

Citocinas e moléculas de adesão na avaliação de politraumatizados graves

Efeito do *Damage Control Orthopedics* no *Outcome*

António Nogueira de Sousa

José Artur Paiva, Sara Fonseca, Frederico Raposo, Luís Valente, Filipe Duarte, António Moura Gonçalves, Rui Peixoto Pinto, Tiago Guimarães, Diana Tuna, Cláudia Dias

Centro Hospitalar S. João. Faculdade de Medicina da Universidade do Porto. Portugal.

António Nogueira de Sousa

Assistente Hospitalar de Ortopedia

José Artur Paiva

Diretor da UAG da Urgência e Cuidados Intensivos

Sara Fonseca

Assistente Hospitalar de Anestesiologia

Luís Valente

Assistente Hospitalar de Ortopedia

Frederico Raposo

Filipe Duarte

Internos do Complementar de Ortopedia

António Moura Gonçalves

Chefe de Serviço

Rui Peixoto Pinto

Diretor do Serviço

Tiago Guimarães

Diretor da UAG de Análises e Patologia Clínica

Diana Tuna

Técnica Superior de Análises Clínicas

Cláudia Dias

Mestre em Análise de Dados e Sistemas de Apoio à Decisão

Centro Hospitalar S. João

Faculdade de Medicina da Universidade do Porto

Submetido em: 31 setembro 2012

Publicação eletrónica em: 28 junho 2013

Tipo de Estudo: Terapêutico

Nível de Evidência: III

Declaração de conflito de interesses:

Nada a declarar.

Correspondência:

António Nogueira de Sousa

Centro Hospitalar São João

Fac. de Medicina da Universidade do Porto

Alameda Professor Hernâni Monteiro

4200 Porto - Portugal

antonionogueirasousa@gmail.com

RESUMO

Introdução: A organização e desenvolvimento dos sistemas de Trauma na assistência pré-hospitalar e pós-admissão (VMER, ATLS e UCI) teve uma repercussão positiva nas taxas de mortalidade primária (muito ligadas ao TCE grave e choque hemorrágico) e aumentou a sobrevivência de doentes Politraumatizados (PTZ) em estado muito grave. Associado à gravidade das lesões iniciais, estes doentes desenvolvem precocemente complicações hemodinâmicas e metabólicas que podem condicionar o prognóstico. Estudos com mediadores inflamatórios e moléculas de adesão acerca do seu papel na fisiopatologia do mecanismo SIRS-MODS e CARS, como resposta fisiológica do sistema imunológico a diversos tipos de noxas (infecção, queimadura, trauma e cirurgia) levaram ao aparecimento de conceitos como o de first e second hit. Esta teoria considera os procedimentos médico-cirúrgicos como uma segunda “agressão”, levando vários autores a adotar o conceito de Damage Control Orthopedics (DCO) no trauma grave. Segundo estes, os doentes instáveis com fraturas que beneficiam de tratamento cirúrgico beneficiarão de osteotaxia em primeiro tempo e Osteossíntese Definitiva (OSD) posteriormente, após otimização do estado geral. Contudo, a metodologia de alguns estudos não permite responder com clareza a algumas questões importantes: quais os doentes candidatos a DCO?; qual o timing ideal para conversão em OSD?; qual o papel das complicações precoces no prognóstico e decisão terapêutica nestes doentes?; qual a influência desta estratégia no prognóstico?; entre outras questões importantes. Desta forma, os autores propõem determinar e avaliar o impacto no outcome de diversas variáveis importantes num grupo de PTZ graves: 1) gravidade das lesões iniciais por cálculo do ISS, RTS, TRISS, traumatismo craniano e torácico graves; 2) complicações precoces relacionadas com perturbações hemodinâmicas e metabólicas importantes (hipotermia, acidose, coagulopatia, tríade maligna, SIRS grave e choque); 3)

contribuição dos mediadores inflamatórios e moléculas de adesão (TNF α , IL-6, IL-10, ICAM-1 e HMGB-1) nas primeiras 72h na avaliação e capacidade discriminadora de complicações graves; 4) efeito do tratamento cirúrgico (duração da cirurgia e tipo de cirurgia – DCS vs tratamento cirúrgico definitivo); 5) papel do DCO no prognóstico destes doentes.

Material e Métodos: Os autores implementaram um protocolo de estudo prospetivo de cohort, com inclusão de 99 doentes politraumatizados graves (ISS>15), adultos (18-65 anos) que ingressaram consecutivamente na sala de trauma do nosso hospital. Registaram dados (para caracterização da amostra), identificação e caracterização na admissão (baseline) das variáveis independentes que permitiram a classificação das lesões pelos scores mais comuns (ISS, RTS e TRISS) e a identificação de alterações metabólicas e hemodinâmicas importantes (SIRS, SIRS grave, choque, coagulopatia, acidose, hipotermia e tríade maligna). Registaram também: TCE grave (ais>3), traumatismo torácico grave (ais>3) e fraturas graves (ais \geq 3) da bacia, fémur e ossos da perna. Consideraram as seguintes variáveis dependentes: 1) tipo de cirurgia, considerando dois grupos: damage control surgery (DCS) vs tratamento cirúrgico definitivo; 2) tipo de cirurgia ortopédica major no grupo de doentes com fraturas graves (26), sendo randomizados dois grupos de 13 doentes cada: grupo DCO e grupo OSD; 3) duração da cirurgia (complexidade) com dois grupos: <240' e >240'. Efetuaram também o doseamento dos mediadores: TNF α , IL-6, IL-10, ICAM-1 e HMGB-1 na admissão (dia 0), 24 h (dia 1), 48 h (dia 2) e 72 h (dia 3). Consideraram como variáveis alvo (outcomes negativos): Internamento em UCI (UCI), ARDS, MODS e Morte. Estudaram a correlação entre variáveis independentes e dependentes com a ocorrência de outcomes negativos. Analisaram também o comportamento dos mediadores ao longo do estudo, na perspetiva de avaliação da gravidade e capacidade preditiva do prognóstico. Comparam ainda a eficácia da abordagem DCO na prevenção das complicações. A análise estatística foi efetuada utilizando o programa de análise estatística de dados SPSS® v.20.0 (Statistical Package for the Social Sciences). Em todos os testes de hipóteses foi considerado um nível de significância de $p<0,05$.

Resultados: A idade mediana foi de 31 (18-60) anos e o ISS de 29 (17-52). 67% dos PTZ foram submetidos a cirurgia nas primeiras 24 horas (sendo 42% operados por ortopedia). 31% dos doentes apresentava fraturas graves. Os outcomes foram: UCI-66%, ARDS-19%, MODS-34% e Morte-28%. As variáveis independentes associadas ao outcome foram: Hipotermia e Tríade Maligna, correlacionadas com MODS ($p<0,008$ e $p<0,001$, respetivamente) e Morte ($p<0,008$ e $p<0,001$, respetivamente). As variáveis dependentes não afetaram os outcomes estudados. Quanto à capacidade preditiva dos mediadores: IL-6 e IL-10 às 72 horas estão associadas a UCI ($p<0,001$), ARDS ($p<0,039$), MODS ($p<0,003$) e Morte ($p<0,001$); a IL-10 tem correlação com ARDS ($p<0,001$) em todos os doseamentos. Na comparação da eficácia do tratamento DCO vs OSD, não encontraram diferenças no prognóstico, apesar dos valores de IL-6 às 24 horas serem superiores no grupo OSD ($p<0,001$), assim como a duração da cirurgia ($p<0,001$).

Discussão: No trauma grave, a avaliação de gravidade para melhorar a eficácia do tratamento, é determinante no prognóstico. O papel da IL-6 e IL-10, na monitorização do SIRS e na previsão do outcome, é reconhecido na literatura e confirma-se neste estudo. Neste trabalho os autores encontraram fatores relacionados com o estado do doente na admissão que são determinantes no prognóstico, particularmente a hipotermia e a presença de tríade maligna. Verificaram também um número significativo de fraturas graves com indicação para tratamento cirúrgico do qual depende a incapacidade futura, mas também a possível evolução para complicações sistémicas com implicação na mortalidade secundária, justificando o DCO segundo alguns estudos. Contudo, neste trabalho, na ausência de seleção de doentes (incluíram TCE e trauma

torácico grave) e apesar de tempo de cirurgia prolongado no grupo OSD (mediana de 250'), não encontraram diferenças no outcome entre os grupos DCO e OSD, pelo que esta estratégia não evidenciou benefício no tratamento deste grupo de PTZ graves.

Palavras chave:

Politraumatizado, gravidade, citocinas, outcome, damage

INTRODUÇÃO

Nos países mais desenvolvidos, a mortalidade resultante do Trauma continua a ser a principal causa de morte em indivíduos jovens. Apesar da evolução favorável verificada nos últimos anos, a baixa sensibilidade para as campanhas de prevenção da sinistralidade rodoviária e laboral, faz de Portugal um dos países da União Europeia com piores índices de morbilidade e mortalidade neste setor da saúde. A repercussão na economia, pelos custos no diagnóstico e tratamento mas também pelo absentismo laboral e incapacidade resultantes nos sobreviventes, é significativa^[1].

O elevado número de vítimas de acidentes de viação e de trabalho observado nos nossos dias transformou os hospitais centrais em importantes centros de atendimento de Politraumatizados (PTZ). A reorganização dos sistemas de Trauma na assistência pré-hospitalar, com o incremento das VMER (Viatura Médica de Emergência e Reanimação) e da utilização dos princípios do ATLS® (*Advanced Trauma Life Support*), assim como do atendimento pós-admissão com a subespecialização das equipas de trauma e das unidades de cuidados intensivos, teve uma enorme repercussão na diminuição da mortalidade primária associada ao TCE (traumatismo crâneo-encefálico) grave, ao choque hemorrágico e a complicações precoces como a hipotermia, a acidose e a coagulopatia (conhecidas por tríade maligna)^[2,3].

O aumento da eficácia das equipas de resgate permitiu aumentar a sobrevivência de um número crescente de indivíduos que são admitidos nos hospitais centrais, em estado muito grave, após um primeiro acontecimento, o trauma grave (*first hit*)

importante para o desenvolvimento de SIRS (*Systemic Inflammatory Response Syndrome*). Destes, um número significativo apresenta lesões de órgãos e sistemas, incluindo do aparelho músculo-esquelético, com necessidade de tratamento cirúrgico (com caráter urgente e/ou emergente). Nas situações *life-saving* após a estabilização primária do doente pelas equipas de emergência médica, o ingresso no bloco operatório é inevitável. Num segundo grande grupo, que apresenta lesões que exigem tratamento cirúrgico com caráter urgente, a estabilidade hemodinâmica aparentemente não será agravada pelo mesmo, pelo que são tratados de forma definitiva, sem risco acrescido de problemas relacionados com o aumento da resposta inflamatória. Contudo, num grupo substancial de doentes, designados por *borderline*, com lesões que beneficiam claramente de tratamento cirúrgico com caráter urgente, um segundo acontecimento (*second hit*) pode ser determinante para o agravamento do SIRS e aparecimento de complicações importantes como o ARDS (*Acute Respiratory Distress Syndrome*), MODS (*Multiple Organ Dysfunction Syndrome*) e ainda admissão e internamento prolongado em UCI (Unidade de Cuidados Intensivos), com aumento do risco de complicações, nomeadamente sépticas, e repercussão negativa na chamada mortalidade secundária^[4]. Neste grupo de doentes incluem-se a maioria das lesões músculo-esqueléticas que, com exceção das fraturas graves do anel pélvico e das lesões neurológicas com caráter evolutivo, podem ser tratadas de forma definitiva em segundo tempo.

A obtenção de consenso quanto à nomenclatura e os estudos com mediadores inflamatórios e

moléculas de adesão para melhor compreensão do seu papel na modulação do SIRS e na sua evolução para MODS, assim como da respetiva resposta compensatória conhecida por CARS (*Compensatory Anti-inflammatory Response Syndrome*), como respostas fisiológicas a diversos tipos de noxas (infecção, queimadura, trauma, cirurgia entre outras), permitiram uma melhor compreensão do aparecimento das complicações graves. Neste capítulo, o modelo proposto por *Bone RC*, com referência a duas fases distintas (uma proinflamatória e outra anti-inflamatória) teve grande aceitação^[5]. Contudo, do ponto de vista fisiopatológico, quanto ao papel do sistema imunitário e dos diferentes mediadores, a existência de várias teorias para a evolução SIRS-MODS (teoria macrofágica ou da tempestade citocínica; teoria do microambiente ou da lesão tecidual mediada pelos neutrófilos; teoria do *one hit and two hit process*) é esclarecedora das dúvidas ainda existentes no que concerne aos elementos celulares e de mediação mais importantes para cada modelo de SIRS, particularmente no trauma^[6].

O papel dos mediadores e moléculas de adesão é reconhecidamente determinante neste processo. No modelo de trauma, algumas destas proteínas parecem ser mais importantes na avaliação da gravidade e na capacidade de prever complicações: IL-6 (Interleucina-6), IL-10 (Interleucina-10), TNF α (*Tumor Necrosis Fator*), ICAM-1 (*Intercellular Adhesion Molecule*) e HMGB-1 (*High – Molecule Group Box*)^[7,8]. O conhecimento do perfil com que surgem em circulação após os vários acontecimentos poderá ser importante na avaliação da evolução para *outcomes* negativos, mas também na determinação do momento ideal para o tratamento definitivo dos doentes definidos como *borderline*.

Nesta expectativa, vários autores importaram e apresentaram resultados favoráveis à implementação de estratégias de *Damage Control Surgery* (DCS) no tratamento ortopédico. Este conceito, já seguido pela Cirurgia Geral há várias décadas, implica o recurso a atitudes cirúrgicas pouco agressivas, com o objetivo principal de controlar a hemorragia ativa (responsável pelo choque hipovolémico), deixando para segundo

tempo o tratamento definitivo das lesões. Isto contribui para a estabilização hemodinâmica, evitando a exacerbação da resposta inflamatória, diminuindo assim o risco de inflamação endotelial sistémica (principal responsável pela lesão parenquimatosa, implicada no aparecimento de MODS). Segundo esses autores, determinado tipo de doentes beneficia de uma estratégia de tratamento cirúrgico que passa por uma estabilização primária das fraturas com recurso à osteotaxia e posterior Osteossíntese Definitiva (OSD) em segundo tempo (após otimização do estado geral do doente), sendo designado por *Damage Control Orthopedics* (DCO)^[9,10,11].

Apesar da generalização deste conceito na maioria dos centros de trauma alguns autores começam a questionar o seu interesse. A exclusão de doentes com traumatismo craniano e torácico graves e de algumas complicações precoces já referidas (particularmente a tríade maligna), na busca de critérios objetivos de indicação para DCO, são observáveis em vários trabalhos, o que pode retirar interesse prático na vivência clínica diária, pela frequência com que ocorrem estas alterações metabólicas e hemodinâmicas^[12].

Desta forma, os autores propõem-se a determinar e avaliar o impacto no *outcome* de diversas variáveis importantes, num grupo de politraumatizados graves: 1) gravidade das lesões iniciais por cálculo do ISS (*Injury Severity Score*), RTS (*Revised Trauma Score*), TRISS (*Trauma Score-Injury Severity Score*), e existência de traumatismos craniano e torácico graves; 2) complicações precoces relacionadas com perturbações hemodinâmicas e metabólicas importantes (hipotermia, acidose, coagulopatia, tríade maligna SIRS, SIRS grave e choque); 3) contribuição dos mediadores inflamatórios e moléculas de adesão (TNF α , IL-6, IL-10, ICAM-1 e HMGB-1) nas primeiras 72h, na avaliação e capacidade discriminadora de complicações graves; 4) efeito do tratamento cirúrgico (duração da cirurgia e tipo de cirurgia – DCS vs tratamento cirúrgico definitivo); 5) papel do *damage control orthopedics* no prognóstico destes doentes.

MATERIAL E MÉTODOS

Desenho do estudo

Após obtenção da aprovação pela comissão de ética do Centro Hospitalar São João, os autores implementaram um protocolo de estudo prospetivo de *cohort* durante 12 meses, com inclusão de 99 doentes politraumatizados graves (ISS>15), adultos (18-65 anos), que ingressaram na Sala de Trauma (ST) desse hospital.

Os critérios de exclusão foram: morte na ST, período entre o acidente e a admissão superior a 360', não cumprimento do protocolo de estudo e transferência para outro estabelecimento hospitalar.

Variáveis independentes na admissão Parâmetros clínicos e definições

Foi realizado o registo de dados para caracterização da amostra (idade, sexo, tipo de acidente), identificação e caracterização na admissão (*baseline*) das variáveis independentes que, através da colheita de parâmetros clínicos, imagiológicos e analíticos, permitiram a classificação das lesões pelos *scores* mais comuns (utilizaram a *Abbreviated Injury Scale* para cálculo do ISS e as fórmulas do *site Trauma.org* para cálculo do RTS e TRISS) e a identificação de alterações metabólicas e hemodinâmicas importantes para diagnóstico de: SIRS, SIRS grave (SIRS com aumento de lactato ou existência de pelo menos uma disfunção orgânica decorrente do trauma), choque (SIRS associado a hipotensão refratária a fluidos exigindo suporte de aminas), coagulopatia (aumento de 1,5 vezes o valor de APTT- *Activated Partial Thromboplastin Time* - ou de PT- *Prothrombin Time* -), acidose (lactato>2 mmol/L) e hipotermia (temperatura corporal < 35°C). Neste âmbito, consideraram como variáveis independentes a existência de TCE grave (ais>3) e traumatismo torácico grave (ais>3). Também foi efetuado registo dos indivíduos com fraturas graves (ais≥3) da bacia, fémur e ossos da perna.

Variáveis dependentes

Os autores procederam ao registo das seguintes variáveis dependentes: 1) tipo de cirurgia, considerando dois grupos: *damage control surgery* (DCS) vs tratamento cirúrgico definitivo (Tr.Cir. Def); 2) tipo de cirurgia ortopédica major no grupo de doentes com fraturas graves, sendo randomizados dois grupos de 13 doentes cada: grupo DCO e grupo OSD; 3) duração da cirurgia (complexidade) com dois grupos: <240' e >240'.

Doseamento de citocinas

Foram efetuadas colheitas de sangue, em tubos de bioquímica, na admissão (dia 0), 24 horas (dia 1), 48 horas (dia 2) e 72 horas (dia 3), para determinação dos níveis plasmáticos de: TNF α , IL-6, IL-10, ICAM-1 e HMGB-1. No laboratório foi efetuada centrifugação e separação do soro para 2 tubos devidamente identificados, conservados a -70°C. Os doseamentos foram efetuados pela técnica de Elisa, segundo as recomendações técnicas: da *BIOSOURCE*® para o TNF α , a IL-6 e a IL-10; da *RD SYSTEMS*® para o ICAM-1; e da *SHINO-TEST CORPORATION*® para a HMGB-1.

Variáveis alvo (outcomes)

Consideraram como variáveis alvo e, consequentemente marcadores de mau prognóstico, os seguintes *outcomes* negativos: Internamento em UCI, ARDS, MODS e Morte. De salientar que estes *outcomes* são os mais utilizados na metodologia da maioria dos trabalhos no âmbito do trauma.

Os critérios de SIRS, ARDS e MODS são os propostos pela conferência de consenso entre o *American College of Chest Physicians* e a *Society of Critical Care Medicine* em 1992 [13].

Estudo estatístico

Os autores estudaram a correlação entre variáveis independentes e dependentes, com a ocorrência de *outcomes* negativos. Analisaram também o comportamento dos valores de IL-6, IL-10, TNF α , ICAM-1 e HMGB-1 ao longo do estudo, na perspetiva de avaliação da gravidade e capacidade preditiva do prognóstico. Comparam ainda a eficácia da abordagem DCO na prevenção das complicações.

A análise estatística foi efetuada utilizando o programa de análise estatística de dados SPSS® v.20.0 (*Statistical Package for the Social Sciences*). As variáveis categóricas são descritas através de frequências absolutas e relativas, as variáveis contínuas são descritas através da média e do desvio padrão, mediana e percentis, mínimos e máximos. Para testar hipóteses sobre a independência de variáveis categóricas foram aplicados o teste de Qui-quadrado de independência ou o teste exato de Fisher, conforme apropriado. Para testar hipóteses sobre variáveis contínuas foi utilizado o teste de Mann Whitney devido à assimetria das variáveis. Para avaliar a sensibilidade dos mediadores em relação aos *outcomes* procedeu-se à elaboração de curvas “ROC”. Em todos os testes de hipótese foi considerado um nível de significância de $p < 0,05$.

RESULTADOS

A mediana da idade foi de 31 (18-60) anos, sendo 83% dos indivíduos do sexo masculino. O mecanismo de lesão (tipo de acidente) foi: 81% viação, 6% trabalho e 13% pessoal. O ISS mediano foi de 29 (17-52), 31% apresentavam fraturas graves, 67% foram submetidos a cirurgia nas primeiras 24 horas, sendo 40% intervenções por Ortopedia (isolada ou em associação com outras especialidades).

Nas Tabelas 1 e 2 apresentam-se as variáveis independentes verificadas na admissão e que permitiram caracterizar a amostra quanto à gravidade (ISS, RTS, TRISS, TCE.ais>3 e Trauma.Torax.ais>3) e quanto às alterações hemodinâmicas e

Tabela 1. Scores de gravidade (mediana e tendência de dispersão).

	med	P05-P95
ISS	29	17-52
RTS	6,817	3,361-7,841
TRISS	90,8	7,6-98,9

Tabela 2. Variáveis independentes na admissão (frequência relativa).

	%
TCE.ais>3	62
Trauma.Torax.ais>3	22
Fraturas Graves	31
SIRS	74
SIRS.grave	39
Hipotermia	13
Acidose	46
Coagulopatia	26
Tríade maligna	7
Choque	17

metabólicas na ST. Este grupo de doentes apresentou um ISS elevado. Também a incidência de TCE grave foi significativa (62%), assim como a de fraturas graves foram significativas (31%). Como esperado, a incidência de SIRS na admissão foi elevada (74%). Todas as outras variáveis independentes na admissão e que estão relacionadas com as alterações metabólicas e hemodinâmicas não foram desprezíveis, destacando-se pela gravidade: a hipotermia (13%), a coagulopatia (26%), o choque (17%) e a tríade maligna (7%).

Quanto às variáveis dependentes, ou seja, as que se encontram relacionadas com o tipo e complexidade dos procedimentos cirúrgicos nas primeiras 24 horas, verificou-se que a estratégia de *damage control* tem uma implementação relativamente baixa (21% dos

operados) e que um número considerável de cirurgias teve uma duração superior a 240' (24%) (Tabela 3).

De forma a ser possível comparar objetivamente as diferenças entre os grupos OSD e DCO, foi efetuado registo e análise das características na *baseline*, quanto às variáveis independentes. Verificou-se que quanto a idade, ISS, TCE, traumatismo do tórax e alterações hemodinâmicas e metabólicas são semelhantes nos dois grupos (Tabela 4).

Como variáveis alvo, os autores consideraram os *outcomes* negativos que são estudados com maior frequência na literatura, e que permitem aferir a incidência de complicações graves e comparar a relação com as variáveis consideradas na admissão, assim como com o valor preditivo dos mediadores inflamatórios e moléculas de adesão. Foi obtida a seguinte distribuição (Tabela 5).

Tabela 3. Variáveis dependentes (frequência absoluta e relativa).

	DCS (n/%)	Tr.Cir.Def (n/%)
Tipo de cirurgia (n=67)	14 (21%)	53 (79%)
Tipo cirurgia ortopédica major (n=26)	13 (50%)	13 (50%)
	<240' (n/%)	>240' (n%)
Duração de cirurgia (n=62)*	47 (76%)	15 (24%)

* Em 5 doentes não foi possível obter o Tempo de cirurgia

Tabela 4. Comparação das características dependentes na *baseline* entre os grupos DCO e OSD.

	OSD	DCO
Idade med	26	35
ISS med	29	21
TCE.ais>3 %	54	38
Tr.Torax.ais>3 %	23	31
SIRS %	92	92
SIRS grave %	46	46
Choque %	15	8
Hipotermia %	15	8
Acidose %	46	46
Coagulopatia %	15	38
Triade %	8	8

O doseamento dos mediadores inflamatórios e moléculas de adesão considerados (pelo interesse demonstrado na literatura) para avaliação da gravidade e capacidade preditiva de complicações nos quatro momentos do estudo (admissão, 24, 48 e 72 horas), foi efetuado segundo o protocolo descrito.

Como se pode verificar na Tabela 6, os valores da mediana de TNF α foram de 16,2 pg/ml na admissão, com uma tendência para a descida significativa às 24 horas e nova elevação a partir das 48, que se mantém até às 72 horas. Quanto à IL-6 verificou-se existir, na admissão, valores altos (459,5 pg/ml), com descida ligeira e progressiva até às 72 horas. Também a mediana da IL-10 apresentou o registo mais elevado na admissão (74,45 pg/ml), descendo abruptamente às 24 horas. O ICAM-1 surgiu na admissão com uma mediana de 198 pg/ml e sofreu uma elevação progressiva e discreta até aos 252 pg/ml às 72 horas. A HMGB-1 surgiu com uma mediana de 10,3 pg/ml na admissão, descendo para cerca de 1/3 deste valor às 24 horas, mantendo-se estável até às 72 horas.

Para melhor compreensão da evolução da mediana e medida de dispersão dos referidos mediadores apresenta-se, sob a forma de *box-plot*, a evolução dos parâmetros analíticos já referidos ao longo do estudo, nas Figuras 1 a 5.

Na Figura 1 apresenta-se a representação gráfica da tendência central e dispersão para o TNF α na admissão, 24, 48 e 72 horas.

Tabela 5. Outcomes negativos (frequência relativa).

UCI (%)	ARDS (%)	MODS (%)	Morte (%)
66	19	34	28

Tabela 6. Valores em pg/ml dos mediadores inflamatórios e moléculas de adesão (medidas de tendência central e dispersão).

(med) / P05-P95)	Admissão	24h	48h	72h
TNF α	16,2 2,67-65,4	10,5 2,3-33,2	11,4 2,42-48,9	13,4 1,96-108,0
IL-6	459,5 45,4-1527,0	343,0 60,8-1527,0	204,0 16,8-1527,0	182,5 1,0-1527,0
IL-10	74,45 1,0-601,0	5,59 1,0-84,2	1,00 1,0-31,6	1,16 1,0-62,2
ICAM-1	198 70,0-404,0	233 142,0-529,0	234 151,0-734,0	252 144,0-752,0
HMGB-1	10,3 1,0-52,6	3,00 1,0-19,6	4,25 1,0-22,0	3,46 1,0-17,5

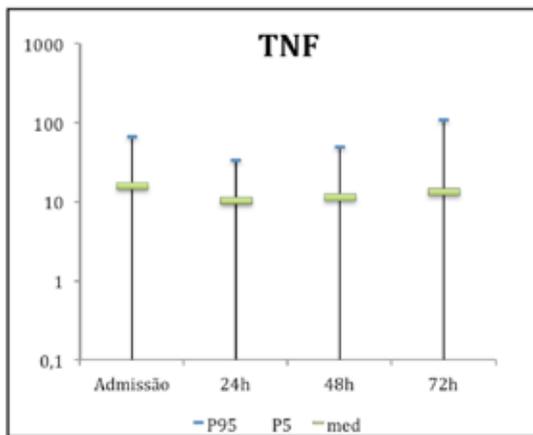


Figura 1. Variação do TNF α na admissão, 24, 48 e 72 horas (tendência central e dispersão).

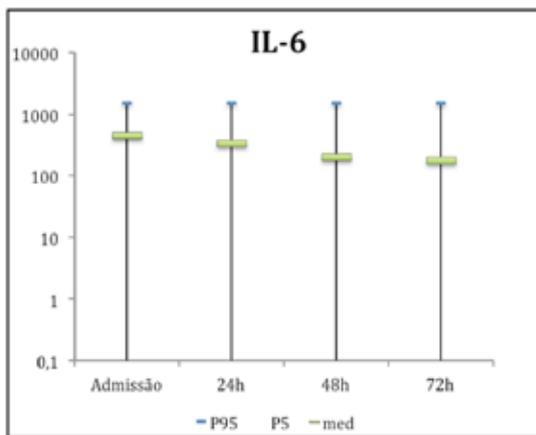


Figura 2. Variação do IL-6 na admissão, 24, 48 e 72 horas (tendência central e dispersão).

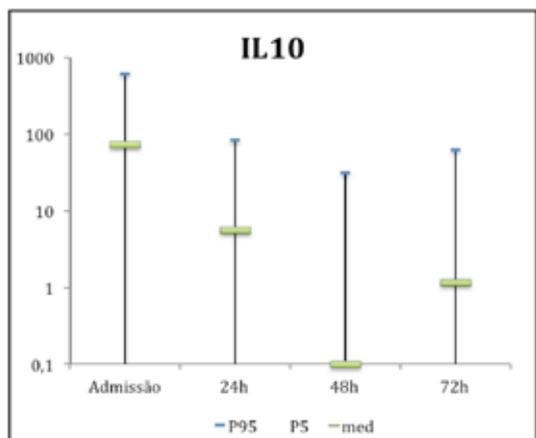


Figura 3. Variação do IL-10 na admissão, 24, 48 e 72 horas (tendência central e dispersão).

Na figura 2 apresenta-se a representação gráfica da tendência central e dispersão para o IL-6 na admissão, 24, 48 e 72 horas.

Na figura 3 apresenta-se a representação gráfica da tendência central e dispersão para o IL-10 na admissão, 24, 48 e 72 horas.

Na figura 4 apresenta-se a representação gráfica da tendência central e dispersão para o ICAM-1 na admissão, 24, 48 e 72 horas.

Na figura 5 apresenta-se a representação gráfica da tendência central e dispersão para o HMGB-1 na admissão, 24, 48 e 72 horas.

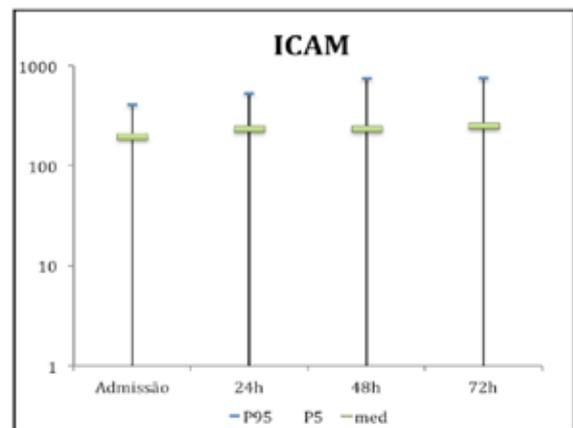


Figura 4. Variação do ICAM-1 na admissão, 24, 48 e 72 horas (tendência central e dispersão).

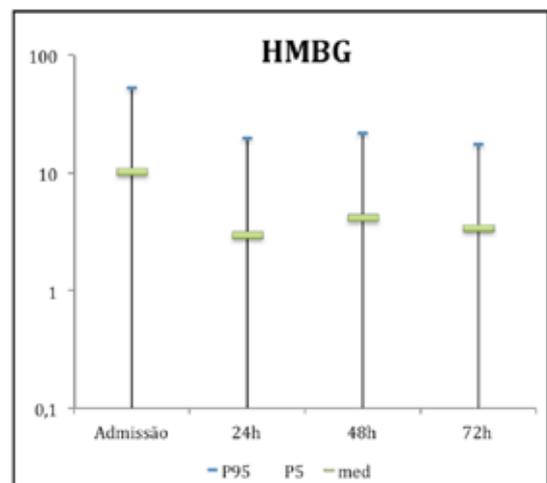


Figura 5. Variação do HMGB-1 na admissão, 24, 48 e 72 horas (tendência central e dispersão).

A análise estatística para estudo do impacto das variáveis independentes (idade, scores de gravidade, alterações hemodinâmicas e metabólicas) no prognóstico destes doentes revelou que a Idade está correlacionada com UCI e ARDS e que todos os scores de avaliação de gravidade (ISS, RTS e TRISS) estão correlacionados com todos os *outcomes* (Tabela 7).

Quanto ao estudo da influência da gravidade do TCE e do traumatismo torácico verificou-se que apenas o primeiro se correlaciona com os *outcomes* UCI, MODS e Morte (Tabela 8).

A correlação entre variáveis independentes e *outcomes* permitiu observar que o ingresso em UCI surgiu associado ao SIRS grave, choque, hipotermia e acidose; o desenvolvimento de ARDS não dependeu de nenhuma das variáveis consideradas; a evolução para MODS teve relação com hipotermia, coagulopatia e tríade maligna; a morte teve correlação com SIRS grave, choque, hipotermia, acidose e tríade maligna (Tabela 9).

Nos doentes que beneficiaram de tratamento cirúrgico, procedeu-se à comparação da duração da cirurgia entre os doentes submetidos a tratamento

Tabela 7. Relação entre Idade e scores de gravidade com os *outcomes* (medidas de tendência central e dispersão).

Idade		mediana	P05-P95	p*	ISS		mediana	P05-P95	p*
UCI	Sim	34	18-62	0,019	UCI	Sim	30	19-54	0,001
	Não	22	18-54			Não	22	15-38	
ARDS	Sim	39	24-65	0,008	ARDS	Sim	35	17-66	0,012
	Não	29	18-60			Não	29	17-48	
MODS	Sim	32	18-62	ns	MODS	Sim	30	21-59	0,006
	Não	30	18-58			Não	26	17-45	
Morte	Sim	27	18-65	ns	Morte	Sim	34	25-54	0,002
	Não	31	18-62			Não	28	17-45	
RTS		mediana	P05-P95	p*	TRISS		mediana	P05-P95	p*
UCI	Sim	2,62	1,89-5,96	0,001	UCI	Sim	81,2	7,5-98,9	0,001
	Não	5,96	5,96-7,84			Não	97	87,6-99,1	
ARDS	Sim	5,88	2,62-7,84	0,009	ARDS	Sim	64,7	5,2-98,6	0,003
	Não	6,90	3,56-7,84			Não	93,3	7,6-98,9	
MODS	Sim	5,92	2,62-7,84	0,001	MODS	Sim	77,8	7,6-97,3	0,001
	Não	6,90	4,09-7,84			Não	95,1	7,7-98,9	
Morte	Sim	5,03	2,62-7,55	0,001	Morte	Sim	52,6	3,2-90,8	0,001
	Não	7,10	4,29-7,84			Não	95,1	36,2-98,9	

*Teste de Mann-Whitney

Tabela 8. Relação entre TCE.ais>3 e Tr.torax.ais>3 com os *outcomes* (medidas de tendência central e dispersão).

%	UCI		p*	ARDS		p*	MODS		p*	Morte		p*
	Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
TCE.ais>3	Sim	81	0,001	23	77	ns**	42	58	0,039	39	61	0,003
	Não	43		14	86		22	78		11	89	
Tr.torax.ais>3	Sim	82	ns	32	68	ns	45	55	ns	32	68	ns
	Não	62		16	84		31	69		27	73	

* Teste Qui-quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher

Tabela 9. Relação entre complicações precoces com os outcomes (frequência relativa).

%	UCI		p*	ARDS		p*	MODS		p*	Morte		p*
	Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
SIRS	Sim 68	Não 32	ns	Sim 24	Não 76	ns	Sim 36	Não 64	ns	Sim 29	Não 71	ns
	Não 62	Sim 38		Sim 8	Não 92		Sim 31	Não 69		Sim 27	Não 73	
SIRS.grave	Sim 85	Não 15	0,002	Sim 29	Não 71	ns	Sim 41	Não 59	ns	Sim 44	Não 56	0,006
	Não 55	Sim 45		Sim 13	Não 87		Sim 30	Não 70		Sim 18	Não 82	
Choque	Sim 100	Não 0	0,001	Sim 37	Não 63	ns**	Sim 53	Não 47	ns	Sim 82	Não 18	0,001
	Não 60	Sim 40		Sim 16	Não 84		Sim 30	Não 70		Sim 17	Não 83	
Hipotermia	Sim 100	Não 0	0,004**	Sim 42	Não 58	ns**	Sim 77	Não 23	0,001**	Sim 62	Não 38	0,008**
	Não 62	Sim 38		Sim 16	Não 84		Sim 28	Não 72		Sim 23	Não 77	
Acidose	Sim 87	Não 13	0,001	Sim 27	Não 73	ns	Sim 41	Não 59	ns	Sim 43	Não 57	0,002
	Não 49	Sim 51		Sim 13	Não 87		Sim 28	Não 72		Sim 15	Não 85	
Coagulopatia	Sim 77	Não 23	ns	Sim 20	Não 80	ns	Sim 46	Não 54	0,01	Sim 77	Não 23	ns
	Não 64	Sim 36		Sim 21	Não 79		Sim 20	Não 80		Sim 67	Não 33	
Triade.malig.	Sim 100	Não 0	ns**	Sim 33	Não 67	ns**	Sim 71	Não 29	0,045**	Sim 100	Não 0	0,001**
	Não 64	Sim 36		Sim 18	Não 82		Sim 32	Não 68		Sim 23	Não 77	

* Teste Qui-quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher

cirúrgico definitivo (incluindo todas as especialidades) e os submetidos a DCS e verificou-se não existirem diferenças significativas. Contudo, quando se estudou o mesmo parâmetro nos doentes com fraturas graves, verificou-se que a mediana de duração de cirurgia, quando incluiu uma estratégia de DCO por ortopedia,

foi francamente inferior quando comparada com a do grupo de doentes que, por ortopedia, foram submetidos a OSD (Tabela 10).

No que diz respeito à análise do impacto das variáveis dependentes no prognóstico, verificou-se que, no total dos doentes submetidos a qualquer

Tabela 10. Comparação da duração de cirurgia entre os tipos de cirurgia (DCO vs OSD).

n=67	%	UCI		p*	ARDS		p*	MODS		p*	Morte		p*
		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
Tipo.cirurgia													
	Tr.Cir.Def	60	40	ns	19	81	ns	36	64	ns	21	79	ns**
	DCS	64	36		21	79		21	79		14	86	

* Teste Qui-quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher

Tabela 11. Relação do tipo de cirurgia (complexidade) (DCS vs Tr.Cir.Def) com os outcomes.

n=62	%	UCI		p*	ARDS		p*	MODS		p*	Morte		p*
		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
Dur.Cirurgia													
	< 240'	59	41	ns	6	84	ns	33	67	ns	22	78	ns
	> 240'	69	31		31	69		31	69		0	100	

* Teste Qui-quadrado de Pearson

intervenção cirúrgica, não existiu correlação entre o tipo de cirurgia (DCS ou tratamento cirúrgico definitivo) e a complexidade da mesma, definida pela duração (<240' ou > 240') com os *outcomes* (Tabelas 11 e 12).

Procurou-se a mesma correlação nos doentes com cirurgia ortopédica major para tratamento de fraturas graves e demonstrou-se que, quanto ao tipo de cirurgia (OSD vs DCO) e duração da mesma, também não existem diferenças quanto a *outcomes* (Tabelas 13 e 14).

Outro aspeto importante deste trabalho foi a determinação da correlação entre os mediadores inflamatórios e moléculas de adesão com os *outcomes*, de forma a estudar a sua capacidade preditiva nos quatro momentos do estudo. Para melhor compreensão da evolução dos diversos parâmetros apresentaram-se também os gráficos de evolução temporal em cada *outcome*, bem como o valor preditivo de cada parâmetro com significado estatístico calculado através da *Area Under Receiver Operator Characteristic Curves* (AuROC).

Tabela 12. Relação da duração de cirurgia (Dur.Cirurgia) com os *outcomes*.

n=67	%	UCI		p*	ARDS		p*	MODS		p*	Morte		p*
		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
Tipo.cirurgia													
	Tr.Cir.Def	60	40	ns	19	81	ns	36	64	ns	21	79	ns**
	DCS	64	36		21	79		21	79		14	86	

* Teste Qui-quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher

Tabela 13. Relação do tipo de cirurgia ortopédica major (DCO vs OSD) com os *outcomes*.

n=62	%	UCI		p*	ARDS		p*	MODS		p*	Morte		p*
		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
Dur.Cirurgia													
	< 240'	59	41	ns	6	84	ns	33	67	ns	22	78	ns
	> 240'	69	31		31	69		31	69		0	100	

* Teste Qui-quadrado de Pearson

Tabela 14. Relação da duração de cirurgia ortopédica major (Dur.CrOrtMj) com os *outcomes*.

n=26	%	UCI		p*	ARDS		p*	MODS		p*	Morte		p*
		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não		Sim	Não	
Tipo.cirurgia													
	OSD	62	38	ns	23	77	ns**	23	77	ns**	15	85	ns
	DCO	62	38		31	69		23	77		8	92	

* Teste Qui-quadrado de Pearson; ** Teste Exato de Fisher

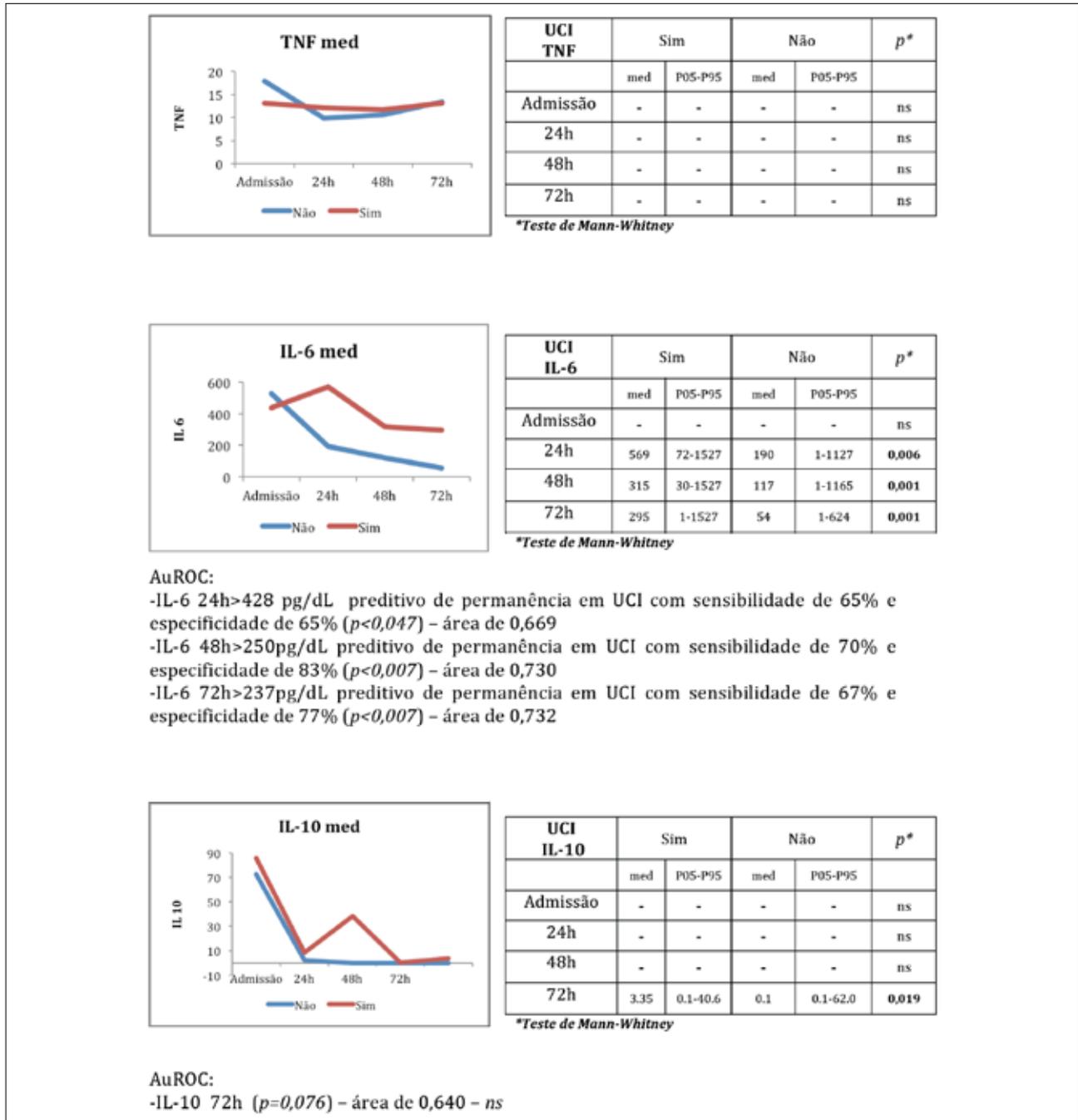
Verificou-se que a admissão em UCI está correlacionada com a elevação da IL-6 às 24, 48 e 72 horas e da IL-10 e ICAM-1 às 72 horas (Tabelas 15).

O desenvolvimento de ARDS está correlacionado com a elevação da IL-10 na admissão, 24, 48, 72

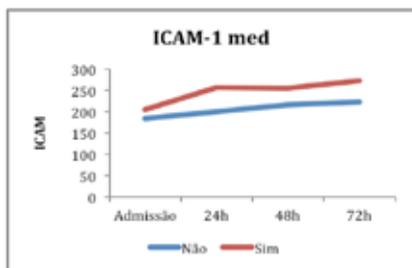
horas; ICAM-1 às 48 horas ; e IL-6 às 72 horas (Tabelas 16).

A evolução para MODS apareceu correlacionada com a elevação do ICAM-1 às 24, 48 e 72 horas; da IL-10 às 24 e 72 horas; da IL-6 às 48 e 72 horas; e do

Tabelas 15. Relação entre mediadores inflamatórios e UCI na admissão, 24, 48 e 72 h.



Tabelas 15 (cont.). Relação entre mediadores inflamatórios e UCI na admissão, 24, 48 e 72 h.

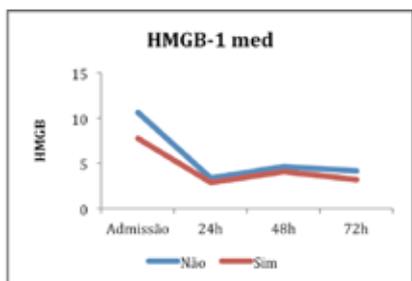


UCI ICAM	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	-	-	-	-	ns
72h	272	156-790	222	137-482	0,048

*Teste de Mann-Whitney

AuROC:

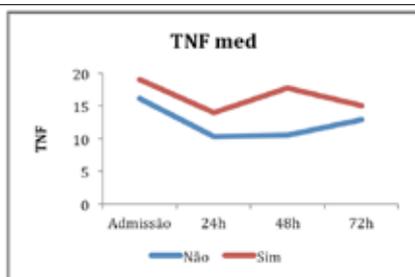
-ICAM 72h > 360 pg/mL preditivo de permanência em UCI com sensibilidade de 36% e especificidade de 83% ($p < 0,025$) – área de 0,669



UCI HMGB-1	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	-	-	-	-	ns
72h	-	-	-	-	ns

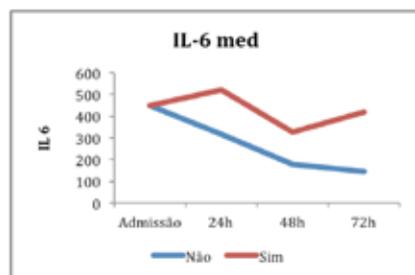
*Teste de Mann-Whitney

Tabelas 16. Relação entre mediadores inflamatórios e ARDS na admissão, 24, 48 e 72 h.



ARDS TNF	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	-	-	-	-	ns
72h	-	-	-	-	ns

*Teste de Mann-Whitney



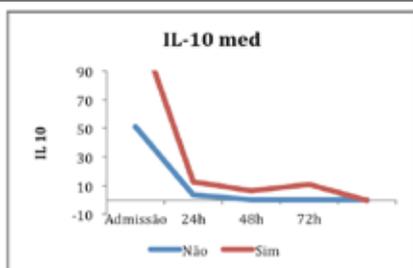
ARDS IL-6	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	-	-	-	-	ns
72h	419	1-1527	145	1-1527	0,036

*Teste de Mann-Whitney

AuROC:

-IL-6 72h > 347 pg/dL preditivo de desenvolver ARDS com sensibilidade de 62% e especificidade de 71% ($p < 0,035$) – área de 0,668

Tabelas 16 (cont.). Relação entre mediadores inflamatórios e ARDS na admissão, 24, 48 e 72 h.

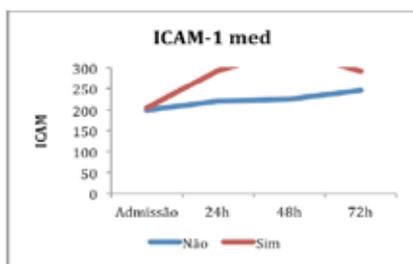


ARDS IL-10	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	128	13.2-349	51	0.1-618	0,007
24h	13.05	0.1-405	3.59	0.1-37.6	0,003
48h	6.67	0.1-269	0.1	0.1-14.8	0,035
72h	10.8	0.1-40.6	0.1	0.1-67.9	0,015

*Teste de Mann-Whitney

AuROC:

- IL-10 admissão > 118 pg/mL preditivo de desenvolver ARDS com sensibilidade de 62% e especificidade de 71% ($p < 0,005$) – área de 0,668
- IL-10 24h > 8,36 pg/mL preditivo de desenvolver ARDS com sensibilidade de 70% e especificidade de 70% ($p < 0,018$) – área de 0,655
- IL-10 48h > 0,84 pg/mL preditivo de desenvolver ARDS com sensibilidade de 69% e especificidade de 57% ($p < 0,035$) – área de 0,638
- IL-10 72h > 5,89 pg/mL preditivo de desenvolver ARDS com sensibilidade de 62% e especificidade de 60% ($p < 0,02$) – área de 0,636

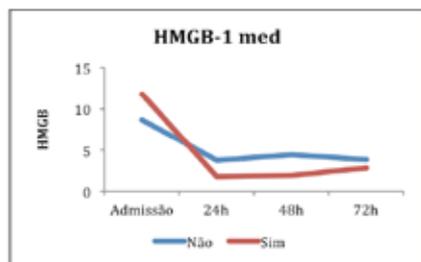


ARDS ICAM-1	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	342	108-707	225	151-734	0,031
72h	-	-	-	-	ns

*Teste de Mann-Whitney

AuROC:

- ICAM 48h > 281 pg/mL preditivo de desenvolver ARDS com sensibilidade de 67% e especificidade de 67% ($p < 0,034$) – área de 0,680



ARDS HMGB-1	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	-	-	-	-	ns
72h	-	-	-	-	ns

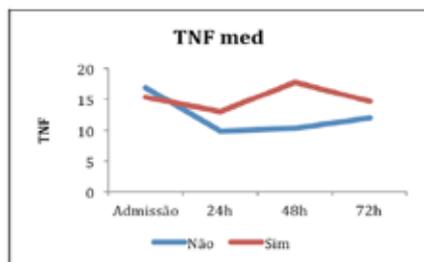
*Teste de Mann-Whitney

TNF α às 72 horas (Tabelas 17).

O outcome mais negativo dos considerados, a morte, relacionou-se com a elevação da IL-10 às 48 e 72 horas; e da IL-6 às 72 horas (Tabelas 18).

No grupo de doentes submetidos a cirurgia ortopédica major, as diferenças entre DCO e OSD, demonstraram que apenas a variação da IL-6 se encontra relacionada com o tipo de tratamento

Tabelas 17. Relação entre mediadores inflamatórios e MODS na admissão, 24, 48 e 72 h.

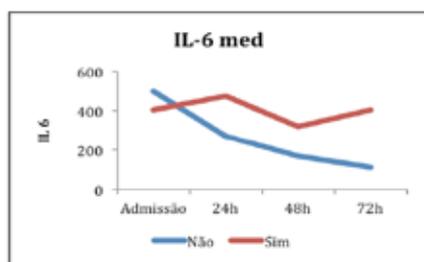


MODS TNF	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	17.8	6.08-48.9	10.3	2.05-31.3	0,016
72h	-	-	-	-	ns

*Teste de Mann-Whitney

AuROC:

-TNF α ($p=0,75$) - área 0,520 - ns



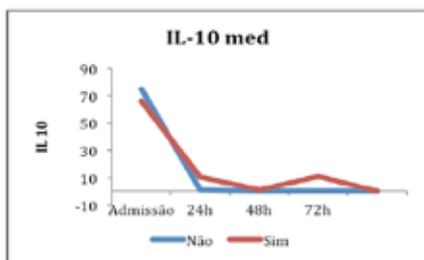
MODS IL-6	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	319	17-1527	169	29-1165	0,034
72h	405	1-1527	112	1-1068	0,002

*Teste de Mann-Whitney

AuROC:

-IL-6 48h > 250 pg/dL preditivo de ocorrência de MODS com sensibilidade de 81% e especificidade de 64% ($p<0,039$) - área de 0,668

-IL-6 72h > 294 pg/dL preditivo de ocorrência de MODS com sensibilidade de 71% e especificidade de 76% ($p<0,001$) - área de 0,769



MODS IL-10	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	10.2	0.1-291	1.16	0.1-69.4	0,008
48h	-	-	-	-	ns
72h	10.8	0.1-67.9	0.1	0.1-33	0,001

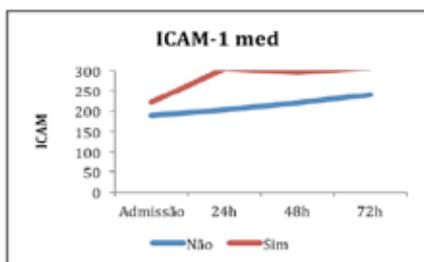
*Teste de Mann-Whitney

AuROC:

-IL-10 24h ($p=0,162$) - área 0,609 - ns

-IL-10 72h > 4,93 pg/mL preditivo de ocorrência de MODS com sensibilidade de 57% e especificidade de 81% ($p<0,01$) - área de 0,700

Tabelas 17 (cont.). Relação entre mediadores inflamatórios e MODS na admissão, 24, 48 e 72 h.



MODS ICAM-1	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	306	144-614	202	132-526	0,018
48h	296	180-736	220	126-705	0,006
72h	307	162-801	240	144-512	0,032

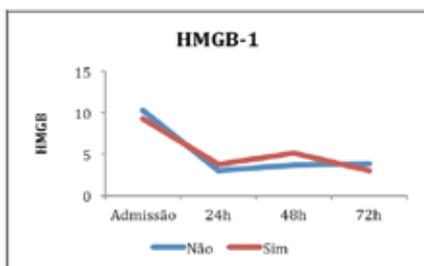
*Teste de Mann-Whitney

AuROC:

-ICAM 24h ($p=0,108$) - área de 0,661 - ns

-ICAM 48h ($p=0,800$) - área de 0,525 - ns

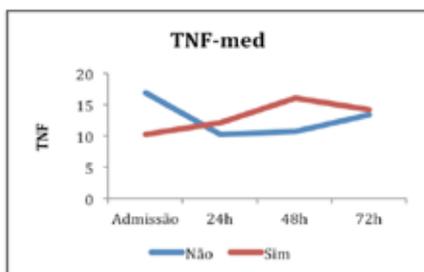
-ICAM 72h ($p=0,441$) - área de 0,577 - ns



MODS HMGB-1	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	-	-	-	-	ns
72h	-	-	-	-	ns

*Teste de Mann-Whitney

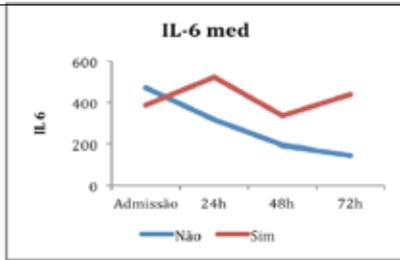
Tabelas 18. Relação entre mediadores inflamatórios e Morte na admissão, 24, 48 e 72 h.



Morte TNF	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	-	-	-	-	ns
72h	-	-	-	-	ns

*Teste de Mann-Whitney

Tabelas 18 (cont.). Relação entre mediadores inflamatórios e Morte na admissão, 24, 48 e 72 h.

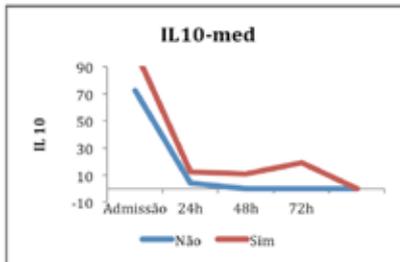


Morte IL-6	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	-	-	-	-	ns
72h	441	16-1527	144	1-1499	0,024

*Teste de Mann-Whitney

AuROC:

-IL-6 72h > 276 pg/dL preditivo de MORTE com sensibilidade de 78% e especificidade de 74% ($p < 0,010$) – área de 0,775



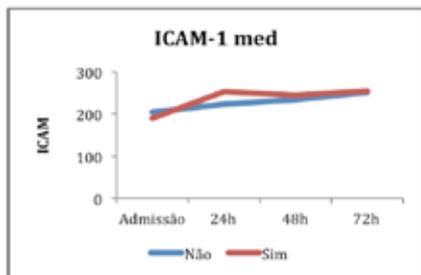
Morte IL-10	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	10.9	0.1-135	0.1	0.1-23.9	0,025
72h	19.1	0.1-79.9	0.1	0.1-18.4	0,001

*Teste de Mann-Whitney

AuROC:

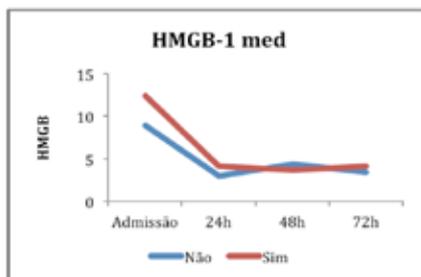
-IL-10 48h ($p = 0,065$) – área de 0,694 – ns

-IL-10 72h > 8,24 pg/mL preditivo de MORTE com sensibilidade de 89% e especificidade de 82% ($p < 0,000$) – área de 0,871



Morte ICAM-1	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	-	-	-	-	ns
72h	-	-	-	-	ns

*Teste de Mann-Whitney



Morte HMGB-1	Sim		Não		p*
	med	P05-P95	med	P05-P95	
Admissão	-	-	-	-	ns
24h	-	-	-	-	ns
48h	-	-	-	-	ns
72h	-	-	-	-	ns

*Teste de Mann-Whitney

cirúrgico, com um pico às 24 horas (período pós-operatório) no grupo OSD e $p < 0,001$ (Figura 6).

DISCUSSÃO

O papel do SIRS nos diversos tipos de noxas, os aspetos fisiopatológicos relacionados com a evolução para MODS e a associação destes com a evolução para complicações graves, tem sido objeto de inúmeros estudos na literatura. Contudo, o modelo de trauma continua a ser o menos estudado.

Segundo os autores deste trabalho, este modelo apresenta algumas particularidades não desprezíveis, que justificam as dificuldades na sua abordagem: é frequente encontrar várias noxas envolvidas; grande parte dos PTZ graves apresenta lesão cerebral importante (relacionada com o TCE, mas também resultante dos períodos de hipóxia cerebral secundária), que pode ser determinante no prognóstico^[14]; na maioria das vezes, verifica-se a existência de lesões tecidulares importantes (de órgãos e sistemas, mas também músculo-esqueléticas)^[15]; nas primeiras 24-48 h, estes doentes beneficiam frequentemente de tratamentos cirúrgicos, por vezes agressivos e prolongados^[16]; por diversos fatores, estão muito expostos a complicações sépticas por aumento da permeabilidade intestinal, mas também por ferimentos

perforantes, conspurcação de feridas e infeções nosocomiais^[17]. A intensidade da resposta também é muito variável, estando relacionada com vários aspetos: o grau das lesões infringidas pelo trauma, a idade, o estado nutricional, as comorbilidades e fatores genéticos^[18].

Neste estudo verificou-se uma predominância de indivíduos do sexo masculino (83%), com uma mediana da idade de 31 (18-60) anos, o que confirma a incidência do trauma grave em indivíduos relativamente jovens. A gravidade das lesões encontrada é elevada, verificando-se uma mediana de 29 (17-52) para o ISS, uma mediana de 6,817 (3,361-7,841) para o RTS e uma mediana de 90,8 (7,6-98,9) para o TRISS. Este facto levou a que, nas primeiras 24 horas, $\frac{2}{3}$ dos doentes fossem submetidos a pelo menos uma intervenção cirúrgica pelas diversas especialidades. Nesta amostra, aproximadamente $\frac{1}{3}$ dos PTZ apresentou-se na ST com fraturas graves. O total de doentes submetidos a cirurgia por Ortopedia foi muito significativo (42%). Estes dados, quer do ponto de vista da caracterização da amostra, quer das lesões encontradas, vão de encontro ao verificado na literatura^[19], o que destaca claramente a importância da participação do ortopedista na equipa de trauma, em termos de decisão, quanto ao tipo e *timing* do tratamento cirúrgico. Ao contrário dos traumatismos

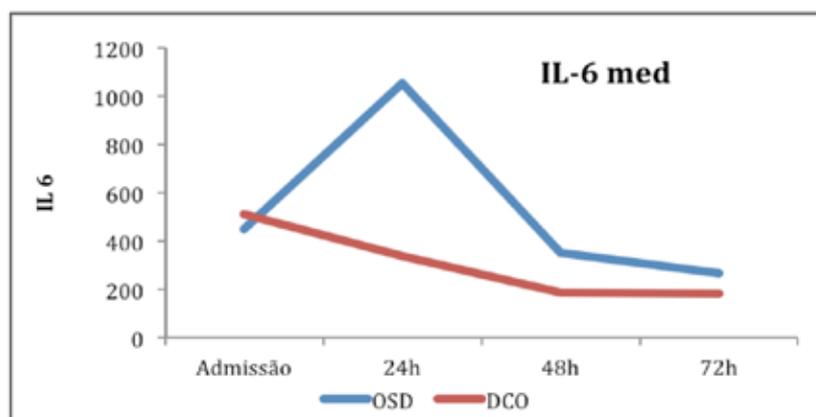


Figura 6. Variação da IL-6, na admissão, 24, 48 e 72 horas nos grupos DCO e OSD.

torácicos graves, o TCE grave demonstrou uma correlação clara com internamento em UCI ($p < 0,001$), MODS ($p < 0,039$) e Morte ($p < 0,003$), tornando-se por isso um importante fator de decisão quanto à estratégia de tratamento cirúrgico, sugerida por outros autores^[20].

Em qualquer setor da medicina, é vital avaliar a gravidade e determinar ou prevenir complicações. Pela incidência, aspetos demográficos, gravidade das lesões, multiplicidade de órgãos e sistemas atingidos, instabilidade hemodinâmica e potenciais complicações graves a que estes doentes estão sujeitos, este aspeto adquire particular importância neste grupo. Apesar do comprovado interesse de *scores* na avaliação da gravidade, como o ISS entre outros, não podemos esquecer que, quanto à sua utilidade como avaliadores do prognóstico, o consenso é menor. Mesmo a introdução de variáveis fisiológicas, como no RTS e TRISS, não solucionou o problema da falta de capacidade preditiva de complicações graves, muito associadas ao mecanismo SIRS-MODS. Todos os *scores* têm como base as tabelas para cálculo do AIS e posteriormente do ISS, onde se encontram questões importantes: na verdade são meros registos de lesões anatómicas, onde até os dados obtidos após autópsia podem ser considerados; existem algumas limitações na presença de várias lesões importantes dentro do mesmo grupo anatómico, pelo que o efeito cumulativo não é considerado, sendo um bom exemplo a presença de fraturas bilaterais graves, que como se sabe podem condicionar fortemente o prognóstico (principalmente as do fémur), e não estão contempladas nestes sistemas de avaliação^[21]. Apesar destas considerações e como já foi descrito, os *scores* utilizados neste trabalho demonstram a gravidade das lesões do grupo estudado e apresentam correlação com todos os *outcomes* considerados. É então possível considerar a sua validade no cálculo da gravidade, aspeto de extrema importância na avaliação do desempenho do nosso centro de trauma e na comparação deste com as outras instituições. Contudo têm pouca utilidade quanto à capacidade preditiva de complicações^[22]. Neste contexto este estudo confirmou que a ocorrência de complicações graves é considerável (Internamento em

UCI- 66%, ARDS-19%, MODS-34% e Morte-28%) e salientou a importância, também descrita na literatura, da determinação exata e precoce da gravidade, assim como do prognóstico, para implementação de estratégias de tratamento (particularmente cirúrgico) e profilaxia mais eficazes^[2].

Outro aspeto importante resulta de a gravidade e o prognóstico destes doentes depender não só das alterações induzidas pelos diversos tipos de noxas no sistema imunológico, mas também de importantes alterações hemodinâmicas e metabólicas, quase sempre presentes de forma muito precoce, e que podem condicionar fortemente a evolução clínica^[23]. A **hipotermia**, presente em 13% destes doentes, é um fator importante no prognóstico, e encontra-se relacionada na literatura com o internamento em UCI e com a mortalidade. *Aitken LM e colaboradores* demonstraram esta relação num estudo multicêntrico, que englobou importantes centros de trauma na Austrália, apesar da sua incidência ser significativamente menor na admissão (5,7%). Isto poderá estar relacionado com um aspeto citado pelos autores – as condições climáticas, claramente mais favoráveis num clima subtropical como o do continente australiano^[24]. As perdas sanguíneas extremas, com instalação de choque hipovolémico, hipoperfusão periférica, com deficiente oxigenação, e coagulopatia, associadas a uma reposição intravenosa massiva de fluidos não aquecidos, podem também contribuir para a diminuição da temperatura corporal e conseqüentemente para um mau prognóstico^[25]. Na verdade, este estudo demonstrou também uma forte ligação entre a hipotermia e o internamento em UCI ($p < 0,004$), a instalação de MODS ($p < 0,001$) e a mortalidade ($p < 0,008$). A **acidose láctica**, com aumento de lactato em circulação, aparece também intimamente ligada ao choque hipovolémico, com conseqüente hipóxia tecidual e incremento da via anaeróbica. Segundo alguns autores, isolada não parece ser fator de mau prognóstico em trauma^[26]; contudo, associada a outras alterações metabólicas e hemodinâmicas, é um fator importante na avaliação da gravidade e prognóstico. No trauma, a **coagulopatia** pode surgir de forma aguda, associada ao choque

hipovolémico (por ativação da proteína C), mas também por hemodiluição, após fluidoterapia de reposição agressiva, durante a fase de ressuscitação, e apresenta uma associação forte com o prognóstico negativo^[27]. Pode surgir associada a outras alterações metabólicas importantes, como a acidose e a hipotermia, formando o que *Rotondo*^[28] denominou de **tríade da morte** (ou tríade maligna). Segundo este autor, o desenvolvimento desta tríade em fase precoce, tem uma forte correlação com a mortalidade nas vítimas de trauma grave. Neste trabalho verificou-se correlação da acidose com a mortalidade ($p < 0,002$) e a coagulopatia com o desenvolvimento de MODS ($p < 0,01$), mas a tríade tem relação com MODS ($p < 0,045$) e com a mortalidade ($p < 0,001$), sendo por isso parâmetros importantes na avaliação da gravidade e prognóstico destes doentes. O **estado de choque**, definido como a presença de SIRS associado a hipotensão refrataria a fluidos exigindo suporte vasopressor, ocorreu em 17% dos doentes, sendo também um importante fator para o internamento em UCI ($p < 0,001$) e para a morte ($p < 0,001$), o que atesta a gravidade deste grupo na admissão.

Para além das alterações hemodinâmicas e metabólicas, existem reações do sistema inflamatório ao trauma, das quais também depende o prognóstico. Como já foi referido, o SIRS deve ser encarado como uma resposta fisiológica a vários tipos de noxas, incluindo o trauma. A ativação do sistema imunológico desencadeia uma série de processos, que podem evoluir de duas formas: para a resolução e manutenção da homeostasia de órgãos e sistemas; ou para a desregulação, com evolução para MODS e desta para a morte. A fisiopatologia deste processo SIRS-MODS é extremamente complexa^[29]. O papel dos mediadores inflamatórios na fase próinflamatória e anti-inflamatória, assim como das moléculas de adesão, é determinante. Esta reação inflamatória ao nível endotelial, que surge de forma sistémica, e a evolução para a falência orgânica, dependem dum complexo sistema de estimulação e frenação de diversos moduladores, mas também da capacidade de adesão dos leucócitos (PMN). Este papel dos PMN facilita a transudação e desenvolvimento de edema,

mas contribui para a diminuição do aporte de oxigénio às células, com conseqüente aumento da morte celular, lesão parenquimatosa e diminuição progressiva da função orgânica (MODS), podendo culminar na morte^[6]. Os resultados deste estudo confirmam este caráter “fisiológico” do SIRS: foram encontrados critérios numa fase muito precoce (primeiras 6 horas) em 74% dos doentes, sem que esse facto esteja relacionado com os *outcomes* considerados. Já uma evolução deste, o SIRS grave, que implica a presença de aumento de lactatos (sinal importante de hipoperfusão e hipóxia celular), surge na admissão em 39% da amostra e está relacionado com a necessidade de internamento em UCI ($p < 0,006$) e mortalidade ($p < 0,002$). Estes resultados vão de encontro ao descrito na literatura^[30].

No que concerne ao papel dos diversos elementos celulares, sistemas e proteínas envolvidos no mecanismo SIRS-MODS, particularmente dos mediadores inflamatórios e moléculas de adesão, encontram-se por vezes resultados contraditórios na literatura. A capacidade destes, em termos de avaliação de gravidade e capacidade preditiva de prognóstico, também não é consensual, apesar de vários autores salientarem o seu papel e importância. A **IL-6** é uma glicoproteína produzida por uma variedade de células, que inclui os macrófagos/monócitos, células T e B e células endoteliais, com ação próinflamatória e anti-inflamatória; tem ainda um papel importante na adesão endotelial^[29]. Surge precocemente em circulação, após o trauma, (1-4 horas) e mantém-se por alguns dias^[7]. Este caráter de elevação precoce faz desta interleucina um excelente marcador de SIRS. Uma elevação precoce superior a 500 pg/ml está relacionada com MODS e morte, sendo por este facto apontada como um excelente marcador de gravidade em trauma^[4]. Neste estudo verificou-se que a elevação de IL-6 nas primeiras 24 horas, com mediana na ordem dos 569 pg/ml, está relacionado com o internamento em UCI (confirmando a sua associação com o desenvolvimento do SIRS), diminuindo ligeiramente até às 72 horas e que, neste *timing*, está relacionado com o desenvolvimento de MODS e a mortalidade, com valores próximos dos

500 pg/ml (confirmando o seu papel de marcador de gravidade em trauma). O **TNF α** é um mediador proinflamatório, produzido pelos macrófagos/monócitos e células T. Tem uma ação proinflamatória, surge muito precocemente em circulação (primeiras 1-2 horas), sendo fundamental na ativação do SIRS. Tem uma semivida de aproximadamente 20', e também desaparece da circulação de uma forma relativamente precoce (6 horas). Sendo um excelente marcador da fase proinflamatória do SIRS, este seu caráter de diminuição precoce em circulação poderá retirar-lhe interesse em termos de utilidade como marcador de diagnóstico e de gravidade. Os resultados encontrados na literatura são contraditórios[7]. Neste estudo não foi encontrada qualquer correlação entre os valores de TNF α e os *outcomes* considerados, com exceção do desenvolvimento de MODS às 72 horas. A **IL-10** é uma proteína sintetizada pelos macrófagos/monócitos e células T e B. Desempenha um papel importante na fase anti-inflamatória e é conhecida como um mediador tardio (associado ao CARS). Está descrito na literatura o seu aumento, sérico e no lavado alveolar, de doentes com ARDS[31]. *Park* e colaboradores descrevem a sua associação com a ocorrência de ARDS, no primeiro dia pós trauma grave[32]. Na verdade os resultados deste trabalho confirmam esta ligação entre a IL-10 e o ARDS, com valores máximos na admissão e diminuição progressiva até às 72 horas. Desta forma pode-se considerar que a IL-10 tem um papel importante como discriminador de indivíduos em risco de desenvolver ARDS. Outro papel atribuído à IL-10 no trauma é o de se correlacionar com o politrauma e o pós-operatório de cirurgia major[33]. Se a primeira hipótese foi confirmada por este estudo, dado existir correlação entre os valores de IL-10 às 72 horas e todos os *outcomes* considerados, o mesmo não se verificou no grupo de doentes submetidos a cirurgia ortopédica major. Os resultados confirmam o caráter de marcador tardio deste mediador, mas também a sua importância nesta fase (72 horas), como discriminador de prognóstico negativo. O **ICAM-1** faz parte do grupo das moléculas de adesão que existem na superfície celular dos PMN e do endotélio. Desempenha também um papel importante

no trauma, dada a sua participação na promoção da agregação plaquetária, importante fator negativo da perfusão tecidual. Faz parte de vários modelos de SIRS, sendo fundamental na adesão dos PMN ao endotélio (conferindo ligação prolongada) que, como já foi referido, é um processo fundamental do mecanismo fisiopatológico da evolução SIRS-MODS[34]. A sua cinética está descrita em vários estudos com PTZ, os seus valores aparecem às 72 horas e estão correlacionados com o grau de lesão após trauma[35]. A sua elevação sérica também surge associada à ocorrência de MODS[36]. Os resultados deste trabalho vêm comprovar esta associação, tendo sido encontrados valores elevados às 24 horas, que se mantiveram até às 72 horas nos indivíduos que desenvolveram MODS. A **HMGB-1** é uma proteína nuclear estrutural ligada ao DNA, reguladora da transcrição e estabilizadora dos nucleossomas. O aparecimento em circulação ocorre de duas formas: forma passiva, a partir de células necrosadas, e forma ativa, a partir de células mononucleares[37]. No meio extracelular, atua como sinalizadora de necrose, promovendo o recrutamento de células mononucleares e dando início ao processo de reparação celular. Para além disso, apresenta importantes funções em várias situações de *stress* celular: funciona como citocina pró-inflamatória nos processos de isquemia, queimadura, sépsis, trauma, doenças oncológicas e doenças inflamatórias, através da estimulação de vários elementos celulares do sistema imunológico na produção várias citocinas; promove o aumento da expressão do ICAM-1 e consequente participação na adesão ao endotélio dos PMN[38]. Ao contrário do estudo de *Cohen JM* e colaboradores[8], neste estudo a HMGB-1 não revelou qualquer ligação com SIRS, SIRS grave, coagulopatia e acidose. Este mediador também não revelou qualquer capacidade preditiva do *outcome* neste grupo de doentes.

O tratamento das fraturas, principalmente dos ossos longos em politraumatizados, sofreu uma evolução importante na segunda metade do último século. De uma estratégia inicial em que todos os doentes eram tratados com trações e imobilizações gessadas, porque quase todos tinham um estado

geral considerado grave para a época (para além da simplicidade dos meios de diagnóstico, também as terapêuticas de ressuscitação e de cuidados intensivos eram muito primitivas), passou-se, nos anos 50, para uma estratégia diferente em que, os doentes considerados estáveis eram submetidos a osteossíntese definitiva de imediato e os instáveis a imobilizações ou trações mais ou menos prolongadas (por vezes durante semanas) até à estabilização definitiva. Contudo, esta estratégia não resolvia todas as questões associadas ao desenvolvimento de complicações graves nestes politraumatizados. Assim, nos anos 70 e durante os anos 80, uma profusão de trabalhos demonstrou a vantagem da estabilização precoce das fraturas (principalmente do fémur) na redução das complicações, particularmente respiratórias^[39]. Nesta época, a principal preocupação era combater a falência do sistema respiratório associada ao tromboembolismo, resultante dos longos períodos de imobilização que o tratamento conservador implica. De qualquer forma, esta estratégia também revelou não ser a ideal para todos os doentes. Apesar da osteossíntese promovida de forma precoce, alguns doentes continuavam a desenvolver complicações graves, com internamento em unidades de cuidados intensivos por períodos prolongados, enorme “consumo” de suporte ventilatório e de vasopressores com aparecimento de complicações sépticas, MODS e Morte. No início dos anos 90, a preocupação com estes dados era bem patente na literatura. Todas estas considerações, associadas à evolução e compreensão dos mecanismos imunológicos da resposta inflamatória induzida pelo trauma, levaram à introdução do conceito de DCO no tratamento das fraturas destes politraumatizados graves^[9,10,40]. Tornou-se claro que, em alguns doentes, a estratégia de tratamento precoce e definitivo das fraturas não era um benefício, podendo mesmo tratar-se de um fator de agravamento do estado geral e de ocorrência de complicações. Assistimos novamente a uma profusão de publicações, com séries mais ou menos curtas, desta vez sobre as vantagens da estratégia DCO e sobre os critérios para a sua implementação em vários tipos de fraturas (ossos longos, e bacia). O conceito de doente *borderline*

proposto por *Pape* e colaboradores em 2001^[4], é um bom exemplo desta preocupação, mas reflete a dificuldade que pode surgir na análise das vantagens do DCO, pela variabilidade de critérios de inclusão dos doentes nos diversos trabalhos publicados.

Assim, e apesar da consistência destes conceitos, vários outros problemas surgiram: quais são os doentes que de uma forma objetiva beneficiam desta estratégia de tratamento? Por outro lado, qual o *timing* ideal para a conversão da osteotaxia em osteossíntese definitiva? Como proceder na presença de fraturas múltiplas, com associações por vezes terríveis (fémur bilateral e, por exemplo, envolvendo o anel pélvico)? Fresar ou não fresar no encavilhamento dos ossos longos?^[41] Na verdade, a osteotaxia, mais ou menos prolongada, aumenta o risco de complicações sépticas sistémicas, mas particularmente locais, que podem contribuir largamente para a obtenção de maus resultados com a osteossíntese definitiva: infeção, pseudartrose e rigidez articular. Não se devem menosprezar as dificuldades de agendamento desta segunda cirurgia (que surgem por vezes), que contribuem para um aumento do tempo em UCI e do risco de complicações sépticas. Esta segunda cirurgia, independentemente do *timing* da sua ocorrência, pode atuar como uma noxa adicional, que pode comprometer o prognóstico destes doentes. Por todas estas razões e baseado no facto de não existir, segundo *Dieter Rixen* e colaboradores^[12], uma vantagem baseada na evidência da estratégia DCO sobre a OSD na literatura, é de vital importância a realização de estudos multicêntricos randomizados, com protocolos bem definidos (como o que propõe). Este estudo comprovou as dificuldades apontadas: elevado nível de gravidade; enorme incidência de perturbações hemodinâmicas e metabólicas; considerável incidência e complexidade de fraturas graves, com necessidade de tratamento cirúrgico (com cirurgia ortopédica major em 26%); complexidade dos procedimentos cirúrgicos (assente nos 24% de doentes com procedimentos de duração superior a 240’); incidência dos *outcomes* negativos considerados. Em relação à análise referente à duração da cirurgia, não podemos esquecer que muitos destes doentes foram submetidos a mais do que uma intervenção, por

vezes por várias especialidades. Apesar deste facto, a complexidade da cirurgia, definida pela duração da mesma, (<240' e > 240'), assim como a estratégia DCS vs tratamento cirúrgico definitivo não demonstrou qualquer relação com os *outcomes*. A duração da cirurgia nos doentes com fraturas major demonstrou ser claramente inferior no grupo submetido a DCO, com 110' (44-294), quando comparada com o grupo OSD, com 250' (140-680). Quanto à complexidade (<240' e >240'), verificou-se que não existem diferenças, quanto a *outcomes*, entre os dois grupos. Na comparação da estratégia DCO com OSD, não foi encontrada qualquer diferença com significado estatístico, no que diz respeito aos *outcomes*, apesar de se encontrar uma diferença significativa no aumento da IL-6 (marcador de SIRS) às 24 horas e de, na *baseline*, se observarem características semelhantes entre os dois grupos, mesmo em termos de TCE e traumatismo torácico grave (Tabela 4). Ou seja, apesar de menor duração de cirurgia e menor elevação de IL-6 no pós-operatório, a implementação de uma estratégia de DCO não se revelou uma vantagem em termos dos *outcomes* habitualmente considerados, neste grupo de doentes.

Os autores estão cientes das limitações deste trabalho, que se prendem com a dificuldade de implementação deste tipo de protocolos de estudo, o preço e dificuldade na utilização dos doseamentos de mediadores e moléculas de adesão e a dimensão da amostra no grupo que apresentou fraturas graves com indicação cirúrgica. Apesar disto, estes dados sugerem o reforço das dúvidas relacionadas com o DCO, colocadas por alguns autores quanto à universalidade da sua implementação e ao tipo de critérios que se devem utilizar para discriminar os doentes que beneficiam claramente desta abordagem.

CONCLUSÕES

Para os autores, a abordagem destes doentes, em termos de estratégia cirúrgica, não se deve limitar à verificação deste ou daquele grupo de critérios. Deve ser efetuada uma abordagem individual de cada politraumatizado, numa perspetiva multidisciplinar, em que se considerem todos os critérios de avaliação hemodinâmica, metabólica, de gravidade e de meios, associados às particularidades da instituição no tratamento dos politraumatizados. A elevada incidência, multiplicidade (por vezes individual), gravidade das fraturas e a previsível complexidade de procedimentos cirúrgicos ortopédicos (isolados ou complementares com outras especialidades) justifica, de forma muito clara, a necessidade de um ortopedista, inserido numa equipa de trauma, possuir um conhecimento básico dos conceitos abordados neste trabalho. Assente numa decisão, que deve ser multidisciplinar e individualizada, pode melhor decidir sobre o tratamento ortopédico dos politraumatizados, sem prejudicar o seu prognóstico e otimizando o resultado funcional, de uma população tão jovem, como a verificada neste estudo.

O estudo comprovou o elevado interesse das interleucinas e moléculas de adesão na avaliação da gravidade e na capacidade preditiva no prognóstico, em politraumatizados graves.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Lecky F, Woodford M, Yates DW. Trends in trauma care in England and Wales 1989-97. *The Lancet*, Volume 355, Issue 9217, Pages 1771-1775, 20 May 2000.
2. Ursic C, Curtis K, Zou Y, Black D. Improved trauma patient outcomes after implementation of a dedicated trauma admitting service. *Injury*. 2009 Jan;40(1):99-103.
3. Cherry RA, King TS, Carney DE, Bryant P, Cooney RN. Trauma team activation and the impact on mortality. *J Trauma*. 2007 Aug;63(2):326-30.
4. Pape HC, van Griensven M, Rice J, et al. Major secondary surgery in blunt trauma patients and perioperative cytokine liberation: Determination of the clinical relevance of biochemical markers. *J Trauma* 2001; 50:989-1000.
5. Bone RC. Immunologic dissonance: a continuing evolution in our understanding of the systemic inflammatory response syndrome (SIRS) and the multiple organ dysfunction syndrome (MODS). *Ann Intern Med*. 1996 Oct 15;125(8):680-7.
6. Tsukamoto T, Chanthaphavong RS, Pape HC. Current Theories on the pathophysiology of multiple organ failure after trauma. *Injury*. 2010 Jan;41(1):21-6.
7. Giannoudis PV, Hildebrand F, Pape HC. Inflammatory serum markers in patients with multiple trauma. Can they predict outcome? *J Bone Joint Surg Br*. 2004 Apr;86(3):313-23.
8. Cohen MJ, Brohi K, Calfee CS, Rahn P, Chesebro BB, Christiaans SC, Carles M, Howard M, Pittet JF. Early release of high mobility group box nuclear protein 1 after severe trauma in humans: role of injury severity and tissue hypoperfusion. *Crit Care*. 2009;13(6):R174.
9. Scalea TM, Boswell SA, Scott JD, Mitchell KA, Kramer ME, Pollak AN. External fixation as a bridge to intramedullary nailing for patients with multiple injuries and with femur fractures: damage control orthopedics. *J Trauma*. 2000;48:613-23.
10. Pape HC, Hildebrand F, Pertschy S, Zelle B, Garapati R, Grimme K, Krettek C, Reed RL 2nd. Changes in the management of femoral shaft fractures in polytrauma patients: from early total care to damage control orthopaedic surgery. *J Trauma*. 2002 Sep;53(3):452-61.
11. Morley J, Kossygan K, Giannoudis PV. Damage control orthopaedics: a new concept in the management of the multiply injured patient. *Current Orthopaedics* (2002) 16, 362-367.
12. Rixen D, Steinhausen E, Sauerland S, Lefering R, Meier M, Maegele MG, Bouillon B, Neugebauer EA. Protocol for a randomized controlled trial on risk adapted damage control orthopedic surgery of femur shaft fractures in multiple trauma patients. *Trials*. 2009 Aug 19;10:72
13. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine Consensus Conference: definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. *Crit Care Med* 1992 Jun;20(6):864-74.
14. Maier B, Lefering R, Lehnert M, Laurer HL, Steudel WI, Neugebauer EA; Marzi I. Early versus late onset of multiple organ failure is associated with differing patterns of plasma cytokine biomarker expression and outcome after severe trauma. *Shock*. December 2007-volume28-Issue6-pp 668-674.
15. Bone LB, Mcnamara K, Shine B, Border J. Mortality in multiple trauma patients with fractures. *J Trauma* 1994 Aug;37:262-4
16. Pape HC, Grimme K, van Griensven M, Scott AH, Giannoudis P, Morley J, Roise O, Ellingsen E, Hildebrand F, Wiese B, Krettek C. Impact of intramedullary instrumentation versus damage control for femoral fractures on immunoinflammatory parameters: prospective randomized analysis by the EPOFF study group. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*: July 2003 - Volume 55 - Issue 1 - p 7-13
17. Fitzwater J, Purdue GF, Hunt JL, O'Keefe GE. The risk factors and time course of sepsis and organ dysfunction after burn trauma. *Journal of Trauma-Injury Infection & Critical Care*: May 2003 - Volume 54 - Issue 5 - pp 959-966
18. Asehnoune K, Édouard A. Réponse Inflammatoire et polytraumatisme: mise au point (Inflammatory response and polytrauma: an update). *Réanimation*. Volume 15, Issues 7-8. December. Pages 568-575.
19. C. Probst, H. Pape, F. Hildebrand, G. Regel, L. Mahlke, P. Giannoudis, C. Krettek, M. Grotz 30 years of polytrauma care: An analysis of the change in strategies and results of 4849 cases treated at a single institution. *Injury* 2008 Dec, Volume 40, Issue 1, Pages 77-83.
20. Seekamp A, van Griensven M, Lechmann U, Molituris U, Hildebrandt F, Pohlemann T. Serum IL-6, IL-8 and IL-10 levels in Multiple Trauma Compared to Traumatic Brain Injury and Combined Trauma. *European Journal of Trauma*. Volume 28, Number 3 (2002), 183-189.
21. Poole GV, Tinsley M, Tsao AK, Thomae KR, Martin RW, Hauser CJ. Abbreviated injury Scale does not reflect the added morbidity of multiple lower extremity fractures. *J Trauma* 1996 Jun;40(6):951-4.
22. Bouamra O, Wrotchford A, Hollis S, et al. Outcome prediction in trauma. *Injury* 2006 Dec; (12):1092-1097.
23. Mitra B, Tullio F, Cameron PA, Fitzgerald M. Trauma patients with the "triad of death". *Emerg Med J* 2012;29:622-625.
24. LM Aitken, JK hendrkz, JM Dulhunty, MJ Rudd. Hypothermia and associated outcomes in seriously injured trauma patients in a predominantly sub-tropical climate. *Resuscitation* 80 (2009) 217-223
25. Frank Hildebrand, Peter V. Giannoudis, Martijn van Griensven, mayur Chawda, F.R.C.S., Hans-Christoph Pape. Pathophysiologic changes and effects of hypothermia on outcome in elective surgery and trauma patients. *The American Journal of Surgery* 187 (2004) 363-371

26. Robertson R, Eidt J, Bitzer L, Wallace B, Collins T, Parks-Miller C, Cone J. Severe acidosis alone does not predict mortality in the trauma patient. *The American Journal of Surgery*. Volume 170, Issue 6, December 1995, Pages 691-695.
27. Frith D, Brohi K. The acute coagulopathy of trauma shock: clinical relevance. *Surgeon*. 2010 Jun;8(3):159-63.
28. Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Am*. 1997 Aug;77(4):761-77.
29. Lenz A, Franklin GA, Cheadle WG. Systemic inflammation after trauma. *Injury*. 2007, 38(12):1336-1345.
30. Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Critical Care Medicine*. November 1997-Volume 25-Issue 11- pp 1813-1829
31. Raymonds K, Martin MU, Schmudlach T, Baus S, Weibach C, Welte T, Krettek C, Frink M, Hildebrand F. Early and systemic mediator release in patients at different risks for ARDS after multiple trauma. *Injury*. Volume 43, Issue 2, Pages 189-195, February 2012.
32. Park YW, Goodman BR, Steinberg PK, Ruzinski TJ, Radella I F, Park RD, Pugin J, Skerrett JS, Hudson DL, Martin RT. Cytokine balance in the lungs of patients with acute respiratory distress syndrome. *J Respir Crit Care Med* 2001;164:1869-903
33. Smith RM, Giannoudis PV, Bellamy MC, Perry SL, Dickson RA, Guillou PJ. Interleukin-10 release and monocyte human leukocyte antigen-DR expression during femoral nailing. *Clinical Orthopaedics & Related Research*: April 2000 - Volume 373 - Issue - pp 233-240
34. Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Role of biological modifiers regulating response after trauma. *Injury*. 2007 Dec;38(12):1409-22.
35. Giannoudis PV, Smith RM, Ramsden CW, Sharples D, Dickson RA, Guillou PJ. Molecular mediators and trauma: effects of accidental trauma on the production of plasma elastase, IL-6, sICAM-1, and sE-selectin. *Injury*, Volume 27, Number 5, June 1996, pp.372-372(1)
36. Law MM, Cryer HG, Abraham E. Elevated levels of soluble ICAM-1 correlate with the development of multiple organ failure in severely injured trauma patients. *J Trauma*. 1994 Jul;37(1):100-9.
37. Klune RJ, Dhupar R, Cardinal J, Billiar TR, Tsung A. HMGB1: Endogenous Danger Signaling. *Mol Med*. 2008 Jul-Aug; 14(7-8):476-484.
38. Ulloa L, Messmer D. High-mobility group box 1 (HMGB1) protein: friend and foe. *Cytokine Growth Factor Rev*. 2006 Jun;17(3):189-201.
39. Riska EB, Bonsdorff H, Hakkinen S, Jaroma H, Kiviluoto O, Paavilainen T. Primary operative fixation of long bone fractures in patients with multiple injuries. *J Trauma*. 1997 Feb;17(2):111-21.
40. Morley J, Kossygan K, Giannoudis PV. Damage control orthopedics: a new concept in the management of the multiply injured patient. *Current Orthopaedics* (2002) 16, 362-367.
41. Bose D, Tejwani NC. Evolving trends in the care of polytrauma patients. *Injury*. Volume 37, Issue 1, January 2006, Pages 20-28.

