

Anestesia no Paciente com Síndrome de Insuficiência de Múltiplos Órgãos e Sistemas (SIMOS)

Eloisa Bonetti Espada ¹; José Otávio Costa Auler Jr, TSA ²

Espada EB, Auler Jr JOC - Anesthesia for Patients with Multiple Organ Failure

Key Words: COMPLICATIONS: multiple organ failure, sepsis

O reconhecimento da síndrome de insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas (SIMOS) como uma entidade clínica distinta tem seu início nos anos 70. Embora esta síndrome seja responsável pela morte de 50% a 80% dos pacientes cirúrgicos internados em unidades de terapia intensiva, as bases de sua fisiopatologia ainda merecem maiores investigações para serem completamente elucidadas ^{1,2}.

A ocorrência da SIMOS tem sido registrada após uma série de condições adversas. Entretanto, na maioria das vezes está relacionada ao choque séptico, à lesão tecidual grave, ou a algum trauma.

A SIMOS parece ser uma resposta estereotipada a uma agressão fisiológica de grandes proporções, na qual a seqüência da falência dos órgãos segue um curso previsível. Caracteristicamente a insuficiência respiratória ocorre nas fases iniciais, seguida pela insuficiência hepática, intestinal e renal. Esta seqüência clá-

sica pode ser modificada pela própria doença de base ou por doenças pré-existentes. Por exemplo, a insuficiência renal pode ocorrer precocemente no paciente com prévia alteração da função renal, enquanto que a insuficiência hepática pode ser a manifestação inicial do paciente portador de cirrose. Estas exceções clínicas ilustram um importante princípio biológico, pois embora a resposta sistêmica seja semelhante em todos os pacientes que desenvolvem SIMOS, a exata seqüência da falência dos órgãos pode ser influenciada pela reserva fisiológica do paciente ^{2,3}.

O prognóstico está relacionado ao número de órgãos insuficientes, bem como ao tempo no qual o paciente apresenta o quadro de insuficiência.

Podem ser identificados os pacientes de alto risco e, de uma maneira simplista, prever a recuperação individual. Esta síndrome manifesta-se de maneira abrangente, mas ainda existem problemas na determinação de quais os pacientes que desenvolverão a síndrome e quem sobreviverá, se ela ocorrer. Estas limitações têm conseqüências importantes, devido a dificuldade em se reconhecer quais os pacientes que responderão ao tratamento terapêutico ou profilático.

¹ Médica Assistente do Serviço de Anestesiologia do INCOR e Pós-Graduanda da Disciplina de Anestesiologia da FUMSP

² Diretor do Serviço de Anestesiologia do INCOR e Prof. Associado da Disciplina de Anestesiologia da FUMSP

Correspondência para José Otávio C Auler Jr
R Jaques Felix 685/131 - Vila Nova Conceição
04509-002 São Paulo - SP

DEFINIÇÕES

Para melhor compressão destes complexos fenômenos, torna-se oportuno caracterizar algumas definições. Foi realizado em 1991 uma conferência, com o objetivo de melhor estudar, diagnosticar e relatar tais fenômenos, onde, de comum consenso, delineararam as seguintes definições³⁻⁶.

Infecção - É o fenômeno microbiano caracterizado por uma resposta inflamatória à presença de microorganismo ou a invasão dos tecidos do hospedeiro, normalmente estéreis, por microorganismos.

Bacteremia - É a presença de bactérias em crescimento contínuo na corrente sanguínea. A presença de vírus, fungos, parasitas e outros agentes patogênicos na corrente sanguínea é descrita da mesma forma (i.e., viremia, fungemia, parasitemia etc).

Síndrome da Resposta Inflamatória Sistêmica (SRIS) - É a resposta inflamatória sistêmica a diversas agressões orgânicas (Figura 1). Esta resposta manifesta-se por duas ou mais condições: (1) temperatura superior a 38° C ou inferior a 36° C; (2) frequência cardíaca superior a 90 bpm; (3) frequência respiratória superior a 20 rpm ou a PaCO₂ inferior a 32 mmHg e (4) contagem de leucócitos superior a 12.000/mm³, inferior a 4.000/mm³, ou superior a 10% de formas imaturas. Na verdade, a SRIS caracteriza as manifestações clínicas do hipermetabolismo freqüentemente observado no período pós agressão de grandes proporções. Atualmente este termo substituiu o que anteriormente denominava-se "síndrome séptica".

Sepse - É a resposta inflamatória sistêmica à infecção, manifestada por duas ou mais das seguintes condições como resultado da infecção: (1) temperatura superior a 38° C ou inferior a 36° C; (2) frequência

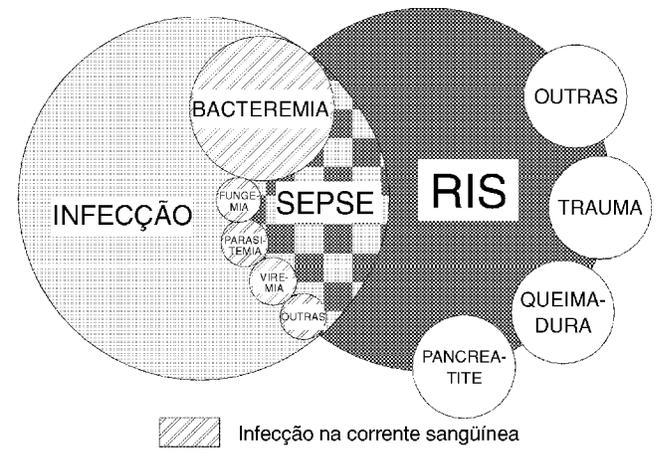


Fig 1 - S.R.I.S = Síndrome da resposta inflamatória sistêmica, que pode ser causada pela infecção (sepsis) ou por outro agente não infeccioso, por exemplo trauma, pancreatite, queimadura.

cardíaca superior a 90 bpm; (3) frequência respiratória superior a 20 rpm ou a PaCO₂ inferior a 32 mmHg; contagem de leucócitos superior a 12.000/mm³, inferior a 4.000/mm³, ou superior a 10% de formas imaturas. Em última análise, quando a SRIS é causada pela infecção é chamada de sepsis.

Sepsis Grave - Sepsis associada à disfunção de órgãos, à hipoperfusão ou hipotensão. Pode ocorrer, também hipoperfusão e alterações da perfusão não limitadas apenas à acidose láctica, à oligúria ou às alterações agudas do estado mental.

Choque Séptico - Caracteriza-se por hipotensão arterial induzida pela sepsis, embora com adequada reposição volêmica, associada às alterações da perfusão não limitadas à acidose láctica, à oligúria, ou às alterações agudas do estado mental. Os pacientes que estão recebendo agentes vasopressores ou inotrópicos nem sempre apresentam hipotensão arterial durante a avaliação da perfusão. No choque séptico há, geralmente, profundo desequilíbrio celular na captação de oxigênio.

Hipotensão Arterial Induzida pela Sepsis - Pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou a queda de 40 mmHg a partir da linha de base na ausência de outras

causas de hipotensão.

Síndrome de Insuficiência de Múltiplos Órgãos e Sistemas (SIMOS) - Caracteriza-se pela disfunção de órgãos, em seqüência ou concomitantemente, no paciente agudamente enfermo, cuja homeostasia não pode ser mantida sem intervenção terapêutica. A disfunção inclui desde a completa falência de um órgão (ex: insuficiência renal oligúrica) como também a falência química de um órgão que pode, ou não, ter repercussão clínica (ex. nível sérico de creatinina elevado). Este processo é causado por uma agressão significativa tal como trauma, queimadura, infecção, aspiração, transfusão sangüínea maciça, contusão pulmonar e pancreatite. Após a agressão há relativa estabilidade, de 48 até 72 horas, seguida pela SIMOS, que inicia-se pela fase do hipermetabolismo, geralmente em associação com lesão pulmonar. Esta pode variar desde leve lesão capilar até SARA fulminante. A fase de hipermetabolismo persistente pode durar de 14 a 21 dias e associa-se à progressiva deterioração da função hepática e renal (fig 2) ^{5,7}.

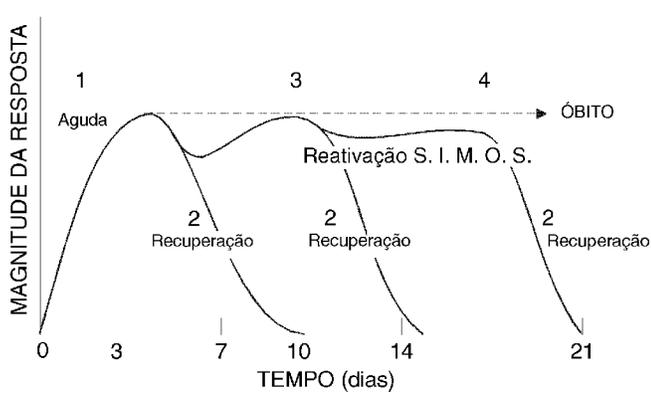


Fig 2 - Resposta sistêmica à sepse - A síndrome de insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas é o estágio final do choque. Após o aparecimento da síndrome de angústia respiratória do adulto, segue-se a icterícia progressiva e a insuficiência renal grave, culminando quase sempre com a morte.

CRITÉRIOS PARA CLASSIFICAÇÃO CRITÉRIOS DA DISFUNÇÃO DE ÓRGÃOS E SISTEMAS ⁸:

Pulmonar - hipoxemia suficiente para requerer a assistência ventilatória por 3-5 dias.

Hepática - bilirrubina sérica superior a 2 mg/dl ou teste para avaliação da função hepática duas vezes maior que o normal.

Renal - oligúria, com diurese inferior a 500 ml/24 horas ou aumento da creatinina (> 2 mg/dl).

Gastrointestinal - íleo com intolerância à dieta por período superior a 5 dias.

Hematológico - tempo de protrombina e tempo de tromboplastina superior a 25% ou plaquetas com contagem entre 50.000 a 80.000/mm³.

SNC - função mental ou desorientação leve.

Cardiovascular - fração de ejeção de ventrículo esquerdo diminuída.

CRITÉRIOS DE INSUFICIÊNCIA GRAVE DE ÓRGÃOS E SISTEMAS ⁸:

Pulmonar - síndrome de angústia respiratória do adulto (SARA) que necessite PEEP superior a 10 cmH₂O e FIO₂ superior a 0,5.

Hepática - icterícia clínica com níveis de bilirrubinas entre 8 e 10 mg/dl.

Renal - quando há necessidade de diálise.

Gastrointestinal - presença de úlcera de estresse, com sangramento ativo, requerendo transfusão sangüínea: colecistite aguda alitiásica.

Hematológica - coagulação intravascular disseminada.

SNC - coma progressivo.

Cardiovascular - refratariedade ao tratamento com suporte inotrópico.

RESPOSTA METABÓLICA (SIMOS E SRIS)

A maior alteração metabólica que, inicialmente, ocorre na SRIS é o aumento do consumo de oxigênio. Isto ocasionará um aumento

da oferta de oxigênio, ou então, instalar-se-á a isquemia celular (metabolismo anaeróbico). Observa-se frequência cardíaca e débito cardíaco elevados e, concomitantemente, há queda da resistência vascular sistêmica, causada pela presença de mediadores que levam à vasodilatação. Na fase precoce da SRIS a diferença do conteúdo artério-venoso ainda encontra-se normal, desde que a oferta de oxigênio esteja adequada para atender às necessidades metabólicas; isto é obtido através do débito cardíaco, hemoglobina e saturação arterial de oxigênio¹¹⁻¹².

Como a SIMOS inicia-se quando a sepse já está presente, há queda da resistência vascular sistêmica ainda maior. Parece haver total incapacidade de utilização do oxigênio pela célula, o que torna a situação mais crítica, porque as necessidades de oxigênio estão aumentadas. Os motivos pelos quais ocorrem estas alterações ainda são desconhecidos mas há duas teorias^{5,7-9,13}.

A primeira teoria aponta um desequilíbrio no mecanismo de autorregulação da microcirculação como principal causa. Embora a vasodilatação seja o fenômeno periférico mais comumente observado, haveria alterações de forma distinta no leito vascular, nos diversos territórios, como por exemplo o esplâncnico, determinando a má distribuição do fluxo sanguíneo. Este conceito tem suas bases em modelos animais, mas ainda há poucos estudos que comprovem tal fato em seres humanos.

A segunda explicação pressupõe que a perfusão esteja adequada, mas que o problema incida sobre a extração de oxigênio, que estaria falida, representando assim, um distúrbio metabólico celular. Os parâmetros metabólicos que serão discutidos não são condizentes com o defeito da perfusão per se (metabolismo de oxigênio limitado). As razões metabólicas que podem explicar tal fenômeno incluem o edema intersticial e a disfunção mitocondrial. Qualquer que seja a causa, se as necessidades de oxigênio que estão elevadas não são atendidas, o consumo de oxigênio estará na dependência da

oferta, condição esta representada pelo metabolismo anaeróbio e pela produção excessiva de ácido láctico.

Consideráveis alterações ocorrem no metabolismo dos hidratos de carbono durante SRIS/SIMOS. O quociente respiratório comumente observado entre 0,8 e 0,85 reflete que o suporte de energia é misto, representado por, um terço de carboidratos, um terço de gorduras e um terço de proteínas. Isto significa que há redução no uso da glicose como fonte de energia na SRIS/SIMOS, quando comparada com a inanição. Tal fato associa-se à diminuição na atividade da piruvato desidrogenase, que aumenta a quantidade de piruvato disponível para conversão em alanina ou lactato, dois substratos extremamente importantes na formação da glicose através da via gliconeogênese (conhecida como ciclo de Cori). A gliconeogênese também passa a ser estimulada quando há elevada concentração de aminoácido no fígado, proveniente da periferia. O resultado final comum é hiperglicemia, que caracteriza-se por ser, relativamente, refratária à terapia com insulina exógena. Os níveis de lactato sobem de forma diretamente proporcional ao piruvato, a menos que ocorra a queda da perfusão periférica de forma crítica, caracterizando um quadro de choque¹⁴⁻¹⁶.

O metabolismo protéico também está alterado na SRIS/SIMOS. Os aminoácidos representam importante fonte de energia, sendo provenientes dos músculos esqueléticos, tecido conjuntivo e das vísceras intestinais, levando à perda expressiva de massa muscular, condição esta denominada de autocanibalismo. Os aminoácidos de cadeia curta (leucina, isoleucina e valina) são os favorecidos na oxidação periférica que ocorre. Estas alterações tem seus muitos efeitos. Inicialmente, há aumento significativo no catabolismo da proteína corpórea total, e este processo recebe diminuta interferência do aporte exógeno de aminoácidos. Segundo, o efeito do catabolismo dos aminoácidos aumenta a disponibilidade dos aminoácidos gluconeogênicos, especialmente alanina, glicina e

cistina. Grande quantidade de glutamina também é liberada, provendo substrato para a produção de amônia, excreção de metabólitos ácidos e para a síntese de purina e pirimidina. Finalmente, o catabolismo protéico produz quantidade elevadas de uréia.

Com o catabolismo protéico há aumento da síntese protéica hepática, geralmente sob a forma de proteínas de fase aguda. Entretanto, esta produção não impede o expressivo catabolismo que ocorre diariamente, chegando a alcançar 15 a 20 g de nitrogênio por dia. A administração exógena de proteína pode melhorar a síntese protéica, alcançando o objetivo de apoio nutricional adequado. Infelizmente, como a disfunção orgânica tende a piorar, a síntese hepática diminui significativamente, associando-se a prognóstico desfavorável.

Os níveis de cetona no sangue diminuem rapidamente, assim permanecendo baixos na SRIS/SIMOS quando comparados com a inanição. Inicialmente a lipólise é estimulada e a lipogênese está diminuída, caracterizando-se por oxidação aumentada dos triglicérides de cadeia longa e de cadeia média. Quando a SIMOS progride, cresce a lipogênese hepática, com o aumento da liberação de lipoproteínas de baixa densidade. A depuração dos triglicérides também diminui, comumente levando à hipertrigliceridemia tardia na SIMOS^{9,13-15}.

FISIOPATOLOGIA

A- SIMOS

A lesão orgânica inicial, observada após trauma ou choque, é um exemplo típico de inflamação não bacteriana, desencadeada pela ativação de vários mediadores de ambos os sistemas, humoral e celular. As anafilatoxinas e a síndrome de baixo fluxo durante a fase de choque contribuem para a marginalização dos polimorfonucleares (PMN), que por sua vez causam leucoestase, provocando intensa libe-

ração de mediadores pelos PMN (radicais livres, fator ativador plaquetário – PAF, eicosanóides, e proteinases), isto provavelmente leva à lesão endotelial, especialmente pulmonar. A aderência dos PMN ao endotélio facilita a ação de enzimas proteolíticas e de radicais de oxigênio reativos sobre a membrana celular. Esta membrana, quando lesada, promove o aumento da permeabilidade e do edema celular. O desenvolvimento do órgão de choque necessita de poucas horas e inicialmente causa pouco ou nenhum prejuízo funcional. Somente quando o choque tem grande magnitude é que a insuficiência orgânica pode ser observada desde o início, mas, neste estágio ainda pode representar a expressão da inflamação não-bacteriana.

Muitos estudos têm relatado a existência do choque induzido por substâncias cardiodepressoras em associação às várias formas de choque circulatório. Foi determinado o efeito inotrópico negativo de uma fração plasmática de baixo peso molecular, no choque traumático-hipovolêmico, ao isolar-se o fator cardiodepressor (CDF), o qual, atuando pelo bloqueio das correntes de entrada de cálcio proporciona efeito inotrópico e cronotrópico negativos¹⁶⁻¹⁹.

O sistema gastrointestinal como órgão de choque parece estar entre os primeiros a serem atingidos. A translocação de bactérias do trato gastrointestinal, o intestino em choque, representa a reação desencadeante que eventualmente leva precocemente ao órgão em choque, à insuficiência orgânica precoce e tardia (séptica)¹⁵.

O intestino possui um eficiente sistema de defesa capaz de prevenir que as bactérias e seus produtos atinjam o hospedeiro. Esta barreira inclui o pH ácido no estômago, a presença de enzimas, a produção de muco e de imunoglobulinas, fatores estes que facilitam a distribuição de bactérias estranhas e suas toxinas. Além disso, a flora bacteriana endógena é necessária para a digestão normal e também para a proteção contra as bactérias patogênicas⁹.

Sabe-se que, no intestino, as bactérias podem atravessar a parede intestinal, via vasos

linfáticos, caminhar para os linfáticos regionais e cair na corrente sanguínea, condição esta denominada translocação bacteriana. A evidência de translocação bacteriana pode ser comprovada através de muitos modelos experimentais, sendo menos evidente em seres humanos. As bactérias podem ser encontradas nos linfonodos mesentéricos, bem como no baço e fígado. Se por um lado tais achados possuem grande importância, seu verdadeiro papel em seres humanos não está totalmente esclarecido. As complicações infecciosas nas SRIS/SIMOS são comumente causadas por *Pseudomonas*, *Staphylococcus* coagulase negativo, *Cândida* e *Enterococcus*, que são os agentes encontrados em maior frequência no organismo do paciente grave^{9,18}.

A teoria da translocação bacteriana, a partir do intestino, sugere que as alterações na barreira gastrointestinal podem ocorrer em situações de estresse, tais como queimaduras, trauma, choque, sepsis. Isto permite a liberação contínua e descontrolada de bactérias, antígenos e possivelmente de toxinas, na corrente sanguínea e nos vasos linfáticos, passível de resposta inflamatória. O fígado pode processar os produtos liberados a partir do intestino, porque as células de Kuppfer representam 70% da população fixa de macrófagos de todo o organismo e têm a capacidade de modular funções dos hepatócitos, por exemplo, a síntese protéica. Além disso, sendo a barreira interrompida, a função imunológica do intestino também estará prejudicada, quando a própria flora intestinal pode tornar-se patogênica^{9,18}.

O fator mais proeminente é a endotoxina (LPS) como mediador básico das bactérias gram-negativas, que também desencadeia o sistema de reação humoral e celular. A fase hipodinâmica pós-traumática começa entre 3 e 5 dias, causada principalmente pela bacteremia e/ou endotoxemia. Os macrófagos são os maiores responsáveis pela fase tardia da insuficiência orgânica. Atualmente, o mediador celular mais importante de efeito letal da endotoxina é chamado de caquetina, que é idêntico ao fator

necrotizante tumoral (TNF). O TNF é secretado pelos monócitos/macrófagos (MO/MA) em resposta à LPS. As células endoteliais são ativadas, via macrófagos, pelas citocinas e pelas LPS, e apresentam adesividade aumentada pelos PMN. Devido à adesividade aumentada e a presença de LPS e citocinas, os PMN são ativados maciçamente, causando a liberação de mediadores e a lesão tecidual²¹⁻²⁵.

As endotoxinas ocupam, importante papel na origem do desenvolvimento da coagulação intra-vascular disseminada (CIVD), através da expressão da atividade pró-coagulante (PCA) dos MO/MA em conexão com as células endoteliais ativadas (PCA) - fator tecidual. Este fenômeno pode gerar microtrombozes, substrato morfológico para a insuficiência orgânica. Conclui-se que a lesão das células, levando à morte celular de vários órgãos, é um pré requisito para a insuficiência orgânica precoce ou tardia, conhecida como SIMOS^{24,25}.

B- CHOQUE SÉPTICO

Os microorganismos gram positivos e os fungos, bem como as endotoxinas contidas nas bactérias gram negativas, tem a capacidade de iniciar a cascata do choque séptico (fig 3). O processo começa com a proliferação dos microorganismos num foco de infecção. Estes microorganismos invadem a corrente sanguínea diretamente (levando à hemocultura positiva para o crescimento bacteriano) ou podem se proliferar no próprio local de origem, liberando várias substâncias para a corrente sanguínea. Estas substâncias incluem os componentes dos microorganismos (antígeno de ácido teicóico, endotoxinas e outros) e exotoxinas sintetizadas por elas que, por sua vez, estimulam a liberação de precursores que estão no plasma ou nas células (monócitos ou macrófagos, células endoteliais, neutrófilos e outras).

Estes mediadores têm efeito fisiológico importante sobre o coração, outros órgãos e vasos. Aproximadamente 50% dos pacientes com hipotensão arterial devido à sepse, que são

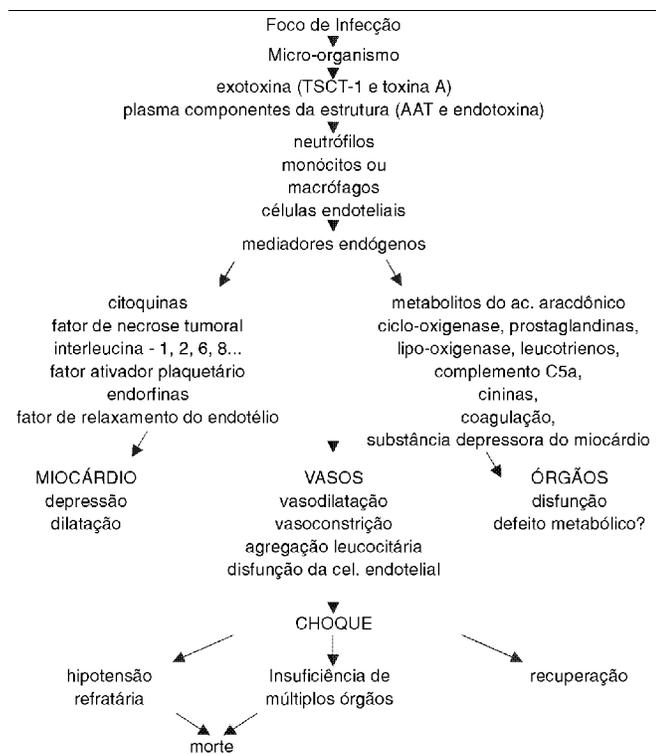


Fig 03 - Seqüência dos eventos na fisiopatologia do choque séptico. TSCT-1= toxina da síndrome do choque tóxico. AAT= antígeno do ácido teicóico.

admitidos nas unidades de terapia intensiva, sobrevivem e os outros 50% evoluem à óbito, devido à hipotensão refratária ou à insuficiência de múltiplos órgãos e sistemas. Mesmo numa fase tardia da doença, a hipotensão não responsiva freqüentemente está associada à resistência vascular sistêmica diminuída, mas em 10 a 20% dos pacientes está, associada ao baixo débito cardíaco causado pela depressão da função miocárdica. Os órgãos e sistemas mais atingidos são: o coração, os rins, os pulmões, o fígado, o sistema nervoso central e o sistema de coagulação. As conseqüências são a disfunção miocárdica, a insuficiência renal aguda, a síndrome de desconforto respiratório do adulto (SARA), a insuficiência hepática e a coagulação intravascular disseminada (CIVD). A morte geralmente ocorre devido à falência completa de um ou mais órgãos^{17,19,26-28}.

ANESTESIA

O paciente com SIMOS, geralmente ne-

cessita de cirurgia para remoção, ou, tentativa de identificação, de focos sépticos ou para tratamento de hemorragia digestiva, incontrolável por outros métodos. Nesta situação, a anestesia deve proporcionar as mesmas condições que o paciente vinha recebendo na UTI, ou seja, manter a monitorização completa e principalmente conservar as mesmas condições de ventilação. Aconselha-se, eventualmente, o transporte do próprio ventilador mecânico do paciente da UTI para o centro cirúrgico e vice-versa. Como estes pacientes caracterizam-se por quadro hemodinâmico instável, com resistência vascular sistêmica diminuída tendendo à hipotensão, taquicardia e hipertermia, a anestesia deve pautar-se pela menor interferência hemodinâmica possível. Neste sentido preconiza-se a utilização de opióides em doses adequadas, no sentido de coibir as respostas reflexógenas²⁹.

O relaxamento muscular deve ser orientado conforme a função hepato-renal. Preconiza-se agentes como o vecurônio ou atracúrio, quando há insuficiência hepato-renal instalada.

A hipnose deve ser realizada com benzodiazepínicos, de preferência o midazolam.

O desequilíbrio entre o transporte e o consumo de oxigênio é uma constante. Recomenda-se, portanto, a manutenção dos níveis de hemoglobina, saturação de oxigênio e débito cardíaco adequados¹⁶⁻¹⁹.

O paciente portador de SIMOS caracteriza-se pela baixa síntese protéica. Para diminuir o seqüestro para o terceiro espaço, aconselha-se a reposição volêmica através de soluções com maior valor protéico, como os colóides.

PERSPECTIVA TERAPÊUTICA NA SIMOS

Várias estratégias terapêuticas, baseadas numa teoria específica da SIMOS, estão sob investigação, destacando-se: (a) diminuição da infecção por imunomodulação, (b) neutralização de endotoxinas, (c) bloqueio dos mediadores das citoquinas, (d) bloqueio das células efeto-

ras, (e) bloqueio de produtos oxidativos, (f) restauração da bioenergia celular, e (g) manipulação nutricional^{30,31}.

Espada EB, Auler Jr JOC - Anestesia do Paciente com Síndrome de Insuficiência de Múltiplos Órgãos e Sistemas (SIMOS)

UNITERMOS: COMPLICAÇÕES: falência de múltiplos órgãos e sistemas, sepse

REFERÊNCIAS

01. Livingston DH - Management of the surgical patient with multiple system organ failure. *Am J Surg*, 1993; 165: 8S-13S.
02. Deitch EA - Multiple organ failure. *Adv Surg*, 1993; 26: 33-356.
03. Members of the American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine consensus conference committee - Definitions of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med*, 1992; 20: 864-874.
04. The ACCP/SCCM consensus conference committee-definitions for of sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Chest*, 1992; 101: 1644-1655.
05. Barton R, Cerra F - The hypermetabolism: multiple organ failure syndrome. *Chest*, 1989; 96: 1153-1160.
06. Benjamin E, Leibowitz AB, Oropello J et al - Systemic hypoxic and inflamamtory syndrome: An alternative designation for "sepsis syndrome". *Crit Care Med*, 1992; 20: 680-682.
07. Cipolle MD, Pasquale MD, Cerra F - Secondary organ dysfunction, from clinical perspectives to molecular mediators. *Crit Care Clin*, 1993; 9: 261-298.
08. Deitch EA - Multiple organ failure: Pathophysiology and potencial future therapy. *Ann Surg*, 1992; 216: 117-134.
09. Beal AL, Cerra FB - Multiple organ failure syndrome in the 1990: Sytemic inflamatory response and organ dysfunction. *JAMA*, 1994; 271: 226-233.
10. Gutierrez G, Lund N, Bryan-Brown CW - Cellular oxygen utilization during multiple organ failure. *Crit Care Clin*, 1989; 5: 271-287.
11. Bersten A, Sibbald WJ - Circulatory disturbance in multiple systems organ failure. *Crit Care Clin*, 1989; 5: 233-254.
12. Vincente JV, Backer DD - Initial management of circulatory as prevention of MSOF. *Crit Care Clin*, 1989; 5: 369-378.
13. Meakins JL - Etiology of multiple organ failure. *J Trauma*, 1990; 30: S165-S168.
14. Cerra FB- Metabolic manifestations of multiple systems organ failure. *Crit Care Clin*, 1989; 5: 119-131.
15. Cerra FB - Hypermetabolism-organ failure syndrome: A metabolic response to injury. *Crit Care Clin*, 1989; 5: 289-302.
16. Baue AE - Nutrition and metabolism in sepsis and multisystem organ failure. *Surg Clin North AM*, 1989; 5: 255-269.
17. Lefer AM - Induction of tissue and altered cardiovascular performance by platelet-activating factor: Relevance to multiple systems organ failure. *Crit Care Clin*, 1989; 5: 331-352.
18. Fiddian-Green RG - Splanchnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill. *Ann Royal Coll Surg Engl*, 1988; 70: 128-134.
19. Weg JG - Oxygen transport in adult respiratory distress syndrome and other acute circulatory problems: Relationship of oxygen delivery and oxygen consumption. *Crit Care Med*, 1991; 19: 650-657.
20. Haglund U, Gerdin B - Oxygen-free radicals (OFR) and circulatory shock. *Circ Shock*, 1991; 34: 405-411.
21. Cioffi WC, Burleson DG, Pritt BA - Leukocyte responses to injury. *Arch Surg*, 1993; 128: 1260-1267.
22. Neuhofer H - Actions and interactions of mediator systems and mediators in the pathogenesis of ARDS and multiorgan failure. *Acta Anesthesiol Scand*, 1991; 35: 7-14.
23. Ghosh S, Latimer RD, Gray BM, Harwood RJ et al- Endotoxin induced organ injury. *Crit Care Med*, 1993; 21: S19-S24.
24. Schlag G, Redl H, Hallstrom - The cell in shock: the origin of multiple organ failure. *Resuscitation*, 1991; 21: 137-180.
25. Risberg B, Andreasson S, Eriksson E - Disseminated intravascular coagulation. *Acta Anaesthesiol Scand*, 1991; 35: 60-71.
26. Parrillo JE - Pathogenetic mechanisms of septic shock. *N Engl J Med*, 1993; 328: 1471-1477.
27. Mileski WJ - Sepsis: What it is and how to recognize it. *Surg Crit Care*, 1991; 71: 749-766.
28. Niederman MS, Fein AM - Sepsis syndrome, the adult respiratory distress syndrome, and nosocomial pneumonia. A common clinical sequence. *Clin Chest Med*, 1990; 11: 633-654.
29. Macho JR, Luce JM - Rational approach to the management of multiple systems organ failure. *Crit Care Med*, 1989; 5: 379-392.
30. John RCS, Dorinsky PM - Immunologic therapy for ARDS, septic shock, and multiple-organ failure. *Chest*, 1993; 103: 932-943.
31. Mercier JC - New treatment for sepsis. *Crit Care Med*, 1993; 21: S310-S314.