algoritmo de otimização, o número de árvores em um modelo, entre outras especificidades. Essa abordagem visa maximizar a precisão, minimizar o erro e evitar *overfitting* ou *underfitting*. O ajuste adequado dos hiper-parâmetros melhora significativamente a capacidade de generalização dos modelos e sua eficácia ao lidar com dados não vistos anteriormente.

Para a avaliação de cada um dos modelos, foi utilizada a técnica de validação cruzada com 5 partições. A estratégia aplica o modelo cinco vezes no conjunto de dados, cada uma usando 4 das 5 partições do conjunto de dados para treinamento do modelo, e a partição restante é usada para o teste do modelo. Visando evitar vazamento de dados e duplicatas, cada interação é atribuída a somente uma partição.

Neste artigo, a sensibilidade é a maneira de avaliação mais importante, uma vez que não identificar um quadro séptico com antecedência impossibilita a prevenção, o que pode custar uma vida.

5. Resultados Experimentais

Para treinar os quatro tipos de classificadores, foram inicialmente avaliadas diferentes técnicas de tratamento de dados faltantes. Entre os métodos testados, a imputação por regressão destacou-se por apresentar um desempenho superior, com uma acurácia significativamente maior em todos os classificadores em comparação com as outras técnicas. Em relação a esses resultados, os modelos foram treinados utilizando a base de dados tratada por imputação por regressão.

A Tabela 2 apresenta os resultados dos modelos de predição de sepse, comparando suas performances com e sem a aplicação de *oversampling* para tratar o desbalanceamento dos dados. O XGBoost com *oversampling* não obteve os melhores resultados em todas as métricas, mas apresentou uma melhora significativa na revocação, passando de 16,4% para 31,3%, o que indica uma maior capacidade de identificar corretamente os casos positivos. Contudo, houve uma redução na acurácia (97,2%) e na AUC (81,9%), sugerindo um equilíbrio entre sensibilidade e precisão.

Modelos	Sem <i>oversampling</i>					Com <i>oversampling</i>				
	Acurácia	AUC	PPV	Revocação	F1	Acurácia	AUC	PPV	Revocação	F1
XGB	0.985	0.867	0.737	0.164	0.269	0.972	0.819	0.226	0.313	0.263
RF	0.986	0.881	1.000	0.115	0.206	0.986	0.862	1.000	0.121	0.217
LG	0.772	0.821	0.050	0.756	0.095	0.769	0.821	0.050	0.763	0.094
MLP	0.985	0.838	0.901	0.124	0.218	0.907	0.724	0.079	0.460	0.135

Table 2. Resultados obtidos pelos modelos com e sem *oversampling*.

O Random Forest manteve um PPV perfeito (100%) em ambos os cenários, mas apresentou uma revocação muito baixa, especialmente sem *oversampling*. Com a aplicação de *oversampling*, a revocação melhorou ligeiramente, mas o modelo ainda tem dificuldades em capturar todos os casos positivos, apesar de sua alta acurácia.

A Regressão Logística apresentou pouca variação nas métricas ao aplicar o *oversampling*, com uma acurácia estável em torno de 77% e uma revocação superior a 75%, mas continuou a apresentar baixa precisão e um F1-Score insatisfatório, sugerindo que o modelo gera muitos falsos positivos. Por fim, o MLP apresentou um desempenho decente sem *oversampling*, com uma acurácia de 98,5%, mas falhou em revocar a classe positiva, com uma revocação baixa. Com *oversampling*, a revocação melhorou significativamente, mas houve uma queda substancial na acurácia e no PPV, indicando que o modelo ficou mais sensível, mas menos preciso.

Dessa forma, o Random Forest sem *oversampling* se destaca como a melhor escolha para cenários em que a alta precisão é desejada, obtendo uma performance melhor em termos de acurácia e PPV. No entanto, ao lidar com algoritmos onde a identificação da maior quantidade possível de casos positivos é o mais importante, o XGBoost com *oversampling* se mostra como a melhor alternativa. A Regressão Logística continua a ser uma alternativa viável, principalmente pela sua capacidade de revocação, enquanto o MLP apresentou uma queda na performance ao aplicar *oversampling*, o que limita sua

recomendação. A aplicação do oversampling, embora tenha melhorado a revocação, não foi suficiente para compensar a perda de precisão nos modelos analisados.

6. Conclusões

A detecção precoce de pacientes sépticos é uma tarefa complexa e de grande importância. A própria identificação de pacientes sépticos por profissionais de saúde é um desafio reconhecido e amplamente discutido no meio acadêmico. No entanto, este projeto enfrentou algumas limitações significativas que impactaram os resultados. Primeiramente, o elevado número de valores faltantes no conjunto de dados dificultou a aplicação dos algoritmos de aprendizado de máquina, mesmo com a utilização de técnicas de imputação. Além disso, o modelo apresentou uma alta taxa de falsos negativos, o que prejudicou a capacidade de prever corretamente os casos de sepse, limitando a eficácia do sistema.

Essas características do conjunto de dados, marcadas por ruído e falta de padronização, destacam a necessidade de aprimorar as técnicas de aprendizado de máquina aplicadas a dados médicos. Como uma das principais direções futuras, planejamos estender a metodologia desenvolvida para um conjunto de dados públicos do Brasil, especificamente de Belo Horizonte, Minas Gerais, contribuindo para o avanço da pesquisa no contexto brasileiro.

Nesse novo cenário, a exploração de outras variáveis e a aplicação de filtros adicionais desempenharão um papel crucial na melhoria dos resultados. Além disso, pretendemos investigar grupos específicos em paralelo, como pacientes que desenvolveram sepse sem apresentar sinais iniciais de infecção nas primeiras 24 horas. Análises exploratórias mais detalhadas, diferentes tipos de algoritmos e a adoção de métodos e técnicas alternativas serão fundamentais para aprimorar o desempenho dos algoritmos e avançar na detecção precoce de sepse.

Referências

Ahmed, A., Liu, J., & Zhang, Z. (2023). Improving the Timeliness of Early Prediction Models for Sepsis through Utility Optimization. IEEE.

Cunha, B. A. (2008). Sepsis and septic shock: selection of empiric antimicrobial therapy. *Critical Care Clinics*, 24(2), 313-334, ix.

eICU Collaborative Research Database. Disponível em: <https://www.physionet.org/content/eicu-crd/2.0/>. Acesso em: 28 agosto de 2024.

Fleischmann, C., Scherag, A., Adhikari, N. K. J., Hartog, C. S., Tsaganos, T., Schlattmann, P., ... & Reinhart, K. (2016). Assessment of Global Incidence and Mortality of Hospital-treated Sepsis. Current Estimates and Limitations. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 193(3), 259-272.

Henry, K. E., Hager, D. N., Pronovost, P. J., & Saria, S. (2015). A targeted real-time early warning score (TREWScore) for septic shock. *Science Translational Medicine*, 7(299), 299ra122.

Kieft, H., Hoepelman, A. I. M., Zhou, W., Rozenberg-Arska, M., Struyvenberg, A., & Verhoef, J. (1993). The sepsis syndrome in a Dutch University Hospital. Clinical observations. *Archives of Internal Medicine*.

Kumar, A., Roberts, D., Wood, K. E., Light, B., Parrillo, J. E., Sharma, S., ... & Cheang, M. (2006). Duration of hypotension before initiation of effective antimicrobial therapy is the critical determinant of survival in human septic shock. *Critical Care Medicine*, 34(6), 1589-1596.

Liu, C., Feng, S., & Luo, J. (2022). Sepsis Detection using Neural Networks. *IEEE*.

Liu, V. X., Fielding-Singh, V., Greene, J. D., Baker, J. M., Iwashyna, T. J., Bhattacharya, J., & Escobar, G. J. (2017). The Timing of Early Antibiotics and Hospital Mortality in Sepsis. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, 196(7), 856-863.

Morley, P., Wang, Y., & Zhao, Z. (2021). Exploring Features Contributing to the Early Prediction of Sepsis Using Machine Learning. *IEEE*.

Nahar, A., Hemanth, K. S., & Abirami, G. (2020). Early Detection of Sepsis Using Feature Selection, Feature Extraction, and Neural Network Classification. *IEEE*.

Singer, M., Deutschman, C. S., Seymour, C. W., Shankar-Hari, M., Annane, D., Bauer, M., ... & Angus, D. C. (2016). The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). *JAMA*, 315(8), 801-810.

Wang, J., Li, Q., & Yuan, H. (2023). Early Prediction of Sepsis using Time Series Forecasting. *IEEE*.

World Health Organization. Guidelines on the Clinical Management of Sepsis. Disponível em: <https://www.who.int/news/item/30-01-2024-guidelines-on-the-clinical-management-of-sepsis>. Acesso em: 28 de agosto de 2024.

Zhang, X., & Chen, Y. (2022). A Xgboost Based Algorithm For Early Prediction Of Human Sepsis. *IEEE*.