

UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL

**RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA COM DIFERENTES SOLUÇÕES
EM MODELO MURINO DE CHOQUE HEMORRÁGICO**

Thiago André Carreo Costa
Orientador: Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno

GOIÂNIA
2015

**TERMO DE CIÊNCIA E DE AUTORIZAÇÃO PARA DISPONIBILIZAR
VERSÕES ELETRÔNICAS DE TESES E DISSERTAÇÕES
NA BIBLIOTECA DIGITAL DA UFG**

Na qualidade de titular dos direitos de autor, autorizo a Universidade Federal de Goiás (UFG) a disponibilizar, gratuitamente, por meio da Biblioteca Digital de Teses e Dissertações (BDTD/UFG), regulamentada pela Resolução CEPEC nº 832/2007, sem ressarcimento dos direitos autorais, de acordo com a Lei nº 9610/98, o documento conforme permissões assinaladas abaixo, para fins de leitura, impressão e/ou *download*, a título de divulgação da produção científica brasileira, a partir desta data.

1. Identificação do material bibliográfico: ☐ Dissertação ☒ Tese

2. Identificação da Tese ou Dissertação:

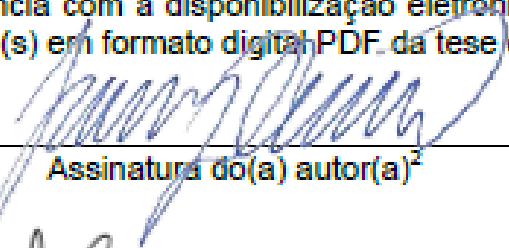
Nome completo do autor: Thiago André Carreo Costa

Título do trabalho: RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA COM DIFERENTES SOLUÇÕES EM MODELO MURINO DE CHOQUE HEMORRÁGICO

3. Informações de acesso ao documento:

Concorda com a liberação total do documento ☒ SIM ☐ NÃO¹

Havendo concordância com a disponibilização eletrônica, torna-se imprescindível o envio do(s) arquivo(s) em formato digital PDF da tese ou dissertação.


Assinatura do(a) autor(a)²

Ciente e de acordo:


Assinatura do(a) orientador(a)²

Data: 05 / 10 / 2017

¹ Neste caso o documento será embargado por até um ano a partir da data de defesa. A extensão deste prazo suscita justificativa junto à coordenação do curso. Os dados do documento não serão disponibilizados durante o período de embargo.

Casos de embargo:

- Solicitação de registro de patente;
- Submissão de artigo em revista científica;
- Publicação como capítulo de livro;
- Publicação da dissertação/tese em livro.

² A assinatura deve ser escaneada.

THIAGO ANDRÉ CARREO COSTA

**RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA COM DIFERENTES SOLUÇÕES
EM MODELO MURINO DE CHOQUE HEMORRÁGICO**

Tese apresentada para obtenção do
grau de Doutor em Ciência Animal
junto à Escola de Veterinária e
Zootecnia da Universidade Federal
de Goiás

Área de concentração:

Patologia, Clínica e Cirurgia animal

Orientador:

Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno

Comitê de Orientação:

Prof. Dr. Luiz Antônio Franco da Silva – EVZ/UFG

Prof^a. Dr^a. Maria Clorinda Soares Fioravanti – EVZ/UFG

GOIÂNIA
2015

THIAGO ANDRÉ CARREO COSTA

Tese defendida e aprovada em **16/10/2015** pela Banca Examinadora constituída pelos professores:

Prof. Dr. Juan Carlos Duque Moreno
(ORIENTADOR)

Prof. Dr. Anderson Farias

Prof. Dr. Leandro Guimarães Franco (memória)

Profa. Dra. Naida Cristina Borges

Prof. Dr. Valcinir Aloísio Scalla Vulcani

Ficha de identificação da obra elaborada pelo autor, através do
Programa de Geração Automática do Sistema de Bibliotecas da UFG.

André Carreo Costa, Thiago
RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA COM DIFERENTES SOLUÇÕES EM
MODELO MURINO DE CHOQUE HEMORRÁGICO [manuscrito] /
Thiago André Carreo Costa. - 2015.
LXXXV, 85 f.

Orientador: Profa. Dra. Juan Carlos Duque Moreno; co-orientadora
Dra. Maria Clorinda Soares Fioravanti.

Tese (Doutorado) - Universidade Federal de Goiás, Escola de
Veterinária e Zootecnia (EVZ), Programa de Pós-Graduação em
Ciência Animal, Goiânia, 2015.

Bibliografia. Anexos.

Inclui siglas, abreviaturas, lista de figuras, lista de tabelas.

1. choque. 2. coloide. 3. cristalóide. 4. fluidoterapia. 5. rato. I.
Carlos Duque Moreno, Juan, orient. II. Título.

CDU 639.09

ATA NÚMERO 215 DE DEFESA DE TESE DE DOUTORADO DO PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL DA ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA DA UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS, REALIZADA POR THIAGO ANDRÉ CARREO COSTA. Às 14h00min do dia 16/10/2015, reuniu-se na Sala de Defesas do Programa de Pós-Graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás, Campus II Samambaia, nesta Capital Goiânia - Goiás, a Comissão Julgadora infra nomeada para proceder ao julgamento da Defesa de Tese de Doutorado apresentado (a) pelo (a) Pós-Graduando (a) THIAGO ANDRÉ CARREO COSTA, intitulada "Ressuscitação volêmica com diferentes soluções em modelo murino de choque hemorrágico", apresentada para obtenção do Título de Doutor em Ciência Animal, junto à Área de Concentração: Patologia, Clínica e Cirurgia Animal desta Universidade. O Presidente da Comissão Julgadora Prof. Dr. Juan Carlos Duque, iniciando os trabalhos, concedeu, a palavra ao (a) candidato (a) THIAGO ANDRÉ CARREO COSTA para exposição em cinquenta minutos do seu trabalho. A seguir, o senhor Presidente concedeu a palavra, pela ordem sucessivamente, aos Examinadores, os quais passaram a arguir o (a) candidato (a), durante o prazo máximo de vinte minutos, assegurando-se ao mesmo igual prazo para responder aos Senhores Examinadores. Ultimada a arguição, que se desenvolveu nos termos regimentais, a Comissão, em sessão secreta, expressou seu Julgamento, considerando o (a) candidato (a) **Aprovado (a) ou Reprovado (a):**

Prof. Dr. Juan Carlos Duque

APROVADO

Prof. Dr. Anderson Farias – UPIS/DF

APROVADO

Prof. Dr. Valcinir Aloísio ScallaVulcani

APROVADO

Prof. Dr. Leandro Guimarães Franco

APROVADO

Profa. Dra. Naida Cristina Borges

APROVADO

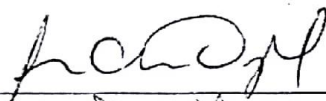
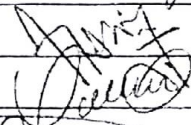
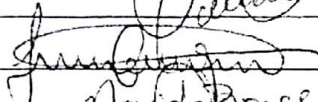
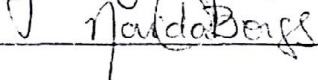
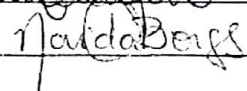
Em face do resultado obtido, a Comissão Julgadora considerou o (a) candidato (a) THIAGO ANDRÉ CARREO COSTA, HABILITADO [(Habilitado (a) ou não Habilitado (a)] pelo(s) motivo(s) abaixo exposto(s):

POR TER CUMPRIDO OS REQUISITOS MÍNIMOS EXIGIDOS NA ELABORAÇÃO DO MANUSCRITO DA TESE, NA APRESENTAÇÃO DO TRABALHO E NA ARGUIÇÃO.

ESCOLA DE VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIÊNCIA ANIMAL



- 33 _____
- 34 _____
- 35 _____
- 36 _____
- 37 _____
- 38 A Banca Examinadora aprovou a seguinte alteração no título da tese:
- 39 _____
- 40 _____
- 41 _____
- 42 _____
- 43 _____
- 44 _____
- 45 Nada mais havendo a tratar, eu **Prof. Dr. Juan Carlos Duque**, lavrei a presente ata que, após lida e
- 46 achada conforme foi por todos assinada.
- 47 Prof. Dr. Juan Carlos Duque
- 48 Prof. Dr. Anderson Farias – UPIS/DF
- 49 Prof. Dr. Valcinir Aloísio Scalla Vulcani
- 50 Prof. Dr. Leandro Guimarães Franco
- 51 Profa. Dra. Naida Cristina Borges

À minha família, por sua capacidade de acreditar e investir em mim. Mãe, seus cuidados e dedicação me deram, em alguns momentos, a esperança para seguir. Pai, seu exemplo significou segurança e certeza de que minha caminhada não é em vão. Minha Esposa, amo partilhar a vida com você, me faz sentir mais vivo. Meus Filhos, a vocês todo o meu ser. A verdadeira felicidade está na própria casa, entre as alegrias da família. Nisto se resume a grande sabedoria de Deus.

Dedico!

AGRADECIMENTOS

A Deus por tudo;

Aos meus pais Carlos Alberto Costa e Zilda Carreo Costa, minha esposa Kamila Gabriela Ramos Carreo, à Rosângela Ramos Valim, ao Eduardo Costa Ramos, e a quem em segredo as fizeram, pelas orações e intercessões que me ajudaram a me manter caminhando.

A minha esposa, Kamila Gabriela Ramos Carreo e meus filhos Giovana Ramos Carreo e Lucas Ramos Carreo. Mais uma vez digo que sou grato, pois com vocês aprendo a cada dia. Vocês são o verdadeiro motivo de minha existência;

Aos meus amigos e cunhados Cleuder Valim e Hellen Karulyne Feliciano Ramos Valim pela força e sustento que deram a mim e a minha família. Sem isto não sei se eu chegaria até aqui.

Ao meu orientador e amigo professor Dr. Juan Carlos Duque Moreno por ter aceito ao desafio de me orientar sem mesmo me conhecer na ocasião em que aceitou, por todos os ensinamentos transmitidos de maneira incondicional e paciente, ensinamento estes que não se limitaram à esfera da ciência, e por todo o respeito e compreensão que demonstrou mesmo diante de minhas falhas e limitações;

Aos professores Dr. Luiz Antônio Franco da Silva e Dra. Maria Clorinda Soares Fioravanti, por todos os preciosos ensinamentos transmitidos na orientação deste trabalho.

Ao prof. Eugênio Rezende Gonçalves de Araujo por acreditar em mim;

Aos professores Dr. Anderson Farias, Dr. Leandro Guimarães Franco, Dra. Naida Cristina Borges e Dr. Valcinir Aloísio Scalla Vulcani pela relevante contribuição que fizeram no ato da defesa desta tese;

Aos professores Dra. Danieli Brolo Martins, Dr. Leandro Guimarães Franco, Dr. Luiz Antônio Franco da Silva, Dra. Maria Clorinda Soares Fioravanti e Dra. Naida Cristina Borges pelas considerações e correções realizadas no Exame de Qualificação desse trabalho;

Às professoras Dra. Marina Pacheco Miguel e Dra. Veridiana Maria Brianezi Dignani de Moura pelo apoio e esforços que fizeram para me ajudar no desenvolvimento do experimento;

Aos professores Dr. Cássio Aparecido Pereira Fontana, Dr. Dyomar Toledo Lopes, Dr. Gustavo Henrique Marques Araújo, Dr. Marco Antônio de Oliveira Viu, Dr. Rogério Elias Rabelo, Dr. Valcinir Aloísio Scalla Vulcani e Dra. Vera Lúcia Dias da Silva Fontana pela amizade e por todo o apoio. Vocês tornaram minha jornada menos difícil;

Aos professores colegas da Regional Jataí pela compreensão da importância desta etapa de minha carreira e pela liberação por afastamento para que eu pudesse desenvolver meu experimento;

Às minhas amigas Ana Carolina Vasques Villela e Jaqueline Andrade Ribeiro da Silva por toda a dedicação que tiveram em me ajudar no processo de execução da parte experimental com os animais;

À professora Nádia Helena Garofo Rodrigues Penteado por ter cedido as unidades experimentais. Você foi fundamental para que o experimento pudesse acontecer;

Aos professores da Escola de Veterinária e Zootecnia - UFG pelos ensinamentos, dicas e por toda a paciência que tiveram em atender a todas as minhas demandas;

Aos alunos Auana Lima Sant'Anna, Caroline Thomaz Araújo e Eduardo Barros de Oliveira pela ajuda que me deram no desenvolvimento do experimento;

Ao Programa de Pós-graduação em Ciência Animal da Escola de Veterinária e Zootecnia - UFG por toda didática, apoio e estrutura que me foram colocados à disposição;

À Escola de Veterinária e Zootecnia - UFG por ter me proporcionado meios para que eu pudesse obter mais uma conquista;

À Universidade Federal de Goiás por todo o apoio e pela viabilização da conclusão de mais esta etapa de minha carreira.

A todos meus sinceros agradecimentos!

“Tudo é possível àquele que crê”

Marcos 9:23

SUMÁRIO

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES INICIAIS	1
CAPÍTULO 2 – CRISTALOIDES E COLOIDES NO TRATAMENTO DO CHOQUE HEMORRÁGICO: REVISÃO DE LITERATURA.....	7
2.1 Introdução.....	8
2.2 Soluções cristaloides	9
2.3 Soluções coloides	15
2.4 Conclusões.....	22
CAPÍTULO 3 – RESPOSTA À RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA COM DIFERENTES PROTOCOLOS EM RATOS SUBMETIDOS A CHOQUE HEMORRÁGICO.	37
3.1 Introdução.....	38
3.2 Material e Métodos.....	39
3.3 Resultados	44
3.4 Discussão.....	49
3.5 Conclusões.....	55
CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS	63
ANEXO.....	65

LISTA DE FIGURAS

- FIGURA 1 - Representação gráfica do modelo *in vivo* do protocolo de hemorragia controlada para obtenção de choque hemorrágico, ressuscitação volêmica e pós-ressuscitação monitorada.....42
- FIGURA 2 - Médias $\pm$ desvios padrão dos valores da pressão arterial média (mmHg) em ratos anestesiados com isofluorano (GC) ou anestesiados com isofluorano, submetidos a choque hemorrágico e ressuscitados com Ringer lactato (GRL), solução salina hipertônica de NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) ou associação de 1,86 mL de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% para cada mL de NaCl a 20% (GCH).....46
- FIGURA 3 - Médias $\pm$ desvios padrão dos valores da frequência cardíaca (bpm) em ratos anestesiados com isofluorano (GC) ou anestesiados com isofluorano, submetidos a choque hemorrágico e ressuscitados com Ringer lactato (GRL), solução salina hipertônica de NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) ou associação de 1,86 mL de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% para cada mL de NaCl a 20% (GCH).....46

LISTA DE TABELAS

TABELA 1 -	Valores médios $\pm$ desvios padrão da pressão arterial média (mmHg) e frequência cardíaca (bpm) em ratos anestesiados com isoflurano (GC) ou anestesiados com isoflurano, submetidos a choque hemorrágico e ressuscitados com Ringer lactato (GRL), solução salina hipertônica de NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) ou associação de 1,86 mL de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% para cada mL de NaCl a 20% (GCH).....	45
TABELA 2 -	Médias $\pm$ desvios padrão dos valores de hematócrito em ratos anestesiados com isoflurano (GC) ou anestesiados com isoflurano, submetidos a choque hemorrágico e ressuscitados com Ringer lactato (GRL), solução salina hipertônica de NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) ou associação de 1,86 mL de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% para cada mL de NaCl a 20% (GCH).....	48
TABELA 3 -	Médias $\pm$ desvios padrão da temperatura retal (°C) em ratos anestesiados com isoflurano (GC) ou anestesiados com isoflurano, submetidos a choque hemorrágico e ressuscitados com Ringer lactato (GRL), solução salina hipertônica de NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) ou associação de 1,86 mL de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% para cada mL de NaCl a 20% (GCH).....	48
TABELA 4 -	Médias $\pm$ desvios padrão da quantidade de fluido administrada (mL/kg) em função do tempo em ratos anestesiados com isoflurano (GC) ou anestesiados com isoflurano, submetidos a choque hemorrágico e ressuscitados com Ringer lactato (GRL), solução salina hipertônica de NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) ou associação de 1,86 mL de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% para cada mL de NaCl a 20% (GCH).....	49

LISTA DE QUADROS

QUADRO 1 - Composição iônica, osmolaridade, tonicidade e pH do plasma humano, canino e murino e das principais soluções para reposição volêmica.....	09
QUADRO 2 - Características das soluções a base de gelatinas.....	16
QUADRO 3 - Características das diferentes soluções de dextrano.....	17
QUADRO 4 - Características das diferentes soluções de hidroxietilamido.....	18
QUADRO 5 - Classificação das soluções de hidroxietilamido.....	19
QUADRO 6 - Principais características da solução hipertônica/hiperoncótica RescueFlow [®]	21

LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

cm	Centímetros
C _n	Carbono na posição <i>n</i>
FC	Frequência cardíaca em batimentos por minuto
g	Gramas
G	Gauss
g/kg	Gramas por quilograma
GC	Grupo controle
GHIP	Grupo hipertônica
GRL	Grupo Ringer com lactato
GVLV	Grupo coloide (Voluven®)
GCH	Grupo coloide/hipertônica
HES	Solução de hidroxietilamida 130/0,4 (Voluven® 6%).
kDa	Quilodáltons
mEq	Miliequivalentes
mEq/L	Miliequivalentes por litro
min	Minutos
Osm	Osmóis
PAM	Pressão arterial média
SH	Solução salina hipertônica de NaCl a 7,5%
TPC	Tempo de preenchimento capilar
TR	Temperatura retal (°C)

RESUMO

Apesar de ser a principal forma de tratamento para reposição volêmica em casos de choque, a fluidoterapia ainda é bastante controversa. Por conta disto, o presente trabalho teve por objetivos fazer uma revisão bibliográfica acerca da ressuscitação volêmica após choque hemorrágico, a fim de identificar as principais disparidades que tangem este tema. Em seguida, realizou-se experimento que avaliou os efeitos cardiocirculatórios de alguns protocolos mistos de ressuscitação volêmica em um modelo murino de choque hemorrágico. No experimento foi comparado o desempenho das soluções de Ringer com lactato (RL) (GRL, n=6), NaCl a 7,5% (GHIP, n=6), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV, n=6) e uma associação de NaCl a 20% com hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GCH, n=6), todas seguidas da utilização, se necessário, de RL para manter a pressão arterial média (PAM) ≥ 75 mmHg durante 120 minutos (fase tardia). Em nenhum dos grupos a ressuscitação inicial foi suficiente para manter a PAM acima de 75 mmHg por 120 minutos, fazendo-se necessária a administração de fluidoterapia complementar com RL $61,7 \pm 11,4$ mL/kg no GRL; $73,2 \pm 23,7$ mL/kg no GHIP; $46,2 \pm 20,7$ mL/kg no GVLV e $46,4 \pm 26,1$ mL/kg no GCH. Nos grupos GVLV e GCH todos os animais sobreviveram às fases inicial e tardia da ressuscitação. Nos grupos GRL e GHIP dois animais (33,3%) morreram na fase tardia. Concluiu-se que a ressuscitação nos grupos GRL e GHIP foi menos eficiente do que a dos grupos GVLV e GCH e que a administração de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% promove ressuscitação volêmica mais adequada e duradoura.

Palavras-chaves: choque, coloide, cristalóide, fluidoterapia, rato

ABSTRACT

Despite being the main form of treatment for resuscitation in shock cases, the fluid therapy remains controversial. In this sense, this study aimed to make a fluid resuscitation review in hemorrhagic shock cases to identify the controversies that concern this topic and then, conduct an experimental study evaluating the cardiocirculatory effects of some mixed protocols of fluid resuscitation on a murine model of hemorrhagic shock. On the experiment was compared the performance of lactated Ringer's solution (RL) (RLG, n=6), 7.5% NaCl (HIPG, n=6), hydroxyethyl starch 130/0.4 6% (CG n=6), and a combination of 20% NaCl with hydroxyethyl starch 130/0.4 6% (HCG, n=6). All treatments was followed by the use, if required, of RL so that the mean arterial pressure (MAP) was maintained ≥ 75 mmHg for 120 minutes (late phase). No one of the resuscitation treatments was enough to maintain MAP above 75 mmHg for 120 minutes, making it necessary to supplement fluid therapy with RL (61.7 ± 11.4 mL/kg in the RLG, 73.2 ± 23.7 mL/kg in HIPG, 46.2 ± 20.7 mL/kg in CG and 46.4 ± 26.1 mL/kg in HCG). In CG and HCG groups all animals survived the early and late stages of resuscitation. In GRL and GHIP groups, two animals (33.3%) died at the late phase of experiment. In conclusion the resuscitation in RLG and HIPG groups was less efficient than the resuscitation in HCG and CG groups. The hydroxyethyl 130/0.4 6% administration was most advantageous because promote adequate and durable fluid resuscitation in rats.

Key words: colloid, crystalloid, fluid, rat, shock.

CAPÍTULO 1 – CONSIDERAÇÕES INICIAIS

O choque hemorrágico é uma das principais causas de morte secundária ao trauma^{1,2}. A fatalidade nestes casos normalmente é resultado da perda excessiva de sangue ou de complicações secundárias, como a falência múltipla de órgãos³.

Desde a primeira vez que foi empregada em 1832⁴, a ressuscitação com fluidos passou a ser a base da terapia de suporte em pacientes criticamente enfermos e com déficit de volume⁵. Nestas terapias, por se saber que as soluções coloides e cristaloides provocam resultados díspares⁶, a escolha de qual solução utilizar deve ser criteriosa⁷ e constitui-se ainda um desafio⁸.

Neste contexto, para evitar consequências fatais e/ou danos adicionais, faz-se necessária a estabilização hemodinâmica com reposição do volume perdido, sempre no sentido de assegurar a adequada perfusão tecidual⁹. Sabe-se que mecanismos compensatórios são acionados pelo organismo tão logo ocorre instabilidade hemodinâmica, entretanto estes mecanismos são limitados e sem uma terapia rápida e efetiva pode ocorrer grave hipóxia e danos aos órgãos, o que pode culminar com a morte¹⁰. Adicionalmente, nos casos em que o choque ocorre por um período prolongado, a deficiência na perfusão tecidual pode tornar-se persistente mesmo que sejam instauradas as manobras de reposição volêmica¹¹.

Embora seja controverso e não obrigatório, o Colégio Americano de Cirurgiões (*American College of Surgeons*) preconiza o tratamento inicial do choque hemorrágico com soluções cristaloides, tais como a solução salina a 0,9% e a solução de Ringer com lactato¹². Há ainda a possibilidade de uso de soluções coloidais. Tais estratégias de ressuscitação volêmica são estudadas desde a década de 40, quando passaram a ser o pivô das manobras de restauração do volume circulante e do estado hemodinâmico¹³, sendo ainda consideradas como ponto fundamental da terapia¹⁴.

Apesar disto, sabe-se que tanto as soluções cristaloides quanto as soluções coloides não são completamente inócuas, podendo desencadear efeitos celulares adversos, inclusive com potencialização das lesões celulares causadas pela hipovolemia¹⁵. Assim criou-se o conceito de "lesão de ressuscitação", que ganhou a atenção da comunidade científica após um relatório do *Institute of Medicine* que descreveu em detalhes as consequências negativas que podem acompanhar os esforços de ressuscitação¹⁶.

Nos últimos anos têm sido desenvolvidas novas estratégias de combate ao choque hemorrágico², estas investigações têm sido fundamentais no sentido de se obter respostas à grande quantidade de questionamentos ainda existentes em relação à abordagem do clínico

nos casos de choque hemorrágico. Atualmente, questões como qual o tipo de fluido ideal a ser utilizado em manobras de ressuscitação volêmica e quais são a melhor taxa de infusão e o melhor tempo de administração permanecem controversas¹⁷.

Neste cenário, nas últimas décadas, pesquisadores reuniram esforços buscando entender os mecanismos envolvidos no choque hemorrágico. Neste período foi conduzido um grande número de estudos pré-clínicos a fim de compreender as alterações fisiopatológicas e imunológicas que ocorrem durante o choque, com a finalidade de melhorar as estratégias de tratamento. Grande parte do que se sabe hoje sobre a fisiopatologia do choque hemorrágico advém desses estudos que são baseados, em sua maioria, em experimentos com diferentes espécies animais¹⁸.

O rato, o coelho, a cobaia, o suíno, o cão e alguns primatas são as espécies animais mais utilizadas em modelos experimentais para o estudo do choque hemorrágico. A escolha da espécie animal pode basear-se em alguns fatores tais como a disponibilidade de exemplares, os custos de manutenção destes animais (estrutura e alimentação), questões éticas e a possível similaridade com a anatomia e fisiologia de outras espécies¹⁹. Devido ao pequeno tamanho, à facilidade de manejo e por ser relativamente fácil realizar as manobras cirúrgicas necessárias para os experimentos nesta área, atualmente o rato é o animal mais utilizado nesses modelos.

Além disto, sabe-se que, no rato, certas respostas do sistema imune são bastante semelhantes às respostas que ocorrem na espécie humana e, dependendo do experimento realizado, isto pode constituir-se uma vantagem. Entretanto, mesmo sabendo que existem estas semelhanças, geneticamente há diferença significativa entre as espécies, de modo que as respostas cardiovasculares às perdas significativas de sangue diferem substancialmente e, sendo assim, quando se realizam experimentos em animais muito pequenos, tais como o rato, antes que se faça qualquer teste clínico no homem, faz-se necessário que sejam feitos testes em animais maiores tais como cães e suínos²⁰.

Independente dos modelos animais utilizados nos experimentos, existem basicamente dois tipos de indução ao choque hemorrágico. O primeiro método é chamado de método de volume fixo e consiste na retirada de um volume pré-determinado de sangue do animal. Este volume geralmente é calculado em função do peso ou da superfície corporal do animal e é retirado em um determinado período de tempo²¹⁻²⁴. Em seguida os animais são ressuscitados com o próprio sangue ou com algum tipo de solução normalmente utilizada para este fim. O principal inconveniente deste método é que, frequentemente, se faz necessário

interromper a hemorragia antes mesmo da retirada do volume total de sangue pré-determinado^{25,26}.

Em contrapartida, a principal vantagem deste primeiro modelo é que as respostas hemodinâmicas fisiológicas e os mecanismos de compensação, que naturalmente acontecem, podem ser investigados após uma perda de volume específica. Por outro lado, como dito, o grau de hipotensão normalmente não é definido adequadamente e, deste modo, o seu efeito pode não ser avaliado acuradamente, sendo difícil realizar a padronização experimental. Por consequência, torna-se difícil também realizar a reprodução do experimento. Além disso, em ratos, a razão peso:volume de sangue diminui linearmente em animais pesando entre 100 e 400 g. Animais maiores têm mais gordura e, portanto, relativamente menos sangue, fato que pode afetar de forma significativa os resultados dos experimentos. Por conta desta característica, neste caso, torna-se imperativa a necessidade que se controle o peso dos animais durante o experimento²⁷.

Criado em 1919²⁸, o segundo método é chamado de pressão fixa, pressão alvo ou método isobárico. A técnica foi fundamentada na exsanguinação dos animais até que a pressão arterial atingisse um nível pré-determinado, que foi mantido sem variação, por meio da infusão ou da retirada de sangue quando necessário. Algum tempo depois criou-se o modelo clássico de hemorragia por pressão fixa²⁹, no qual os animais são mantidos sob anestesia geral, permitindo um melhor controle do volume de sangue retirado e, por consequência, melhor controle da intensidade do choque provocado. Em ambos os métodos procede-se à canulação de dois vasos, geralmente a artéria carótida e a veia jugular esquerda, para que se possa realizar a hemorragia de maneira controlada e a administração de sangue a fim de manter uma pressão de hipotensão constante^{27,30,31}.

As principais vantagens do segundo modelo são que a duração e o grau de hipotensão podem ser precisamente controlados e, portanto, no que tange à padronização e reprodutibilidade do experimento, a adoção do método de pressão fixa torna-se mais confiável em comparação com os modelos de volume fixo. Devido às suas características únicas, eventualmente pode ser difícil decidir qual dos modelos é mais adequado. Considerando a controlabilidade e reprodutibilidade, o modelo isobárico é preferido em detrimento do modelo de volume fixo, uma vez que ele é mais apropriado para o estudo sobre a fisiopatologia do choque, especialmente na avaliação da eficácia de possíveis terapias²⁹.

Levando-se em consideração que nos casos de choque hemorrágico é fundamental a instalação de uma terapia adequada, e que ainda há controvérsias na literatura sobre qual terapia imprime melhores resultados, o presente trabalho traz nos capítulos subsequentes uma

revisão bibliográfica a respeito do choque hemorrágico experimental e um experimento que teve por objetivo avaliar protocolos de reposição volêmica mistos, utilizando diferentes soluções em um modelo murino de choque hemorrágico.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

01. Kauvar DS, Lefering R, Wade CE. Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *J Trauma*. 2006;60(6 Suppl):S3-11.
02. Spahn DR, Bouillon B, Cerny V, Coats TJ, Duranteau J, Fernández-Mondéjar E, Filipescu D, Hunt BJ, Komadina R, Nardi G, Neugebauer E, Ozier Y, Riddez L, Schultz A, Vincent JL, Rossaint R. Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline. *Crit Care* 2013;17(2):R76.
03. Shoemaker WC, Peitzman AB, Bellamy R, Bellomo R, Bruttig SP, Capone A, Dubick M, Kramer GC, McKenzie JE, Pepe PE, Safar P, Schlichtig R, Severinghaus JW, Tisherman SA, Wiklund L. Resuscitation from severe hemorrhage. *Crit Care Med* 1996;24(2 Suppl):S12-23.
04. Ertmer C, Kampmeier T, Van Aken H. Fluid therapy in critical illness: a special focus on indication, the use of hydroxyethyl starch and its different raw materials. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013;26(3):253-60.
05. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):1.
06. Perel P, Roberts I. Coloides versus cristaloides para la reanimación con líquidos en pacientes en estado crítico (Revisão Cochrane traduzida). Em: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponível em: <http://www.update-software.com>.
07. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331(17):1105-9.

08. Curry N, Davis PW. What's new in resuscitation strategies for the patient with multiple trauma? *Injury*. 2012;43(7):1021-8.
09. Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future. *Shock*. 2010;33(3):229-41.
10. Gutierrez G, Reines HD, Wulf-Gutierrez ME: Clinical review: hemorrhagic shock. *Crit Care* 2004;8: 373–381
11. Meier J, Kemming GI, Kisch-Wedel H, Blum J, Pape A, Habler OP: Hyperoxic ventilation reduces six-hour mortality after partial fluid resuscitation from hemorrhagic shock. *Shock* 2004;22(3):240-7.
12. American College of Surgeons. ATLS: advanced trauma life support program for doctors. Chicago: American College of Surgeons; 2008.
13. Moore FA, McKinley BA, Moore EE. The next generation in shock resuscitation. *Lancet*. 2004;363(9425):1988-96.
14. Kalla M, Herring N. Physiology of shock and volume resuscitation. *Surgery*. 2013;31(11):545–51.
15. Alam HB. An update on fluid resuscitation. *Scand J Surg* 2006;95:136-45.
16. Institute of Medicine (US) Committee on Fluid Resuscitation for Combat Casualties; Pope A, French G, Longnecker DE, editors. *Fluid Resuscitation: State of the Science for Treating Combat Casualties and Civilian Injuries*. Washington (DC): National Academies Press (US); 1999.
17. Curry N, Davis PW. What's new in resuscitation strategies for the patient with multiple trauma? *Injury*. 2012;43(7):1021-8.
18. Swanson KS, Mazur MJ, Vashisht K, Rund LA, Beever JE, Counter CM, Schook LB: Genomics and clinical medicine: rationale for creating and effectively evaluating animal models. *Exp Biol Med* 2004;229: 866-75.
19. Majde JA. Animal models for hemorrhage and resuscitation research. *J Trauma* 2003;54:S100-5.
20. Hauser C: Preclinical models of traumatic, hemorrhagic shock. *Shock* 2005;24(suppl

- 1):24-32.
21. Deitch E: Animal models of sepsis and shock: a review and lessons learned. Reply. Shock 1998;10: 442-5.
 22. Strawitz JG, Hift F, Temple RL, Ehrhardt A, Rozansky N. Irreversible hemorrhagic shock in rats: method and critical bleeding volume. Am J Physiol. 1961;200: 257-60.
 23. Schwartz TB. Proteolytic activity and protein catabolism of rat diaphragm in hemorrhagic shock. Proc Soc Exp Biol Med. 1953;83(2):362-7.
 24. Burdette WJ. Oxygen consumption of cardiac muscle during shock. Am J Physiol. 1952;168(3):575-83.
 25. Steinman R, Denstedt OF. Experimental production of hemorrhagic shock in the rat. Can J Physiol Pharmacol. 1969;47(3):305-10.
 26. Diehl KH, Hull R, Morton D, Pfister R, Rabemampianina Y, Smith D, Vidal JM, van de Vorstenbosch C: A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including routes and volumes. J Appl Toxicol 2001;21: 15–23.
 27. Gainer J, Lipa M, Ficenec M: Hemorrhagic-shock in rats. Lab Anim Sci 1995;45:169–72.
 28. Penfield W: The treatment of severe and progressive hemorrhage by intravenous injections. Am J Physiol 1919;48: 121–32.
 29. Wiggers CJ: The present status of the shock problem. Physiol Rev 1942;22:74–123.
 30. Mauriz JL, González P, Jorquera F, Olcoz JL, González-Gallego J. Caspase inhibition does not protect against liver damage in hemorrhagic shock. Shock. 2003;19(1):33-7.
 31. Mauriz JL, Matilla B, Culebras JM, González P, González-Gallego J. Dietary glycine inhibits activation of nuclear factor kappa B and prevents liver injury in hemorrhagic shock in the rat. Free Radic Biol Med. 2001;31(10):1236-44.

CAPÍTULO 2 – CRISTALOIDES E COLOIDES NO TRATAMENTO DO CHOQUE HEMORRÁGICO: REVISÃO DE LITERATURA

RESUMO

O choque hemorrágico acarreta hipoperfusão tecidual e é uma emergência com elevada taxa de mortalidade. As principais manobras realizadas nesta situação são o controle da hemorragia e a ressuscitação volêmica. A pergunta sobre qual fluido deve ser utilizado neste tipo de terapia permanece sem resposta definitiva. O que se sabe é que existem vários tipos de fluido disponíveis, tais como soluções cristaloides isotônicas, cristaloides hipertônicas e coloides, além da possibilidade de associação destas soluções. Hoje as soluções utilizadas para fluidoterapia são consideradas como medicamentos e, como tais, podem trazer efeitos adversos. Diante destes fatos, foi realizada uma revisão de literatura sobre a terapia do choque hemorrágico controlado em modelos animais. Pôde-se observar que ainda hoje há uma série de controvérsias acerca do tema, principalmente quanto aos possíveis efeitos dos diferentes tipos de fluido utilizados na terapia de ressuscitação volêmica. Como cada situação clínica ou experimental responde de maneira diferente, a depender do protocolo escolhido, cabe ao clínico avaliar cada caso e escolher o fluido a ser utilizado na terapia de ressuscitação volêmica. Após isto, deve acompanhar a evolução da terapia a fim de verificar se aparecerão efeitos adversos. Por fim deve-se considerar, caso se faça necessário, a substituição ou mesmo a interrupção da terapia de modo a otimizar o tratamento instituído.

Palavras-chave: emergência, fluidoterapia, hemorragia, modelos animais, rato

ABSTRACT

Hemorrhagic shock causes tissue hypoperfusion and it is an emergency with high mortality rate, and the main in this situation are the control of bleeding and fluid resuscitation. The question about which fluid must be used in fluid resuscitation therapy remains with no definitive answer. Various types of fluids are available, namely isotonic and hypertonic crystalloids, colloid solutions and the possibility of combination of them. Today it is known that the solutions used for resuscitation therapy should be considered as drugs and as such may bring adverse effects. Despite this facts, it proceeded with a literature review based on hemorrhagic shock therapy controlled in animal models. It was observed that still might be

noted controversy on the shock therapy, especially regarding possible adverse effects of different fluid types used in fluid resuscitation therapy. As each clinical and/or experimental situation responds differently depending on the chosen protocol, it is up to the clinician assess each situation to choose the fluid to be used as fluid resuscitation therapy and , after this, follow the progress of this therapy in order to verify adverse effects will appear . Finally it should be considered , if necessary to make the substitution established or even discontinuation of therapy in order to optimize treatment.

Keywords: Animal model, bleeding, emergency, fluid therapy, rat.

2.1 Introdução

Desde seu primeiro emprego em 1832¹, a ressuscitação com fluidos tornou-se a base da terapia de suporte em pacientes criticamente enfermos². A eleição do fluido a ser utilizado pode trazer impactos importantes, inclusive para as finanças de um sistema de saúde, uma vez que o uso de coloides ou da associação destes com cristaloides, pode aumentar sensivelmente os custos de uma unidade hospitalar. Entretanto, em última instância os coloides e cristaloides causam efeitos díspares importantes sobre uma série de parâmetros fisiológicos e, em última análise, estes efeitos é que devem ser considerados³.

Entre as manobras mais importantes em protocolos de ressuscitação volêmica, o início rápido da fluidoterapia logo após o trauma, possibilita que a perfusão adequada seja restaurada em poucos minutos. Isto implica, muitas vezes, em começar a reposição volêmica no local do evento traumático. Entretanto, em algumas situações, as tentativas de repor a volemia podem atrasar a chegada de pacientes ao hospital e, em algumas circunstâncias, o aumento da pressão arterial dos pacientes antes do controle total da hemorragia pode ser prejudicial⁴⁻⁶.

No tratamento do choque hemorrágico podem ser utilizadas soluções cristaloides hipotônicas, isotônicas ou hipertônicas, existindo ainda a possibilidade de utilizar solução coloidal natural a base de albumina ou vários coloides sintéticos. Como exemplos de coloides sintéticos podem ser citados os dextranos, as gelatinas e as preparações de hidroxietilamido. Entretanto, o debate quanto ao uso de soluções cristaloides ou coloides para o paciente crítico tomou grandes proporções, considerando-se inclusive a realização de associações de soluções coloidais⁷.

Atualmente busca-se um fluido para ressuscitação volêmica que seja de baixo custo, seguro, fácil de estocar e transportar, que aumente a capacidade de transporte de oxigênio, apresente benefícios imunológicos e na resposta inflamatória e que seja capaz de aumentar e manter a volemia de maneira rápida e eficaz⁸.

Diante do exposto, pelo fato de ainda haver uma série de controvérsias na literatura acerca da terapia do choque hemorrágico, principalmente quanto aos possíveis efeitos adversos dos diferentes tipos de fluidos utilizados na terapia de ressuscitação volêmica, optou-se por realizar esta revisão de literatura com foco na terapia do choque hemorrágico controlado em modelos animais.

2.2 Soluções cristaloides

Compostas basicamente de eletrólitos diluídos em água, as soluções cristaloides possuem capacidade de permear livremente através do endotélio e, portanto, quando administradas, são distribuídas de maneira relativamente rápida, principalmente para o compartimento intersticial⁹. Apenas cerca de 25% da solução cristalóide infundida permanece no espaço intravascular, enquanto que 75% ganha o interstício. Esta característica faz com que o aumento da pressão arterial promovido por tais soluções seja transitório^{9,10}. No Quadro 1 estão indicadas a composição iônica, osmolaridade e tonicidade das principais soluções cristaloides disponíveis para ressuscitação volêmica.

QUADRO 1. Composição iônica, osmolaridade, tonicidade e pH do plasma humano, canino e murino e das principais soluções para reposição volêmica

Soluções	Na ⁺ mEq/L	K ⁺ mEq/L	Cl ⁻ mEq/L	Ca ⁺⁺ mEq/L	HCO ₃ ⁻ mEq/L	Osm mOsm/L	Tonicidade	pH
Plasma Humano	142	4,3	103	2,5	27	289	-	7,34 - 7,45
Plasma Canino	147	4,8	112	10,1	20,5	292	-	7,28 - 7,41
Plasma Murino	143-156	5,4-7	100-110	8-13	20,8	285	-	7,3 – 7,4
Ringer lactato	131	4	110	3,6	28,5	274	Isotônica	6,0 – 7,5
NaHCO ₃ 5%	600	0	0	0	600	1.200	Hipertônica	7,0 – 8,5
NaCl 0,9%	154	0	154	0	0	308	Isotônica	4,5 – 7,0
Glicose 5%	0	0	0	0	0	253	Hipotônica	3,5 – 6,5
NaCl 7,5%	1.200	0	1.200	0	0	2.400	Hipertônica	-

Fonte: Pitts, 1974¹¹; Valtin, 1995¹²; Johnson-Delaney, 1996¹³; Deacro & Reichmann, 2001¹⁴; Fereidoun et al., 2007¹⁵; Uribe-Escamilla et al., 2011¹⁶.

As diretrizes do *Advanced Trauma Life Support*⁶ recomendam que em casos de choque seja realizada ressuscitação agressiva com cristaloides. Contudo, sabe-se que o efeito dilucional deste protocolo pode trazer transtornos ao sistema de coagulação^{17,18}, além de causar acidose, edema intersticial, diminuição da microcirculação e, portanto, comprometimento da oxigenação dos tecidos^{19,20}. Um outro aspecto importante a ser considerado é que a infusão de grandes quantidades destes fluidos mantidos à temperatura ambiente pode agravar significativamente um quadro de hipotermia²¹.

Apesar da possibilidade do agravamento da hipotermia, como contraponto a esta consideração, a hipotermia moderada ocorrida em alguns casos pode trazer benefícios, principalmente na preservação do sistema nervoso central²² e de células do miocárdio²³. De qualquer maneira, sabe-se que o objetivo da ressuscitação volêmica não é apenas de corrigir a hipovolemia, mas também outros distúrbios, tais como o desequilíbrio eletrolítico que pode ocorrer como consequência de enfermidades gastrintestinais, renais, cardíacas, hepáticas e traumatismo²⁴.

Neste cenário, em contraste com a prática histórica de “deixar o fluido correr”, algumas evidências sugerem que as estratégias de ressuscitação volêmica em pacientes com hemorragia não controlada devem ser executadas de modo a minorar a quantidade de fluido utilizado. Isto se deve ao fato de que, como dito anteriormente, a ressuscitação agressiva pode resultar em hipotermia, coagulopatia^{5,25}, edema pulmonar, síndrome compartimental, anemia, trombocitopenia, distúrbios eletrolíticos²⁶ e menores taxas de sobrevivência²⁷⁻³¹. Dentre os cristaloides disponíveis, as soluções salina a 0,9% e de Ringer com lactato ainda hoje são as mais utilizadas no tratamento de pacientes com hipovolemia³², representando a base da ressuscitação volêmica em casos de choque hemorrágico e politraumatismo³³. Apesar disto, o uso destas soluções ainda é um desafio, pois, dependendo da solução escolhida, sua utilização pode trazer os efeitos indesejáveis descritos anteriormente³⁴.

A solução salina isotônica (NaCl a 0,9%), originalmente criada por Hamburger em 1886 para utilização na terapia de pacientes com cólera³⁵, foi a primeira solução utilizada como fluido de ressuscitação inicial. Logo que descrita, ela foi implementada em departamentos de emergência, mesmo sabendo-se que esta tinha pouca capacidade de expansão plasmática, permanecendo apenas 20% do volume infundido no espaço intravascular³⁶. Apesar de amplamente utilizada, a solução salina isotônica, como qualquer outra solução, não é isenta de efeitos adversos. Ao contrário, sua administração em grandes volumes pode resultar em hipernatremia e acidose hiperclorêmica, normalmente reportadas no

período peri-operatório^{37,38}. Tal constatação gera críticas à sua utilização desde a década de 90^{39,40}.

Por esses motivos, os protocolos nos quais se faz uso agressivo de NaCl a 0,9% estão caindo em desuso e dando espaço para protocolos de ressuscitação com baixo volume nos quais se buscam metas específicas. Neste sentido, alguns pesquisadores aplicam o conceito de ressuscitação com hipotensão permissiva na qual, ao invés de buscar-se como meta valores de pressão arterial mínima em protocolos de ressuscitação, o que se busca é que o paciente, após ter recebido a infusão para reposição volêmica, passe a apresentar pulso radial palpável e nível de consciência normal. Uma exceção a esta regra seriam os pacientes com traumatismo craniano, nos quais é imprescindível manter valores de pressão arterial que garantam a pressão de perfusão cerebral⁴¹⁻⁴³.

Outra possibilidade é a solução de Ringer com lactato. Também chamada de “solução balanceada”, pois possui a composição mais próxima à dos líquidos corporais dentre as soluções cristaloides⁴⁴. Contém 131 mEq de sódio, 4 mEq de potássio, 3,6 mEq de cálcio, 110 mEq de cloro, 28,5 mEq de lactato por litro (esta proporção pode variar sensivelmente de acordo com os diferentes fabricantes) e tem pH de 6,5. O Ringer com lactato foi considerado superior à solução de NaCl a 0,9%, presumivelmente por causa da menor quantidade de cloreto e ausência de acetato ou magnésio⁴⁵.

Por suas características, a solução de Ringer com lactato normalmente traz menores riscos de desenvolvimento de distúrbios eletrolíticos iatrogênicos e, tal como outras soluções que contêm tampões em sua composição, o lactato é convertido em bicarbonato no fígado^{46,47}. Embora o uso desta solução seja teoricamente preferível devido à sua capacidade de tamponar a acidose metabólica, evitando a acidose hiperclorêmica associada com infusões de solução salina isotônica, este efeito benéfico pode ser observado apenas em infusões maciças. Estudos comparando a solução de NaCl a 0,9% com a solução de Ringer com lactato em casos de hemorragia leve e moderada mostraram resultados equivalentes^{39,48,49}.

Quanto à osmolaridade, apesar de ser considerada como uma solução isotônica, por apresentar menos de 280 mOsm/L (ligeiramente hipotônica em relação ao plasma), a solução de Ringer com lactato deve ser evitada em estados hipotônicos, ou quando há edema cerebral incluindo os casos de trauma crânio-encefálico⁵⁰.

Quando se faz transfusão de sangue de forma concomitante à administração de fluidos, o uso de solução de Ringer com lactato não é aprovado pela *Association of American Blood Banks* (Associação Americana de Bancos de Sangue). Isto se deve à alta concentração de cálcio na solução que pode ser quelado pelo citrato contido em algumas bolsas de sangue.

A quelação do cálcio pelo citrato pode causar a formação de coágulos, de modo que a solução de Ringer com lactato deve ser evitada nestes pacientes⁴⁹.

Apesar de algumas limitações, atualmente a solução de Ringer com lactato permanece sendo amplamente utilizada em protocolos de ressuscitação volêmica nos casos de choque hemorrágico⁵¹⁻⁵³. Em experimentos com suínos, observou-se melhora nos parâmetros hemodinâmicos, no sistema de coagulação e na sobrevivência dos animais em comparação com protocolos utilizando NaCl a 0,9%^{54,55}.

Por outro lado, em modelo canino de choque hemorrágico, foi comparada a restauração do volume sanguíneo com solução de NaCl a 0,9% ou com Ringer com lactato. Analisando-se o pH do sangue arterial, não foram observadas diferenças significativas na comparação das duas soluções⁵⁶. Em ratos, quando se avaliaram o hematócrito, pH, excesso de bases e índice de sobrevivência, as soluções de Ringer com lactato e de NaCl a 0,9% mostraram-se igualmente eficazes em modelo de choque moderado (com hemorragia de cerca de 36% do volume total de sangue estimado).

No mesmo experimento, quando se imprimiu choque hemorrágico grave, a solução de Ringer com lactato associada com transfusão de hemácias mostrou-se superior ao uso da solução de NaCl a 0,9% também associada com transfusão de hemácias. No segundo caso, as avaliações que mostraram diferença estatística foram o pH ($7,14 \pm 0,06$ para NaCl 0,9% e $7,39 \pm 0,04$ para Ringer com lactato) e índice de mortalidade (50% para NaCl 0,9% e zero para Ringer com lactato).³⁹.

Existem outras soluções cristaloides consideradas balanceadas como o Normosol-R® (CEVA Laboratories, Overland Park, KS) e o Plasma Lyte® (Travenol Laboratories, Deerfield, IL) que, diferente das soluções anteriores, contêm acetato, gluconato, maleato ou citrato. Estes íons são biotransformados em dióxido de carbono e água, levando ao consumo de íons de hidrogênio. Algumas dessas soluções reproduzem de maneira mais fiel a composição eletrolítica do plasma, inclusive com pH mais próximo a 7,4. Em ratos, o uso da solução contendo acetato teve resultados superiores, quando comparada com solução de Ringer com lactato, especialmente no controle do equilíbrio ácido-base⁵⁷.

Como ponderado, uma alternativa às terapias que propõem fluidoterapia rápida e agressiva é a utilização da ressuscitação volêmica com volumes baixos de fluido. Para tanto, podem ser utilizadas soluções cristaloides hipertônicas. Um exemplo desta prática é uso de solução hiperosmolar de NaCl de 7,2 a 7,5%⁵⁸. O primeiro relato da utilização experimental de NaCl a 7,5% foi feito em 1963, quando foi constatada a redução de danos teciduais após sua administração em cães submetidos a choque hemorrágico⁵⁹.

Apesar destes resultados iniciais positivos, o uso desta solução para fins de ressuscitação volêmica despertou interesse e teve seu uso difundido somente em 1980 quando, em dois experimentos independentes (um em cães e outro em humanos), foi relatado que esta solução expandia rapidamente o volume plasmático após perda significativa de sangue^{60,61}. Nesses dois casos, a recuperação da pressão arterial foi acompanhada por melhoras significativas no débito cardíaco e no fluxo sanguíneo mesentérico.

Logo nos primeiros relatos do uso de solução salina hipertônica observou-se que poderia ser o fluido de ressuscitação ideal para todos os pacientes com trauma, inclusive por possuir efeitos anti-inflamatório e imunomodulador⁶³, o que inclui a diminuição do rolamento e adesão dos neutrófilos no endotélio⁶⁴ e aumento da morte e apoptose dos neutrófilos, fatos que poderiam auxiliar na recuperação pós-ressuscitação⁵¹.

Devido à capacidade de mobilização de fluido intersticial para o espaço intravascular, o uso de 250 mL de solução salina a 7,5% pode equiparar-se à reanimação com dois a três litros de NaCl a 0,9%^{28,64}. Nesse sentido, o volume necessário para a ressuscitação volêmica com solução salina hipertônica é significativamente menor quando comparado ao volume normalmente utilizado das soluções cristaloides isotônicas tradicionais, sendo constatado que, dentro da primeira hora, ocorre aumento de 300% no débito urinário, o que sugere aumento da taxa de filtração glomerular⁵⁹.

Em contrapartida, há autores que afirmam que a ressuscitação volêmica com solução cristalóide isotônica ou com baixo volume de solução salina hipertônica (NaCl a 7,5%), associadas ou não com soluções coloides, são igualmente capazes de restabelecer os parâmetros hemodinâmicos após a ocorrência de hemorragias controladas^{60,65-68}. Sabe-se que neste tipo de terapia há incremento na volemia e na pressão arterial média, porém, de caráter transitório^{69,70}. Desta maneira, para um regime de ressuscitação mais eficiente, recomenda-se complementação com soluções cristaloides isotônicas na terapia de manutenção da volemia para que se restaure o fluido do espaço intersticial e se reverta a desidratação celular⁷¹.

Em ratos, a ressuscitação lenta e com volume controlado de solução salina hipertônica provocou hipotermia moderada, redução da liberação sérica de citocinas pró-inflamatórias (TNF- α e IL-6), supressão da liberação de TNF- α e óxido nítrico nos pulmões e diminuição das lesões esplênicas. Nesse caso, aventou-se a possibilidade de que a hipotermia moderada provocada por este protocolo tenha sido capaz de diminuir a permeabilidade capilar e a adesão leucocitária, o que provovou menor lesão aos órgãos citados⁷². Resultados semelhantes foram observados em ratos mantidos em hipotermia que receberam ácido valpróico no momento da ressuscitação volêmica⁷³.

Em experimento com ovinos submetidos a choque hemorrágico com redução da pressão arterial para valores 50% abaixo do basal, a solução salina hipertônica foi capaz de aumentar a pressão arterial até 83% da originalmente aferida e o débito cardíaco em 95%, dez minutos após o término da infusão. Neste caso, o volume infundido foi equivalente a 10% do total de sangue retirado⁶⁶.

Quanto à possibilidade de reagudização de hemorragias, foi observado não haver aumento no sangramento de animais que receberam solução salina hipertônica, inclusive com índice de mortalidade menor em animais que receberam solução salina hipertônica associada a grandes volumes de solução salina isotônica^{75,76}.

Em um experimento em ratos submetidos a choque hemorrágico avaliou-se a macro e micro oxigenação renal por meio da mensuração da pressão microvascular de oxigênio cortical e medular, disponibilidade de O₂ renal e consumo de O₂ renal pela técnica de fosforescência oxigênio-dependente. Após a ressuscitação volêmica com solução salina isotônica ou solução salina hipertônica, seguidas de transfusão sanguínea, foram testados dois tipos de ressuscitação, uma com pressão arterial média de 80 mmHg e outra com pressão arterial média de 40mmHg⁷⁷.

Observou-se que no grupo com pressão alvo de 80 mmHg a oxigenação renal não foi superior à do grupo com pressão alvo de 40 mmHg. Adicionalmente, constatou-se que as soluções salina isotônica e hipertônica não mostraram diferença estatística na avaliação da oxigenação renal. Outra observação importante foi que, mesmo tendo-se registrado melhora na oxigenação renal após a transfusão sanguínea, a hipo-oxigenação do órgão persistiu⁷⁷.

Apesar de a solução salina hipertônica apresentar propriedades *in vitro* que a tornam potencialmente uma opção atraente em terapias de ressuscitação volêmica, como descrito, os resultados dos ensaios clínicos devem ser analisados em conjunto, de modo a validar ou não os achados. Ainda, acredita-se que devam ser realizados estudos em grande escala para avaliar os benefícios, bem como os potenciais efeitos negativos da utilização da solução salina hipertônica para fins de ressuscitação volêmica. Talvez estes tipos de experimento possam ajudar a preencher a lacuna existente entre os resultados contundentes das provas de laboratório e os dados dos ensaios clínicos⁷⁸.

De qualquer maneira, é certo que a reposição volêmica com soluções cristaloides isotônicas requer a infusão de volumes totais que chegam a ser três vezes maiores do que o volume de sangue perdido, enquanto que o uso de solução salina hipertônica permite que o volume plasmático seja expandido em até três ou quatro vezes a mais do que o volume infundido, por meio da redistribuição dos líquidos endógenos^{79,80}.

2.3 Soluções coloides

Outra possibilidade de uso são as soluções coloidais, consideradas tanto como primeira escolha quanto como opção de adjuvante no tratamento de pacientes críticos que desenvolvem choque hemorrágico. Tais soluções promovem expansão plasmática de longa duração devido à sua elevada pressão oncótica, o que mantém a pressão intravascular, reduzindo o extravasamento de líquidos e o possível edema intersticial^{65,81}.

Deste modo, qualquer suspeita de que o comportamento das soluções cristaloides isotônicas seja semelhante ao das soluções coloides quando infundidas no espaço intravascular é infundada. No entanto, a característica de permanência dos coloides de 80% a 100% no interior dos vasos sanguíneos só ocorre realmente quando estas soluções são infundidas em pacientes hipotensos. Após a infusão de coloides em pacientes normotensos apenas cerca de 40% a 60% da solução permanece no leito vascular, sendo o restante redistribuído para o interstício⁸². Uma das razões para isto é o comportamento diferenciado que as barreiras vasculares apresentam em situações de normovolemia⁸¹.

Em decorrência de suas características, uma das vantagens dos coloides sobre as soluções cristaloides para a melhora da pré-carga cardíaca é que, normalmente, faz-se necessário um volume de quatro a cinco vezes maior de cristaloides para uma estabilização hemodinâmica em comparação com os coloides. Este volume maior acaba ocupando o espaço extravascular o que pode levar a edema intersticial⁸³, que por si só pode aumentar o índice de mortalidade⁸⁴.

Outro ponto importante é que, de modo geral, a administração de grandes quantidades de soluções cristaloides pode levar à diluição na concentração de proteínas plasmáticas, que normalmente é acompanhada por redução da pressão oncótica intravascular aumentando a predisposição a edema tecidual. Ao contrário, no caso dos coloides, pelo fato de as moléculas grandes permanecerem no leito vascular aumentando a pressão oncótica dentro do vaso sanguíneo, há o risco menor do desenvolvimento da síndrome compartimental abdominal e síndrome da angústia respiratória⁸⁵.

Apesar destas características comuns dos coloides, sabe-se que suas propriedades farmacológicas e farmacodinâmicas diferem amplamente. Um exemplo disto é que o tempo de duração da persistência das moléculas no leito vascular depende intrinsecamente de seu tamanho, forma, carga iônica e da permeabilidade do endotélio capilar⁶.

Atualmente prefere-se o uso das soluções sintéticas. Isto deve-se ao fato de que estas tem custo menor e eliminam o risco de transmissão de doenças por transfusão de sangue e derivados, bem como por diminuir o risco de reação transfusional. No entanto, há evidências

significativas de que o uso das soluções sintéticas pode estar associado a coagulopatias e aumento do risco de desenvolvimento de insuficiência renal³².

Dentre as soluções coloides, a albumina é considerada um coloide natural. Com peso molecular ao redor de 69 kDa, responde por cerca de 80% da pressão oncótica do plasma, possuindo um papel importante na manutenção da pressão oncótica plasmática e atuando como antioxidante natural e transportador de moléculas, incluindo oligoelementos, ácidos graxos, bilirrubina, hormônios e alguns fármacos⁸⁶.

Seu uso pode ser vantajoso, principalmente por se tratar de um produto natural, seguro, bem tolerado pelo organismo e com efeito anti-oxidante^{87,88}. Outro fato relevante é que a hipoalbuminemia, muitas vezes presente em pacientes enfermos, pode estar associada com mau prognóstico^{89,90}. O uso de plasma liofilizado reconstituído com água destilada para terapia de reposição volêmica em suínos politraumatizados foi considerado positivo, já que não foram observados incremento de liberação de citocinas inflamatórias e danos ao DNA em tecido pulmonar⁹¹.

Outra opção de coloide são as gelatinas, obtidas a partir de hidrolizados de tecidos conjuntivos de origem animal e constituídas por polipeptídeos succinilados ou por compostos ligados à ureia (Quadro 2).

QUADRO 2. Características das soluções a base de gelatinas.

	Gelatina ligada à ureia	Gelatina polimerizada	Gelatina succinilada
Concentração (%)	3,5	5,5	4,0
Peso molecular médio (Daltons)	35.000	30.000	30.000
Efeito (h)	1-3	1-3	1-3
Eficácia (%)	70-80	70-80	70-80
Osmolaridade (mOsm/L)	301	296	274

Fonte: Boldt⁷

Como as soluções de gelatina contêm partículas de alto peso molecular, em geral elevam substancialmente a viscosidade do sangue, limitando a média de peso molecular destas soluções em 30 e 35 kDa (menor do que o da albumina). Por apresentarem esta característica, estas soluções possuem limitada pressão oncótica e perduram no espaço vascular por cerca de duas ou três horas⁹². Ainda, podem desencadear reações anafiláticas,

mesmo que transitórias e de pouca gravidade, além do risco relacionado ao desenvolvimento de danos aos rins⁹³.

Outro tipo de solução coloidal são os dextranos. Obtidos a partir da mistura de polímeros de glicose sintetizados pela bactéria *Leuconostoc mesenteroides*, são polímeros que sofrem biotransformação hepática, sendo degradados a moléculas menores eliminadas por filtração renal, ou biotransformada em dióxido de carbono e água. O dextrano 40 tem peso molecular de 40 kDa e foi amplamente utilizado por suas propriedades reológicas e efeitos anti-trombóticos. O dextrano 70 tem peso molecular de 70 kDa e é mais utilizado em protocolos de fluidoterapia. No Quadro 3 estão descritas as principais características das diferentes soluções de dextrano⁷.

As moléculas de dextrano apresentam risco substancial de desencadear reações anafiláticas. Para minimizar este efeito indesejável, em alguns países europeus normalmente administra-se dextrano 1 (Promit® - Dextran 1 - Medical Specialties Australia Pty limited, Willoughby, New South Wales, Austrália) aos pacientes. Esta molécula é capaz de neutralizar os haptenos e reduzir o risco do desenvolvimento destas reações em até trinta vezes⁹⁴.

No Brasil o dextrano de baixo peso molecular não está disponível atualmente. Outra característica dos dextranos é que podem induzir efeitos indesejáveis ao sistema de coagulação similares aos ocorridos na doença de von Willebrand, como diminuição da adesão plaquetária ao endotélio e formação de *rouleaux*, podendo complicar reações transfusionais e predispor a insuficiência renal aguda (por precipitação de suas moléculas no sangue ou pela hiperviscosidade que provocam no plasma)⁶.

QUADRO 3. Características das diferentes soluções de dextrano.

	Dextrano 70 a 6%	Dextrano 40 a 10%
Peso molecular médio (Daltons)	70.000	40.000
Efeito (h)	5	3-4
Eficácia (%)	100	175-(200)
Dose máxima (g/kg)	2,5	1,5

Fonte: Boldt⁷

Alternativamente ao uso das soluções coloidais anteriormente citadas, estão disponíveis também as soluções de hidroxietilamido. Estas soluções são compostas de polímeros naturais de amilopectina modificados e clivados pela amilase⁹⁵. A substituição dos

grupos hidroxietil presentes na posição C₂, C₃ e C₆ pelas unidades de D-glicose aumenta a resistência à degradação pela amilase e a persistência do polímero no espaço intravascular (Quadros 4 e 5).

Existem trabalhos que indicam que tais soluções representam uma categoria de fluidos seguros e eficazes para o tratamento de choque hemorrágico induzido experimentalmente^{96,97}. Estas substâncias podem ser caracterizadas pelas particularidades das moléculas que as compõem, ou pela sua capacidade de persistir na corrente circulatória.

Nesta solução, as moléculas individuais de glicose podem ter de zero a três grupos hidroxietil. Quanto maior o número de moléculas de glicose hidroxiladas na posição C₂ contra a posição de C₆, maior a resistência à desagregação pela amilase. Um alto grau de substituição (0,6), uma alta proporção de C₂/C₆ (8) e um alto peso molecular inicial (450 kDa) maximizará a meia vida intravascular. Posto isto, soluções de hidroxietilamido podem ser classificadas como de alto, médio e baixo peso molecular¹⁰⁰.

QUADRO 4. Características das diferentes soluções de hidroxietilamido.

Característica	Variações	Observação
Peso molecular	70 até 670 kDa ¹⁰⁰	Durante as primeiras horas após sua administração, as moléculas menores são eliminadas por filtração renal, enquanto as maiores sofrem degradação, o que diminui seu peso molecular rapidamente na circulação.
Grau de substituição	0,5 (baixo) a 0,7 (alto)	Proporção de moléculas que têm um radical hidroxietil no lugar do radical hidroxila. Um alto grau de substituição retarda o processo de degradação.
Relação C ₂ /C ₆	Menor que 8 (baixa) Maior que 8 (alta)	Tipo de substituição que só é possível em C ₂ , C ₃ ou C ₆ . Como a hidroxetilação em C ₂ confere maior resistência à amilase, quanto mais alta é esta relação, mais lentamente ocorrerá a eliminação da molécula.
Concentração	Entre 6 e 10%	-

Fonte: Boldt⁷; Niemi et al.⁹⁸; Treib et al.⁹⁹; Treib et al.¹⁰⁰

Neste tipo de solução, polímeros com peso molecular inferior a cerca de 50 kDa são eliminados rapidamente por filtração glomerular e polímeros maiores são hidrolisados pela amilase em moléculas menores. Assim, logo após a infusão do hidroxietilamido, a distribuição de peso molecular das moléculas circulantes torna-se mais estreita e o peso molecular médio menor do que o da solução infundida. Em solução, o hidroxietilamido com peso molecular inicial médio de 200 kDa, diminui para 72 kDa nas primeiras horas após a infusão⁶.

Sabe-se que algumas das moléculas de hidroxietilamido acabam extravasando para o espaço intersticial, onde grande parte é eliminada pelo sistema mononuclear fagocitário. Podem ocorrer depósitos do polímero de hidroxietilamido na pele, fígado, músculo estriado, baço e intestino¹⁰¹.

QUADRO 5. Características das diferentes soluções de hidroxietilamido.

	HES* 70/0,5	HES* 130/0,4	HES* 200/0,5	HES* 200/0,5; 260/0,5 (Pentastarch)	HES* 200/0,62	HES* 450/0,7 (Hetastarch)
Concentração (%)	6	6	6	10	6	6
Eficácia (%)	80-90	100	100	130-150	100	100
Efeito (h)	1-2	3-4	3-4	3-4	5-6	5-6
Peso molecular médio (Daltons)	70.000 260.000	130.000	200.000	200.000	200.000	450.000
Grau de substituição molar	0,5	0,4	0,5	0,5	0,62	0,7
Relação C₂/C₆	4:1	9:1	6:1	6:1	9:1	4,6:1
Dose máxima (mL/Kg)	33	33-50	33	20	33	20

* HES – Hidroxietilamido. Fonte: Boldt⁷

A farmacocinética das soluções de hidroxietilamido é complexa e determinada pelas características das moléculas, sendo que seu emprego tem sido associado a vários problemas. Um deles é a possível alteração dose-dependente na hemostasia, esta alteração ocorre em primeira instância de modo parecido com a doença de von Willebrand, como no caso dos dextranos¹⁰².

Quanto ao impacto da solução de hidroxietilamido na função renal foram encontradas discrepâncias na literatura. Há relatos de lesões semelhantes às da nefrose osmótica com aumento em 2,77 vezes o risco de falência renal, quando comparada ao uso da solução de gelatina¹⁰³. Em contrapartida, a fluidoterapia com hidroxietilamido em pacientes que recebem insulinoterapia nos casos de sepse grave, mostrou que a administração das soluções 200/0,45 a 10% e 200/0,55 a 10% foram associadas a maior incidência de insuficiência renal e necessidade de hemodiálise, em comparação com o Ringer com lactato. Houve também tendência ao aumento da mortalidade entre os pacientes que receberam as soluções de hidroxietilamido¹⁰⁴.

Em suínos submetidos a choque hemorrágico, a administração de hidroxietilamido a 6% elevou a pressão arterial média quatro vezes mais rápido comparado ao uso de Ringer com lactato¹⁰⁵. Em outro experimento foi demonstrado que não houve diferença na manutenção da microcirculação e preservação da função renal (com atenuação de danos tubulares) quando se comparou o uso de hidroxietilamido 130/0,42 a 6% e Ringer com acetato¹⁰⁶. Em ratos submetidos a isquemia e reperfusão hepática, manobra que causa lesão renal, o uso de solução de hidroxietilamido (13 mL/Kg) auxiliou na preservação dos rins evitando que fosse desenvolvida insuficiência renal pós-lesão¹⁰⁷.

Uma alternativa ao uso isolado das soluções utilizadas para a ressuscitação volêmica expostas anteriormente é a associação de soluções hipertônicas com soluções hiperoncóticas, soluções estas chamadas coloides hipertônicas. Em tese, esta associação possui as seguintes propriedades: a solução salina hipertônica tem como principal mecanismo a rápida mobilização de líquidos endógenos (extracelular e intracelular) para auxiliar na expansão do volume plasmático⁷⁹, enquanto que a solução coloide mantém esta expansão volêmica por um período de tempo maior.

Uma das características mais importantes desta associação seria a restauração da função cardiovascular mesmo com a utilização de pequenos volumes (cerca de 4 mL/kg). Como descrito anteriormente, a esta técnica dá-se o nome de ressuscitação com baixo volume¹⁰⁸. Nestes casos, a melhora rápida da função cardiovascular com, por exemplo, o aumento do débito cardíaco, parece estar relacionada com a hipertonidade da solução⁷.

Como descrito, a possibilidade de se realizar ressuscitação volêmica utilizando pequenas quantidades de líquidos foi considerada vantajosa no sentido de se reduzir as potenciais consequências de se mobilizar líquidos para o terceiro espaço, tais como o desenvolvimento de edema pulmonar em pacientes com contusão pulmonar¹⁰⁹. De um modo geral, as soluções coloides hipertônicas apresentaram rápida capacidade de restaurar a

perfusão tecidual e a função de órgãos de maneira eficiente após o choque hemorrágico^{92,110} e traumas graves^{109,111}.

Em ratos o uso de solução coloidal hipertônica (4 mL/Kg) promoveu melhora substancial na microcirculação em diferentes camadas do intestino delgado, diminuindo a heterogenicidade microcirculatória observada nestes casos após o choque hemorrágico. Como o intestino delgado é um dos órgãos mais sensíveis à variação da volemia, creditou-se a este protocolo uma menor possibilidade de ocorrência de complicações sépticas e falência múltipla de órgãos (comuns nestes casos)¹¹². Apesar desta aparente vantagem na associação de soluções hipertônicas às soluções coloides, foram encontrados resultados semelhantes com a utilização isolada de solução salina hipertônica em ratos¹¹³, fato que reforça a controvérsia a respeito da justificativa do uso destas associações.

Apesar da disponibilidade limitada, existem algumas opções de soluções coloides hipertônicas. Um exemplo é a associação de solução salina hipertônica a 7,5% com dextrano 70 (RescueFlow[®]) (Quadro 6) que, quando utilizada em situações de trauma grave, mostrou melhora na função cardiovascular. Além da capacidade que estas soluções têm de mobilizar líquidos para o espaço intravascular, acredita-se também que possuam efeito direto de vasodilatação nas circulações pulmonar e sistêmica, provoquem redução da capacitância do leito venoso e possuam efeito inotrópico positivo, por ação direta sobre as células do miocárdio⁷.

QUADRO 6. Principais características da solução hipertônica/hiperoncótica RescueFlow[®].

	RescueFlow[®]
Concentração de sódio	7,5%
Osmolaridade do íon (mOsm/L)	1.283
Osmolaridade da solução (mOsm/L)	2.567
Coloide	Dextrano
Concentração do coloide	6%
Peso molecular médio (Daltons)	70
Indicação	Déficit de volume grave

Fonte: Boldt⁷

Os efeitos benéficos na hemodinâmica com o uso de soluções coloides hipertônicas podem ser precedidos por um curto período em que ocorre vasodilatação com diminuição inicial na pressão arterial. Todavia, destacam-se como efeitos desejáveis, a alta

mobilização de líquidos e a limitada formação de edema intersticial, além do que estas soluções também parecem exercer efeitos anti-inflamatórios^{114,115}, imunomoduladores^{64,109,116} e diminuem a chance do desenvolvimento de hipotermia iatrogênica³⁴. Tais características poderiam ajudar na recuperação após manobras de ressuscitação volêmica, reduzindo inclusive a taxa de desenvolvimento de falência múltipla de órgãos¹¹⁷.

Contudo, apesar destes benefícios teóricos, avaliando-se o índice de sobrevida, o uso de solução colóide hipertônica (250 mL/animal) no tratamento de choque hemorrágico associado com traumatismo craniano não teve eficácia maior do que o uso isolado da solução salina hipertônica, havendo apenas aumento nos custos da terapia¹¹⁸. Adicionalmente, o uso de baixo volume (4 mL/Kg) de hidroxietilamido a 6% associado com NaCl a 7,5% foi igualmente capaz de manter a demanda metabólica do sistema nervoso central em ratos após um período de choque, quando comparado com o uso isolado de hidroxietilamido a 6%^{119,120}. Em contrapartida, em outro experimento, a associação de dextrano com solução salina hipertônica aumentou a sobrevida de ratos e trouxe benefícios imunomodulatórios com inibição da expressão da resposta inflamatória¹²¹.

Em cães submetidos ao choque hemorrágico, analisando os efeitos de diferentes soluções na função renal, não houve diferença estatística quando comparou-se o desempenho das soluções de Ringer com lactato, hidroxietilamido e solução salina hipertônica com e sem dextrano 70 a 6% num período de 120 minutos após o choque¹²². O certo é que ainda não existem argumentos fortes para descartar o uso das soluções colóides hipertônicas na terapia do choque hemorrágico, principalmente pelas limitações dos estudos sobre estas, fazendo com que haja a necessidade de novas investigações sobre o tema⁷⁴.

2.4 Conclusões

Fica evidente que ainda são necessárias pesquisas com a utilização dos diferentes tipos de soluções apresentadas. Tendo em vista que as respostas fisiológicas são díspares e nenhuma das soluções pode ser considerada como ideal, talvez uma alternativa seja justamente a avaliação de protocolos de ressuscitação volêmica originais incluindo-se a associação escalonada destas soluções.

O que é certo é que se deve avaliar cada situação, antes de realizar a escolha do fluido a ser utilizado para ressuscitação volêmica e, após isto, deve-se realizar monitoramento dos parâmetros fisiológicos do animal no sentido de verificar se aparecerão efeitos adversos da terapia de ressuscitação volêmica escolhida. Tal conduta deve ser feita no sentido de se otimizar a recuperação do paciente após a instalação do choque, realizando, inclusive, a substituição ou interrupção da terapia se necessário.

No sentido de minorar a intensidade dos possíveis efeitos adversos que aparecem após o uso das soluções utilizadas para fluidoterapia, talvez seja mais adequada a utilização de protocolos de ressuscitação volêmica mistos. Acredita-se que, utilizando diferentes soluções em cada fase da ressuscitação (inicial e tardia), podem ser diminuídos os efeitos adversos que poderiam ser mais graves com o uso isolado de apenas um tipo de solução.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Ertmer C, Kampmeier T, Van Aken H. Fluid therapy in critical illness: a special focus on indication, the use of hydroxyethyl starch and its different raw materials. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2013;26(3):253-60.
2. Marik PE, Monnet X, Teboul JL. Hemodynamic parameters to guide fluid therapy. *Ann Intensive Care*. 2011;1(1):1.
3. Perel P, Roberts I. Coloides versus cristaloides para la reanimación con líquidos en pacientes en estado crítico (Revisão Cochrane traduzida). En: *La Biblioteca Cochrane Plus*, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponível em: <http://www.update-software.com>. (Traduzida de The Cochrane Library, 2008 Issue 2. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd.).
4. Stahel PF, Smith WR, Moore EE. Current trends in resuscitation strategy for the multiply injured patient. *Injury*. 2009;40 Suppl 4:S27-35.
5. Duchesne JC, McSwain NE Jr, Cotton BA, Hunt JP, Dellavolpe J, Lafaro K, Marr AB, Gonzalez EA, Phelan HA, Bilski T, Greiffenstein P, Barbeau JM, Rennie KV, Baker CC, Brohi K, Jenkins DH, Rotondo M. Damage control resuscitation: the new face of damage control. *J Trauma*. 2010;69(4):976-90.
6. Nolan J. Fluid resuscitation for the trauma patient. *Resuscitation*. 2001;48(1):57-69.
7. Boldt J. Fluid choice for resuscitation of the trauma patient: a review of the physiological, pharmacological, and clinical evidence. *Can J Anaesth*. 2004;51(5):500-13.
8. Leslie K, Thilaganathan, B. A perfusion confusion? *Placenta*. 2012;33(3):230-1.

9. Vaupshas HJ, Levy M. Distribution of saline following acute volume loading: postural effects. *Clin Invest Med*. 1990;13(4):165-77.
10. Carey JS, Scharschmidt BF, Culliford AT, Greenlee JE, Scott CR. Hemodynamic effectiveness of colloid and electrolyte solutions for replacement of simulated operative blood loss. *Surg Gynecol Obstet*. 1970;131(4):679-86.
11. Pitts RF. *Physiology of the Kidney and Body Fluids*, 3rd Edition. Year Book Medical Publishers Inc., 1974
12. Valtin H. *Renal Function: Mechanisms Preserving Fluid and Solute Balance in Health*. Cap. 2, pág. 20, Little, Brown and Co., Boston, 1995
13. Johnson-Delaney, C. *Exotic Animal Companion Medicine Handbook for Veterinarians*. 1996, Zoological Education Network.
14. Deacro ACO, Reichmann P. Fluidoterapia em grandes animais – Parte I: água corpórea, indicações e tipos de fluidos. Ver. *Educução Continuada*. CRMV-SP, São Paulo, v. 4, f. 2, p.3-8, 2001.
15. Fereidoun H, Bahram A, Sadraddin KS, Abbass A, Pouria H. Function of adh and thirst mechanisms in the face of consuming salty water in male wistar rat. *Pak J Physiol* 2007;3(1):1-4.
16. Uribe-Escamilla R, Aparicio PS, Izquierdo AC, Alfaro-Rodríguez A. Reference Values for Electrolytes and Blood Gases in Wistar Rats with Permanent Cerebral Ischemia: The Effect of Treatment with Glycine on Gasometry and Electrolytes *Multiciencias*, vol. 11, núm. 4, octubre-diciembre, 2011, pp. 378-386, Universidad del Zulia Venezuela.
17. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, Oswald E, Bach C, Schnapka-Koepf M, Innerhofer P. Mittermayr M, Streif W, Haas T, Fries D, Velik-Salchner C, Klingler A, Oswald E, Bach C, Schnapka-Koepf M, Innerhofer P. Hemostatic changes after crystalloid or colloid fluid administration during major orthopedic surgery: the role of fibrinogen administration. *Anesth Analg*. 2007;105(4):905-17

18. Nielsen VG. Colloids decrease clot propagation and strength: role of factor XIII-fibrin polymer and thrombin-fibrinogen interactions. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005;49(8):1163-71.
19. Knotzer H, Pajk W, Maier S, Dünser MW, Ulmer H, Schwarz B, Salak N, Hasibeder WR. Comparison of lactated Ringer's, gelatine and blood resuscitation on intestinal oxygen supply and mucosal tissue oxygen tension in haemorrhagic shock. *Br J Anaesth*. 2006;97(4):509-16.
20. Thorsen K, Ringdal KG, Strand K, Søreide E, Hagemo J, Søreide K. Clinical and cellular effects of hypothermia, acidosis and coagulopathy in major injury. *Br J Surg*. 2011;98(7):894-907.
21. Tieu BH, Holcomb JB, Schreiber MA. Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J Surg*. 2007;31(5):1055-64.
22. Nozari A, Safar P, Stezoski SW, Wu X, Kostelnik S, Radovsky A, Tisherman S, Kochanek PM. Critical time window for intra-arrest cooling with cold saline flush in a dog model of cardiopulmonary resuscitation. *Circulation*. 2006;113(23):2690-6.
23. Huang CH, Chiang CY, Pen RH, Tsai MS, Chen HW, Hsu CY, Wang TD, Ma MH, Chen SC, Chen WJ. Hypothermia treatment preserves mitochondrial integrity and viability of cardiomyocytes after ischaemic reperfusion injury. *Injury*. 2015;46(2):233-9.
24. Gross DR. Drogas que atuam no equilíbrio líquido e eletrolítico. In: Booth NH, McDonald LE. *Farmacologia e terapêutica em veterinária*. 6. ed. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, cap. 8, p.427-438, 1992.
25. Cosgriff N, Moore EE, Sauaia A, Kenny-Moynihan M, Burch JM, Galloway B. Predicting life-threatening coagulopathy in the massively transfused trauma patient: hypothermia and acidosis revisited. *J Trauma* 1997;42(5):857–61.
26. Rotondo MF, Zonies DH. The damage control sequence and underlying logic. *Surg Clin North Am* 1997;77(4):761–77.
27. O'Mara MS, Slater H, Goldfarb IW, Caushaj PF. A prospective, randomized evaluation of intra-abdominal pressures with crystalloid and colloid resuscitation in

- burn patients. *J Trauma*. 2005;58(5):1011-8.
28. Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006;26(2):115-21.
 29. Daugherty EL, Hongyan Liang, Taichman D, Hansen-Flaschen J, Fuchs BD. Abdominal compartment syndrome is common in medical intensive care unit patients receiving large-volume resuscitation. *J Intensive Care Med*. 2007 Sep;22(5):294-9.
 30. Giannoudis PV, Fogerty S. Initial care of the severely injured patient: predicting morbidity from sub-clinical findings and clinical proteomics. *Injury*. 2007;38(3):261-2.
 31. Klein MB, Hayden D, Elson C, Nathens AB, Gamelli RL, Gibran NS, Herndon DN, Arnoldo B, Silver G, Schoenfeld D, Tompkins RG. The association between fluid administration and outcome following major burn: a multicenter study. *Ann Surg*. 2007;245(4):622-8.
 32. Kobayashi L, Costantini TW, Coimbra R. Hypovolemic shock resuscitation. *Surg Clin North Am*. 2012;92(6):1403-23.
 33. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med*. 2012;367(20):1901-11.
 34. Ertmer C, Kampmeier T, Rehberg S, Lange M. Fluid resuscitation in multiple trauma patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(2):202-8.
 35. Awad S, Allison SP, Lobo DN. The history of 0.9% saline. *Clin Nutr*. 2008;27:179-88.
 36. Svensén C, Hahn RG. Volume kinetics of Ringer solution, dextran 70, and hypertonic saline in male volunteers. *Anesthesiology*. 1997;87(2):204-12.

37. Prough DS, Bidani A. Hyperchloremic metabolic acidosis is a predictable consequence of intraoperative infusion of 0.9% saline. *Anesthesiology*. 1999;90(5):1247-9.
38. Wilkes NJ, Woolf R, Mutch M, Mallett SV, Peachey T, Stephens R, Mythen MG. The effects of balanced versus saline-based hetastarch and crystalloid solutions on acid-base and electrolyte status and gastric mucosal perfusion in elderly surgical patients. *Anesth Analg*. 2001;93(4):811-6.
39. Healey MA, Davis RE, Liu FC, Loomis WH, Hoyt DB. Lactated Ringer's is superior to normal saline in a model of massive hemorrhage and resuscitation. *J Trauma*. 1998;45(5):894-9.
40. Balogh Z, McKinley BA, Holcomb JB, Miller CC, Cocanour CS, Kozar RA, Valdivia A, Ware DN, Moore FA. Both primary and secondary abdominal compartment syndrome can be predicted early and are harbingers of multiple organ failure. *J Trauma*. 2003;54(5):848-59.
41. Krausz MM. Fluid resuscitation strategies in the Israeli army. *J Trauma*. 2003;54(5 Suppl):S39-42.
42. Søreide E, Deakin CD. Pre-hospital fluid therapy in the critically injured patient--a clinical update. *Injury*. 2005;36(9):1001-10.
43. Dutton RP. Resuscitative strategies to maintain homeostasis during damage control surgery. *Br J Surg*. 2012;99 Suppl 1:21-8.
44. Hartmann AF. Theory and practice of parenteral fluid administration. *JAMA*. v. 103, p. 1349-1354, 1934.
45. Richards RH, Vreman HJ, Zager P, Feldman C, Blaschke T, Weiner MW. Acetate metabolism in normal human subjects. *Am J Kidney Dis*. 1982;2(1):47-57.
46. Stewart PA. Modern quantitative acid-base chemistry. *Can J Physiol Pharmacol*. 1983;61(12):1444-61.
47. Traverso LW, Lee WP, Langford MJ. Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: I. Crystalloid solutions. *J Trauma*. 1986;26(2):168-75.

48. Moore FA, McKinley BA, Moore EE, Nathens AB, West M, Shapiro MB, Bankey P, Freeman B, Harbrecht BG, Johnson JL, Minei JP, Maier RV; Inflammation and the Host Response to Injury Collaborative Research Program. Inflammation and the Host Response to Injury, a large-scale collaborative project: patient-oriented research core--standard operating procedures for clinical care. III. Guidelines for shock resuscitation. *J Trauma*. 2006;61(1):82-9.
49. Schreiber MA . The use of normal saline for resuscitation in trauma. *J Trauma*. 2011;70(5 Suppl):S13-4.
50. Saitenberg E, Tinmouth A. Ringer's lactate and red blood cells: is there sufficient evidence to recommend for routine use? *Can J Anaesth*. 2009;56(5):343-7.
51. Stanton K, Alam HB, Rhee P, Llorente O, Kirkpatrick J, Koustova E. Human polymorphonuclear cell death after exposure to resuscitation fluids in vitro: apoptosis versus necrosis. *J Trauma*. 2003;54(6):1065-74.
52. Khan MA, Garner JP: Hartmann's solution in haemorrhagic shock -- now and the future *J R Army Med Corps* 2007;153(2):81-5.
53. Phillips CR, Vinecore K, Hagg DS, Sawai RS, Differding JA, Watters JM, Schreiber MA. Resuscitation of hemorrhagic shock with normal saline vs. lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water and hemodynamics. *Crit Care* 2009;13(2):R30.
54. Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, Sawai RS, Muller PJ, Diggs B, Tieu BH, Englehart MS, Underwood S, Wiesberg TT, Schreiber MA. Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactated Ringer's (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled hemorrhagic shock swine model. *J Trauma* 2006;61(1):57-64.
55. Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, Schreiber MA. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 2007;62(3):636-9.
56. Cervera AL, Moss G: Dilutional re-expansion with crystalloid after massive hemorrhage: saline versus balanced electrolyte solution for maintenance of normal

- blood volume and arterial pH. *J Trauma* 1975;15(6):49-503.
57. Rohrig R, Wegewitz C, Lendemans S, Petrat F, de Groot H. Superiority of acetate compared with lactate in a rodent model of severe hemorrhagic shock. *J Surg Res.* 2014;186(1):338-45.
 58. Kreimeier U, Christ F, Frey L, Habler O, Thiel M, Welte M, Zwissler B, Peter K. [Small-volume resuscitation for hypovolemic shock. Concept, experimental and clinical results]. *Anaesthesist.* 1997;46(4):309-28. Alemão.
 59. Kien ND, Reitan JA, Moore PG. Hypertonic Saline: Current Research and Clinical Implications. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain.* 1998;17(3): 167-73.
 60. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol.* 1980;239(5):664-73.
 61. de Felipe J Jr, Timoner J, Velasco IT, Lopes OU, Rocha-e-Silva M Jr. Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet.* 1980;2(8202):1002-4.
 62. Kim JY, Hong YS, Choi SH, Yoon YH, Moon SW, Lee SW. Effect of hypertonic saline on apoptosis of polymorphonuclear cells. *J Surg Res.* 2012;178(1):401-8.
 63. Pascual JL, Ferri LE, Seely AJ, Campisi G, Chaudhury P, Giannias B, Evans DC, Razek T, Michel RP, Christou NV. Hypertonic saline resuscitation of hemorrhagic shock diminishes neutrophil rolling and adherence to endothelium and reduces in vivo vascular leakage. *Ann Surg.* 2002;236(5):634-42.
 64. Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, Fabian TC, Younes RN. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Surgery.* 1997;122(3):609-16.
 65. Kramer GC, Walsh JC, Perron PR, Gunther RA, Holcroft JW. Comparison of hypertonic saline/dextran versus hypertonic saline/hetastarch for resuscitation of hypovolemia. *Braz J Med Biol Res.* 1989;22(2):279-82.
 66. Nakayama S, Sibley L, Gunther RA, Holcroft JW, Kramer GC. Small-volume

- resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ Shock*. 1984;13(2):149-59.
67. Rocha e Silva M, Poli de Figueiredo LF. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005;60(2):159-72.
 68. Dubick MA, Bruttig SP, Wade CE. Issues of concern regarding the use of hypertonic/hyperoncotic fluid resuscitation of hemorrhagic hypotension. *Shock*. 2006;25(4):321-8.
 69. Junger WG, Coimbra R, Liu FC, Herdon-Remelius C, Junger W, Junger H, Loomis W, Hoyt DB, Altman A. Hypertonic saline resuscitation: a tool to modulate immune function in trauma patients? *Shock*. 1997;8(4):235-41.
 70. Deitch EA, Shi HP, Feketeova E, Hauser CJ, Xu DZ. Hypertonic saline resuscitation limits neutrophil activation after trauma-hemorrhagic shock. *Shock*. 2003;19(4):328-33.
 71. Gala GJ, Lilly MP, Thomas SE, Gann DS. Interaction of sodium and volume in fluid resuscitation after hemorrhage. *J Trauma*. 1991;31(4):545-55.
 72. Subeq YM, Hsu BG, Lin NT, Yang FL, Chao YF, Peng TC, Kuo CH, Lee RP. Hypothermia caused by slow and limited-volume fluid resuscitation decreases organ damage by hemorrhagic shock. *Cytokine*. 2012;60(1):68-75.
 73. Bambakidis T, Dekker SE, Liu B, Maxwell J, Chtraklin K, Linzel D, Li Y, Alam HB. Hypothermia and valproic acid activate prosurvival pathways after hemorrhage. *J Surg Res*. 2015;196(1):159-65.
 74. Bulger EM, May S, Kerby JD, Emerson S, Stiell IG, Schreiber MA, Brasel KJ, Tisherman SA, Coimbra R, Rizoli S, Minei JP, Hata JS, Sopko G, Evans DC, Hoyt DB; ROC investigators. Out-of-hospital hypertonic resuscitation after traumatic hypovolemic shock: a randomized, placebo controlled trial. *Ann Surg*. 2011;253(3):431-41.
 75. Rabinovici R, Gross D, Krausz MM. Infusion of small volume of 7.5 per cent sodium chloride in 6.0 per cent dextran 70 for the treatment of uncontrolled

- hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet.* 1989;169(2):137-42.
76. Krausz MM, Horn Y, Gross D. The combined effect of small volume hypertonic saline and normal saline solutions in uncontrolled hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;174(5):363-8.
 77. Legrand M, Mik EG, Balestra GM, Lutter R, Pirracchio R, Payen D, Ince C. Fluid resuscitation does not improve renal oxygenation during hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology.* 2010;112(1):119-27.
 78. Liao JM, Chu D. Hypertonic solutions in resuscitation from hemorrhagic shock. *J Surg Res.* 2013;183(2):546-7.
 79. Mazzoni MC, Borgström P, Arfors KE, Intaglietta M. Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol.* 1988;255(3):H629-37.
 80. Velasco IT, Rocha e Silva M, Oliveira MA, Oliveira MA, Silva RI. Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs: a comparative study. *Crit Care Med.* 1989;17(3):261-4.
 81. Rehm M, Haller M, Orth V, Kreimeier U, Jacob M, Dressel H, Mayer S, Brechtelsbauer H, Finsterer U. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology.* 2001;95(4):849-56.
 82. Chappell D, Jacob M. Hydroxyethyl starch - the importance of being earnest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:61.
 83. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology.* 2008;109(4):723-40.
 84. Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259-65.
 85. Funk W, Baldinger V. Microcirculatory perfusion during volume therapy. A comparative study using crystalloid or colloid in awake animals. *Anesthesiology.*

- 1995;82(4):975-82.
86. Margaron MP, Soni N. Serum albumin: touchstone or totem? *Anaesthesia*. 1998;53(8):789-803.
 87. Lang JD Jr, Figueroa M, Chumley P, Aslan M, Hurt J, Tarpey MM, Alvarez B, Radi R, Freeman BA. Albumin and hydroxyethyl starch modulate oxidative inflammatory injury to vascular endothelium. *Anesthesiology*. 2004;100(1):51-8.
 88. Quinlan GJ, Mumby S, Martin GS, Bernard GR, Gutteridge JM, Evans TW. Albumin influences total plasma antioxidant capacity favorably in patients with acute lung injury. *Crit Care Med*. 2004;32(3):755-9.
 89. Dubois MJ, Orellana-Jimenez C, Melot C, De Backer D, Berre J, Leeman M, Brimiouille S, Appoloni O, Creteur J, Vincent JL. Albumin administration improves organ function in critically ill hypoalbuminemic patients: A prospective, randomized, controlled, pilot study. *Crit Care Med*. 2006;34(10):2536-40.
 90. Vincent JL, Dubois MJ, Navickis RJ, Wilkes MM. Hypoalbuminemia in acute illness: is there a rationale for intervention? A meta-analysis of cohort studies and controlled trials. *Ann Surg*. 2003;237(3):319-34.
 91. McCully SP, Lee TH, McCully BH, Sands CL, Rick EA, Dean RK, Anderson NW, Hampton DA, Louis SG, Differding JA, Schreiber MA. Reconstitution fluid type does not affect pulmonary inflammation or DNA damage following infusion of lyophilized plasma. *J Trauma Acute Care Surg*. 2015;78(2):231-7.
 92. Kreimeier U, Peter K. Strategies of volume therapy in sepsis and systemic inflammatory response syndrome. *Kidney Int Suppl*. 1998;64:S75-9.
 93. Davidson IJ. Renal impact of fluid management with colloids: a comparative review. *Eur J Anaesthesiol*. 2006;23(9):721-38.
 94. Ljungström KG. Pretreatment with dextran 1 makes dextran 40 therapy safer. *J Vasc Surg*. 2006;43(5):1070-2.
 95. Haase N, Perner A. Hydroxyethyl starch for resuscitation. *Curr Opin Crit Care*.

- 2013;19(4):321-5.
96. Shatney CH, Deepika K, Militello PR, Majerus TC, Dawson RB. Efficacy of hetastarch in the resuscitation of patients with multisystem trauma and shock. *Arch Surg.* 1983;118(7):804-9.
 97. Nagy KK, Davis J, Duda J, Fildes J, Roberts R, Barrett J. A comparison of pentastarch and lactated Ringer's solution in the resuscitation of patients with hemorrhagic shock. *Circ Shock.* 1993;40(4):289-94.
 98. Niemi TT, Miyashita R, Yamakage M. Colloid solutions: a clinical update. *J Anesth.* 2010;24(6):913-25.
 99. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med.* 1999;25(3):258-68.
 100. Treib J, Haass A, Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thromb Haemost.* 1997;78(3):974-83.
 101. Sirtl C, Laubenthal H, Zumbel V, Kraft D, Jurecka W. Tissue deposits of hydroxyethyl starch (HES): dose-dependent and time-related. *Br J Anaesth.* 1999;82(4):510-5.
 102. Datta R, Nair R, Pandey A, Kumar N, Sahoo T. Hydroxyethyl starch: Controversies revisited. *J Anaesthesiol Clin Pharmacol.* 2014;30(4):472-80.
 103. Schortgen F, Lacherade JC, Bruneel F, Cattaneo I, Hemery F, Lemaire F, Brochard L. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multicentre randomised study. *Lancet.* 2001;357(9260):911-6.
 104. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruendling M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K; German Competence Network Sepsis (SepNet). Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008;358(2):125-39.
 105. Roger C, Muller L, Deras P, Louart G, Nouvellon E, Molinari N, Goret L, Gris

- JC, Ripart J, de La Coussaye JE, Lefrant JY. Does the type of fluid affect rapidity of shock reversal in an anaesthetized-piglet model of near-fatal controlled haemorrhage? A randomized study. *Br J Anaesth*. 2014;112(6):1015-23.
106. Simon TP, Schuerholz T, Hüter L, Sasse M, Heyder F, Pfister W, Marx G. Impairment of renal function using hyperoncotic colloids in a two hit model of shock: a prospective randomized study. *Crit Care*. 2012;16(1):R16.
 107. Oliveira-Santos M, Lopes MF, Catré D, Gonçalves E, Cabrita A. Effect of hydroxyethyl starch on acute renal injury in a model of hepatic ischemia-reperfusion. *Acta Med Port*. 2012;25(5):308-16
 108. Thomale UW, Griebenow M, Kroppenstedt SN, Unterberg AW, Stover JF. Small volume resuscitation with HyperHaes improves pericontusional perfusion and reduces lesion volume following controlled cortical impact injury in rats. *J Neurotrauma*. 2004;21(12):1737-46.
 109. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aprahamian C, Burch JM, Pepe PE. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann Surg*. 1991;213(5):482-91.
 110. Mazzoni MC, Borgström P, Intaglietta M, Arfors KE. Lumenal narrowing and endothelial cell swelling in skeletal muscle capillaries during hemorrhagic shock. *Circ Shock*. 1989;29(1):27-39.
 111. Vassar MJ, Fischer RP, O'Brien PE, Bachulis BL, Chambers JA, Hoyt DB, Holcroft JW. A multicenter trial for resuscitation of injured patients with 7.5% sodium chloride. The effect of added dextran 70. The Multicenter Group for the Study of Hypertonic Saline in Trauma Patients. *Arch Surg*. 1993;128(9):1003-11.
 112. Vajda K, Szabó A, Boros M. Heterogeneous microcirculation in the rat small intestine during hemorrhagic shock: quantification of the effects of hypertonic-hyperoncotic resuscitation. *Eur Surg Res*. 2004;36(6):338-44.
 113. Zakaria el R, Tsakadze NL, Garrison RN. Hypertonic saline resuscitation improves intestinal microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock. *Surgery*. 2006;140(4):579-87.

114. Bulger EM, Cuschieri J, Warner K, Maier RV. Hypertonic resuscitation modulates the inflammatory response in patients with traumatic hemorrhagic shock. *Ann Surg.* 2007;245(4):635-41.
115. Deree J, Martins JO, Leedom A, Lamon B, Putnam J, de Campos T, Hoyt DB, Wolf P, Coimbra R. Hypertonic saline and pentoxifylline reduces hemorrhagic shock resuscitation-induced pulmonary inflammation through attenuation of neutrophil degranulation and proinflammatory mediator synthesis. *J Trauma.* 2007;62(1):104-11.
116. Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, Inaba K, Filips D, Tien H, Brenneman F, Rotstein O. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double-blinded trial. *Ann Surg.* 2006;243(1):47-57.
117. Baker AJ, Rhind SG, Morrison LJ, Black S, Crnko NT, Shek PN, Rizoli SB. Resuscitation with hypertonic saline-dextran reduces serum biomarker levels and correlates with outcome in severe traumatic brain injury patients. *J Neurotrauma.* 2009;26(8):1227-40.
118. Freshman SP, Battistella FD, Matteucci M, Wisner DH. Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. *J Trauma.* 1993;35(3):344-8.
119. Urbano J, González R, López J, Solana MJ, Bellón JM, Botrán M, García A, Fernández SN, López-Herce J. Urbano. Comparison of Normal Saline, Hypertonic Saline Albumin and Terlipressin plus Hypertonic Saline Albumin in an Infant Animal Model of Hypovolemic Shock. *PLoS One.* 2015;10(3):e0121678.
120. Waschke KF, Albrecht DM, van Ackern K, Kuschinsky W. Coupling between local cerebral blood flow and metabolism after hypertonic/hyperoncotic fluid resuscitation from hemorrhage in conscious rats. *Anesth Analg.* 1996;82(1):52-60.
121. Dong F, Chen W, Xu L, Wang H, Lu H. Therapeutic effects of compound hypertonic saline on rats with sepsis. *Braz J Infect Dis.* 2014;18(5):518-25.
122. Nascimento P Jr, de Paiva Filho O, de Carvalho LR, Braz JR. Early hemodynamic

and renal effects of hemorrhagic shock resuscitation with lactated Ringer's solution, hydroxyethyl starch, and hypertonic saline with or without 6% dextran-70. J Surg Res. 2006;136(1):98-105.

CAPÍTULO 3 – RESPOSTA À RESSUSCITAÇÃO VOLÊMICA COM DIFERENTES PROTOCOLOS EM RATOS SUBMETIDOS A CHOQUE HEMORRÁGICO.

RESUMO

As soluções cristaloides e coloides estão disponíveis para uso em reposição volêmica, no entanto, não há dados que atestem total segurança em suas utilizações. A fim de fornecer subsídios para determinar a melhor opção para a ressuscitação volêmica após 60 minutos de choque hemorrágico (pressão arterial média - PAM de 40 mmHg), comparou-se o desempenho das soluções de Ringer com lactato (GRL), NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) e uma associação de NaCl a 20% com hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GCH), seguidas da administração, caso necessário, de Ringer com lactato (RL) para manter a PAM acima de 75 mmHg durante 120 minutos em ratos. Foram avaliados frequência cardíaca, PAM, temperatura retal, hematócrito e quantidade de fluido (mL/kg) necessária para manter a PAM acima de 75 mmHg. As médias foram comparadas pelo teste de Tukey a uma significância de 5%. Em nenhum dos protocolos a ressuscitação volêmica inicial foi capaz de manter a PAM acima de 75 mmHg por 120 minutos. O volume de RL necessário para manter a PAM acima de 75 mmHg após a ressuscitação inicial foi menor no grupo GVLV. Houve mortalidade de 33% no período após a ressuscitação nos animais tratados exclusivamente com cristaloides. A ressuscitação volêmica com RL e NaCl a 7,5% apresentou desempenho inferior à dos grupos GVLV e GCH. Desta forma, conclui-se que a administração de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% foi mais vantajosa, promovendo ressuscitação volêmica mais adequada e duradoura.

PALAVRAS-CHAVE: coloide, cristaloides, fluidoterapia, hipertônico, isotônico

ABSTRACT

Although both crystalloid and colloid solutions are available from long time, no data attesting full security in the use of these solutions in volume replacement. In order to determine the best option for fluid resuscitation after 60 minutes of hemorrhagic shock (mean arterial pressure - MAP of 40 mmHg), was compared the Ringer's lactate solution (RLG), NaCl 7.5% (HIPG), hydroxyethyl starch 130/0.4 6% - Voluven® (VLVG) and an association of 20%

NaCl with Voluven® (HCG), followed by the administration, if necessary, of Ringer's lactate solution (RL) to maintain MAP above 75 mmHg for 120 minutes in rats. Were assessed heart rate, MAP, rectal temperature, hematocrit, and the amount of fluid (ml/kg) required to maintain MAP above 75 mmHg for 120 minutes. Data analysis was done with ANOVA followed by Tukey's test. In any of the protocols, the early fluid resuscitation were not able to maintain MAP above 75 mmHg for 120 minutes. The amount of RL necessary to maintain a MAP above 75 mmHg after resuscitation was lower in VLVG. The mortality was 33% in the period after resuscitation in animals treated exclusively with crystalloid. Fluid resuscitation with LR and NaCl 7.5% had performance below that of VLVG and CHG. Thus, it is concluded that the Voluven® administration was more advantageous promoting better and more durable resuscitation.

KEYWORDS: emergency, hypertonic, isotonic, fluid therapy

3.1 Introdução

Em situações de baixo fluxo sanguíneo a perfusão aos órgãos vitais fica extremamente comprometida, o que aumenta índices de morbidade e mortalidade aos pacientes em situações de descompensação hemodinâmica aguda¹. O choque hemorrágico é a causa mais importante de morte prematura após grandes traumatismos^{2,3}.

A administração rápida de fluidos, afim de manter normais a pressão arterial sistólica, a concentração de oxigênio arterial e a temperatura nos pacientes com hemorragia⁴ é a principal forma de tratamento para o choque hemorrágico, especialmente nos casos de hemorragia de origem traumática⁵. Neste contexto, a solução de Ringer com lactato vem sendo amplamente utilizada na terapia de reposição volêmica⁶⁻⁸.

Estudos baseados na comparação do NaCl a 0,9% com o Ringer com lactato mostraram que este último apresenta maior capacidade de restabelecer os parâmetros hemodinâmicos, preservar o sistema de coagulação e aumentar o índice de sobrevivência em pacientes em choque¹¹⁻¹³. Alternativamente ao uso das soluções cristaloides, existe a possibilidade de utilização de soluções coloides. Estas são mais eficazes como expansores do plasma do que as soluções cristaloides, entretanto o uso de grandes quantidades de coloides pode desencadear alguns efeitos adversos, como, por exemplo, distúrbios de coagulação¹².

Os hidroxietilamidos vêm sendo utilizados como expansores plasmáticos há décadas com relativa segurança e o hidroxietilamido de terceira geração (130/0,4) tem

demonstrado estar relacionado com melhora na disfunção renal de pacientes que sofreram cirurgia cardíaca¹³. Por outro lado, ainda há certa cautela e desconfiança relacionada ao uso destas soluções pois, alguns estudos com grande quantidade de pacientes, mostraram incremento na mortalidade¹⁴ e no risco de desenvolvimento de falência renal¹⁴⁻¹⁶.

Na prática, estudos com protocolos de atendimento pré-hospitalar, normalmente mostram poucas evidências que permitam afirmar qual seria a melhor solução a ser utilizada (cristaloides ou coloides). Considerando-se a logística pré-hospitalar necessária para o manejo do paciente com choque hemorrágico, que por consequência apresenta exigências terapêuticas urgentes, a reanimação com uso de pequenos volumes de fluidos parece ser uma alternativa viável¹⁷.

O primeiro relato de que o choque hemorrágico grave poderia ser eficazmente tratado com soluções cristaloides hipertônicas deu-se na década de 1980¹⁸. Uma alternativa mais recente ao uso isolado das soluções cristaloides ou coloides, é chamada solução coloide hipertônica, que trata-se da adição de solução salina hipertônica ao dextrano-70 a 6% ou a qualquer outro coloide sintético. Tal associação foi proposta para aumentar a duração e intensidade da expansão plasmática e tem sido utilizada por pesquisadores que estudam o tratamento do choque hemorrágico^{19,20}.

Em um estudo multicêntrico foi demonstrado que a terapia com solução coloide hipertônica diminuiu consideravelmente a incidência de coagulopatias, síndrome da angústia respiratória do adulto e insuficiência renal²¹. No entanto, esses efeitos benéficos da ressuscitação com a associação não foram claramente demonstrados em outro experimento²².

Apesar da vasta literatura científica disponível, ainda hoje não há consenso sobre qual a melhor solução a ser utilizada na terapia de reposição volêmica em situações de choque hemorrágico. O que se sabe é que, tanto as soluções cristaloides como as soluções coloides vêm sendo utilizadas há muito tempo, mesmo antes de que fossem regulamentadas na década de 1970 e sem que se tenha definido qual é a melhor escolha²³.

Procurando encontrar subsídios para responder à questão sobre qual é a melhor opção de escolha para ressuscitação volêmica em casos de choque hemorrágico experimental, este trabalho teve por objetivo avaliar os efeitos cardiocirculatórios de diferentes protocolos de ressuscitação volêmica com soluções coloides e cristaloides.

3.2 Material e Métodos

Após aprovado pela Comissão de Ética no Uso de Animais (CEUA) da UFG, todos os procedimentos foram realizados de acordo com as normas e procedimentos padrões para o uso de animais em experimentação científica (protocolo 48/2013).

Animais

O experimento foi realizado em ratos adultos jovens fornecidos pelo Biotério Central da Universidade de Rio Verde – FESURV. Foram utilizados 30 animais (*Rattus norvegicus albinus*) da linhagem Wistar, machos, com média de peso de $320,9 \pm 37,6$ g, mantidos no biotério da EVZ-UFG em gaiolas de polipropileno (41 x 34 x 16 cm) forradas com maravalha. Os animais foram aclimatados por período de cinco dias anteriores ao início do experimento e receberam água e ração apropriada (Rações e Concentrados Primor[®]) ad libitum. As gaiolas (4 a 5 animais por gaiola) foram mantidas em ambiente com ciclo de 12 horas de iluminação artificial, temperatura controlada em 22 °C e umidade e circulação de ar apropriadas.

Instrumentação

Para a indução do choque hemorrágico controlado os animais foram induzidos e mantidos sob anestesia com isoflurano (Isoforine[®]- Cistália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda. São Paulo – SP) a 4 V% para indução e $1,5 \pm 0,3$ V% para manutenção, por via inalatória, com uso de câmara de indução e máscara facial, respectivamente, com fluxo diluente com oxigênio a 100% com taxa de 1,5 L/minuto. Os animais foram mantidos sob ventilação espontânea e as manobras cirúrgicas iniciaram-se após 15 minutos de estabilização do plano anestésico.

Para que se pudesse realizar a hemorragia controlada e posterior infusão de fluidos, os animais foram posicionados em decúbito dorsal sobre uma placa de polipropileno, com os membros fixos às laterais e cobertos com campos cirúrgicos estéreis. Foram expostas apenas as regiões femorais direita e esquerda para a realização da dissecação das artérias femorais bilateralmente e da veia femoral esquerda. Em seguida, foi realizada a canulação da veia e da artéria femoral esquerdas com cateteres intravenosos periféricos de calibre 24G (Intracath[®] 24G, Becton-Dickinson, Sandy – UT, EUA). Para assegurar a patência da veia femoral durante todo o período experimental foi mantido fluxo de Ringer com lactato de 0,2 mL/h, administrado por meio de bomba de seringa (ST670 Bomba de infusão volumétrica de seringa, Samtronic Indústria e Comércio LTDA, São Paulo – SP, Brasil). Para realizar o monitoramento da pressão arterial média (PAM) foi canulada a artéria femoral direita com cateter 24G (Intracath[®] 24G, Becton-Dickinson, Sandy – UT, EUA) e este foi então conectado ao transdutor de pressão arterial invasiva do monitor multiparamétrico Dixtal DX 2010, por um circuito adaptado ao porte dos animais e preenchido com solução heparinizada (5 UI/mL).

Delineamento Experimental

Soluções

Foram utilizadas preparações comerciais das seguintes soluções: a) Ringer com lactato[®]: solução de Ringer com lactato - Baxter, São Paulo - SP, Brasil; b) Solução salina a 0,9%[®]: NaCl 0,9% - Halex Istar, Goiânia - GO, Brasil; c) Cloreto de sódio a 20%[®]: NaCl 20% - Halex Istar, Goiânia - GO, Brasil; e d) Voluven 6%[®]: hidroxietilamido 130/0,4 - Fresenius Kabi, Campinas - SP, Brasil.

Grupos e tratamentos

Após o período de adaptação no biotério, os animais foram distribuídos randomicamente em cinco grupos de seis animais cada, de acordo com o tipo de fluido que foi utilizado no protocolo de ressuscitação volêmica da seguinte maneira:

- Grupo Controle (GC): os animais foram submetidos apenas à anestesia e preparação cirúrgica, não sendo submetidos ao choque ou recebendo qualquer tipo de ressuscitação volêmica. Foram mantidos desta maneira por período igual ao dos outros grupos;
- Grupo Ringer com lactato (GRL): no momento da ressuscitação volêmica os animais receberam solução de Ringer com lactato na proporção de 3:1, ou seja, foram administrados três mL de solução de Ringer com lactato para cada mL de sangue retirado para provocar o choque hemorrágico. O volume total da solução foi infundido em infusão contínua num período de 20 minutos;
- Grupo salina hipertônica (GHIP): no momento da ressuscitação volêmica os animais receberam solução de NaCl a 7,5% preparada da seguinte maneira: para cada mL de NaCl a 20% foram adicionados dois mL de NaCl a 0,9%. A solução foi administrada na dose de 4 mL/kg, em infusão contínua durante cinco minutos;
- Grupo coloide (GVLV): no momento da ressuscitação volêmica os animais receberam solução de hidroxietilamido 130/0,4 (Voluven[®] 6% - Hidroxietilamida 130/0,4 - Fresenius Kabi, Campinas, São Paulo, Brasil) na proporção de 1:1, ou seja, foi administrado um mL de hidroxietilamido para cada mL de sangue retirado para provocar o choque hemorrágico. O volume total da solução foi infundido em infusão contínua num período de 20 minutos;
- Grupo coloide hipertônico (GCH): no momento da ressuscitação volêmica os animais receberam uma mistura das soluções de hidroxietilamido 130/0,4 e NaCl a 20% na

proporção de 1,86:1 mL. Os animais receberam 4 mL/kg desta associação, infundidos em velocidade constante durante cinco minutos.

Choque hemorrágico experimental

O choque hemorrágico foi induzido pela retirada de sangue, em alíquotas sucessivas, através do cateter posicionado na artéria femoral esquerda. Para tanto, foram utilizadas seringas de 3 mL previamente heparinizadas com 0,2 mL de heparina sódica 5 UI/mL (Hemofol[®] Heparina sódica, Cristália Produtos Químicos Farmacêuticos Ltda, Itapira – SP, Brasil). A taxa de extração foi de 3 mL/kg a cada 20 minutos, até atingir valores de PAM entre 35 e 40 mmHg. Para que a PAM fosse mantida nesse patamar durante o período de 60 minutos foi realizada retirada ou administração de alíquotas adicionais de sangue conforme necessário²⁵.

Ao final do período de 60 minutos de choque hemorrágico, os ratos receberam infusão de fluidos pela veia femoral, conforme os grupos previamente descritos, e foram monitorados por um período adicional de 120 minutos. Após a ressuscitação inicial e durante os 120 minutos de avaliação final não foi permitido que a PAM se mantivesse abaixo de 75 mmHg²⁶. Para que isso fosse possível, foram realizados desafios hídricos adicionais à ressuscitação inicial com solução de Ringer com lactato, na taxa de 20 mL/kg em 10 minutos^{27,28} em todos os grupos. Foram administrados, no máximo, três desafios hídricos e, caso ainda fossem necessárias intervenções para a manutenção da PAM acima de 75 mmHg, foi instituída fluidoterapia com Ringer com lactato na taxa de 20 mL/kg/h. Todas as infusões de fluidos foram realizadas utilizando bomba de infusão volumétrica de seringa. Na figura 1 está indicada a representação esquemática do delineamento experimental utilizado.

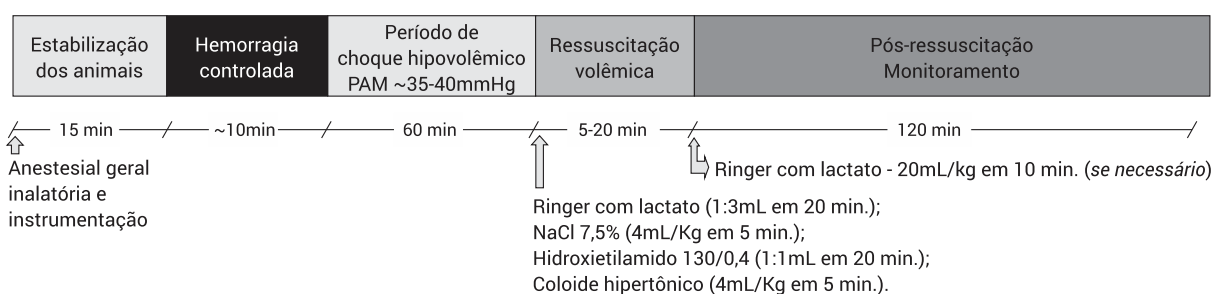


FIGURA 1. Representação gráfica do modelo *in vivo* do protocolo de hemorragia controlada para obtenção de choque hemorrágico, ressuscitação volêmica e pós-ressuscitação monitorada.

Variáveis avaliadas

Foram registradas a frequência cardíaca (FC, batimentos por minuto – bpm), por meio de eletrocardiografia computadorizada (ECGPC Veterinário, Tecnologia Eletrônica Brasileira, São Paulo – SP, Brasil) na derivação II; a PAM (mmHg), pelo cateter posicionado na artéria femoral direita conectado ao transdutor de pressão invasiva do monitor multiparamétrico; a temperatura retal (TR), pela probe retal do momonitor multiparamétrico; o hematócrito (%) por meio do preenchimento de tubos capilares heparinizados preenchidos por sangue dos animais e lacrados com massa, seguidos de centrifugação a 3500 rpm durante cinco minutos; e a quantidade de Ringer com lactato necessária (mL/kg) para manter a PAM dentro dos intervalos propostos.

Momentos de avaliação

Os valores das variáveis estudadas foram registrados a cada dez minutos durante todo o período do experimento. Para fins de comparação, foram considerados para análise os valores obtidos nos seguintes momentos:

- Basal: dados registrados imediatamente após o período de 15 minutos de estabilização da anestesia inalatória;
- Choque: dados registrados quando os animais atingiram 60 minutos sob choque hemorrágico controlado;
- Ressuscitação: dados registrados imediatamente após o término do período de ressuscitação volêmica (5 ou 20 minutos após o início da ressuscitação);
- 10 minutos (T10): dados registrados 10 minutos após o final do período de ressuscitação volêmica;
- 30 minutos (T30): dados registrados 30 minutos após o final do período de ressuscitação volêmica;
- 60 minutos (T60): dados registrados 60 minutos após o final do período de ressuscitação volêmica;
- 90 minutos (T90): dados registrados 90 minutos após o final do período de ressuscitação volêmica;
- 120 minutos (T120): dados registrados 120 minutos após o final do período de ressuscitação volêmica.

Exclusivamente no caso do hematócrito, os dados foram obtidos em quatro momentos: 1) momento da punção venosa inicial para obtenção do hematócrito inicial ou basal; 2) ao final do período de 60

minutos de choque hemorrágico; 3) ao final do período de ressuscitação volêmica (cinco ou 20 minutos, dependendo do protocolo utilizado); 4) ao final dos 120 minutos de monitoração.

Análise Estatística

Todos os valores foram expressos como médias e respectivos desvios padrão. As variáveis estudadas foram analisadas utilizando o programa R. Foi utilizado o teste de Shapiro-Wilk para verificar a normalidade das variáveis. Os resultados foram submetidos à análise de variância (ANOVA) de uma via, seguida do teste de Tukey, para comparação entre os grupos em cada momento estudado e entre os diferentes tempos, no mesmo grupo, ao longo do tempo. Considerou-se neste experimento um nível de significância de 5% ($p < 0,05$).

3.3 Resultados

Variáveis cardiovasculares

As médias dos valores aferidos de FC e PAM estão apresentados na Tabela 1 e nas Figuras 2 e 3. Quanto à frequência cardíaca, a única diferença estatística no período avaliado foi observada no grupo coloide hipertônico (GCH), que mostrou elevação desta variável aos 60 minutos pós-ressuscitação, em comparação com o valor basal.

Após a ressuscitação volêmica, nenhum dos tratamentos restabeleceu a PAM aos valores observados no momento basal. Entretanto, nos grupos Ringer com lactato (GRL), coloide (GVLV) e coloide hipertônico (GCH) não houve diferença estatisticamente significativa entre os momentos ressuscitação e basal. No grupo Ringer com lactato (GRL) a PAM foi significativamente inferior ao momento basal entre T10 e T120. No grupo salina hipertônica (GHIP) a PAM foi significativamente inferior ao momento basal em todas as avaliações. No grupo coloide hipertônico (GCH) a PAM também foi numericamente inferior em todas as avaliações, em comparação com o momento basal, mas as diferenças estatísticas significativas ocorreram apenas nos momentos T90 e T120.

Não houve diferenças significativas nos valores de PAM entre os diferentes tratamentos no momento basal. No momento choque, em comparação com os demais grupos, a PAM do grupo controle (GC) foi significativamente maior ($p < 0,0001$ para todos os grupos). No momento ressuscitação, apenas no grupo coloide hipertônico (GCH) a PAM não diferiu significativamente do grupo controle (GC). Em todos os outros grupos a PAM foi inferior à observada no grupo controle (GC) e coloide hipertônico (GCH), porém diferiu significativamente apenas do grupo controle (GC) ($p = 0,0395$ para GRL, $p = 0,0091$ para GHIP e $p = 0,0364$ para GVLV). No momento T10 a PAM foi menor em todos os grupos em comparação com o GC, mas somente houve diferença significativa nos grupos Ringer com lactato (GRL) e salina hipertônica (GHIP) ($p = 0,0099$ e $p = 0,0200$ respectivamente).

TABELA 1. Comparação dos valores médios $\pm$ desvios padrão da frequência cardíaca (bpm) e da pressão arterial média (mmHg) em ratos anestesiados com isofluorano (GC) ou anestesiados com isofluorano, submetidos a choque hemorrágico e ressuscitados com Ringer lactato (GRL), solução salina hipertônica de NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) ou associação de 1,86 mL de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% para cada mL de NaCl a 20% (GCH).

	Basal	Choque	Ressus.	Pós-ressuscitação				
				10 min.	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
				Frequência Cardíaca (bpm ± DP)				
GC	356±27,9	351±21,5	354±21,6	350±24,6	350±25,2	354±33,0	363±41,0	364±29,6
GRL	367±43,9	334±31,1	337±29,8	357±43,2	357±43,2	339±42,9	313±125,8	366±45,3
GHIP	388±19,4	350±28,0	340±25,0	356±19,6	360±37,4	388±40,9	373±25,2	413±34,2
GVLV	379±34,7	344±37,7	363±28,5	369±31,9	369±31,9	372±49,4	378±41,6	378±57,5
GCH	331±25,7 ^b	380±26,0 ^{ab}	366±13,6 ^{ab}	390±20,9 ^{ab}	405±21,8 ^{ab}	411±23,6 ^a	357±118,1 ^{ab}	407±19,2 ^{ab}
				Pressão Arterial Média (mmHg ± DP)				
GC	106,5±10,2	110,2±7,0 ^A	112,2±6,9 ^A	109,5±10,2 ^A	110,2±12,2 ^A	110,3±13,0 ^A	112,7±10,0 ^A	110,3±10,3 ^A
GRL	110,0±11,4 ^a	39,5±1,4 ^{c,B}	83,2±16,3 ^{ab,B}	74,8±10,8 ^{b,B}	74,8±10,8 ^{b,B}	77,0±8,2 ^{b,B}	57,4±30,6 ^{bc,C}	70,5±16,1 ^{bc,B}
GHIP	109,8±11,7 ^a	37,8±1,3 ^{c,B}	77,2±27,4 ^{b,B}	77,7±26,0 ^{b,B}	76,7±25,5 ^{b,B}	71,7±20,6 ^{b,B}	64,0±22,3 ^{bc,BC}	65,2±33,9 ^{bc,B}
GVLV	106,2±10,8 ^a	40,3±1,8 ^{b,B}	82,8±15,8 ^{a,B}	82,0±18,8 ^{a,AB}	82,0±18,8 ^{a,B}	80,5±15,3 ^{a,B}	90,8±9,1 ^{a,AB}	88,7±11,0 ^{aAB}
GCH	108,2±14,4 ^a	37,7±1,4 ^{d,B}	95,0±13,5 ^{ab,AB}	90,0±16,5 ^{ac,AB}	89,7±18,5 ^{ac,AB}	84,5±10,9 ^{ac,AB}	63,7±31,9 ^{cd,BC}	76,8±5,7 ^{bcd,B}

Letras minúsculas diferentes indicam diferença estatisticamente significativa entre os valores nas linhas. Letras maiúsculas diferentes indicam diferença estatisticamente significativa entre os valores nas colunas. Análise de variância de uma via seguida do teste de Tukey ($p < 0,05$).

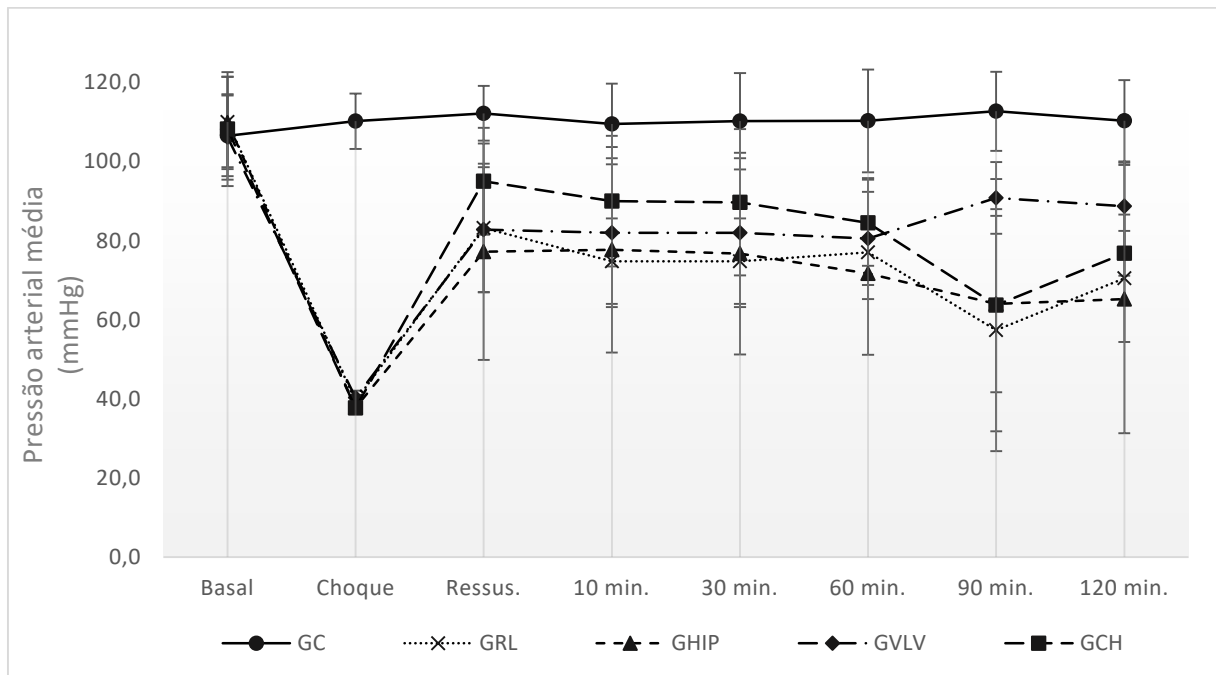


FIGURA 2. Médias $\pm$ desvios padrão dos valores da pressão arterial média (mmHg) em ratos anestesiados com isofluorano (GC) ou anestesiados com isofluorano, submetidos a choque hemorrágico e ressuscitados com Ringer lactato (GRL), solução salina hipertônica de NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) ou associação de 1,86 mL de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% para cada mL de NaCl a 20% (GCH).

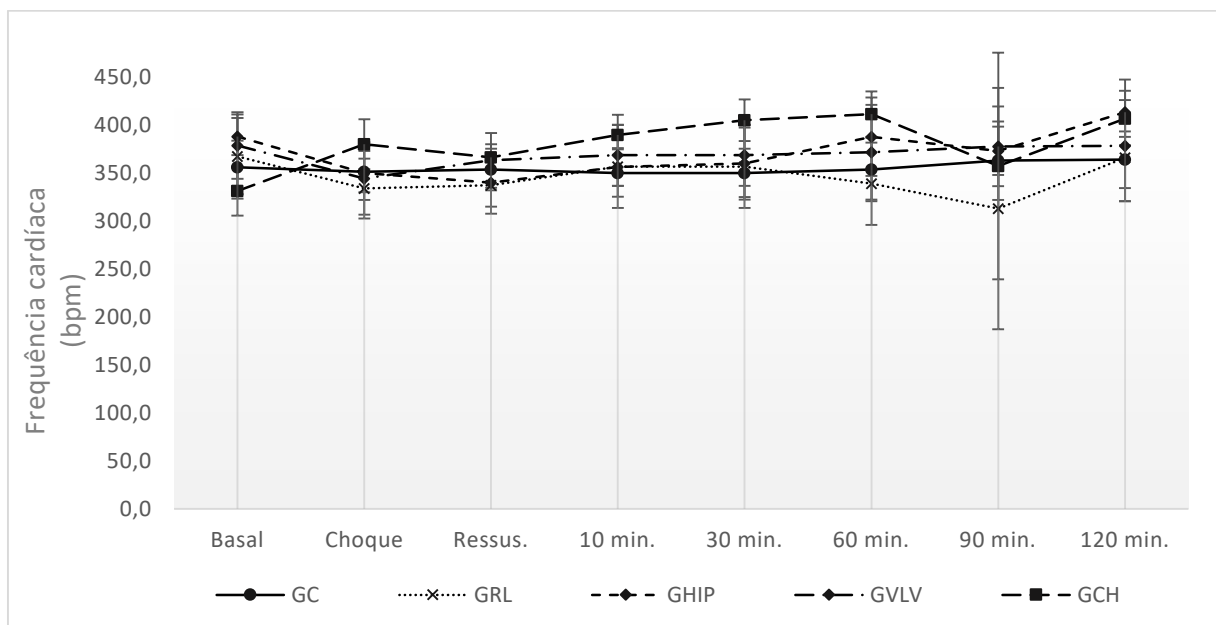


FIGURA 3. Médias $\pm$ desvios padrão dos valores da frequência cardíaca (bpm) em ratos anestesiados com isofluorano (GC) ou anestesiados com isofluorano, submetidos a choque hemorrágico e ressuscitados com Ringer lactato (GRL), solução salina hipertônica de NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) ou associação de 1,86 mL de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% para cada mL de NaCl a 20% (GCH).

Em T30 e T60 a PAM também foi menor em todos os grupos em comparação com o grupo controle (GC), mas somente não houve diferença significativa no grupo coloide hipertônico (GCH). Em T90 unicamente o grupo coloide (GVLV) apresentou valores de PAM que não foram significativamente diferentes dos observados no grupo controle (GC).

Neste mesmo momento os grupos Ringer com lactato (GRL), salina hipertônica (GHIP) e coloide hipertônico (GCH) apresentaram valores médios da PAM inferiores ao ponto de corte para este experimento (75 mmHg), sendo o grupo Ringer com lactato (GRL) o que apresentou o menor valor entre os grupos estudados. Finalmente, em T120 apenas no grupo coloide (GVLV) os valores de PAM não foram significativamente inferiores aos do grupo controle (GC).

Isoflurano

Durante a manutenção da anestesia inalatória, os animais receberam uma média de $1,5 \pm 0,3$ V% de isoflurano. Analisando estatisticamente estas médias, em todos os momentos avaliados não foi possível detectar quaisquer diferenças estatisticamente significantes entre os grupos.

Hematócrito (Ht)

Foi constatado que em todos os grupos submetidos ao choque e que receberam fluidoterapia, os valores do Ht diminuíram significativamente depois da indução do choque hemorrágico (momento choque) em comparação com o momento basal, não havendo diferenças entre os grupos tratados. O Ht também manteve-se baixo em todos os grupos após a administração dos tratamentos (momento ressuscitação), em comparação com o momento basal, não apresentando diferenças estatisticamente significativas em comparação com o momento choque. Em T120, os valores de hematócrito dos grupos tratados foram significativamente menores ao observado no grupo controle no mesmo momento (Tabela 2).

Temperatura retal

Em nenhum dos grupos houve diferenças na TR entre os diferentes momentos, ao longo do tempo. Tampouco houve diferenças significativas entre grupos no momento basal. O grupo salina hipertônica (GHIP) apresentou TR menor do que a dos outros grupos entre o momento choque e o T120 ao final das avaliações, com diferenças significativas em todos os momentos, em comparação com o grupo coloide hipertônico (GCH); em T30, em comparação com todos os outros grupos; em T90, em comparação com os grupos controle (GC) e coloide hipertônico (GCH); e em T120, em comparação com os grupos controle (GC), coloide (GVLV) e coloide hipertônico (GCH) (Tabela 3).

Temperatura retal

Em nenhum dos grupos houve diferenças na TR entre os diferentes momentos, ao longo do tempo. Tampouco houve diferenças significativas entre grupos no momento basal. O grupo salina hipertônica (GHIP) apresentou TR menor do que a dos outros grupos entre o momento choque e o T120 ao final das avaliações, com diferenças significativas em todos os momentos, em comparação com o grupo coloide hipertônico (GCH); em T30, em comparação com todos os outros grupos; em T90, em comparação com os grupos controle (GC) e coloide hipertônico (GCH); e em T120, em comparação com os grupos controle (GC), coloide (GVLV) e coloide hipertônico (GCH) (Tabela 3).

TABELA 2. Médias dos valores percentuais de hematócrito $\pm$ desvios padrão em ratos anestesiados com isoflurano (GC) ou anestesiados com isoflurano (1,5%V), submetidos a choque hemorrágico e ressuscitados com Ringer lactato (GRL), solução salina hipertônica de NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) ou associação de 1,86 mL de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% para cada mL de NaCl a 20% (GCH).

	Basal	Choque	Ressuscitação	Pós-ressuscitação
GC	45,8 $\pm$ 1,8	-	-	45,3 $\pm$ 4,7
GRL	44,2 $\pm$ 2,5	31,8 $\pm$ 4,3 ^A	27,6 $\pm$ 2,9 ^A	21,8 $\pm$ 5,2 ^B
GHIP	45,7 $\pm$ 1,7	32,7 $\pm$ 2,1 ^A	29,0 $\pm$ 3,3 ^A	24,7 $\pm$ 5,2 ^B
GVLV	43,6 $\pm$ 3,6	32,2 $\pm$ 2,3 ^A	25,0 $\pm$ 2,3 ^A	26,0 $\pm$ 3,5 ^B
GCH	46,2 $\pm$ 1,7	35,8 $\pm$ 2,8 ^A	27,6 $\pm$ 5,0 ^A	27,2 $\pm$ 5,3 ^B

^A p < 0,05: versus controle basal; ^B p < 0,05: versus controle pós-ressuscitação. Análise de variância de uma via seguido do teste de Tukey (p < 0,05).

TABELA 3. Médias $\pm$ desvios padrão da temperatura retal (°C) em ratos anestesiados com isoflurano (GC) ou anestesiados com isoflurano, submetidos a choque hemorrágico e ressuscitados com Ringer lactato (GRL), solução salina hipertônica de NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) ou associação de 1,86 mL de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% para cada mL de NaCl a 20% (GCH).

	Basal	Choque	Ressus.	Pós-ressuscitação				
				10 min.	30 min.	60 min.	90 min.	120 min.
GC	36,5 $\pm$ 1,3	36,6 $\pm$ 1,4 ^{AB}	36,8 $\pm$ 1,4 ^{AB}	36,8 $\pm$ 1,4 ^{AB}	36,8 $\pm$ 1,5 ^A	36,9 $\pm$ 1,5 ^{AB}	37,2 $\pm$ 1,6 ^A	37,3 $\pm$ 1,5 ^A
GRL	36,4 $\pm$ 1,1	36,0 $\pm$ 1,6 ^{AB}	36,4 $\pm$ 0,8 ^{AB}	36,4 $\pm$ 0,8 ^{AB}	36,4 $\pm$ 0,8 ^A	36,3 $\pm$ 0,9 ^{AB}	36,1 $\pm$ 0,9 ^{AB}	36,3 $\pm$ 0,8 ^{AB}
GHIP	35,7 $\pm$ 0,7	34,8 $\pm$ 1,5 ^B	34,9 $\pm$ 1,6 ^B	35,0 $\pm$ 1,8 ^B	34,9 $\pm$ 1,8 ^B	35,1 $\pm$ 2,2 ^B	34,8 $\pm$ 2,3 ^B	34,2 $\pm$ 2,6 ^B
GVLV	36,6 $\pm$ 0,1	36,8 $\pm$ 0,3 ^{AB}	36,9 $\pm$ 0,6 ^{AB}	36,9 $\pm$ 0,8 ^{AB}	36,9 $\pm$ 0,8 ^A	36,7 $\pm$ 0,8 ^{AB}	36,8 $\pm$ 0,7 ^{AB}	37,1 $\pm$ 0,7 ^A
GCH	36,7 $\pm$ 0,6	37,1 $\pm$ 0,9 ^A	37,3 $\pm$ 0,7 ^A	37,6 $\pm$ 0,8 ^A	37,9 $\pm$ 0,8 ^A	38,1 $\pm$ 0,5 ^A	38,0 $\pm$ 0,6 ^A	37,8 $\pm$ 0,4 ^A

Legenda: Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa entre os valores nas colunas. Análise de variância de uma via seguido de Tukey (p<0,05).

Volume relativo de Ringer com lactato utilizado para manter a PAM acima de 75 mmHg

O grupo Ringer com lactato (GRL) recebeu quantidade de fluido significativamente maior no momento ressuscitação, em comparação com os demais grupos tratados ($p < 0,0001$). Não foram detectadas diferenças significativas entre os volumes adicionais de Ringer com lactato recebidos pelos grupos estudados em T10, entre T30 e T60 ou entre T60 e T90. Já, entre T90 e T120, os animais do grupo coloide (GVLV) receberam quantidade de Ringer lactato inferior à recebida pelos outros grupos, porém com diferenças estatisticamente significativas unicamente em comparação com o grupo salina hipertônica (GHIP) ($p = 0,0456$). Ao comparar os volumes de Ringer lactato recebidos pelos diferentes grupos para manter a PAM no valor predeterminado (acima de 75 mmHg) durante todo período de avaliação, observou-se que não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos testados (Tabela 4).

Mortalidade

Quanto à avaliação do porcentagem de mortalidade entre os animais dos grupos estudados, observou-se que tanto no grupo dos animais que receberam solução de NaCl a 7,5% quanto no grupo que recebeu solução de Ringer com lactato, 33,3% (2/6) dos animais morreram antes do término do período pós-ressuscitação.

TABELA 4. Médias das quantidades de fluido administrada (mL/kg) $\pm$ desvios-padrão em função do tempo em ratos anestesiados com isoflurano (GC) ou anestesiados com isoflurano, submetidos a choque hemorrágico e ressuscitados com Ringer lactato (GRL), solução salina hipertônica de NaCl a 7,5% (GHIP), hidroxietilamido 130/0,4 a 6% (GVLV) ou associação de 1,86 mL de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% para cada mililitro de NaCl a 20% (GCH).

GRUPO	Ressuscitação inicial (mL/kg)	Volumes adicionais de Ringer com lactato (mL/kg)				Volume total de RL mL/kg
		10 min	30-60 min.	60-90 min.	90-120 min.	
GRL	59,2 $\pm$ 4,0 ^A	6,6 $\pm$ 7,7	33,1 $\pm$ 6,7	18,9 $\pm$ 11,8	7,7 $\pm$ 12,3 ^{AB}	66,3 $\pm$ 11,4 ^A
GHIP	4,0 $\pm$ 0,1 ^B	5,2 $\pm$ 5,5	25,0 $\pm$ 9,1	17,2 $\pm$ 9,8	22,4 $\pm$ 6,6 ^B	69,8 $\pm$ 23,7 ^A
GVLV	19,5 $\pm$ 4,9 ^B	3,9 $\pm$ 5,6	19,2 $\pm$ 15,3	16,6 $\pm$ 11,8	5,8 $\pm$ 8,7 ^A	45,5 $\pm$ 20,7 ^A
GCH	3,9 $\pm$ 0,1 ^B	1,2 $\pm$ 3,0	18,7 $\pm$ 16,4	18,8 $\pm$ 15,4	12,8 $\pm$ 10,0 ^{AB}	51,5 $\pm$ 26,1 ^A

Legenda: Letras diferentes indicam diferença estatisticamente significativa entre os valores nas colunas. Análise de variância de uma via seguido de Tukey ($p < 0,05$).

3.4 Discussão

No presente estudo, quando comparado às outras soluções testadas, a solução coloide (GVLV) teve melhor desempenho em manter a pressão arterial média acima de 75 mmHg por um período de tempo maior. Apesar deste resultado obtido, há autores que

afirmam que a ressuscitação volêmica com cristaloides e coloides trazem resultados similares^{18,29-32} e autores que recomendam o uso de soluções cristaloides em detrimento das soluções coloides³³. Os dados obtidos neste estudo permitiram corroborar a tese de que as soluções coloides e cristaloides geram diferentes efeitos sobre os parâmetros fisiológicos avaliados³⁴.

Cabe ponderar que, apesar de o desempenho da solução coloidal (GVLV) ter sido superior ao desempenho das outras soluções neste experimento, o que pode ter sido causado pela permanência dos coloides no interior dos vasos sanguíneos, há autores que afirmam que tal característica só ocorre realmente quando estas soluções são infundidas em pacientes hipotensos. Estudos realizados com infusão de coloides em pacientes normotensos demonstraram que apenas de 40% a 60% da solução permanece no leito vascular, sendo o restante é redistribuído para o interstício³⁵. Uma das razões para isto é o comportamento diferenciado que as barreiras vasculares apresentam em situações de normovolemia³⁶.

Com relação à frequência cardíaca, durante todo o experimento não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos nos diferentes períodos de observação. A diferença significativa detectada nos grupos foi um aumento da FC do grupo coloide hipertônico (GCH) aos 60 minutos de monitoramento, comparado ao momento basal dentro do mesmo grupo. Tal fato pode ser atribuído à queda constante da PAM nos animais que, de maneira reflexa, provavelmente estimulou a elevação da FC.

No momento 120 a FC dos animais deste mesmo grupo voltou a diminuir, contrariando a expectativa de que a FC continuasse se elevando. Uma possível explicação é que isto tenha ocorrido pelo fato de os mecanismos compensatórios estarem exauridos devido ao longo período de instabilidade hemodinâmica ao qual os animais foram submetidos³⁷.

Outra observação relevante é que a média da FC, de um modo geral, permaneceu elevada cerca de 6% acima dos valores médios considerados normais para a espécie estudada (344,3 bpm³⁸). Este fenômeno pode ser explicado pelo isofluorano normalmente elevar a FC³⁹⁻⁴¹ efeito que pode estar relacionado à menor depressão exercida por este anestésico sobre o baroreflexo^{42,43}.

Apesar de ser conhecida esta característica do agente inalatório utilizado neste experimento, sua escolha pautou-se na possibilidade de os animais manterem respostas hemodinâmicas mais adequadas aos distúrbios circulatórios ocorridos na hemorragia aguda, tais como elevação da FC e vasoconstrição. Esta característica pode ser considerada vantajosa nestas situações.

De qualquer modo, foi observado que a FC não aumentou apenas nos períodos em que os animais foram submetidos à hipotensão. Tal fato reforça a tese de que as características do isofluorano citadas anteriormente possam ter influenciado no aumento da FC observado⁴⁴.

Sabe-se que muitos fatores, tais como volemia, o tônus vascular e a permeabilidade capilar, podem influenciar na distribuição dos fluidos administrados^{45,46}. Mesmo assim, apesar da sensível diferença entre os volumes utilizados para a manobra de ressuscitação volêmica, todos os tipos de fluido testados neste experimento foram igualmente capazes de elevar a PAM no momento da ressuscitação volêmica para valores acima de 75 mmHg. Porém, apenas no grupo coloide hipertônico (GCH) a média dos valores atingidos ($90,0 \pm 13,5$ mmHg) não diferiu estatisticamente da média dos valores de PAM encontrada no grupo controle ($112,2 \pm 6,9$ mmHg) no mesmo momento. Esta característica das soluções coloidais que têm componentes hipertônicos em sua composição pode ser vantajosa, pois promovem expansão plasmática, mesmo com a utilização de baixos volumes, sem contudo sobrecarregar o espaço intersticial (o que poderia predispor ao surgimento de edemas)⁴⁷.

Ainda que somente a PAM do grupo coloide hipertônico (GCH) não diferiu do grupo controle no momento da ressuscitação volêmica, a PAM dos outros grupos não apresentou diferença estatística quando comparada ao GCH. Tais achados corroboram os achados de outros pesquisadores que afirmaram que a ressuscitação volêmica com solução cristalóide isotônica ou com baixo volume de solução salina hipertônica, associada ou não a colóides, são igualmente capazes de restabelecer os parâmetros hemodinâmicos após a ocorrência de hemorragia controlada^{18,29,45-48}.

Apesar de que aos 10, 30 e 60 minutos após a ressuscitação não foi observada diferença nos valores da PAM entre os grupos, nos animais dos grupos Ringer com lactato (GRL) e salina hipertônica (GHIP) os valores desta variável mantiveram-se sempre inferiores aos dos outros grupos. Tal constatação pode ser explicada pelas características das soluções cristalóides de permearem livremente através do endotélio e, portanto, quando administradas serem redistribuídas de maneira relativamente rápida, principalmente para o compartimento intersticial. Tal particularidade faz com que o tempo efetivo de aumento da PAM promovido por elas seja relativamente pequeno, fazendo com que este parâmetro volte a apresentar valores inferiores mais rapidamente^{49,50}.

De um modo geral, hoje pode-se considerar a possibilidade de dois tipos de fluidoterapia, uma com alvo no espaço intravascular e outra com alvo no espaço extravascular ou intersticial, existindo ainda a possibilidade da realização de fluidoterapia com alvo nos dois espaços⁵¹. No presente estudo, notou-se claramente que nos grupos coloide (GVLV) e

coloide hipertônico (GCH), os alvos principais das fluidoterapias inicialmente foram o espaço intravascular, enquanto que nos grupos Ringer com lactato (GRL) e salina hipertônica (GHIP) a fluidoterapia acabou atingindo os dois espaços não privilegiando o espaço intravascular.

Sabe-se que a capacidade dos coloides em manter-se no espaço intravascular por mais tempo também está relacionada à capacidade que as moléculas desta solução têm de interagir e adsorver à camada de glicocálix, restringindo sua ultrafiltração, o que retardaria a passagem de fluidos por ela⁵². Neste experimento, pode-se notar claramente estas características das soluções coloides visto que, praticamente em todo o período de observação, a PAM dos grupos que receberam coloides manteve-se mais elevada, quando comparada aos grupos que receberam apenas soluções cristaloides (especialmente a do grupo coloide – GVLV, que recebeu quantidade maior da solução coloidal).

Com relação aos momentos posteriores (90 e 120 minutos), observou-se que a PAM do grupo coloide hipertônico (GCH) diminuiu sensivelmente, o que pode ter ocorrido pelo fato de a quantidade utilizada de coloide para a manobra de ressuscitação neste grupo ser menor do que a quantidade utilizada no grupo coloide (GVLV). Provavelmente esta quantidade menor de coloide não tenha sido capaz de reter de maneira eficaz os fluidos no espaço intravascular por tanto tempo. Este fato que pode ser observado também nos dados apresentados na tabela 4, em que no período de 90 a 120 minutos após a ressuscitação o grupo coloide (GVLV) foi o que necessitou de menor quantidade de Ringer com lactato adicional para que a PAM fosse mantida acima de 75mmHg.

Na análise do hematócrito, nota-se nos resultados apresentados na tabela 2 e figura 4 que em todos os grupos tratados houve redução significativa do mesmo. Tal redução foi notada inclusive nos grupos salina hipertônica (GHIP) e coloide hipertônico (GCH), nos quais o volume utilizado para a ressuscitação volêmica foi sensivelmente menor do que nos outros grupos. Em tese, a menor quantidade de fluido utilizada no momento da ressuscitação volêmica poderia ter contribuído para que não houvesse tanta redução no hematócrito. Mas, mesmo nestes grupos se fizeram necessários desafios hídricos com solução de Ringer com lactato posteriores à ressuscitação volêmica, fato que acabou por também diminuir o hematócrito nestes grupos.

Outro evento observado, e esperado, foi que, apesar de não terem sido observadas diferenças estatísticas, o hematócrito que mais sofreu decréscimo foi o do grupo de animais que receberam ressuscitação volêmica inicial com solução de Ringer com lactato. Tal evento alinha-se com o fato de que, desde os momentos iniciais da ressuscitação volêmica, os

animais deste grupo acabaram por receber volumes infundidos maiores do que os animais dos outros grupos.

Neste contexto, acredita-se que a diminuição do hematócrito por hemodiluição, poderia levar também à diluição das proteínas plasmáticas. Tal evento normalmente ocorre quando são administradas grandes quantidades de soluções cristaloides, o que aumenta o risco do edema, fato que pode ocorrer de maneira mais pronunciada quando comparado com um protocolo de fluidoterapia utilizando exclusivamente com a utilização de coloide^{53,54}. Neste cenário, torna-se importante que em futuros estudos seja feita dosagem da proteína sérica.

Quanto à análise das temperaturas retais dos animais, em todos os grupos estudados, foi administrada fonte de calor por meio de colocação de bolsas contendo água aquecida em contato com os animais durante todo o período do experimento. Ainda assim, os dados das médias das temperaturas retais observadas chocam com um experimento⁵⁵ onde uma das vantagens do uso de protocolos de ressuscitação com baixo volume foi justamente a menor chance do desenvolvimento de hipotermia iatrogênica, fato que não ocorreu no grupo dos animais do grupo salina hipertônica (GHIP).

No presente experimento, em todos os períodos de observação, as médias das temperaturas retais dos animais do grupo salina hipertônica (GHIP) tiveram valores menores quando comparados aos outros grupos, chegando a diferir estatisticamente dos mesmos aos 30 minutos após a ressuscitação volêmica. O uso de grandes quantidades de fluidos mantidos à temperatura ambiente pode agravar significativamente um quadro de hipotermia⁵⁶, entretanto esse fato não ocorreu apenas com o grupo que recebeu solução de Ringer com lactato no momento da ressuscitação volêmica (grupo que recebeu a maior quantidade total de fluido), mas em todos os grupos, sendo inclusive mais grave no grupo que recebeu a menor quantidade de fluido na ressuscitação (GHIP). Tal evento pode ter ocorrido pelo fato de que, apesar deste grupo ter recebido menor quantidade de fluido durante a ressuscitação, recebeu a maior quantidade de Ringer com lactato nos momentos subsequentes para que a PAM fosse mantida acima de 75 mmHg.

Sabe-se que a termorregulação dá-se por controle hipotalâmico, o qual ativa mecanismos termorreguladores compensatórios a fim de evitar tanto a hipotermia quanto a hipertermia. Ocorre que, em procedimentos anestésicos e situações de hipovolemia, normalmente há diminuição da temperatura do animal, podendo inclusive culminar com o aumento do efeito dos fármacos anestésicos, aumento da incidência de coagulopatias e predisposição a infecções⁵⁷.

Tais mecanismos estão relacionados com atividades adrenérgicas tais como vasoconstrição, aumento do consumo de oxigênio pelo miocárdio e isquemia coronariana. Os mecanismos de hipotermia ocorridos na anestesia são multifatoriais e podem ocorrer por perda de calor por evaporação, condução, convecção e irradiação, ou pela redistribuição interna do calor do compartimento central para o compartimento periférico. Pode ocorrer ainda por conta da vasodilatação e da interferência dos anestésicos no centro termorregulador hipotalâmico⁵⁸. Finalmente, a queda da temperatura observada em todos os grupos avaliados, apesar da administração da fonte externa de calor, pode também ter sido atribuída à relação de superfície corpórea ser alta nos ratos, o que os torna mais propensos à dispersão do calor⁵⁹.

Quanto ao volume de fluido utilizado para ressuscitação volêmica, os animais do grupo Ringer com lactato (GRL) receberam cerca de 7,5 vezes mais fluido do que os animais dos grupos que receberam solução cristalóide hipertônico, associado ou não com colóide. Esta proporção utilizada está adequadamente alinhada com a literatura⁶⁰.

Autores afirmam que, quando se utiliza solução hipertônica, de 4 a 6 mL/kg são suficientes para restaurar a PAM após períodos de hipotensão grave^{20,29,61,62}. Entretanto, é contra-indicada a infusão contínua de NaCl a 7,5%, a fim de manter a PAM acima de 70 mmHg. Utilizada por períodos iguais ou superiores a duas horas, esta poderia resultar em alto índice de mortalidade, especialmente porque a quantidade de solução administrada nestes casos pode chegar a 25 mL/kg, o que levaria à vasodilatação grave e hipernatremia⁴. Tal fenômeno ocorre porque, ao administrar soluções hipertônicas, mobilizam-se líquidos que passam do espaço intracelular para o intravascular, o que permite que haja incremento da volemia no paciente maior do que o volume administrado na fluidoterapia^{31,63,64}.

No tocante às quantidades totais de fluido utilizadas durante o experimento, a análise da Tabela 4 mostrou não haver diferença estatística entre a quantidade total de Ringer com lactato adicional utilizado nos grupos estudados. Provavelmente isto deu-se pelo número pequenos de animais nos grupos, pelo alto desvio padrão observado nesta variável, ou pelo fato de que, apesar de o volume inicial utilizado nos grupos que receberam solução hipertônica ter sido menor, no período de manutenção da PAM acima de 75 mmHg, estes grupos acabaram recebendo volume adicional maior de Ringer com lactato.

O que pode explicar este evento é o fato de que o incremento da PAM com o uso de soluções cristalóides é transitório^{65,66}. Desta maneira, em todos os grupos, para que o regime de ressuscitação fosse eficiente, foi necessário o uso de soluções cristalóide isotônica de Ringer com lactato na terapia de manutenção da volemia⁶⁷.

Quanto ao índice de mortalidade, 33% dos animais dos grupos Ringer com lactato (GRL) e salina hipertônica (GHIP) morreram antes do final do período de observação de 120 minutos após a ressuscitação volêmica. Sabe-se que a hipotermia pode aumentar índices de mortalidade em pacientes com choque hemorrágico^{68,69}, fato que ocorreu principalmente no grupo salina hipertônica (GHIP). Entretanto, tal constatação contraria estudos de meta-análise realizados pela Cochrane e por outros grupos⁷⁰⁻⁷³ que indicaram, sem exceção, que o índice de sobrevivência de pacientes que recebem colóides não é maior quando comparado com pacientes que recebem cristalóides em protocolos de ressuscitação volêmica.

É importante ressaltar que, em todos os grupos, todos os animais sobreviveram tanto ao período em que permaneceram em choque quanto ao período de ressuscitação volêmica em que receberam as diferentes soluções estudadas neste experimento. De qualquer modo, quando se avaliam índices de mortalidade, analisando os diferentes tipos de soluções utilizadas para ressuscitação volêmica, não se encontra consenso na literatura para este índice⁷⁴⁻⁷⁶.

3.5 Conclusões

Diante do exposto, pôde-se concluir que a ressuscitação volêmica em ratos com as soluções de Ringer com lactato e de NaCl a 7,5% foi inferior à observada com as soluções de hidroxietilamida 130/0,4 e da associação de NaCl a 20% com hidroxietilamida 130/0,4 para ressuscitação volêmica no choque hemorrágico agudo. Independentemente do protocolo empregado, apenas a ressuscitação volêmica inicial não é suficiente para elevar a PAM e mantê-la acima de 75 mmHg pelo período de 120 minutos, sendo necessária a administração de terapia hídrica complementar com cristalóide isotônico em ratos sob anestesia com isoflurano. O volume de solução de Ringer com lactato necessário na terapia hídrica complementar para manter a PAM acima de 75 mmHg após a ressuscitação volêmica inicial é menor nos animais ressuscitados com hidroxietilamida 130/0,4 a 6%. A ressuscitação volêmica apenas com cristalóides incrementa o risco de mortalidade em ratos. A solução de hidroxietilamida 130/0,4 a 6% (Voluven[®]) é mais vantajosa por promover ressuscitação volêmica mais eficiente e duradoura em ratos submetidos a choque hemorrágico controlado.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Behrend T, Miller SB. Acute renal failure in the cardiac care unit: etiologies, outcomes, and prognostic factors. *Kidney Int.* 1999;56(1):238-43.
2. Avi A, Yehonatan S, Alon S, Alexandra H, Arie E. Do accidents happen

- accidentally? A study of trauma registry and periodical examination database. *J Trauma*. 2001;50(1):20-3.
3. Coimbra R, Porcides R, Loomis W, Melbostad H, Lall R, Deree J, Wolf P, Hoyt DB. HSPTX protects against hemorrhagic shock resuscitation-induced tissue injury: an attractive alternative to Ringer's lactate. *J Trauma*. 2006;60(1):41-51.
 4. Revell M, Greaves I, Porter K. Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2003;54(5 Suppl):S63-7.
 5. Liu LM, Ward JA, Dubick MA. Effects of crystalloid and colloid resuscitation on hemorrhage-induced vascular hyporesponsiveness to norepinephrine in the rat. *J Trauma*. 2003;54(5 Suppl):S159-68.
 6. Koustova E, Rhee P, Hancock T, Chen H, Inocencio R, Jaskille A, Hanes W, Valeri CR, Alam HB. Ketone and pyruvate Ringer's solutions decrease pulmonary apoptosis in a rat model of severe hemorrhagic shock and resuscitation. *Surgery*. 2003;134(2):267-74.
 7. Khan MA, Garner JP. Hartmann's solution in haemorrhagic shock -- now and the future. *J R Army Med Corps*. 2007;153(2):81-5.
 8. Phillips CR, Vinecore K, Hagg DS, Sawai RS, Differding JA, Watters JM, Schreiber MA. Resuscitation of haemorrhagic shock with normal saline vs. lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water and haemodynamics. *Crit Care*. 2009;13(2):R30.
 9. Traverso LW, Lee WP, Langford MJ. Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: I. Crystalloid solutions. *J Trauma*. 1986;26(2):168-75.
 10. Kiraly LN, Differding JA, Enomoto TM, Sawai RS, Muller PJ, Diggs B, Tieu BH, Englehart MS, Underwood S, Wiesberg TT, Schreiber MA. Resuscitation with normal saline (NS) vs. lactated Ringers (LR) modulates hypercoagulability and leads to increased blood loss in an uncontrolled hemorrhagic shock swine model. *J Trauma*. 2006;61(1):57-64.
 11. Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, Schreiber MA. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2007;62(3):636-9.
 12. Warren BB, Durieux ME. Hydroxyethyl starch: safe or not? *Anesth Analg*. 1997;84(1):206-12.
 13. Boldt J, Brosch Ch, Röhm K, Papsdorf M, Mengistu A. Comparison of the effects of

- gelatin and a modern hydroxyethyl starch solution on renal function and inflammatory response in elderly cardiac surgery patients. *Br J Anaesth.* 2008;100(4):457-64.
14. Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Sørensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard AL, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J; 6S Trial Group; Scandinavian Critical Care Trials Group. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2012;367(2):124-34.
 15. Guidet B, Martinet O, Boulain T, Philippart F, Poussel JF, Maizel J, Forceville X, Feissel M, Hasselmann M, Heininger A, Van Aken H. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9% NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. *Crit Care.* 2012;16(3):R94.
 16. Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SA; CHEST Investigators; Australian and New Zealand Intensive Care Society Clinical Trials Group. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. *N Engl J Med.* 2012;367(20):1901-11.
 17. Medby C. Is there a place for crystalloids and colloids in remote damage control resuscitation? *Shock.* 2014;41 Suppl 1:47-50.
 18. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol.* 1980;239(5):H664-73.
 19. Maningas PA. Resuscitation with 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: effects on organ blood flow. *Crit Care Med.* 1987;15(12):1121-6.
 20. Velasco IT, Rocha e Silva M, Oliveira MA, Oliveira MA, Silva RI. Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs: a comparative study. *Crit Care Med.* 1989;17(3):261-4.
 21. Mattox KL, Maningas PA, Moore EE, Mateer JR, Marx JA, Aprahamian C, Burch JM, Pepe PE. Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann Surg.* 1991;213(5):482-91.
 22. Vincenzi R, Cepeda LA, Pirani WM, Sannomyia P, Rocha-E-Silva M, Cruz RJ Jr.

- Small volume resuscitation with 3% hypertonic saline solution decrease inflammatory response and attenuates end organ damage after controlled hemorrhagic shock. *Am J Surg*. 2009;198(3):407-14.
23. Hartog CS, Kohl M, Reinhart K. A systematic review of third-generation hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) in resuscitation: safety not adequately addressed. *Anesth Analg*. 2011;112(3):635-45.
 24. CONSELHO NACIONAL DE CONTROLE E EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL – CONCEA. (2013). Disponível em http://www.mct.gov.br/index.php/content/view/313178/Resolucoes_Normativas.html. Acessado em 15 de janeiro de 2015.
 25. Bahrami S, Zimmermann K, Szelényi Z, Hamar J, Scheiflinger F, Redl H, Junger WG. Small-volume fluid resuscitation with hypertonic saline prevents inflammation but not mortality in a rat model of hemorrhagic shock. *Shock*. 2006;25(3):283-9.
 26. Li T, Zhu Y, Hu Y, Li L, Diao Y, Tang J, Liu L. Ideal permissive hypotension to resuscitate uncontrolled hemorrhagic shock and the tolerance time in rats. *Anesthesiology*. 2011;114(1):111-9.
 27. Bickell WH, Wall MJ Jr, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattox KL. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *N Engl J Med*. 1994;331(17):1105-9.
 28. Kwan I, Bunn F, Roberts I; WHO Pre-Hospital Trauma Care Steering Committee. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;(3):CD002245.
 29. Dubick MA, Wade CE. A review of the efficacy and safety of 7.5% NaCl/6% dextran 70 in experimental animals and in humans. *J Trauma*. 1994;36(3):323-30.
 30. Kramer GC, Walsh JC, Perron PR, Gunther RA, Holcroft JW. Comparison of hypertonic saline/dextran versus hypertonic saline/hetastarch for resuscitation of hypovolemia. *Braz J Med Biol Res*. 1989;22(2):279-82.
 31. Nakayama S, Sibley L, Gunther RA, Holcroft JW, Kramer GC. Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ Shock*. 1984;13(2):149-59.
 32. Rocha-e-Silva M, Poli de Figueiredo LF. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics (Sao Paulo)*. 2005;60(2):159-72.
 33. Vermeulen LC Jr, Ratko TA, Erstad BL, Brecher ME, Matuszewski KA. A

- paradigm for consensus. The University Hospital Consortium guidelines for the use of albumin, nonproteincolloid, and crystalloid solutions. *Arch Intern Med.* 1995;155(4):373-9.
34. Perel P, Roberts I. Coloides versus cristaloides para la reanimación con líquidos en pacientes en estado crítico (Revisión Cochrane traducida). En: La Biblioteca Cochrane Plus, 2008 Número 2. Oxford: Update Software Ltd. Disponible en: <http://www.update-software.com>.
 35. Chappell D, Jacob M. Hydroxyethyl starch - the importance of being earnest. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:61
 36. Rehm M, Haller M, Orth V, Kreimeier U, Jacob M, Dressel H, Mayer S, Brechtelsbauer H, Finsterer U. Changes in blood volume and hematocrit during acute preoperative volume loading with 5% albumin or 6% hetastarch solutions in patients before radical hysterectomy. *Anesthesiology.* 2001;95(4):849-56.
 37. Misra MK, Sarwat M, Bhakuni P, Tuteja R, Tuteja N. Oxidative stress and ischemic myocardial syndromes. *Med Sci Monit.* 2009;15(10): RA209-219.
 38. Santos MRV, Souza VH, Menezes IAC, Bitencurt JL, Rezende-Neto JM, Barreto AS, Cunha FA, Marçal RM, Teixeira-Silva F, Quintans-Júnior LJ, Barbosa APO. Parâmetros bioquímicos, fisiológicos e morfológicos de ratos (*Rattus norvegicus* linhagem Wistar) produzidos pelo Biotério Central da Universidade Federal de Sergipe. *Scientia Plena.* 2010;6(10):1-6.
 39. Bernard JM, Wouters PF, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in chronically instrumented dogs. *Anesthesiology.* 1990;72(4):659-62.
 40. Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology.* 1991;74(3):539-51.
 41. Heerdt PM, Gandhi CD, Dickstein ML. Disparity of isoflurane effects on left and right ventricular afterload and hydraulic power generation in swine. *Anesth Analg.* 1998;87(3):511-21.
 42. Skovsted P, Saphavichaiikul S. The effects of isoflurane on arterial pressure, pulse rate, autonomic nervous activity, and barostatic reflexes. *Can Anaesth Soc J.* 1977;24(3):304-14.

43. Seagard JL, Elegbe EO, Hopp FA, Bosnjak ZJ, von Colditz JH, Kalbfleisch JH, Kampine JP. Effects of isoflurane on the baroreceptor reflex. *Anesthesiology*. 1983;59(6):511-20.
44. Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E, Igler FO, Barney JA, Kampine JP. Baroreceptor reflex control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. *Anesthesiology*. 1984;60(3):173-9.
45. McIlroy DR, Kharasch ED. Acute intravascular volume expansion with rapidly administered crystalloid or colloid in the setting of moderate hypovolemia. *Anesth Analg* 2003;96:1572–7.
46. Margaron MP, Soni NC. Changes in serum albumin concentration and volume expanding effects after a bolus of albumin 20% in septic patients. *Br J Anaesth* 2004;92:821–6.
47. Rizoli SB, Rhind SG, Shek PN, Inaba K, Filips D, Tien H, Brenneman F, Rotstein O. The immunomodulatory effects of hypertonic saline resuscitation in patients sustaining traumatic hemorrhagic shock: a randomized, controlled, double-blinded trial. *Ann Surg*. 2006;243(1):47-57.
48. Urbano J, López-Herce J, Solana MJ, Del Castillo J, Botrán M, Bellón JM. Comparison of normal saline, hypertonic saline and hypertonic saline colloid resuscitation fluids in an infant animal model of hypovolemic shock. *Resuscitation*. 2012;83(9):1159-65.
49. Carey JS, Scharschmidt BF, Culliford AT, Greenlee JE, Scott CR. Hemodynamic effectiveness of colloid and electrolyte solutions for replacement of simulated operative blood loss. *Surg Gynecol Obstet*. 1970;131(4):679-86.
50. Vaupshas HJ, Levy M. Distribution of saline following acute volume loading: postural effects. *Clin Invest Med*. 1990;13(4):165-77.
51. Aditiansih D, George YW. Guiding principles of fluid and volume therapy. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2014;28(3):249-60.
52. Levick JR, Michel CC. Microvascular fluid exchange and the revised Starling principle. *Cardiovasc Res* 2010;87:198-210.
53. Tait AR, Larson LO. Resuscitation fluids for the treatment of hemorrhagic shock in dogs: effects on myocardial blood flow and oxygen transport. *Crit Care Med*. 1991;19:1561-1565.
54. Morisaki H, Bloos F, Keys J, Martin C, Neal A, Sibbald WJ. Compared with

- crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep. *J Appl Physiol*. 1994;77(3):1507-18.
55. Ertmer C, Kampmeier T, Rehberg S, Lange M. Fluid resuscitation in multiple trauma patients. *Curr Opin Anaesthesiol*. 2011;24(2):202-8.
 56. Tieu BH, Holcomb JB, Schreiber MA. Coagulopathy: its pathophysiology and treatment in the injured patient. *World J Surg*. 2007;31(5):1055-64.
 57. Sessler DI. Perioperative heat balance. *Anesthesiology*. 2000 Feb;92(2):578-96.
 58. Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A, Cheng C. Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. *Anesthesiology*. 1995;82(3):662-73.
 59. Taguchi A, Kurz A. Thermal management of the patient: where does the patient loose and/or gain temperature? *Curr Opin Anaesthesiol*. 2005;18:632-9.
 60. Orlinsky M, Shoemaker W, Reis ED, Kerstein MD. Current controversies in shock and resuscitation. *Surg Clin North Am*. 2001;81(6):1217-62.
 61. Thomale UW, Griebenow M, Kroppenstedt SN, Unterberg AW, Stover JF. Small volume resuscitation with HyperHaes improves pericontusional perfusion and reduces lesion volume following controlled cortical impact injury in rats. *J Neurotrauma*. 2004;21(12):1737-46.
 62. Rocha-e-Silva M. Hypertonic saline resuscitation: a new concept. *Baillieres Clin Anaesthesiol*, London. 1997;11:127-42.
 63. Cotton BA, Guy JS, Morris JA Jr, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006;26(2):115-21.
 64. Kien ND, Reitan JA, Moore PG. Hypertonic Saline: Current Research and Clinical Implications. *Seminars in Anesthesia, Perioperative Medicine and Pain*. 1998;17(3):167-73
 65. Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG, Angle N, Wolf P, Loomis W, Evers MF. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1997;42(4):602–6.
 66. Deitch EA, Shi HP, Feketeova E, Hauser CJ, Xu DZ. Hypertonic saline resuscitation limits neutrophil activation after trauma-hemorrhagic shock. *Shock*. 2003;19(4):328-33.
 67. Gala GJ, Lilly MP, Thomas SE, Gann DS. Interaction of sodium and volume in

- fluid resuscitation after hemorrhage. *J Trauma*. 1991;31(4):545-55.
68. Watts DD, Trask A, Soeken K, Perdue P, Dols S, Kaufmann C. Hypothermic coagulopathy in trauma: effect of varying levels of hypothermia on enzyme speed, platelet function, and fibrinolytic activity. *J Trauma* 1998;44:846-54.
 69. Wolberg AS, Meng ZH, Monroe 3rd DM, Hoffman M. A systematic evaluation of the effect of temperature on coagulation enzyme activity and platelet function. *J Trauma* 2004;56:1221-8.
 70. Perel P, Roberts I, Ker K. Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013;2:CD000567.
 71. Alderson P, Bunn F, Li Wan Po A, Li L, Blackhall K, Roberts I, Schierhout G. Human albumin solution for resuscitation and volume expansion in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2011;(10):CD001208.
 72. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med*. 1999;27(1):200-10.
 73. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials. *BMJ*. 1998;316(7136):961-4.
 74. Younes RN, Aun F, Ching CT, Goldenberg DC, Franco MH, Miura FK, Santos SS, Sequeiros IM, Rocha e Silva M, Fujimura I, Birolini D. Prognostic factors to predict outcome following the administration of hypertonic/hyperoncotic solution in hypovolemic patients. *Shock*. 1997;7(2):79-83.
 75. Bunn F, Roberts I, Tasker R, Akpa E. Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database Syst Rev*. 2004;(3):CD002045.
 76. Freshman SP, Battistella FD, Matteucci M, Wisner DH. Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. *J Trauma*. 1993;35(3):344-8.

CAPÍTULO 4 – CONSIDERAÇÕES FINAIS

Baseando-se no artigo de revisão de literatura, pôde-se constatar que os experimentos relacionados à terapia do choque hemorrágico divergem consideravelmente entre si, mesmo sendo a terapia de ressuscitação volêmica estudada desde a década de 40, quando passou a ser o centro das manobras de restauração do volume circulante e do estado hemodinâmico. Neste contexto, apesar do avanço técnico-científico ocorrido nos últimos anos, ainda hoje não há um protocolo ou uma terapia de reposição volêmica que seja considerada ideal para tratamento de casos de choque hemorrágico. Ainda, neste cenário, constatou-se que existe uma série de fatores que podem influir na escolha da terapia e, consequentemente, em seu resultado.

Mesmo diante de uma temática aparentemente simples, uma vez detectadas as controvérsias existentes nos estudos das soluções utilizadas para reposição volêmica, a escolha do tema abordado neste trabalho baseou-se especialmente na constatação de resultados conflitantes encontrados na literatura. Decidiu-se então por avaliar protocolos de ressuscitação volêmica mistos, utilizando diferentes tipos de soluções dentro de um mesmo protocolo, a fim de procurar saber se este tipo de abordagem traria alguma vantagem quando comparado ao uso isolado das soluções.

Entre as limitações do experimento apresentado, primeiramente tem-se que, por ter sido conduzido em ratos, os resultados e conclusões aqui expressos não devem ser extrapoladas por completo para outras espécies animais ou para o homem. Outro aspecto importante é que o modelo de hemorragia empregado apresenta a vantagem de imprimir maior controle sobre as variáveis estudadas, entretanto, pode não refletir por completo situações de choque hemorrágico com hemorragias não controladas, necessitando de estudos adicionais para que se possa fazer qualquer inferência para estas situações.

Em segundo lugar, os ratos utilizados neste experimento eram jovens e saudáveis, deste modo, os resultados obtidos aqui podem não refletir situações em que a hipovolemia ocorra em animais idosos ou com cardiopatias. Por último, não foram realizadas neste estudo análises com diferentes tempos de choque, sendo usado apenas o período de 60 minutos de tolerância à hipotensão. Deste modo, não foram observados os efeitos sobre diferentes tempos de hipotensão, ou tampouco com diferentes valores de PAM no momento do choque hemorrágico. Finalmente, por ter sido estudada uma situação de hemorragia controlada, não foram avaliadas possíveis interações da hipovolemia e ressuscitação com distúrbios de coagulação ou presença de ferimentos graves. Acredita-se que tais interações tenham papel

importante no transcorrer da ressuscitação volêmica e podem influir nos resultados da terapia empregada.

Apesar das limitações do experimento e do choque provocado nos animais ter sido considerado um choque hemorrágico grave, o modelo animal e o protocolo experimental adotados foram considerados apropriados e satisfatórios, visto que permitiram que os diferentes protocolos fossem analisados e comparados entre si. Ainda, dentre os equipamentos de monitoração utilizados todos foram capazes de aferir os parâmetros estudados sem quaisquer problemas.

A partir das hipóteses aventadas esperava-se que as soluções colóide (hidroxietilamido 130/0,4 a 6%) e colóide hipertônica (associação de hidroxietilamido 130/0,4 a 6% com cloreto de sódio 20%) apresentassem desempenho superior às soluções cristalóides. De fato, tais expectativas puderam ser confirmadas, apesar de que a solução colóide hipertônica não apresentou desempenho tão bom quanto esperado, especialmente no que tange ao tempo em que conseguiu manter a PAM em acima de 75mmHg.

Finalmente, acredita-se que o trabalho aqui apresentado tenha contribuído para minorar as controvérsias sobre qual é a melhor opção de escolha para terapia do choque hemorrágico. Outrossim, é certo que os resultados obtidos não são capazes de esgotar as discussões ou controvérsias que cercam o tema, sendo necessárias novas investigações, principalmente avaliando-se a recuperação dos animais por um período de tempo mais longo.

ANEXO



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA



Goânia, 09/ 09/ 2013

**PARECER CONSUBSTANCIADO REFERENTE AO PROJETO DE PESQUISA,
PROTOCOLADO NESTE COMITÊ SOB O N. 048/2013**

I - Finalidade do projeto (pesquisa/ensino): Pesquisa

II - Identificação:

Título do projeto: Ressuscitação volêmica com diferentes soluções em modelo murino de choque hipovolêmico.

☐ **Pesquisador Responsável/ Unidade:**

☐ Juan Carlos Duque Moreno – EVZ - UFG

☐ **Pesquisadores Participantes:**

☐ Nome	Instituição	Formação Básica	Titulação	Função na Pesquisa
Juan Carlos Duque Moreno http://lattes.cnpq.br/8509640024284103	UFG	Medicina Veterinária	Doutor	Orientador
Thiago André Carreo Costa http://lattes.cnpq.br/1874480433542843	UFG	Medicina Veterinária	Mestre	Doutorando
Veridiana Maria Brianezi Dignani de Moura http://lattes.cnpq.br/8773201078957745	UFG	Medicina Veterinária	Doutora	Co-Orientadora
Celina Tie Nishimori Duque http://lattes.cnpq.br/9867050564803302	UFG	Medicina Veterinária	Doutora	Participante
Auana Lima Sant'anna http://lattes.cnpq.br/9302036375066578	UFG	Medicina Veterinária	Acadêmica de Medicina Veterinária	Participante

☐ **Unidade onde será realizado:**

Escola de Veterinária e Zootecnia – EVZ - UFG

☐ **Data de apresentação à CEUA:** 12/08/2013

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação/PRPPG-UFG, Caixa Postal: 131, Prédio da Reitoria, Piso 1, Campus Samambaia (Campus II) - CEP:74001-970, Goiânia – Goiás, Fone: (55-62) 3521-1215, Email: ceua.ufg@gmail.com



**MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA**



III - Objetivos e justificativa do projeto:

O presente projeto tem por objetivo comparar o desempenho de diferentes protocolos de reposição de volemia utilizando solução cristalóide isotônica, cristalóide hipertônica (NaCl 7,5%) e solução coloidal associada com cristalóide isotônico (Voluven®) e solução hipertônica/hiperosmótica (HyperHAES®), mimetizando situações clínicas em que a ocorrência de hemorragia aguda leve à hipovolemia, seguida por completa ressuscitação volêmica, utilizando ratos como modelo experimental.

IV - Sumário do projeto:

☐ **Discussão sobre a possibilidade de métodos alternativos:**

O número de animais por grupo foi definido baseado na expectativa quanto aos resultados esperados. Haverá variáveis a serem estudadas que não são paramétricas, nas quais o teste de normalidade não se aplica, portanto, faz-se necessário um número mínimo de oito animais por grupo para que se obtenha significância estatística. Tais expectativas baseiam-se também na revisão de literatura feita, na qual foram encontrados trabalhos que usam metodologias semelhantes e, neles, o número de animais por grupo também foi de oito.

☐ **Descrição das instalações utilizadas e número de animais/área/qualidade do Ambiente (ar, temperatura, umidade), Alimentação/hidratação:**

Os animais serão mantidos em biotério, dentro de gaiolas próprias, com água e ração balanceada *ad libitum* e com ciclo de 12 horas de luz e escuro. Será observado um período de ambientação dos animais de sete dias quando da sua obtenção no Biotério Central e acomodação no biotério da Escola de Veterinária e Zootecnia da Universidade Federal de Goiás.

Para o experimento, serão utilizados 40 ratos machos, adultos (*Rattus norvegicus albinus*), raça Wistar pesando entre 350 e 450g, mantidos em biotério com água e ração balanceada *ad libitum* e com ciclo de 12 horas de luz e escuro. Os animais serão oriundos do Biotério Central da Universidade Federal de Goiás. Para o experimento, serão constituídos cinco grupos experimentais, sendo um deles o grupo controle, com um quantitativo de oito animais em cada grupo. Serão utilizados outros quatro animais para realização de projeto piloto para fins de adaptação dos pesquisadores aos métodos a serem utilizados e padronização da técnica proposta.

☐ **Utilização de agente infeccioso/gravidade da infecção a ser observada:** Não se aplica

☐ **Método de eutanásia:**

O método de eutanásia por meio de aprofundamento do plano anestésico seguido da administração de cloreto de potássio por via intravenosa é largamente utilizado em protocolos de pesquisa com experimentação animal, justamente por tratar-se de método que suprime qualquer possibilidade de sofrimento que poderia vir a ocorrer, sem no entanto, causar qualquer tipo de alteração e/ou artefato no material a ser coletado para análise.

☐ **Destino do animal:** Após a coleta do material para exames histopatológicos, os animais serão destinados para o sistema de coleta de resíduos hospitalares do município de Goiânia - GO.

V – Comentários do relator frente às orientações da SBCAL

Comissão de Ética no Uso de Animais/CEUA

Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação/PRPPG-UFG, Caixa Postal: 131, Prédio da Reitoria, Piso I, Campus Samambaia
(Campus II) - CEP: 74001-970, Goiânia - Goiás, Fone: (55-62) 3521-1215.
Email: ceua.ufg@gmail.com



MINISTÉRIO DA EDUCAÇÃO
UNIVERSIDADE FEDERAL DE GOIÁS
PRÓ-REITORIA DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO
COMISSÃO DE ÉTICA NO USO DE ANIMAIS/CEUA



☐ **Estrutura do protocolo:** Adequada, apresenta cronograma compatível, termo de responsabilidade assinado.

☐ **Análise de sofrimento imposto, métodos alternativos e benefícios:** Os animais serão mantidos em ambiente climatizado com água e ração balanceada *ad libitum* e com períodos de luz/escuro de 12 horas. Para a indução do choque hipovolêmico, os animais serão submetidos a anestesia geral com isoflurano e a eutanásia para a obtenção das amostras para exames histopatológicos será realizada por meio de aprofundamento do plano anestésico seguido da administração de 1mL de cloreto de potássio 3M por via intravenosa.

Análise dos riscos aos pesquisadores/alunos: Dificuldade inicial na padronização/confeção da técnica de choque hipovolêmico que espera-se sanar com a realização de um piloto do experimento;

- Risco dos animais não suportarem o desafio de choque hipovolêmico que será impresso que acreditamos poder sanar com a padronização da técnica;
- Possíveis acidentes no transporte e possíveis problemas na conservação e processamento das amostras dos tecidos utilizado para a realização das avaliações histopatológicas;
- Riscos biológicos no manuseio das amostras e manejo dos animais.

VI - Parecer da CEUA:

Diante do exposto, o parecer da CEUA sobre o projeto é **APROVADO**.

Informação aos pesquisadores:

Reiteramos a importância deste parecer consubstanciado, e lembramos que o(a) pesquisador(a) responsável deverá encaminhar à CEUA-PRPPG-UFG o Relatório Final baseado na conclusão do estudo e na incidência de publicações decorrentes deste, de acordo com o disposto na Lei nº. 11.794 de 08/10/2008, e Resolução Normativa nº. 01, de 09/07/2010 do Conselho Nacional de Controle de Experimentação Animal-CONSEA. O prazo para entrega do Relatório é de até 30 dias após o encerramento da pesquisa.

VII - Data da reunião: 09/09/2013


Dra. Ekaterina Akimovna Botovchenco Rivera
Coordenadora da CEUA/PRPPG/UFG

Profª. Ekaterina Akimovna Botovchenco Rivera
Coordenadora da Comissão de Ética no Uso de Animais
Pró-Reitoria de Pesquisa e Pós-Graduação / UFG