

Cara Sépsis-3, Lamentamos Dizer-lho, Mas Não Gostamos de Si *Dear Sepsis-3, we Are Sorry to Say, But we do Not Like You*

AH Carneiro¹, J Andrade-Gomes², P Póvoa^{3,4}

Resumo

Os autores analisam as recentes propostas de alteração das definições de sépsis e de choque séptico, publicadas na JAMA e exprimem os seus pontos de vista preocupados com as propostas da *task force* da Sepsis-3 em seis questões fundamentais: Discordam do divórcio do conceito e definição de sépsis do de infeção, Discordam da eliminação do conceito de *systemic inflammatory response syndrome* (SIRS) e da supressão do conceito de SIRS associado a causas não infecciosas; Discordam da utilização de definições diferentes para doentes na Unidade de Cuidados Intensivos (UCI) e fora da UCI; Discordam da escolha do *sequential organ failure assessment* (SOFA) para definir sépsis; Discordam do facto de as definições Sepsis-3 atrasarem o diagnóstico e por consequência puderem comprometer o tratamento precoce dos doentes com sépsis; Ficam surpreendidos por as definições Sepsis-3 se não terem associado às revisões das recomendações *Surviving Sepsis Campaign*, que se esperam para 2016.

Palavras-chave: Choque Séptico; Consenso; Sépsis; Síndrome de Resposta Inflamatória Sistémica.

Introdução

A JAMA publicou recentemente três artigos¹⁻³ subscritos por uma *task force* promovida pelas European Society of Intensive Care Medicine (ESICM) e Society of Critical Care Medicine (SCCM), nos quais os autores propõem novas definições para a sépsis e para o choque séptico, a que chamaram Sepsis-3. Essa *task force* (adiante referida como *tfS3*) é composta por 19 especialistas em cuidados intensivos, infeciologia, cirurgia e pneumologia selecionados pelos seus dois coordenadores Mervin Singer (ESICM) e Clifford S.

¹Departamento de Medicina, UCI e Urgência, Hospital da Luz Arrábida – Luz Saúde, Vila Nova de Gaia, Portugal

²Unidade de Cuidados Intensivos, Hospital da Luz – Luz Saúde, Lisboa, Portugal

³Unidade de Cuidados Intensivos Polivalente, Centro Hospitalar de Lisboa Ocidental, Hospital de São Francisco Xavier, Lisboa, Portugal

⁴NOVA Medical School/Faculdade de Ciências Médicas, Universidade NOVA de Lisboa, Lisboa, Portugal

Abstract

Authors have reviewed recent JAMA publications changing sepsis and septic shock definitions and they express their point of view and concern with Sepsis-3 task force proposals, stressing six relevant points: disagreement with the divorce of the sepsis concept with infections definition and concept; disagreement with the elimination of systemic inflammatory response syndrome (SIRS) concept and with the suppression of the concept of non-infectious SIRS origin; disagreement with the proposal of two sepsis definitions, one for the ICU and the other for remaining ambience; disagreement with the selection of sequential organ failure assessment (SOFA) to define sepsis; disagreement with the fact that Sepsis-3 can delay the diagnosis and consequently compromise early proper treatment; surprised by the independent publication of Sepsis-3 task force definitions without link to the Surviving Sepsis Campaign recommendations expected for 2016.

Keywords: Consensus; Sepsis; Shock, Septic; Systemic Inflammatory Response Syndrome.

Deutschman (SCCM).¹ Sustentam os autores que a iniciativa se justifica porque:

- As definições anteriores se focam demasiado na inflamação¹ e que esse entendimento;
- É enganador porque é um modelo que assume que há um continuum da sépsis grave para o choque séptico¹;
- É inadequado porque os critérios de SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) são demasiado sensíveis, mas pouco específicos¹;
- E que as definições e terminologias referindo sépsis, choque séptico e disfunção de órgão são incongruentes o que gera relatos de incidência e mortalidade discrepantes.¹

A motivação da *task force*

Atualizar as definições de sépsis e de choque séptico,¹ desenvolver uma classificação *standard* que facilite a atividade clínica, a investigação e o relato estatístico dos dados² e avaliar os critérios clínicos utilizados na identificação de doentes com suspeita de infeção e risco de desenvolver seles.³

O pressuposto

A *tfS3* assume que o fator precipitante da sépsis é a infecção, mas não se debruçou sobre a sua definição/caracterização, porque essa tarefa não constava do seu caderno de encargos. Assumiu que na sépsis a resposta do organismo é desregulada e definiu desregulação pela presença de disfunção de órgão(s). Assumiu que quando a resposta adaptativa não é complicada se chama infecção.¹

As propostas da *task force*

- **Sépsis deve ser definida** como disfunção de órgãos causada pela resposta desregulada à infecção¹;
- **Operacionalização clínica** aumento de ≥ 2 pontos no SOFA (*sequential organ failure assessment*) que se associa a 10% de aumento da mortalidade hospitalar¹;
- **Choque séptico** é um subgrupo da sépsis com alterações circulatórias, celulares e metabólicas particularmente profundas com risco de morte maior do que o da sépsis¹;
- **O choque séptico reconhece-se** pela necessidade de vasopressores para obter PAM ≥ 65 mmHg e lactato sérico > 2 mmol/L (> 18 mg/dL) na ausência de hipovolêmia e tem mortalidade $> 40\%$ ¹;

A *task force* chamou a estas definições Sepsis-3 (S3), propondo que os critérios definidores de sépsis de 1991⁶ fossem referidos como Sepsis-1 (S1), e os de 2015 como Sepsis-2 (S2), reforçando a importância de atualizações futuras.¹ Assumiu que estas definições e critérios clínicos deveriam substituir as anteriores por terem "... maior consistência para estudos epidemiológicos e ensaios clínicos e facilitarem o reconhecimento precoce e o tratamento a tempo dos doentes com sépsis ou em risco de desenvolverem sépsis..."¹

Neste processo avaliaram a *construct validity* e *predictive validity* do SIRS, do SOFA e do LODS (*logistic organ dysfunction system*)^{1,3} explorando registos eletrónicos das bases de dados da *surviving sepsis campaign* (2005-2010; n = 28 150), da University of Pittsburgh Medical Center (2010-2012; n = 1 309 025), e do Kaiser Permanente Northern California (2009-2013; n = 1 847 165). Fizeram análises com regressão multivariada utilizando as 21 variáveis dos critérios Sepsis-2,⁵ selecionando doentes com "suspeita de infecção" identificados por terem colhido produtos para estudos microbiológicos e feito tratamento com antimicrobianos dentro de um intervalo temporal contado a partir das colheitas.¹ Essa análise concluiu que a presença de duas das três seguintes manifestações clínicas:

- Alterações mentais
- Pressão arterial sistólica < 100 mmHg
- Frequência respiratória > 22 /minutos

Identifica os doentes com suspeita de infecção que têm pior prognóstico¹(definido como maior mortalidade e mais tempo de internamento em UCI).

Sumariados os pontos mais relevantes das propostas da *tfS3*, passemos agora ao comentário e análise de alguns aspetos dessas propostas.

Porquê o título: Cara Sépsis-3, lamentamos dizer-lho, mas não gostamos de si

Em 1997 Jean Louis Vincent⁷ expressou a sua posição sobre o conceito de SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) escolhendo para título de um dos seus editoriais uma frase que ficou célebre *Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you*. Depois de analisarmos as propostas da *tfS3*, quisemos repetir, com outro sentido, uma frase com idêntico significado *Dear Sepsis 3, we are sorry to say that we don't like you*, por três níveis de questões:

A. As questões conceptuais

- A *tfS3* afirma que a sépsis é a resposta desregulada à infecção e operacionaliza essa definição pelo reconhecimento de disfunção de órgão definida pelo aumento de ≥ 2 pontos no SOFA score.¹

O problema: Esta definição não é fundamentada, com dados que sustentem que quando há disfunção de órgão a resposta é desregulada e quando não há é regulada. Sabe-se hoje, que a resposta à infecção cursa com a ativação simultânea de: inflamação / anti-inflamação, coagulação / anti-coagulação, adrenérgico / colinérgico, libertação / frenagem de hormonas de resposta ao *stress*, ..., num equilíbrio balanceado pelo peso relativo de cada um deles¹²⁻¹⁶ e dependente do estado funcional prévio desse doente. É um comportamento descrito pela teoria do caos que, por definição, assenta em relações de equilíbrio / desequilíbrio, estabilizáveis enquanto a reserva orgânica for capaz de controlar a resposta à agressão.

A disfunção de órgãos de novo ou agravada é indicador de gravidade e não de diagnóstico, tal como preconiza a Sepsis-2.⁴ Assumir que só há sépsis quando há disfunção de órgão, sabendo que o processo fisiopatológico é um *continuum*, empurra o diagnóstico da sépsis para fases tardias, com risco de atrasar o reconhecimento e tratamento, o que, a verificar-se, agravará a mortalidade. O estado prévio da função de cada órgão é determinante na resposta e pode ser "desregulado" logo à partida.

- A *tfS3* definiu choque séptico como subgrupo da sépsis em que há presença simultânea de vasopressores por hipotensão resistente à reposição adequada de fluidos e hiperlactacidemia.¹

O problema: A disfunção cardiocirculatória é a mais grave das disfunções na sépsis, porque se associa a maior mortalidade e porque afeta todos os órgãos e tecidos. Contudo, com os critérios *tfS3* o doente pode estar a necessitar de níveis elevados de amins vasopressoras e evidenciar má perfusão periférica, mas se o lactato estiver < 2 mmol/L "não tem choque séptico" ao passo que um outro com dopamina 4 microg/kg/min e lactato de 3 mmol/L, pelos critérios

tfS3, está em choque séptico. Nesta perspetiva a exigência simultânea dos dois critérios não é garantia de especificidade, mas é garantia de diagnóstico tardio. É difícil aceitar que atrasar o reconhecimento do choque séptico é correto, como demonstra a *tfS3'* ao evidenciar que quanto mais critérios de gravidade (hipotensão resistente ao volume, uso de vasopressores e lactato elevado) estiverem presentes pior é o prognóstico. Assumir que um estado de hiperlactacidemia elevada não é choque séptico só porque a reserva fisiológica desse doente ainda lhe permite ter a pressão arterial em valores “ditos normais” é um erro que aumenta a mortalidade desses doentes, muitas vezes jovens com sépsis fulminantes em fase precoce.

- A *tfS3* escusou-se a discutir a correlação da infeção como causa da sépsis com a alegação de que o seu mandato não incluía a apreciação da infeção.¹

O problema: É difícil discutir uma entidade nas suas formas mais graves (sépsis e choque séptico) ignorando a causa e as formas menos graves (“infeção”). O sucesso do tratamento depende do reconhecimento precoce da doença, o que implica que atrasar significa aumentar a morbi-mortalidade. A boa prática clínica atual assume que reconhecer a infeção e estratificar precocemente a sua gravidade, prevenir e suportar as disfunções de órgão e tratar a causa (infeção) são os pilares do estado da arte e a *tfS3* ignora ostensivamente este pressuposto.

- A *tfS3* ignorou e considerou inútil o conceito de SIRS (*systemic inflammatory response syndrome*) por ser excessivamente sensível e pouco específico;¹

O problema: os indicadores do SIRS são mais sensíveis do que específicos, mas há uma correlação linear entre o nº de critério de SIRS e a mortalidade independentemente da patologia causal.^{17,18} A *tfS3* argumenta que a maioria dos doentes hospitalizados têm manifestações SIRS, o que é previsível já que não devem ter sido hospitalizados por estarem saudáveis. É bom que os sinais de alerta sejam avaliados para verificar se traduzem ou não agravamento e/ou complicações. Ignorar as manifestações precoces é esperar que surjam as disfunções graves. O SIRS socorre-se prioritariamente de manifestações clínicas que podem ser identificados por todos e em qualquer lugar. Esta questão é tão relevante que JL Vincent *et al*,¹⁹ depois de publicadas as definições *tfS3*, tiveram necessidade de reforçar a importância do conceito de SIRS na prática clínica, pela importância que têm no reconhecimento precoce.

A *tfS3* comparou o desempenho do SIRS com o SOFA e o LODS para definir gravidade, o que surpreende porque o conceito de SIRS não foi concebido para ser utilizado como índice de prognóstico, apesar de a sua AUC na avaliação da *tfS3* ser comparável à do SOFA e do LODS.

- A *tfS3* ignorou e excluiu das suas definições as situações não infecciosas que se exprimem por SIRS e /ou disfunção de órgãos, por vezes com quadros clínicos graves e até

potencialmente fatais, que são indistinguíveis da sépsis;

O problema: há entidades como a pancreatite, trauma grave, queimado, doença neoplásica, doença autoimune, ..., que se manifestam com quadros clínicos similares à sépsis incluindo as manifestações da SIRS e disfunções de órgão. Todas têm maior probabilidade de se complicarem com infeção o que exige diagnóstico diferencial criterioso, para definir a estratégia terapêutica mais adequada. Pelo exposto não se percebe que a *tfS3* ponha em causa um conceito tão estruturante como o SIRS / sépsis de etiologia infecciosa ou não infecciosa, sem dedicar a necessária atenção à análise dos conceitos e às implicações da revisão desses conceitos.

- A *tfS3*, estabeleceu as definições de sépsis e choque séptico com o objetivo de restringir esses diagnósticos às formas mais graves de sépsis.¹

O problema: A *tfS3* propôs conceitos para diagnósticos tardios e ignorou as estratégias para o reconhecimento e tratamento precoces da sépsis, opção que surpreende no ano em que se aguardam as novas recomendações SSC (*surviving sepsis campaign*). A estratégia SSC, pelo contrário, prioriza o reconhecimento e tratamento precoces, pelo que é difícil encontrar razões clínicas que justifiquem e sustentem a posição da *tfS3*.

- O primeiro parágrafo do texto de definição dos conceitos da “*tfS3*”¹ assinala que “... a sépsis é um problema de saúde pública major, representando \$20 biliões (5,2%) nos custos hospitalares nos EUA em 2011.^{8,9} A incidência da sépsis está a aumentar refletindo o envelhecimento da população com mais comorbilidades, o aumento de diagnósticos e, nalguns países, a existência de codificações associadas a reembolsos favoráveis. Estimativas conservadoras indicam que a sépsis é a principal causa de morte e de doença grave em todo o mundo ...” e que “...os sobreviventes da sépsis têm perturbações cognitivas, físicas e psicológicas prolongadas com significativas implicações sociais e nos cuidados de saúde ...”¹⁰ bem como aumento da mortalidade tardia.¹¹

O problema: Percebe-se que o controlo de custos seja uma preocupação, mas não se percebe que influencie os critérios de classificação da doença, deslocando a definição para as formas mais graves quando os maiores ganhos em saúde são obtidos com o diagnóstico e tratamentos precoces.

B. As questões metodológicas

A *tfS3* promoveu discussões interativas, quatro presenciais e outras por *e-mail*, revisões sistemáticas da literatura, consensos pelo método de Delphi (para definição de conceitos)² e interrogação de bases de dados de registos eletrónicos, incluindo utilização de scores de disfunção de órgãos.³ Completado o processo o texto final foi circulado por sociedades científicas, 31 das quais o subscreveram.¹

A task force optou por utilizar o SOFA na definição da sépsis

O SOFA é um índice de disfunção de órgão, que avalia seis sistemas /aparelhos e está estruturado em tabela de duas entradas com pontuações de 0-4 que se deduzem da gravidade das disfunções desses órgãos.²⁰ O SOFA é utilizado em algumas UCI e não é utilizado fora das UCI.

Na sépsis o mais importante é o reconhecimento e estratificação de gravidade precoces, que se faz maioritariamente fora das UCI (urgências, enfermarias, instituições pré-hospitalares, ...).¹⁻³ Por isso se o critério de diagnóstico for o SOFA o diagnóstico atrasa-se o que é uma má opção.

Quatro dos critérios do SOFA obtêm-se das análises, um é definido pela resposta ao tratamento (pressão arterial) e só o Glasgow é clínico, mas de difícil avaliação em doentes a fazer medicamentos que interferem com o nível da consciência. A escala de Glasgow avalia a resposta ocular, motora e verbal, o que está validado para TCE, trauma e doentes com lesão neurológica. Na sépsis as manifestações mais precoces e com valor diagnóstico na disfunção neurológica aguda, são perturbações cognitivas, desorientação, depressão da consciência / agitação e excepcionalmente convulsões,²¹ que são alterações mentais habituais nas síndromes associadas ao *delirium*, o que torna o critério do SOFA ainda menos adequado para o diagnóstico precoce da disfunção neurológica na sépsis.

A task force criou um novo indicador que designou por qSOFA

O tratamento estatístico das bases de dados utilizadas nestes estudos identificou três critérios clínicos¹⁻³: frequência respiratória >22/minutos, pressão arterial sistémica <100 mmHg e alterações mentais que se relacionaram com maior mortalidade e internamento prolongado na UCI. O achado de critérios clínicos significativos no diagnóstico da sépsis é uma boa notícia, mas saber que esses critérios são valorizados para identificar os doentes com pior prognóstico e não para identificar a sépsis precocemente, é uma má notícia.

A *tfS3* apelidou este indicador de *quick* SOFA (qSOFA), apesar de nenhum dos seus itens ser critério SOFA,¹ o que é mais um fator de confusão. Apesar de ambos terem o mesmo “apelido”, são entidades diferentes e de famílias diferentes.

A *tfS3* preferiu o termo alterações mentais por ter reservas ao Glasgow para a construção deste indicador, o que é coerente com o comentário sobre *delirium* feito no ponto anterior.¹

A *tfS3* valorizou o qSOFA por este não exigir resultados de análises e ser de utilização mais fácil fora das UCI.¹ Não tem qualquer sentido que para a mesma doença o critério de diagnóstico seja diferente na UCI e fora da UCI.

A valorização do lactato

A *tfS3* concluiu que o valor do lactato sérico, quando presente, se correlaciona de forma linear com a mortalidade e estabeleceu o valor de 2 mmol/L² como *cut off* para valorizar a lactacidemia.² Se é assim, é difícil entender a revogação da recomendação SSC2012 que indexa o tratamento do choque séptico à correção da lactacidemia quando esta estiver elevada.

C. A consistência das definições na prática clínica

Um dos argumentos centrais da *tf da S3* é a defesa de definições precisas para qualificar a investigação. Contudo, quando utilizou “critérios precisos” na interrogação das bases de dados da University of Pittsburgh Medical Center [12 hospitais – n = 5984] de 2010-12 e do Kaiser Permanente Northern California [20 hospitais – n = 54135] de 2009-2013¹ revelou discrepâncias espantosas:

- Mortalidade dos doentes com hipotensão + vasopressor + lactato > 2 mmol/L (18 mg/dL): Pittsburgh 54% Kaiser 35% (1,5 vezes menos)
- Mortalidade dos doentes com hipotensão sem vasopressor e lactato < 2 mmol/L (18 mg/dL): Pittsburgh 25,2% Kaiser 18,8%, (1,4 vezes menos)
- Mortalidade dos doentes com lactato >2 mmol/L (18 mg/dL) sem hipotensão: Pittsburgh 17,9% Kaiser 6,8%, (2,6 vezes menos)
- Mortalidade dos doentes com sépsis: Pittsburgh 20% Kaiser 8%, (2,5 vezes menos)

Sendo estes dados obtidos dos registos eletrónicos de dois centros universitários do mesmo País,¹ com culturas científicas idênticas, surpreende que o mesmo doente tenha 1,4 a 2,6 vezes mais probabilidade de morrer com a mesma doença num centro do que no outro. A *tfS3* assume que a utilização do lactato nos doentes com sépsis é diferente nos dois centros e muito baixa em Pittsburgh, mas não comenta estes factos.

Expectativas para o futuro breve

Como sustenta John Marshall,²² a sépsis é um constructo que inclui a causa (infeção) e as consequências (resposta do organismo à agressão e disfunção de órgãos) e por isso os critérios de diagnóstico devem relevar pelos menos quatro questões essenciais:

- Reconhecer as manifestações da infeção em fase precoce, o que exige atenção ao foco identificado ou possível, para se poder tratar adequadamente e prevenir a disfunção de órgãos;
- Nos doentes com infeção suspeita ou confirmada, estratificar a gravidade para identificar os que têm maior risco de disfunção de órgãos e intensificar a monitorização da sua evolução;

- Identificar precocemente os que têm disfunção de órgãos e maior risco de morte para intervir precocemente e inverter a evolução desfavorável;
- Identificar precocemente os doentes em risco de disfunção de órgãos de causa não infecciosa.

Ora isto é muito diferente da estratégia que a "tf da S3" adotou e, pelo contrário, muito mais próximo da proposta S2

Espera-se que as recomendações SSC 2016 possam corrigir os erros identificados e recuperar a confiança na estratégia SSC que documentadamente se associou ao decréscimo consistente da mortalidade por sépsis na última década e meia.²³

Notas finais

- A publicação de novas definições de sépsis e choque séptico, desligadas das recomendações SSC, dissociadas da discussão da infeção, desvalorizando o diagnóstico precoce e excluindo as manifestações inflamatórias sistémicas de etiologia não infecciosas, geraram enorme e justificada confusão e desconfiança;
- A opção pelo SOFA para diagnóstico da sépsis na UCI e do qSOFA para a sépsis fora das UCI é um retrocesso que contradiz o que foi feito até hoje pela SSC em que se tentou unificar estratégias. Confusões destas são graves porque têm implicações no início do tratamento correto;

A opção por um critério de gradação e monitorização de disfunções de órgão como o SOFA, para diagnosticar sépsis em alternativa à lista binária da Sepsis-2, pode dificultar e atrasar o reconhecimento com risco de aumento de mortalidade, pelo que é uma má opção. ■

Conflitos de Interesse: Os autores declaram a inexistência de conflitos de interesse na realização do presente trabalho.

Fontes de Financiamento: Não existiram fontes externas de financiamento para a realização deste artigo.

Correspondência: António H. Carneiro - amhcarneiro@gmail.com
Departamento de Medicina, UCI e Urgência,
Hospital da Luz Arrábida – Luz Saúde,
Vila Nova de Gaia, Portugal

Recebido: 02/09/2016

Aceite: 19/10/2016

REFERÊNCIAS

1. Mervyn Singer, Clifford S. Deutschman, Christopher Warren Seymour, et al. The Third International Consensus Definitions for Sepsis and Septic Shock (Sepsis-3). JAMA.2016;315:801-10.
2. Shankar-Hari M, Phillips G, Levy ML, Seymour CW, Liu VX, Deutschman CS, et al Developing a New Definition and Assessing New Clinical Criteria for Septic Shock. JAMA. 2016;315:775-87.
3. Seymour CW, Liu V, Iwashyna TJ, Brunkhorst FM, Rea TD, Scherag A, et al. Assessment of clinical criteria for sepsis. JAMA. 2016;315:762-74.
4. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2012. Crit Care Med. 2013;41:580-637.
5. Levy MM, Fink MP, Marshall JC, Abraham E, Angus D, Cook D, et al. International Sepsis Definitions C. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International Sepsis Definitions Conference. Intensive Care Med. 2003; 29: 530-8.
6. Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA, et al.

Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest. 1992; 101: 1644-55.

7. Vincent JL. Dear SIRS, I'm sorry to say that I don't like you. Crit Care Med. 1997; 25:372-4.
8. Rhee C, Gohil S, Klompas M. Regulatory Mandates for Sepsis Care — Reasons for Caution. N Engl J Med. 2014;370:1673-6.
9. Murphy SL, Xu J, Kochanek KD. Deaths: preliminary data for 2010. National vital statistics reports. Vol. 60. No. 4. Hyattsville: National Center for Health Statistics; 2012.
10. washyna TJ, Ely EW, Smith DM, Langa KM. The ProCESS Investigators. A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock, N Engl J Med. 2014; 370:1683-93
11. The ProCESS Investigators A Randomized Trial of Protocol-Based Care for Early Septic Shock, N Engl J Med 2014;370:1683-93
12. Hotchkiss RS, Monneret G, Payen D. Sepsis-induced immunosuppression: from cellular dysfunctions to immunotherapy. Nat Rev Immunol. 2013;13:862-74.
13. Deutschman CS, Tracey KJ. Sepsis: current dogma and new perspectives. Immunity. 2014;40:463-75.
14. Singer M, De Santis V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. Lancet. 2004;364: 545-8.
15. Hotchkiss RS, Swanson PE, Freeman BD, Tinsley KW, Cobb JP, Matuschak GM, et al. Apoptotic cell death in patients with sepsis, shock, and multiple organ dysfunction. Crit Care Med. 1999;27:1230-51.
16. Gomez H, Ince C, De Backer D, Pickkers P, Payen D, Hotchkiss J, et al. A unified theory of sepsis-induced acute kidney injury: inflammation, microcirculatory dysfunction, bioenergetics, and the tubular cell adaptation to injury. Shock. 2014;41:3-11.
17. Rangel-Frausto MS, Pittet D, Costigan M, Hwang T, Davis CS, Wenzel RP. The natural history of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS). A prospective study. JAMA. 1995; 273: 117-23.
18. Kaukonen KM, Bailey M, Pilcher D, Cooper DJ, Bellomo R. Systemic inflammatory response syndrome criteria in defining severe sepsis. N Engl J Med. 2015; 372: 1629-38.
19. Vincent JL, Martin GS, Levy MM. qSOFA does not replace SIRS in the definition of sepsis. Crit Care. 2016;20:210.
20. Vincent JL, Moreno R, Takala J, Willatts S, De Mendonça A, Bruining H, et al. Working Group on Sepsis-Related Problems of the European Society of Intensive Care Medicine. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. Intensive Care Med. 1996;22:707-10.
21. Marek Z. Septic Encephalopathy. Curr Neurol Neurosci Rep. 2013; 13: 383.
22. John Marshall. Sepsis-3: What is the Meaning of a Definition? Crit Care Med. 2016;44:1259-460
23. Levy MM, Dellinger RP, Townsend SR, Linde-Zwirble WT, Marshall JC, Bion J, et al. The Surviving Sepsis Campaign: results of an international guideline-based performance improvement program targeting severe sepsis. Intensive Care Med. 2010;36:222-31.