



Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências da Saúde
Programa de Pós-Graduação em Cirurgia

Gilberto Fernandes Silva de Abreu

Alterações cardiovasculares e acidobásicas no choque hemorrágico, em suínos tratados sem reposição volêmica, com solução salina exclusiva e associada a concentrado de hemácias.

Tese apresentada ao Colegiado do Programa de Pós-Graduação em Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, como parte dos requisitos para obtenção do título de Mestre em Cirurgia.

Orientador Interno

Dr. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Associado do Depto de Cirurgia, CCS-UFPE

Orientador Externo

Dr. Antônio Roberto de Barros Coelho

Prof. Associado do Depto de Cirurgia, CCS-UFPE

RECIFE

2012

Catálogo na fonte
Bibliotecária Giseani Bezerra, CRB4-1738

A162a Abreu, Gilberto Fernandes Silva de.
Alterações cardiovasculares e acidobásicas no choque hemorrágico, em suínos tratados sem reposição volêmica, com solução salina exclusiva e associada a concentrado de hemácias / Gilberto Fernandes Silva de Abreu. – Recife: O autor, 2012.
xvi + 94 f. : il. ; 30 cm.

Orientador: José Lamartine de Andrade Aguiar.
Dissertação (mestrado) – Universidade Federal de Pernambuco, CCS. Programa de Pós-Graduação em Cirurgia, 2012.
Inclui bibliografia, apêndices e anexos.

1. Choque hemorrágico. 2. Trauma. 3. Reanimação. 4. Suínos. I. Aguiar, José Lamartine de Andrade (Orientador). II. Título.

617.91 CDD (23.ed.) UFPE (CCS2012-071)



UNIVERSIDADE FEDERAL DE PERNAMBUCO
CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE
DEPARTAMENTO DE CIRURGIA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA

Relatório da Defesa de Tese do Dr. Gilberto Fernandes Silva de Abreu, Aluno do Mestrado do Programa de Pós-graduação em Cirurgia, Área de Concentração: Cirurgia Clínica e Experimental.

Às oito horas do dia doze de março do ano de dois mil e doze, no Auditório Murilo La Greca do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco, tiveram início os trabalhos de defesa de Tese do Dr. Gilberto Fernandes Silva de Abreu, para obtenção do grau de Mestre em Cirurgia. A comissão Julgadora – eleita pelo Colegiado do Programa e homologada pela Câmara de Pesquisa e Pós-graduação – foi integrada pelos professores: Dr. **FÁBIO DE OLIVEIRA VILAR**, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE, (Presidente da Banca Examinadora); DR. **JOSEMBERG MARINS CAMPOS**, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; DR. **EUCLIDES DIAS MARTINS FILHO**, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; e, para suplentes: Interno: SILVIO DA SILVA CALDAS NETO, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; e, finalmente, Externo, Dr. **JOSÉ GUIDO CORRÊA DE ARAUJO JUNIOR**, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE; tendo, como orientador interno, **JOSÉ LAMARTINE DE ANDRADE AGUIAR**, Doutor do Departamento de Cirurgia do CCS/UFPE. A Tese apresentada pelo Dr. Gilberto Fernandes Silva de Abreu versou sobre **“ALTERAÇÕES CARDIOVASCULARES E ACIDOBÁSICAS NO CHOQUE HEMORRÁGICO, EM SUÍNOS TRATADOS SEM REPOSIÇÃO VOLÊMICA, COM SOLUÇÃO SALINA EXCLUSIVA E ASSOCIADA A CONCENTRADO DE HEMÁCIAS”**. Após, a explanação de 30 (Trinta) minutos pelo candidato, justificando a escolha, o objetivo da pesquisa, a metodologia empregada e os resultados obtidos, baseados na análise estatística, ilustrados com data show, foram realizadas as arguições na seguinte ordem: Prof. Dr. **FÁBIO DE OLIVEIRA VILAR** (Presidente da Banca Examinadora), Prof. Dr. **JOSEMBERG MARINS CAMPOS**, Prof. Dr. **EUCLIDES DIAS MARTINS FILHO**; todas as arguições foram feitas no tempo regulamentar e respondidas pelo candidato. Ao término das mesmas, a Comissão Julgadora proferiu o seguinte resultado: Prof. Dr. **FÁBIO DE OLIVEIRA VILAR** (Presidente da Banca Examinadora), menção “Aprovado”, Prof. Dr. **JOSEMBERG MARINS CAMPOS**, menção “Aprovado”, Prof. Dr. **EUCLIDES DIAS MARTINS FILHO**, menção “Aprovado”. Nada mais havendo a registrar, foram encerrados os trabalhos e, para constar, elaborei o presente relatório que vai por mim, Isabela Nogueira Pimentel, Técnica em assuntos Educacionais, assinado depois do Senhor Presidente, e demais integrantes da Comissão Examinadora. Recife, 12 de março 2012.

PROF. DR. FÁBIO DE OLIVEIRA VILAR
PROF. DR. JOSEMBERG MARINS CAMPOS
PROF. DR. EUCLIDES DIAS MARTINS FILHO
Sra. ISABELA NOGUEIRA PIMENTEL (Técnica em assuntos educacionais)



Universidade Federal de Pernambuco

REITOR

Prof. Anísio Brasileiro de Freitas Dourado

VICE-REITOR

Prof. Sílvio Romero de Barros Marques

PRÓ-REITOR PARA ASSUNTOS DE PESQUISA E PÓS-GRADUAÇÃO

Prof. Francisco de Souza Ramos

CENTRO DE CIÊNCIAS DA SAÚDE

DIRETOR

Prof. José Thadeu Pinheiro

HOSPITAL DAS CLÍNICAS DIRETOR SUPERINTENDENTE

Prof. George da Silva Telles

DEPARTAMENTO DE CIRURGIA

CHEFE

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM CIRURGIA NÍVEL MESTRADO E DOUTORADO

COORDENADOR

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

VICE-COORDENADOR

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

CORPO DOCENTE

Prof. Álvaro Antônio Bandeira Ferraz

Prof. Carlos Teixeira Brandt

Prof. Cláudio Moura Lacerda de Melo

Prof. Edmundo Machado Ferraz

Prof. Fábio de Oliveira Vilar

Prof. Fernando Ribeiro de Moraes Neto

Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar

Prof. Josemberg Marins Campos

Profa. Magdala de Araújo Novaes

Prof. Salvador Vilar Correia Lima

Prof. Sílvio Caldas Neto



Normatização Adotada

Esta tese está de acordo com:

Uniform Requirements for Manuscripts Submitted to Biomedical Journals: Writing and Editing for Biomedical Publication. International Committee of Medical Journals Editors (Vancouver), Updated April 2010. Disponível no endereço eletrônico <http://www.icmj.org>.



Dedicatória

A minha adorável *Taciana*, com amor.

Aos meus queridos filhos, *Guilherme*, *Gabriel* e *Rafael*.

Aos meus pais, *Alberto* e *Mirandulina*.



Agradecimentos

Ao Prof. Antônio Roberto de Barros Coelho, pela disponibilidade, paciência e orientação, fundamentais para a realização deste trabalho.

Ao Prof. José Lamartine de Andrade Aguiar, por sua valiosa colaboração, orientação e incentivo.

A José Joaquim da Silva, Maria Auxiliadora Farias Silva, Maria de Lourdes Cordeiro da Silva, Elídice Maria Mendonça de Melo, Damião Rodrigo, funcionários do Núcleo de Cirurgia Experimental, responsáveis pelos cuidados anestésicos e gerais dos animais.

Aos membros da equipe cirúrgica, Sílvio Amorim de Moura Filho, Lucas Acioli Alencar e Maria Estela Silva de Abreu, pela participação direta na execução do experimento.

A Severino Borba de Andrade, pelo auxílio nas atividades laboratoriais.

A Mônica Barradas, pela elaboração dos estudos estatísticos.

A Márcia e Mércia, pela contribuição na digitação e revisão do texto.

A Geraldo Von Sohsten, Cláudio Lacerda, Ivana Botelho e Daíza Cavalcanti, pela compreensão nas mudanças da agenda de trabalho.

Aos Profs. Américo Gusmão de Amorim, Luiz Eduardo Miranda e Olival Cirilo Lucena, pela amizade, incentivo e convívio profissional.

A Alzírton de Lira Freire, pela amizade, estímulo e contribuição intelectual indispensável.



Sumário

LISTA DE ABREVIATURAS	Viii
LISTA DE FIGURAS	X
LISTA DE TABELAS	Xi
RESUMO	Xii
ABSTRACT	Xiv
1. INTRODUÇÃO	01
1.1 Apresentação do problema	02
1.2 Objetivos	03
1.2.1 Geral	03
1.2.2 Específicos	03
2. LITERATURA	04
2.1 Evolução do conhecimento da fisiopatologia do choque hemorrágico	05
2.2 Terapêuticas do choque hemorrágico	12
2.3 Importância epidemiológica	21
3. MATERIAL E MÉTODOS	23
3.1 Seleção dos animais e definição dos grupos	24
3.2 Indução do choque hemorrágico	24
3.2.1 Exame físico e pesagem	24
3.2.2 Anestesia e imobilização	25
3.3. Determinação dos parâmetros cardiovasculares	25
3.4. Determinação dos parâmetros acidobásicos e laboratoriais	26
3.5. Reposição de fluidos	26
3.5.1 Grupo Controle	26
3.5.2 Grupos experimentais	27
3.5.2.1 Sangria	27
3.5.2.2 Salina	27
3.5.2.3 Salina + Concentrado de hemácias	27
3.6 Procedimentos éticos	27
3.7 Procedimentos analíticos	27



4. RESULTADOS	30
5. DISCUSSÃO	40
5.1 Resposta cardiovascular	41
5.2 Resposta acidobásica	47
5.3 Considerações finais	52
6. CONCLUSÕES	54
REFERÊNCIAS	56
APÊNDICES	66
Apêndice A – Banco de dados das variáveis dependentes	67
Apêndice B – Representação evolutiva dos parâmetros cardiovasculares e acidobásicos	68
ANEXOS	72
Anexo A – Aprovação do Comitê de Ética	73
Anexo B – Artigo Original da tese publicado na Revista Acta Cirúrgica Brasileira	74
Anexo C – Artigo formatado conforme a Revista Resuscitation	79



Lista de Abreviaturas e Siglas

ATLS	Advanced Trauma Life Support
ATP	Adenosina trifosfato
cc	Centímetro cúbico
°C	Grau centígrado
DB	Diferença de bases
DC	Débito cardíaco
DO ₂	Oferta de oxigênio
FC	Frequência cardíaca
FNT- α	Fator de necrose tumoral alfa
FR	Frequencia respiratória
HCO ₃ ⁻ padrão	Bicarbonato padrão
HL	Hemácias lavadas
IL-6	Interleucina 6
ISS	Injury Severity Score
kg	quilograma
l	Litro
lact.	Lactato
m ²	Metro quadrado
ml	Mililitro
mmHg	Milímetro de mercúrio
mmol	Milimol



NaCl	Cloreto de sódio
PA	Pressão arterial
PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PAP	Pressão arterial pulmonar
PAS	Pressão arterial sistólica
pCO ₂	Pressão de dióxido de carbono
pH	Potencial hidrogeniônico
pO ₂	Pressão de oxigênio
PVC	Pressão venosa central
RL	Ringer lactato
RTS	Revised trauma score
RVS	Resistência vascular sistêmica
SPSS	Statistical Package Science Social
T	Tempo
VO ₂	Consumo de oxigênio



Lista de Figuras

Figura 1	Traqueostomia e acessos venosos jugulares	28
Figura 2	Eletrodos cutâneos de função cardiovascular	28
Figura 3	Acesso venoso jugular esquerdo	28
Figura 4	Dissecção da artéria femoral esquerda	29
Figura 5	Acesso vascular arterial femoral para aferição da PAM e procedimento de indução do choque hemorrágico	29
Figura 6	Diferenças médias da FC entre os grupos Controle, Sangria, Salina e Sal + Che.	32
Figura 7	Diferenças médias da PAM entre os grupos Controle, Sangria, Salina e Sal + Che.	33
Figura 8	Diferenças médias da PVC entre os grupos Controle, Sangria, Salina e Sal + Che.	34
Figura 9	Diferenças médias do $[\text{HCO}_3^-]$ padrão entre os grupos Controle, Sangria, Salina e Sal + Che.	36
Figura 10	Diferenças médias da DB entre os grupos Controle, Sangria, Salina e Sal + Che.	38
Figura 11	Diferenças médias do lactato $[\text{CH}_3\text{CHOHCOO}^-]$ entre os grupos Controle, Sangria, Salina e Sal + Che.	39



Lista de Tabelas

Tabela 1	Teste de comparação múltipla de Bonferroni - Frequência Cardíaca (FC)	31
Tabela 2	Teste de comparação múltipla de Bonferroni - Pressão Arterial Média (PAM)	33
Tabela 3	Teste de comparação múltipla de Bonferroni - Pressão Venosa Central (PVC)	34
Tabela 4	Teste de comparação múltipla de Bonferroni - Bicarbonato padrão [HCO ₃ ⁻]	36
Tabela 5	Teste de comparação múltipla de Bonferroni - Diferença de Bases (DB)	37
Tabela 6	Teste de comparação múltipla de Bonferroni - Lactato	39



Resumo

Introdução: O tratamento eficaz do choque hemorrágico através da reanimação volêmica deve restabelecer a perfusão tecidual e minimizar os efeitos da hipóxia celular. A reposição de líquidos hidrossalinos e hemoderivados se baseia, fundamentalmente, nas alterações dos parâmetros hemodinâmicos e padrão dos gases sanguíneos. Estes podem apresentar variações na dependência do tipo de trauma, sítio da injúria ou continuidade do sangramento. **Objetivo:** Avaliar e comparar as respostas cardiocirculatórias e acidobásicas, em suínos tratados por três terapias diferentes após indução de choque hemorrágico. **Métodos:** Trinta e cinco suínos Daland foram divididos em quatro grupos: Controle; Sangria; Salina; Salina + Concentrado de hemácias. As variáveis cardiocirculatórias avaliadas foram: frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM) e pressão venosa central (PVC). As variáveis acidobásicas avaliadas foram: bicarbonato padrão ($[HCO_3^-]$), diferença de bases (DB) e lactato (lact⁻). O choque hemorrágico foi induzido, retirando-se ($624,25 \pm 64,55$ ml), ($619,30 \pm 44,94$ ml) e ($664,23 \pm 39,96$ ml) do volume sanguíneo, respectivamente, para os grupos Sangria, Salina e Salina + Concentrado de hemácias. Terapias adotadas: Grupo Sangria - sem reposição volêmica; Grupo Salina - reposição com 676 ml de solução salina a 0,9%; Grupo Salina + Concentrado de hemácias - reposição com 440 ml de solução salina a 0,9% mais 291 ml de concentrado de hemácias. A avaliação do tratamento foi realizada aos 10 (T₃), 30 (T₄), 45 (T₅) e 60 minutos (T₆), a partir da remoção completa dos volumes programados. A análise estatística foi realizada através do teste de Bonferroni, aplicada a diferença média das variáveis verificadas, durante o período de execução dos métodos terapêuticos, com uma margem de segurança de 95%. **Resultados:** FC; Os grupos terapêuticos apresentaram valores significativamente maiores que o grupo Controle; Controle e Sangria [$p=0,016$], Controle e Salina [$p=0,048$] e Controle e Salina + Concentrado de Hemácias [$p=0,005$]. Não houve diferença significativa entre os grupos Sangria e Salina [$p=1,000$]; Sangria e Salina + Concentrado de hemácias [$p=1,000$]; Salina e Salina + Concentrado de hemácias [$p=0,721$]. **PAM;** Houve



diferença significativa entre todos os grupos: Controle e Sangria [p=0,000], Controle e Salina [p=0,000] Controle e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,002], Sangria e Salina [p=0,000], Sangria e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,000], Salina e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,003]. **PVC**; Não houve diferença significativa entre os grupos estudados. **[HCO₃]⁻ padrão**; Houve diferença significativa entre os grupos Controle e Sangria [p=0,000], Controle e Salina [p=0,000], Controle e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,000], Sangria e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,022], Salina e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,012]. Não houve diferença significativa entre os grupos Sangria e Salina [p=1,000]. **DB**; Houve diferença significativa entre os grupos Controle e Sangria [p=0,000], Controle e Salina [p=0,000], Controle e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,000], Sangria e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,018], Salina e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,007]. Não houve diferença significativa entre os grupos Sangria e Salina [p=1,000]. **LACTATO**; Houve diferença significativa entre os grupos Controle e Sangria [p=0,001], Controle e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,012], Sangria e Salina [p=0,008]. Não houve diferença significativa entre os grupos Controle e Salina [p=0,448], Sangria e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,257], Salina e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,244]. **Conclusões**: No choque hemorrágico profundo, quando a fonte de sangramento está inativa, a reposição isovolêmica exclusiva, com solução salina a 0,9% ou associada a concentrado de hemácias, determina elevação da PAM, entretanto, não induz alterações significativas das demais variáveis cardiovasculares e no balanço acidobásico, quando comparada à evolução natural sem reposição.

Descritores: Trauma; Choque Hemorrágico; Reanimação; Suínos



Abstract

Introduction: The effective treatment of hemorrhagic shock resuscitation by volume replacement must restore tissue perfusion and minimize the effects of cellular hypoxia. The saline solution fluid replacement and blood products are primarily based on changes in hemodynamic parameters and pattern of blood gases. These can vary depending on the type of trauma, site of injury or continued bleeding.

Purpose: To evaluate and compare the response of pigs submitted to hemorrhagic shock and treated using three different strategies. **Methods:** Thirty-five Dalland pigs were divided into four groups: Control; Bleeding; Saline and Saline + Red Cell Concentrate. The cardiocirculatory variables evaluated were: heart rate (HR), mean arterial blood pressure (MAP) central vein pressure (CVP); The acid-base variables evaluated were: standard bicarbonate (std $[\text{HCO}_3^-]$), base deficit (BD) and lactate (Lact). Hemorrhagic shock was induced by removing (624.25 ± 64.55 mL), (619.30 ± 44.94 mL) and (664.23 ± 39.96 mL) of blood respectively, with the following treatment: Bleeding Group - zero volume replacement; Saline Group - replacement with 676 mL of 0.9% saline solution; Saline + Red Cell Concentrate Group - replacement with 440 mL of 0.9% saline solution plus 291 mL of red cell concentrate. The treatment was evaluated after 10 (T_3), 30 (T_4), 45 (T_5) and 60 (T_6) minutes from the complete removal of the scheduled volumes. Statistical analysis was carried out by applying the Bonferroni test to the mean differences of the variables verified during the treatment period, with a safety margin of 95%. **Results:** HR: The therapeutic groups showed significantly higher values than the control group. Control and bleeding [$p=0.016$], Control and Saline [$p=0.048$] and Control and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.005$]. No significant difference was found between the Bleeding and Saline [$p=1.000$], Bleeding and Saline + Red Cell Concentrate [$p=1.000$], and Saline and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.721$] groups. MAP; Significant differences were found between all the groups studied. Control and Bleeding [$p=0.000$], Control and Saline [$p=0.000$] Control and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.002$], Bleeding and Saline [$p=0.000$], Bleeding and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.000$], Saline and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.003$] CVP: No significant



difference was found between the groups. $\text{std} [\text{HCO}_3^-]$ Significant differences were found between the groups Control and Bleeding [$p=0.000$], Control and Saline [$p=0.000$], Control and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.000$], Bleeding and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.022$], Saline and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.012$]. No significant difference was found between Bleeding and Saline groups [$p=1.000$]. BD^- Significant differences were found between the groups Control and Bleeding [$p=0.000$], Control and Saline [$p=0.000$], Control and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.000$], Bleeding and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.018$], Saline and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.007$]. No difference was found between Bleeding and Saline groups [$p=1.0$]. Lact^- Significant differences were found between the groups Control and Bleeding [$p=0.001$], Control and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.012$], Bleeding and Saline [$p=0.008$]. No difference was found between Control and Saline [$p=0.448$], Bleeding and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.257$]; and Saline and Saline + Red Cell Concentrate [$p=0.244$] groups. Conclusion: In the deep hemorrhagic shock, when the bleeding source is inactive, the euvolemic replacement with exclusive saline solution at 0,9% or in associated with red cell concentrate, determines elevation of MAP, however doesn't induce significant changes in other cardiovascular variables and acid-basic balance alterations, when compared to the natural evolution without replacement.

Key Words: Trauma; Hemorrhagic shock, Resuscitation, Swine



Introdução



1.1 Apresentação do problema

Os traumatismos são responsáveis por 9% da mortalidade global, constituindo-se em grave problema de saúde pública em todo o mundo. Para cada óbito ocorrem dezenas de internações, centenas de atendimentos de emergência e milhares de consultas médicas. Além desses fatos, a população principalmente afetada encontra-se em fase produtiva da vida, com faixa etária entre 15 e 45 anos¹.

Nos últimos 40 anos, a abordagem padronizada para pacientes traumatizados com sinais clínicos de hipovolemia por provável hemorragia, visa à reanimação volêmica precoce com grande quantidade de fluidos hidrossalinos. Esta estratégia tem como objetivo a restauração do volume intravascular e dos parâmetros hemodinâmicos, restabelecendo a perfusão dos órgãos, assim como preconizado pelo *American College of Surgeons* através do *Advanced Trauma Life Support (ATLS)*².

Número significativo de estudos experimentais e alguns clínicos, principalmente na década de 90, têm demonstrado que a reposição volêmica agressiva piora a sobrevida, aumenta o volume de sangramento e o tempo de internação e, por vezes, provoca graves distúrbios da coagulação³⁻⁸. A reanimação hipotensiva pode manter a perfusão tecidual mínima por curto período, até que a fonte do sangramento seja controlada, como já demonstrado em pesquisas com animais de laboratório⁹⁻¹¹.

A partir do estudo de intervenção controlado e prospectivo, realizado em humanos por Bickell et al.¹², ficou evidente a controvérsia quanto ao momento ideal e volume de líquidos a serem empregados na reanimação do choque hemorrágico¹². Em revisão sistemática recente, os autores não encontraram evidências contrárias ou favoráveis à reanimação precoce ou hipervolêmica na hemorragia incontrolável. Enfatizaram, também, a necessidade da realização de mais estudos controlados e randomizados, a fim de esclarecer qual a mais efetiva estratégia de reanimação volêmica¹³.

A proposta deste estudo é avaliar as alterações cardiovasculares e acidobásicas nos grupos de animais tratados sem reposição volêmica, com reposição isovolêmica de solução salina exclusiva e associada ao concentrado de hemácias.



1.2 Objetivos

1.2.1 Geral

Estudar as alterações cardiovasculares e do balanço acidobásico no choque hemorrágico, em suínos submetidos ou não aos procedimentos de reanimação volêmica.

1.2.2 Específicos

- Determinar as alterações cardiovasculares através das aferições da frequência cardíaca, pressão arterial média e pressão venosa central;
- Determinar as alterações acidobásicas através da mensuração de HCO_3^- padrão, DB e de lactato no sangue arterial;
- Comparar as respostas cardiovasculares e acidobásicas entre os grupos de animais não reanimados, tratados com solução hidrossalina exclusiva e associada a concentrado de hemácias.



Literatura



2.1 Evolução do conhecimento da fisiopatologia do choque hemorrágico

Nos estudos pioneiros sobre o choque hemorrágico, ficaram claras nas referências descritas as ideias de luta entre a homeostase e o desequilíbrio, entre a vida e a morte; assim, Gross, em 1872, usou a expressão “rude desorganização do maquinismo da vida” para descrever o choque¹⁴. Cannon et al.¹⁵, em 1918, estudaram os efeitos da hipotensão arterial na oxigenação tecidual e observaram a produção de ácidos fixos secundária à má perfusão. A partir deste estudo, passou-se a valorizar as alterações bioquímicas envolvidas na fisiopatologia do choque, entendendo-se que o mesmo poderia resultar no acúmulo de ácidos e/ou na perda de reserva alcalina. Os autores também chamaram a atenção para a possível perda adicional de sangue após a reposição volêmica, quando a fonte do sangramento ainda não estava determinada¹⁵.

A grande perda de sangue e a passagem de fluidos para o espaço intersticial, mesmo à distância da área traumatizada, observada por Blalock¹⁶, em 1930, sugeriam que a perda de líquidos não ocorria, exclusivamente, para o meio exterior. Estes antigos conceitos voltaram a ser explorados na atualidade, em virtude das controvérsias no tratamento do choque hemorrágico¹⁶.

Uma estimativa razoável da redução de oxigênio pode ser feita quando se conhece o lactato sérico e o deficit de base. Quando a PA atinge níveis compatíveis com o estado de choque, a tensão de oxigênio tecidual está próxima de zero. Quando se procede à reposição, o pulso e a PA são prontamente restabelecidos, entretanto, a tensão de oxigênio tecidual permanece próxima de zero por um período longo, retornando para os níveis de controle dentro de, aproximadamente, 30 minutos. A queda do fluxo de sangue secundária a uma hemorragia é suficiente para reduzir a tensão de oxigênio tecidual para zero, independentemente da administração de oxigênio a 100%^{17,18}.

A hemorragia é caracterizada por uma perda aguda do volume sanguíneo. Suas consequências vão desde distúrbios fisiopatológicos insignificantes até situações clínicas extremamente graves, que podem determinar irreversibilidade do choque e morte. O volume sanguíneo de um adulto saudável varia de indivíduo para



indivíduo, com estimativa em torno de 7% do seu peso corporal ideal. Para as crianças, o volume sanguíneo é de 8 a 9% do peso corpóreo (80 a 90 ml/kg). Nos suínos, o volume sanguíneo é estimado em 5,5% do peso corpóreo, o que corresponde a um volume sanguíneo circulante 67,3 ml/kg de peso com uma variação média entre 58,1-73,9 ml/kg¹⁹.

Quando o sistema cardiovascular sofre uma agressão de qualquer natureza, a perda de volume sanguíneo é considerada em bases percentuais, sendo classificada em quatro níveis crescentes de gravidade: hemorragia classe I: perda de até 15% do volume sanguíneo; hemorragia classe II: perda de 15% a 30% do volume sanguíneo; hemorragia classe III: perda de 30% a 40% do volume sanguíneo; hemorragia classe IV: perda de mais de 40% do volume sanguíneo².

A disfunção circulatória causa diminuição da oxigenação tecidual, aumento do débito de oxigênio e falência orgânica múltipla nos pacientes não tratados. Os sinais vitais pressão arterial (PA) e frequência cardíaca (FC) são de fácil avaliação no local onde ocorreu o trauma e servem como parâmetros hemodinâmicos para orientar a conduta inicial a ser adotada. Sensores neurais localizados nas artérias carótidas e no arco aórtico identificam, precocemente, as alterações na PA, estimulando a produção e liberação de noradrenalina, com aumento da resistência vascular sistêmica (RVS) e da FC. O pH do organismo é mantido dentro de uma faixa estreita (7,35-7,45) e depende dos seguintes mecanismos fisiológicos: produção metabólica de ácidos orgânicos, tamponamento químico, controle respiratório da pCO₂ e reabsorção do bicarbonato plasmático pelos rins. Quando há um excesso de ácido, o tamponamento extracelular é instantâneo, com captação dos íons H⁺ excedentes. A compensação respiratória para o acúmulo de H⁺ pode ocorrer em questão de minutos e dá-se pela oferta de O₂ e eliminação de CO₂ (alcalose respiratória compensatória). Aproximadamente 60% do excesso de H⁺ são tamponados dentro da célula, num processo que envolve a troca por Na⁺ ou K⁺ e que ocorre entre 2-4 horas através de proteínatos, fosfatos orgânicos e inorgânicos (H₂PO₄⁻). A hemoglobina, uma proteína que contém em sua molécula vários grupos ácidos e básicos, a exemplo de carboxil (-COOH), amino (-NH₂) e amônia (-NH₃), também possui um bom efeito tamponante. A função renal compensatória de



manutenção do pH é definitiva, iniciando-se em horas, podendo se estender por vários dias, caracterizando-se pelo aumento da excreção de H⁺ livre, sob a forma de NH₄⁺ e acidez titulável, assim como pela reabsorção do bicarbonato do ultrafiltrado glomerular, quando a sua concentração plasmática está abaixo do nível crítico (25-28 mEq/l) e também regenerando o bicarbonato consumido nas reações com os radicais de ácidos não voláteis (H₃PO₃⁻, H₂SO₃⁻, Cl⁻)²⁰

Quando a lesão celular secundária à hipóxia se estabelece, o comprometimento funcional da bomba de Na⁺ e K⁺, que para de funcionar, ocasiona o aumento progressivo do lactato sérico, através da via metabólica anaeróbica de produção de baixa energia. O metabolismo aeróbico oferece grande quantidade de energia, indispensável à homeostase. À medida que a oferta de oxigênio atende a necessidade celular, o ciclo de Krebs produz 24 moléculas de ATP, conjuntamente com a glicólise que produz oito e o ácido pirúvico, seis, totalizando 38 moléculas de ATP; caso contrário, por via anaeróbica são produzidas duas moléculas de ATP e lactato.

Em seguida à diminuição do fluxo sanguíneo central, ocorre imediata elevação da FC em resposta à estimulação dos receptores cardíacos de volume, que são mais sensíveis do que os receptores de pressão. A PA é resultante do DC e da RVS. Quanto mais distante do coração, em virtude do efeito da gravidade sobre o fluxo sanguíneo, maior a PA, variando, na espécie humana, de 90 a 130 mmHg a sistólica (PAS) e de 60 a 90 mmHg a diastólica (PAD). A pressão arterial média (PAM) é definida pela fórmula $PAM = PAD + (PAS - PAD) / 3$, com variação normal entre 65 e 100 mmHg²¹.

Na hipovolemia, há elevação da RVS com retorno sanguíneo para as artérias de maior calibre, resultando em valores de PAS não fidedignos; a PAM é pouco afetada por este fenômeno e reflete com acurácia a hipotensão secundária ao choque hemorrágico. A PVC correlaciona-se com o retorno venoso, a pressão atrial direita e a pressão diastólica final do ventrículo direito e representa um meio de se avaliar o estado do volume intravascular e a reserva hídrica corporal. O valor normal da PVC varia entre 0 e 10,4 cm H₂O. Os valores baixos da PVC indicam hipovolemia. Nas situações de hipovolemia com venoconstricção ou diminuição da distensibilidade



ventricular, a PVC pode estar normal ou elevada. A ventilação mecânica com pressão positiva também interfere nos valores da PVC. A resistência vascular sistêmica (RVS) é um indicador indireto do estado vasomotor da grande circulação e é representada pela fórmula: $RVS = PAM - PVC / DC \times 80^{22}$.

A PA e a FC são parâmetros importantes na avaliação inicial de pacientes traumatizados; porém, o diagnóstico precoce de perda sanguínea significativa pode não ser fidedigno ou prejudicado devido à resposta dos mecanismos de compensação em pacientes saudáveis²³. As respostas hemodinâmicas relacionadas aos modelos propostos de choque hemorrágico por volume fixo, correlacionando a variação do fluxo de sangramento às alterações da FR e da PAM, são objeto de investigação. No choque grave prolongado, pode haver diminuição da atividade simpática dos receptores cardiovasculares, por provável anóxia do sistema nervoso central. Os autores sugeriram que este modelo de choque grave reproduziu um sangramento clínico incontrollável e evidenciou respostas fisiológicas mais intensas em relação ao modelo considerado tradicional²⁴.

McKinley et al.²⁵ desenvolveram um protocolo com o qual estudaram a estabilidade hemodinâmica nas primeiras 24 horas de internação, na unidade de terapia intensiva, para tratamento do choque em pacientes com trauma grave. Os autores sugeriram que a PVC é um bom parâmetro para orientar as intervenções e avaliar a estabilidade hemodinâmica ($PAM \geq 65$ mmHg e $FC \leq 130$ bpm)²⁵.

As diferenças existentes entre as aferições da PVC, obtidas por monitor à beira do leito, e os traçados analisados por intensivistas também foram estudadas. Os Autores observaram que existe considerável imprecisão nos valores estimativos da PVC, medidos por traçado gráfico e ondas respiratórias, em comparação àqueles obtidos por monitor hemodinâmico e este fato pode ter influência na terapia de reposição volêmica, quando a estratégia considera a PVC como indicador de deficit de volume²⁶.

O *American College of Surgeons* classifica em quatro os estágios do choque hemorrágico, dentre os quais apenas os estágios III e IV apresentam queda da PA e aumento da FC, ocasionados por perda superior a 30% do volume sanguíneo total. A acurácia desta classificação foi recentemente testada em grande grupo de pacientes



traumatizados, registrados no *Trauma Audit and Research Network* (TARN)². Pesquisadores sugerem que com o aumento da perda estimada do volume sanguíneo há uma tendência para o aumento da FC e diminuição da PAS, mas não no nível sugerido pela classificação do choque preconizada pelo ATLS²⁷.

Há uma grande variedade de parâmetros e métodos para avaliação do estado hemodinâmico no choque hemorrágico, invasivos ou não. As aferições não invasivas mais utilizadas são: a PA por manguito, a FC, o preenchimento capilar, a temperatura e a cor da pele, e o débito urinário; porém, estes parâmetros são inespecíficos e têm limitações que comprometem a realização de um diagnóstico precoce seguro. Métodos não invasivos tais como a bioimpedância elétrica torácica, têm apresentado resultados promissores, porém, estudos adicionais são necessários para avaliar sua acurácia em politraumatizados. A bioimpedância elétrica calcula o débito cardíaco através do fluxo sanguíneo aórtico e tem forte correlação com o método de termodiluição por cateter na artéria pulmonar. A ecocardiografia pode ser utilizada para estimativa do débito cardíaco, entretanto a sua utilização no local do trauma é limitada pela necessidade de profissionais habilitados²⁶.

Uma boa perfusão tecidual, com adequada oferta de oxigênio depende do DC, da relação ventilação/perfusão pulmonar e da presença de uma taxa de hemoglobina normal. As membranas celulares da espécie humana são altamente permeáveis à água e não toleram grandes alterações dos gradientes de pressão hidrostática¹⁸.

Brantigan et al.²⁸, em 1974, estudaram em tecidos muscular e subcutâneo de cães a diminuição do oxigênio tecidual, no curso de uma hemorragia progressiva com PAM de aproximadamente 40 mmHg e observaram que, quando a perda sanguínea atinge 30% ou mais do volume total, as medidas da pO₂ e pCO₂ teciduais correlacionam-se com o índice de perfusão tissular; por sua vez, a hipóxia celular e a acidose metabólica podem ocorrer, mesmo com níveis de pressão parcial de gases dentro de padrões fisiológicos no sangue, evidenciando-se desta forma que a gasometria não é um indicador adequado da oxigenação tecidual.

A evolução da lactacidemia foi avaliada em 17 pacientes com choque não cardiogênico, em cinco pacientes após ataque de grande mal e em cinco pacientes



com parada cardíaca, reanimados com sucesso. Os nove pacientes que foram reanimados com administração de fluidos apresentaram uma diminuição regular do lactato, que excedeu 5% do valor inicial durante os primeiros 60 minutos de tratamento. Nos outros pacientes, o lactato não foi significativamente afetado. Os autores sugerem que, durante o choque, a aferição seriada da lactacidemia é um importante indicador prognóstico e pode fornecer uma precoce e objetiva avaliação da resposta do paciente ao tratamento empregado²⁹.

Resultados semelhantes foram obtidos por autores que demonstraram o lactato arterial como uma variável capaz de diferenciar os sobreviventes dos não sobreviventes ao choque hemorrágico, quando dosado por ocasião da admissão hospitalar e após 48 e 72 horas³⁰.

Setenta e seis politraumatizados foram submetidos a avaliações do lactato sérico na admissão hospitalar e nos tempos 8, 16, 24, 36 e 48 horas após. Dois grupos foram estudados após a divisão em sobreviventes e não sobreviventes. Todos os 27 pacientes nos quais o lactato se normalizou em 24 horas sobreviveram. Quando a normalização do lactato ocorreu entre 24 e 48 horas, a taxa de sobrevivência caiu para 75%. Os autores sugerem que o tempo necessário para avaliação do lactato sérico é importante indicador prognóstico em pacientes gravemente traumatizados³¹.

A utilidade do lactato como teste laboratorial, nos pacientes gravemente enfermos, foi verificada e estudada em várias pesquisas. As determinações seriadas permitem a construção de uma curva que é útil no acompanhamento da resposta à reanimação. A queda dos valores séricos pode ser usada para demonstrar a restauração da perfusão tecidual e indicar um melhor prognóstico³²⁻³⁴.

As dosagens séricas do lactato, após choque hemorrágico experimental em ratos, apresentaram valores elevados, mesmo após a reanimação e melhoria das condições de oxigenação tecidual; os autores deste estudo sugerem que os resultados estão relacionados ao aumento da atividade da bomba de sódio e potássio³⁵.

A produção do lactato, durante e após o choque hemorrágico, foi estudada através da introdução de cateteres de microdiálise nos músculos das coxas de ratos. Os autores observaram que o aumento da atividade da bomba de Na^+ e K^+ , durante a perfusão com epinefrina ou no estado de hemorragia, contribuiu para a produção



muscular de lactato. A hipóxia não necessariamente é a única causa do aumento do lactato sérico durante ou após o choque hemorrágico³⁶.

Pesquisadores estudaram 16 ratos Wistar machos adultos, submetidos à retirada inicial de 5% da volemia total, estimada até uma PAM de 60 mmHg, a partir da qual se passou para 2,5% para cada retirada até uma PAM de 40 mmHg. Os autores observaram uma relação inversamente proporcional entre as alterações do deficit de base e os níveis de lactato sérico, sugerindo que ambos podem ser utilizados na avaliação do estado de choque e durante a reanimação³⁷.

Duzentas e nove vítimas de trauma foram agrupadas de acordo com o valor inicial do DB: leve, 2 a -5; moderado, -6 a -14; e grave >-15. O volume de líquido necessário para uma efetiva reanimação aumentou, proporcionalmente, ao aumento do deficit de base, o qual se correlacionou com o volume da hemorragia. Os autores sugerem que esse deficit é um parâmetro útil para orientar a reposição volêmica em vítimas de trauma³⁸.

Em estudo subsequente, foram avaliados 15 suínos, submetidos a sangrias seriadas, reanimados com solução de Ringer lactato e sangue. Observou-se que o deficit de base refletiu as alterações hemodinâmicas e da perfusão tissular, associadas ao choque hemorrágico e à reanimação. O autor sugere que o deficit de base é de mais fácil obtenção do que o lactato e pode ser utilizado como um indicador útil da eficácia da reanimação³⁹.

Alterações no equilíbrio acidobásico podem ser causadas pela composição das soluções de reanimação. Autores estudaram os efeitos da reposição salina com NaCl a 0,9% e solução de RL no equilíbrio acidobásico, em pacientes submetidas a cirurgias ginecológicas intra-abdominais de grande porte. A infusão de solução de NaCl a 0,9%, durante a anestesia e a cirurgia, produziu acidose metabólica hiperclorêmica que não foi constatada nas pacientes repostas com RL⁴⁰.

O local de coleta da amostra sanguínea poderá interferir nos resultados dos exames gasométricos. Ueta & Jacobs⁴¹, em 2002, induziram o estado de choque hemorrágico em cinco porcos e estudaram as gasometrias arteriais e capilares; observaram que a gasometria capilar é um indicador prognóstico não confiável,



devido às intensas alterações da microcirculação que ocorrem no choque hemorrágico, com dano celular, edema tissular e desintegração do endotélio.

Seis suínos foram submetidos a retiradas de sangue a cada 30 minutos e avaliados quanto aos parâmetros hemodinâmicos sistêmicos, $p\text{CO}_2$ tissular, consumo de oxigênio específico, diferença venoarterial de lactato, glicose, K^+ , $p\text{CO}_2$, H^+ e excesso de base. Os autores observaram que o fluxo sanguíneo intestinal e muscular esquelético diminuiu na mesma proporção do débito cardíaco; por sua vez, a redução no fluxo renal foi mais significativa. O consumo de oxigênio e a acidose foram semelhantes nos três tecidos, apesar das diferenças na redução dos fluxos sanguíneos. A isquemia orgânica coincidiu com as variações no lactato arterial e nos parâmetros acidobásicos sistêmicos⁴².

O DB e o lactato sérico foram estudados como indicadores da eficácia da reanimação precoce com sangue e albumina 5% no choque hemorrágico em cães. Os autores observaram que as reposições de 8,5% e 15% do volume perdido produziram maus resultados e as de 30%, uma resposta moderada e transitória, em comparação à reposição de 120%. Esses autores sugerem que o DB e o lactato sérico são bons indicadores da magnitude do insulto isquêmico⁴³.

As alterações do pH, $p\text{CO}_2$ e $p\text{O}_2$ nos tecidos subcutâneo, muscular esquelético e intestinal de suínos, submetidos ao choque hemorrágico também foram avaliadas no período inicial do sangramento. Foi observado pelos autores que o monitoramento contínuo da $p\text{CO}_2$ e $p\text{O}_2$ nos tecidos subcutâneo e muscular esquelético, pode ser útil na fase aguda do choque, orientando o tratamento precoce dos pacientes com trauma⁴⁴.

2.2 Terapêuticas do choque hemorrágico

A variedade de opções para a reposição volêmica no tratamento do choque hemorrágico tem sido objeto de inúmeros estudos, no intuito de se estabelecer uma melhor conduta terapêutica.

A assistência pré-hospitalar em pacientes com lesões tratáveis através de uma rápida intervenção cirúrgica, foi estudada por Smith et al¹¹., em 1985. Os autores



observaram que o tempo necessário para a instalação de uma via venosa eficiente, no local do acidente, foi superior ao tempo gasto para transportar a vítima até a sala de emergência do hospital de referência; a reanimação hídrica pré-hospitalar, quando realizada, ocorreu de maneira ineficaz, quase sempre se administrando volumes inferiores aos preconizados para o tratamento do choque hemorrágico grave. Eles também sugerem que não há qualquer vantagem em submeter os pacientes à reposição hídrica pré-hospitalar, desde que o tempo de transporte para a unidade hospitalar de referência seja inferior a 30 minutos, sendo o transporte rápido para uma instituição de assistência definitiva a melhor opção¹¹.

A velocidade de infusão de fluidos poderia ser considerada como fator determinante do prognóstico nos pacientes gravemente traumatizados. Um estudo clínico para verificação desta hipótese foi realizado em pacientes hipovolêmicos por trauma, reanimados com infusão rápida (SIR) ou com infusão convencional de fluidos (ICF). Os pacientes reanimados através do SIR apresentaram melhor preservação da temperatura corporal e da perfusão tissular, menos coagulopatias e menor necessidade de hemotransfusões, quando comparados aos do ICF. Falência orgânica, sepse, permanência em unidade de terapia intensiva e hospitalar também foram menores no SIR. No entanto, a taxa de mortalidade global não diferiu entre os grupos de acordo com a conclusão dos autores⁴.

Pesquisadores estudaram o tratamento do choque hemorrágico em suínos e observaram que os animais não tratados com reposição de fluidos intravenosos apresentaram uma menor taxa de mortalidade e um menor volume de sangramento, quando comparados aos que receberam solução de ringer lactato na proporção de três vezes o volume sanguíneo perdido³.

Em outro estudo, 24 suínos foram sangrados através de cateterização da artéria femoral, até a PAM atingir 30 mmHg e posterior lesão de 4mm na aorta abdominal. Quando a pressão de pulso atingiu 5 mmHg, a reposição volêmica foi iniciada com 6 ml/kg/minuto até atingir os parâmetros a seguir: grupo 1 (PAM=40 mmHg), grupo 2 (PAM=80 mmHg) e grupo 3 (sem reposição). Após a máxima reposição de solução salina (90 ml/kg/minuto), a terapêutica foi modificada com a infusão de sangue na proporção de 2 ml/kg/minuto. As taxas de sobrevivência em uma



hora foram de 87,5%, 37,5% e 12,5% respectivamente para os grupos 1, 2 e 3. A hemorragia intraperitoneal nos três grupos foi de 8,2 ml/kg, 39,9 ml/kg e 6,7 ml/kg, respectivamente. A quantidade de solução salina infundida foi de 55,8 ml/kg no grupo 1 e 90 ml/kg no grupo 2. Os autores sugerem que a tentativa de restaurar a normotensão com infusão agressiva de solução salina aumenta o volume de sangramento e determina queda na sobrevida. Orientações diversas eram defendidas por outros autores, que consideravam a infusão de soluções salinas isotônicas como principal medida terapêutica para estabilização hemodinâmica no choque hemorrágico moderado⁵.

Suínos foram submetidos à sangria através de cateter instalado na artéria femoral até PAM de 30 mmHg e posterior lesão na aorta abdominal, com hemorragia intraperitoneal incontrolável até PAM de 5 mmHg. Em seguida, a reanimação foi realizada de acordo com: grupo 1, reposição salina até PAM de 40 mmHg; grupo 2, da mesma forma, até PAM de 60 mmHg e grupo 3, até PAM de 80 mmHg. O tempo de sobrevida foi menor para os animais do grupo 3, com maior volume de sangramento intraperitoneal. Os autores sugerem que a tentativa de restaurar a PA com cristalóide resulta no aumento do volume de sangramento e da taxa de mortalidade⁶.

Alguns estudos experimentais para tratamento do choque hemorrágico concluíram que há elevação da taxa de mortalidade e aumento do volume de sangramento, após reanimação hipervolêmica ou tentativa de atingir a normotensão^{3,5,6,45}. Nesse contexto, pesquisadores avaliaram prospectivamente uma série de pacientes com ferimentos penetrantes do tronco e PAS < 90 mmHg, submetidos à reposição volêmica usual e comparados a pacientes que não receberam líquidos no local do acidente até a chegada na sala de cirurgia; os autores observaram que o retardo na administração agressiva de fluidos até a intervenção cirúrgica diminuiu a mortalidade, tempo de internação e as complicações pós-operatórias graves⁷.

Em contrapartida, pacientes foram tratados com duas opções de reposição volêmica durante a hemorragia: administração controlada de fluidos até PAS > 100 mmHg (convencional) ou PAS de 70 mmHg (reanimação hipotensiva). Após a



hemostasia, todos foram reanimados de acordo com o protocolo do ATLS²⁷. A estratégia de reanimação volêmica até PAS de 70 mmHg, durante o sangramento ativo não produziu grande impacto sobre a mortalidade em comparação à terapia convencional, que objetiva restabelecer a PAS para a normalidade⁴⁶.

As consequências em longo prazo da restrição volêmica, no tratamento do choque hemorrágico incontrolado, foram avaliadas em animais de experimentação. Quarenta ratos submetidos ao estado de choque hemorrágico foram divididos em quatro grupos: controles não tratados; não tratados na fase considerada pré-hospitalar; reanimados até PAM de 40 mmHg e reanimados até PAM de 80 mmHg na fase pré-hospitalar. Foram estudadas três fases distintas do tratamento: pré-hospitalar, hospitalar e três dias após o insulto. Todos os animais, exceto os do grupo controle, foram tratados na fase hospitalar com reposição hidrossalina e sangue até PAM de 80 mmHg e hematócrito de 30%. Os animais reanimados até PAM de 80 mmHg na fase pré-hospitalar apresentaram grande volume de perda sanguínea e elevada mortalidade, quando comparados aos reanimados até PAM de 40 mmHg. Os autores sugerem que a tentativa de alcançar uma PAM normal, durante o tratamento do choque hemorrágico incontrolado, aumenta a perda sanguínea, a hemodiluição e a mortalidade; a reanimação hipotensiva resulta em menor acidose metabólica e melhora da sobrevida em longo prazo⁸.

A resposta hemodinâmica de ratos Sprague Dawley, submetidos a choque hemorrágico por lesão hepática, também foi estudada. Os animais foram randomizados e divididos em quatro grupos: não reanimados (NR), reanimados com 4 ml/kg de solução de RL (SVLR), reanimados com 24 ml/kg de solução de RL (LVLR) e reanimados com uma infusão única de 4 ml/kg de solução hipertônica (HS). Os autores observaram que o tempo de sobrevida e a taxa de mortalidade foram significativamente menores nos animais do grupo HS, em relação aos dos grupos NR e SVLR. A PA foi significativamente maior após a terapia HS. O volume sanguíneo peritoneal foi significativamente maior com HS e LVLR, comparado com NR e SVLR. Os autores sugerem que a reanimação vigorosa aumenta o volume de sangramento em lesões de órgãos parenquimatosos. A reanimação com pequenos



volumes de solução salina hipertônica melhora a PA e a sobrevida, em comparação com a não reanimação⁴⁷.

A taxa de infusão de ringer lactato (RL) e o tempo de reanimação sobre a perda sanguínea e mortalidade, em modelo de choque hemorrágico não controlado foram estudados em ratos. Os animais foram divididos nos seguintes grupos: 60 ml/kg de RL infundidos a 1,5 ml/min nos tempos 2,5 min. (grupo 1), 5 min (grupo 2) ou 10 min (grupo 3) pós-trauma, ou RL infundidos a 3 ml/min nos tempos 5 min (grupo 4) ou 10 min (grupo 5) pós-trauma. O grupo seis não foi reanimado. A perda de volume sanguíneo foi maior no grupo com reanimação hipervolêmica, em comparação ao grupo não tratado; porém, ambos apresentaram elevada taxa de mortalidade. Os autores sugerem que o aumento do risco de sangramento e da mortalidade, associados à reposição precoce de fluidos, pode ser enfrentado com diminuição da taxa de infusão e retardo no início da terapia⁹.

Em modelo de lesão vascular pulmonar, ovelhas submetidas a choque hemorrágico foram avaliadas quanto ao ressangramento. A reanimação com fluidos manteve a hemodinâmica com elevação da PAM e do DC, porém com aumento subsequente da perda sanguínea, como observado pelos autores. A estratégia de reanimação volêmica produz aumento do fluxo, volume e duração do sangramento no curso e após o tratamento, atingindo valores superiores a duas vezes o volume sanguíneo perdido em comparação aos animais não reanimados¹⁰.

Os efeitos da reposição hidrossalina agressiva, no tratamento do choque hemorrágico incontrolável por lesão vascular venosa, também, foram estudados experimentalmente em ratos. Os animais foram divididos em três grupos: tratados sem reposição volêmica ou com 10 ou 30 ml de solução de RL, por um período de 60 minutos. O DC e a PAM aumentaram logo após a reposição com 10 ou 30 ml de RL. Os autores sugerem que a reanimação com 30 ml de RL não é superior à reposição volêmica moderada, no tratamento do choque incontrolável por lesão venosa em ratos⁴⁸.

Houve reprodutibilidade dos resultados em suínos com sangramento intra-abdominal incontrolado, quanto às respostas hemodinâmicas à terapia de reanimação volêmica com cristalóides, nas proporções de 1:1, 2:1 e 3:1 do volume



perdido e nos animais não tratados. Os autores concluíram que não houve diferença entre os grupos, no volume inicial de sangue perdido; porém, após a hemostasia, houve ressangramento importante nos animais tratados com volume na proporção de 3:1. Não houve ressangramento nos animais tratados na proporção de 1:1²².

Quando o modelo utilizado para produzir choque hemorrágico não controlado foi através de lesão esplênica, ratos Sprague-Dawley foram avaliados quanto aos efeitos da reposição vigorosa de fluidos na hemodinâmica e no tempo de sobrevivência. Os animais foram randomizados em quatro grupos: controle, não tratados, tratados com 41,5 ml/kg de solução salina 0,9% e tratados com 5 ml/kg de solução salina a 7,5%. A sobrevivência foi significativamente menor no grupo da reposição salina vigorosa, em comparação aos não tratados. O volume sanguíneo perdido foi maior no grupo da reposição hipervolêmica, em comparação ao grupo não tratado. Os autores sugerem que a infusão de grandes volumes de solução salina a 0,9%, no tratamento do choque hemorrágico por lesão esplênica extensa aumenta o volume de sangramento intra-abdominal e diminui a sobrevivência⁴⁹.

Outro aspecto a ser enfatizado, o peso molecular dos componentes das soluções de reanimação, pode interferir no volume a ser infundido. As soluções coloides são mais eficazes como líquidos de reanimação do que as cristalóides. A infusão de um litro de Dextran produziu um aumento de 790 ml no volume plasmático, enquanto um litro de solução salina fisiológica produziu um aumento de 180 ml. Os coloides permanecem mais tempo no espaço intravascular, mas em condições de aumento da permeabilidade, podem passar para o espaço extravascular⁵⁰.

Coelhos submetidos a choque hemorrágico foram estudados quanto às respostas da microcirculação a diferentes expansores de volume e os efeitos sobre a oferta e utilização do oxigênio. Os autores observaram que os animais tratados com solução salina apresentaram um tempo maior para recuperação da PAM, quando comparados aos tratados com soluções do tipo hemoglobinas modificadas ou coloides; houve desempenho desfavorável da pressão de oxigênio no músculo esquelético e da concentração intersticial de lactato nos animais submetidos à reanimação com cristalóides⁵¹.



A influência da pressão oncótica colóide, da viscosidade e do conteúdo de hemácias, nos fluidos de reanimação sobre as alterações metabólicas, perfusão e oxigenação dos tecidos periféricos, foram estudados em *hamsters* submetidos a choque hemorrágico. Foi observado, nesta investigação, que o DB arterial e a taxa de extração de oxigênio tecidual apresentaram melhor restauração quando uma maior fração de albumina bovina peguilada e uma menor quantidade de hemácias foram infundidas. Os autores sugerem que a hemotransfusão pode ser efetuada com uma menor concentração de hemoglobina, caso administrada com soluções de elevada viscosidade e pressão oncótica⁵².

O tratamento do choque hemorrágico grave com hemácias lavadas (HL), em ratos Sprague-Dawley, produz efeitos hemodinâmicos e metabólicos que foram avaliados por Jarrar et al.⁵³, em 2000. Os animais foram divididos em três grupos: controle(C), ringer lactato (RL) e RL + HL, sangrados até uma PAM de 40 mmHg, e tratados com RL na proporção de quatro vezes o volume sanguíneo retirado (grupo RL), ou com reposição de HL na proporção de 45% do volume retirado, diluídas em três volumes de RL (RL+HL). Após 4 horas da infusão do RL, o DC e a função hepatocelular apresentaram significativa queda. A infusão de HL aumentou, significativamente, a PAM, a hemoglobina e a liberação tissular de oxigênio, em comparação com a infusão isolada de RL, porém, não foi suficiente para melhorar o comprometimento das funções cardíaca e hepatocelular. Os autores sugerem que a infusão de HL e RL não melhoram as funções orgânicas estudadas, em comparação com a infusão isolada de RL⁵³.

Entretanto, a reposição de sangue em ratos submetidos a choque hemorrágico, com queda de 50% da PAM por um período de 60 minutos, produziu efeito hemodinâmico diverso. Os animais foram divididos em quatro grupos: grupo I, com reposição de sangue e igual volume de solução salina; grupo II, com reposição de sangue e 2x de solução salina; grupo III, com 2x de solução salina e grupo IV, com 4x de solução salina. Os animais do grupo II apresentaram melhor preservação funcional da célula endotelial, que foi avaliada através da resposta do diâmetro arteriolar ao estímulo com acetilcolina. Todos os regimes cursaram com progressiva vasoconstricção arteriolar intestinal. A reposição hipervolêmica com solução salina



isolada não restaurou a hemodinâmica ao nível basal e promoveu acentuada disfunção endotelial. Os autores sugerem que os regimes de reanimação devem conter sangue para se obter melhores resultados⁵⁴.

Para avaliar os parâmetros da reanimação volêmica no choque hemorrágico, evidências de estudos em humanos e animais foram analisadas e publicadas em suplemento por Revell et al.⁵⁵, em 2003. Os autores sugerem que há necessidade de revisão das práticas de reanimação vigorosa, com soluções salinas e validação de novas estratégias⁵⁵.

Nan et al.⁵⁶, em 2004, estudaram ratos Wistar submetidos a choque hemorrágico não controlado e tratados com diferentes estratégias de reanimação semelhantes à assistência pré-hospitalar e hospitalar. Os autores observaram que os animais inicialmente tratados com solução salina até PAM de 50 mmHg e, em seguida, com solução salina e sangue total sobreviveram; por sua vez, os animais inicialmente reanimados com solução salina até PAM superior a 80 mmHg e, em seguida, com solução salina balanceada exclusiva evoluíram para o óbito. Os autores sugerem que uma reanimação inicial limitada é benéfica, minimiza o dano tissular e aumenta a sobrevida⁵⁶.

Em elevadas altitudes, a administração de diferentes volumes de fluido de reanimação produziu efeitos hemodinâmicos em ratos submetidos a choque hemorrágico. Os animais estudados compuseram seis grupos, de acordo com a relação entre o volume sanguíneo perdido e o volume de fluido repostos: controle; não tratados; tratados com RL em 1, 1,5, 2, ou 3 vezes o volume sanguíneo perdido. As análises dos gases sanguíneos e dos padrões hemodinâmicos demonstraram que os animais tratados com reposições de 1 e 1,5 volume de ringer lactato apresentaram uma efetiva reanimação e uma melhor taxa de sobrevida quando comparados com os grupos tratados com reposição vigorosa⁵⁷.

Lobo⁵⁸, em 2004, estudando os aspectos clínicos dos fluidos e eletrólitos, referiu que as soluções salinas isotônicas são distribuídas inteiramente no espaço extracelular e que a expansão do volume sanguíneo ocorre na proporção de um terço do volume cristalóide infundido. Os pacientes graves ou considerados críticos apresentam ativação leucocitária e aumento da permeabilidade microvascular. Esta



alteração pode produzir hipovolemia intravascular, requerendo grandes quantidades de cristaloides para manter a pressão arterial e oferta de oxigênio às células. A sobrecarga de fluido extracelular, ao longo de dois dias após a reanimação, pode chegar a 12 litros, o que determina um tempo médio de três semanas da reanimação para mobilização compensatória deste excesso. A solução salina na concentração de 9g/l está associada à acidose persistente e retardo na diurese. Apenas 29% da solução salina é eliminada em período superior a 3 horas, após infusão intravenosa de 2 litros.

A reanimação volêmica com soluções salinas do tipo NaCl a 0,9% e RL produz disfunção endotelial importante e conseqüente aumento da permeabilidade capilar^{59,60}. Cryer et al.⁶¹, em 2005, estudaram um modelo de choque hemorrágico em ratos Sprague-Dawley, com PAM de 50 mmHg reanimados com 4 ml/kg 7,5% NaCl em 6% dextran 70 ou, 33 ml/kg 9% NaCl em 6% dextran 70 ou, 33 ml/kg 9% NaCl. Após 20 minutos, todos receberam autotransfusão na proporção de 33 ml/kg com 9% NaCl, para manter a PAM em níveis basais. O choque hemorrágico produziu uma diminuição do DC entre 24% e 35% dos valores basais e uma diminuição do fluxo sanguíneo microvascular muscular esquelético, intestinal e renal entre 10% e 19%. Após a reanimação, o DC aumentou para valores superiores aos dos níveis basais em todos os grupos. O fluxo sanguíneo microvascular aumentou transitoriamente até os valores basais, porém, logo em seguida, apresentou queda progressiva, atingindo valores inferiores aos basais entre 36% e 69% nos três tecidos estudados. Não houve diferença significativa entre os três tipos de fluidos utilizados. Os autores sugerem que, apesar do retorno do DC para níveis superiores aos basais, o fluxo sanguíneo microvascular muscular, intestinal e renal permaneceu significativamente baixo; o uso de soluções salinas hipertônicas e/ou dextran não corrigiu estes deficit.

A função celular pode ser comprometida por grandes alterações no volume extracelular e osmolaridade. Em revisão sistemática, os autores estudaram as alterações celulares produzidas pela reanimação com grandes volumes de cristaloides. O edema celular resulta em acidificação do citosol, diluição das proteínas e ruptura dos mecanismos de controle intracelular. Nestas circunstâncias, há comprometimento dos mecanismos regulatórios da cascata inflamatória, que



resulta em ativação da fosfolipase A2, FNT- α e IL-6. Os autores sugerem que a reanimação isovolêmica, diferentemente da hipervolêmica, mantém o metabolismo e a arquitetura celular⁶².

Os efeitos de duas estratégias de reposição volêmica sobre variáveis hemodinâmicas e concentração sérica de TNF- α e IL-6 foram estudados em coelhas gestantes. Os animais foram randomizados e divididos em dois grupos de dez: com reposição volêmica agressiva (RVA) ou reposição volêmica limitada (RVL). Após a indução do choque hemorrágico por lesão da carótida, seguida de transecção de vaso médio do saco gestacional, os animais foram reanimados até uma PAM de 80 mmHg no grupo RVA e de 60 mmHg no grupo RVL. Assim como constatado nesta pesquisa, a RVL produziu uma melhor resposta hemodinâmica, com menores níveis de TNF- α e IL-6 e maior taxa de sobrevivência. Os autores sugerem que a RVL é uma estratégia adequada para o tratamento do choque hemorrágico neste modelo experimental⁶³.

Um protocolo para tratamento de estados hipovolêmicos em pacientes graves, fundamentado em revisão de literatura, foi proposto considerando tipo e taxa de infusão das soluções hidrossalinas, assim como valores limites e seguros de PAM e PVC a serem atingidos. Os autores sugerem que esta técnica permite rápida correção do déficit de volume, minimizando os riscos de sobrecarga hídrica⁶⁴.

2.3 Importância epidemiológica

A World Health Organizations¹ estimou que haverá progressão do índice de mortes violentas por acidentes de trânsito até 2030, determinando 2,4 milhões de vítimas fatais e atingindo a quinta posição geral como causa de óbitos. Aproximadamente 62% das mortes por acidentes de trânsito ocorrem em 10 países (Índia, China, Estados Unidos, Rússia, Brasil, Irã, México, Indonésia, África do Sul e Egito).

Dados do plano de saúde da cidade do Recife apontam a importância epidemiológica da mortalidade por causas externas, considerando-a como uma das principais causas de óbito. Nas declarações de óbito registradas em cartórios no ano de 1996, ocorreram 1450 mortes por causas externas para uma população de 1.346.045 habitantes; no ano de 2000, 1528 mortes para uma população de 1.422.905



habitantes e em 2008 ocorreram 1590 óbitos, com coeficiente de 100 para cada 100.000 habitantes, evidenciando-se uma estabilidade preocupante dos eventos letais traumáticos⁶⁵. Considerando-se o estado de Pernambuco, houve um incremento de 0.1% para o mesmo período no universo de 7.918.344 habitantes. Indicadores do Ministério da Saúde, pesquisados em 2006, informam que entre jovens de 12 a 18 anos pesquisados em 267 municípios brasileiros, os homicídios representaram 46% das causas de mortes nessa faixa etária. O Índice de Homicídios na Adolescência (IHA) mostra que de cada mil adolescentes brasileiros dois irão morrer antes dos 19 anos. Foram estimados 33 mil assassinatos de adolescentes entre 2006 e 2012, o que representa cerca de 13 mortes violentas por dia. Entre as capitais, Recife tem o maior índice de homicídios de adolescentes, o que representa seis óbitos entre mil habitantes jovens até 2012. A cidade de Olinda aparece como 4º município de maior IHA do país, com 6,5 mortes para cada grupo de mil adolescentes até 2012⁶⁶.

O Recife possui grandes hospitais para atendimento de vítimas da violência, com recursos humanos capacitados através do programa ATLS e equipamentos de última geração para prestação de uma assistência de qualidade. Em 2001, a Secretaria Municipal de Saúde estruturou o serviço de assistência móvel de urgência (SAMU), que vem desempenhando um importante papel no tratamento precoce dos pacientes politraumatizados e com instabilidade hemodinâmica. Este modelo de assistência pré-hospitalar está entre os programas prioritários do Ministério da Saúde e encontra-se em fase de expansão em todos os estados da federação⁶⁷.

As mortes pós-traumáticas podem ocorrer em três momentos distintos: de maneira instantânea, e nada pode ser feito para a preservação da vida; nos primeiros minutos ou horas após o insulto, devido aos efeitos deletérios do choque hemorrágico ou de lesão cerebral grave e, por fim, após semanas, devido à disfunção orgânica renal, pulmonar ou múltipla. O conceito de “golden hour” é relativo à primeira hora, na qual toda a estratégia de resgate e reanimação da vítima deve ser realizada para se obter diminuição da mortalidade. Atualmente, esta abordagem tende a ser modificada para uma intervenção mais precoce, principalmente para os pacientes em choque hemorrágico, que devem ser tratados nos primeiros 10 minutos, considerados como “brass ten minutes”⁶⁸.



Material e Métodos



3.1 Seleção dos animais e definição dos grupos

Trinta e cinco porcos saudáveis da raça Dalland foram divididos em quatro grupos:

Grupo controle - 5 animais

Grupos experimentais - 30 animais

Sangria - sem reposição volêmica (10 animais);

Salina - com reposição de solução salina a 0,9% (10 animais);

Salina + Concentrado de hemácias - com reposição de solução salina a 0,9% e concentrado de hemácias (10 animais).

O peso nos animais variou entre (23,40±1,29), (22,70±2,34), (22,52±1,63) e (24,16±1,45) quilogramas (kg) respectivamente. Os animais foram adquiridos em criadouro privado, selecionados dentro da média de desenvolvimento do criadouro e transportados para o biotério de experimentação do Núcleo de Cirurgia Experimental do Departamento de Cirurgia do Centro de Ciências da Saúde da Universidade Federal de Pernambuco. Conduzidos por técnicos veterinários habilitados, os animais foram vacinados, vermifugados e alimentados com ração específica, Bicar® Z, (contendo vitaminas, sais minerais e enriquecida com bicarbonato de sódio).

3.2 Indução do choque hemorrágico

3.2.1 Exame físico e pesagem

Antes da experimentação, os animais foram retirados da baia coletiva e submetidos à avaliação clínica, com determinação do estado geral, ectoscopia, situação psicomotora, animosidade, coloração das conjuntivas, ausculta cardíaca e pulmonar, palpação abdominal, temperatura corporal, frequência cardíaca e pesagem.



3.2.2 Anestesia e imobilização

Os animais foram pré-anestesiados com uma injeção intramuscular de cloridrato de quetamina (10 mg/kg), após punção venosa no pavilhão auricular, mantida com solução de NaCl 0.9% (1 ml/kg/h); utilizou-se tiopental (5 mg/kg) quando necessário, manutenção endovenosa com cloridrato de quetamina (1 mg/kg) e oxigenioterapia (2 l/min) sob máscara facial. Após a anestesia, os porcos foram colocados na mesa cirúrgica em decúbito dorsal, com tração das patas anteriores e posteriores. Os animais foram traqueostomizados através de incisão transversa na região cervical anterior, inserindo-se o traqueóstomo com *cuff* de diâmetro interno mínimo de 1,8 cm, mantendo-se ventilação espontânea, até a instalação de ventilação mecânica; neste momento, utilizou-se pancurônio (0,04 mg/kg) como relaxante muscular.

3.3. Determinação dos parâmetros cardiovasculares

Mensuração contínua da PAM através de dissecação e cateterização da artéria femoral esquerda, conectada pelo cateter a um tubo de vidro contendo mercúrio, graduado em milímetros e fixado a um suporte de metal, em posição vertical. Verificação da frequência e ritmo cardíacos através de eletrocardiograma contínuo, cinco cabos, após tricotomia de cinco pequenas áreas circulares na região precordial e fixação dos eletrodos. Tipos: aferição da PVC através de dissecação e cateterização da veia jugular interna direita, conectada a um sistema contendo solução salina, tomando-se como referência do ponto zero a linha esternal, expressa em centímetros de água. Todas as determinações foram realizadas 10 minutos após a conclusão do acesso vascular (tempo zero - (T₀)) e imediatamente após os tempos 1, 2, 3, 4, 5 e 6, a seguir:

Tempo 1 (T₁) - 3,5 minutos - retirada de 1/3 de 50 % da volemia total;

Tempo 2 (T₂) - 7 minutos - retirada de 2/3 de 50% da volemia total;

Tempo 3 (T₃) - 10 minutos - retirada de 50% da volemia total;

Tempo 4 (T₄) - 30 minutos - 20 min após a retirada de 50% da volemia total;



Tempo 5 (T₅) - 45 minutos - 35 min após a retirada de 50% da volemia total;

Tempo 6 (T₆) - 60 minutos - 50 min após a retirada de 50% da volemia total.

3.4. Determinação dos parâmetros acidobásicos e laboratoriais

Nos sete tempos, os animais de cada grupo foram submetidos à retirada de duas amostras de 2ml de sangue, em duas seringas heparinizadas distintas, para análises gasométricas e outra amostra de 15 ml, em tubos de coletas padronizados. Os equipamentos utilizados nas análises gasométrica e laboratorial foram respectivamente: Gem Premier 3000 - Instrumentation Laboratory e Architect C8000- Chemistry Analyzers Abbott.

3.5. Reposição de fluidos

Os fluidos utilizados para a reposição volêmica foram administrados através da dissecação da veia jugular esquerda. O hemoderivado concentrado de hemácias foi obtido após coleta e processamento em banco de sangue. A coleta teve origem nos animais que foram submetidos às sangrias, através de punção da artéria femoral direita, com agulha de grosso calibre conectada a sistema fechado, bolsa de coleta padrão. O volume sanguíneo médio retirado foi de 500 ml por sessão e o anticoagulante utilizado na bolsa foi o CPDA-1 (citrato-fosfato-dextrose-adenina). Os concentrados de hemácias foram obtidos a partir do sangue total, através da remoção de 200-250ml de plasma e estocados entre 1-6 °C, por um prazo médio de sete dias. As infusões foram efetuadas após a realização de prova cruzada para verificação de compatibilidade.

3.5.1 Grupo Controle

Cinco animais, em venóclise com NaCl 0,9% (1 ml/kg/h), submetidos à anestesia geral com tiopental, quetamina e pancurônio, monitorização da PVC, PAM e FC, dissecação da artéria femoral esquerda, arteriotomia, cateterização com nelaton



número 8 e coletas de amostras sanguíneas para análises laboratoriais nos sete tempos.

3.5.2 Grupos experimentais

3.5.2.1 Grupo - Sangria

Dez animais, submetidos ao mesmo procedimento do grupo controle e punção da artéria femoral, à direita, seguida de três sangrias seriadas em um período aproximado de 10 a 13 minutos, com retirada de 50% do volume total circulante.

3.5.2.2 Grupo - Salina

Dez animais, submetidos ao mesmo procedimento do grupo sangria, com reposição de solução salina NaCl 0,9%, fluxo de 6 ml/kg/min.

3.5.2.3 Grupo - Salina + concentrado de hemácias

Dez animais, submetidos ao mesmo procedimento do grupo sangria com reposição de solução salina NaCl 0,9%, fluxo de 6 ml/kg/min e concentrado de hemácias. Os animais utilizados na pesquisa foram sacrificados por exsanguinação.

3.6 Procedimentos éticos

A pesquisa foi aprovada pelo Comitê de Ética em Experimentação Animal da Universidade Federal de Pernambuco (CEEA-UFPE). Processo nº 23076.004115/2004-27.

3.7 Procedimentos analíticos

A análise estatística foi realizada através do teste de Bonferroni, aplicada a diferença média dos parâmetros verificados durante o período de execução dos métodos terapêuticos, com margem de segurança de 95%. O software utilizado foi o Statistical Package Social Sciences (SPSS) versão 19.0.



Figura 1. Traqueostomia e acessos venosos jugulares



Figura 2. Eletrodos cutâneos de função cardiovascular



Figura 3. Acesso venoso jugular esquerdo

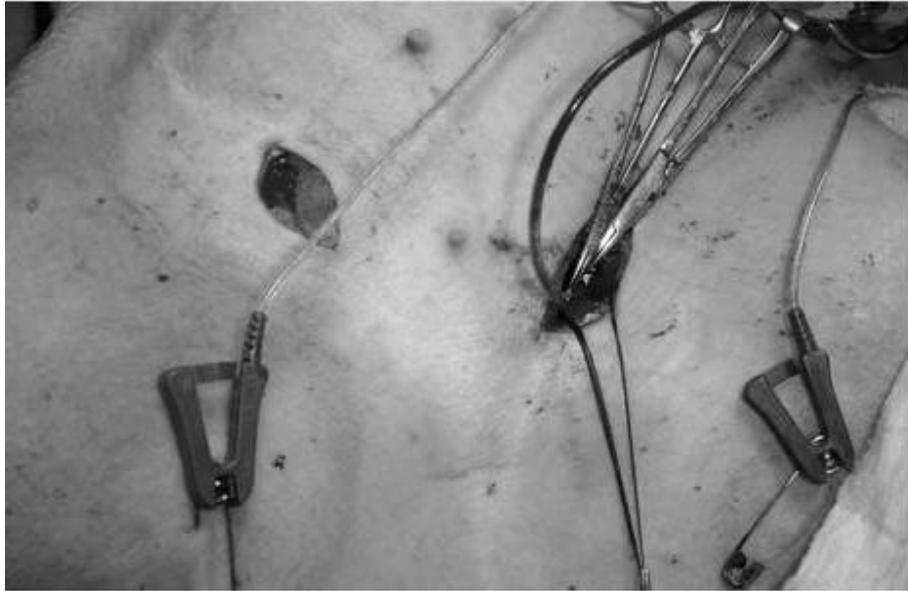


Figura 4. Dissecção da artéria femoral esquerda



Figura 5. Acesso vascular arterial femoral para aferição da PAM e procedimento de indução do choque hemorrágico



Resultados



Dos 30 suínos submetidos a choque hemorrágico, tratados por opções terapêuticas distintas, houve diferença estatística significativa das diferenças médias da frequência cardíaca (FC), verificadas entre os grupos Controle e Sangria (-31,3000±7,34178) [p=0,016], Controle e Salina (-25,7667±7,34178) [p=0,048] e Controle e Salina + Concentrado de hemácias (-38,5333±7,34178) [p=0,005].

Contrariamente, as diferenças médias FC verificadas entre os grupos Sangria e Salina (5,5333±7,34178) [p=1,000], Sangria e Salina + Concentrado de hemácias (7,2333±7,34178) [p=1,000] e Salina e Salina + Concentrado de hemácias (-12,7667± 7,34178) [p=0,721] não foram estatisticamente significativas (Tabela 1, Figura 6).

Tabela 1. Teste de comparação múltipla de Bonferroni – Frequência Cardíaca (FC)

Variável Dependente	COD (I)	COD (J)	Diferença Média (I-J)	Erro Padrão	Significação*	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite Inferior	Limite Superior
FC	Controle	Sangria	-31,3000	7,34178	,016	-56,8411	-5,7589
		Salina	-25,7667	7,34178	,048	-51,3078	-,2255
		Sal + Che	-38,5333	7,34178	,005	-64,0745	-12,9922
	Sangria	Controle	31,3000	7,34178	,016	5,7589	56,8411
		Salina	5,5333	7,34178	1,000	-20,0078	31,0745
		Sal + Che	-7,2333	7,34178	1,000	-32,7745	18,3078
	Salina	Controle	25,7667	7,34178	,048	,2255	51,3078
		Sangria	-5,5333	7,34178	1,000	-31,0745	20,0078
		Sal + Che	-12,7667	7,34178	,721	-38,3078	12,7745
	Sal + Che	Controle	38,5333	7,34178	,005	12,9922	64,0745
		Sangria	7,2333	7,34178	1,000	-18,3078	32,7745
		Salina	12,7667	7,34178	,721	-12,7745	18,3078

*A diferença média é significativa ao nível de $p \leq 0.05$

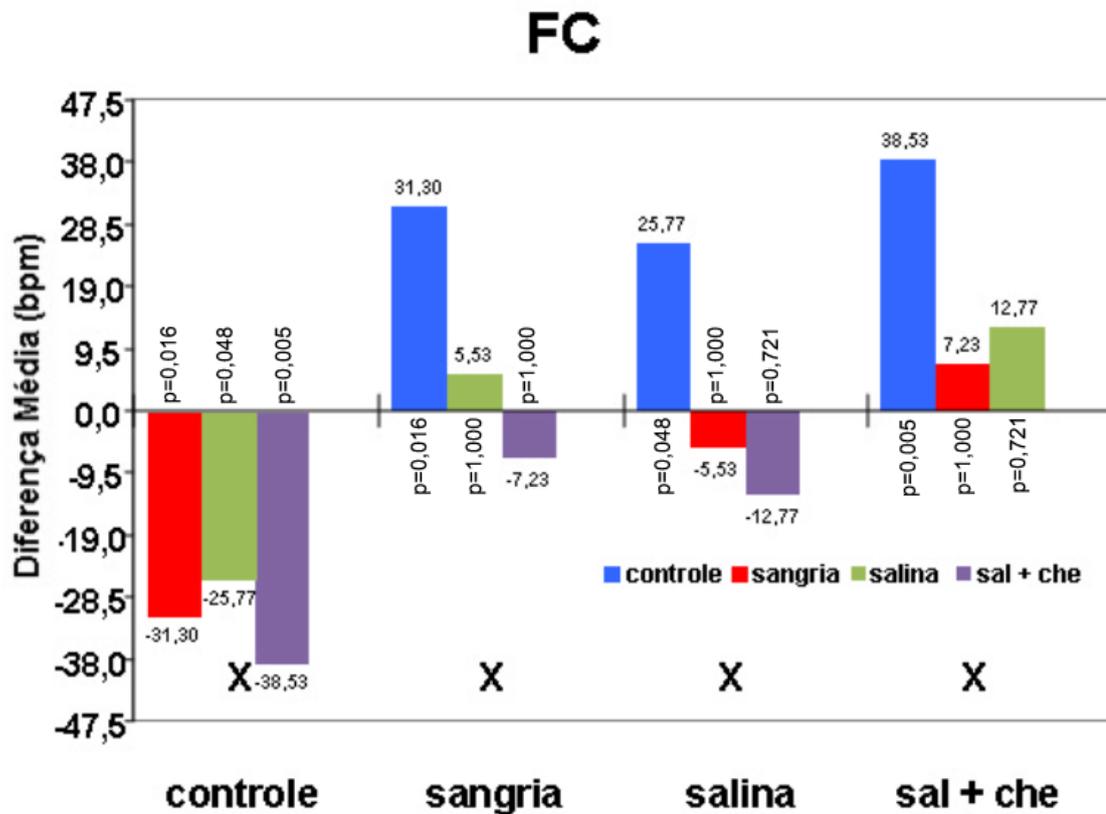


Figura 6. As diferenças médias da FC entre os grupos Controle, Sangria, Salina e Sal + Che, quando comparadas entre si.

Houve diferença estatística significativa das diferenças médias da (Pressão Arterial Média) PAM, verificadas entre os grupos Controle e Sangria ($59,8333 \pm 2,81119$) [$p=0,000$], Controle e Salina ($32,1667 \pm 2,81119$) [$p=0,000$], Controle e Salina + Concentrado de hemácias ($16,6667 \pm 2,81119$) [$p=0,002$], Sangria e Salina ($27,6667 \pm 2,81119$) [$p=0,000$], Sangria e Salina + Concentrado de hemácias ($43,1667 \pm 2,81119$) [$p=0,000$], Salina e Salina + Concentrado de hemácias ($15,5000 \pm 2,81119050$) [$p=0,003$] (Tabela 2, Figura 7).



Tabela 2. Teste de comparação múltipla de Bonferroni – Pressão Arterial Média (PAM)

Variável Dependente	COD (I)	COD (J)	Diferença Média (I-J)	Erro Padrão	Significação*	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite Inferior	Limite Superior
PAM	Controle	Sangria	59,8333	2,81119	,000	50,0536	69,6131
		Salina	32,1667	2,81119	,000	22,3869	41,9464
		Sal + Che	16,6667	2,81119	,002	6,8869	26,4464
	Sangria	Controle	-59,8333	2,81119	,000	-69,6131	-50,0536
		Salina	-27,6667	2,81119	,000	-37,4464	-17,8869
		Sal + Che	-43,1667	2,81119	,000	-52,9464	-33,3869
	Salina	Controle	-32,1667	2,81119	,000	-41,9464	-22,3869
		Sangria	27,6667	2,81119	,000	17,8869	37,4464
		Sal + Che	-15,5000	2,81119	,003	-25,2798	-5,7202
	Sal + Che	Controle	-16,6667	2,81119	,002	-26,4464	-6,8869
		Sangria	43,1667	2,81119	,000	33,3869	52,9464
		Salina	15,5000	2,81119	,003	5,7202	25,2798

*A diferença média é significativa ao nível de $p \leq 0.05$

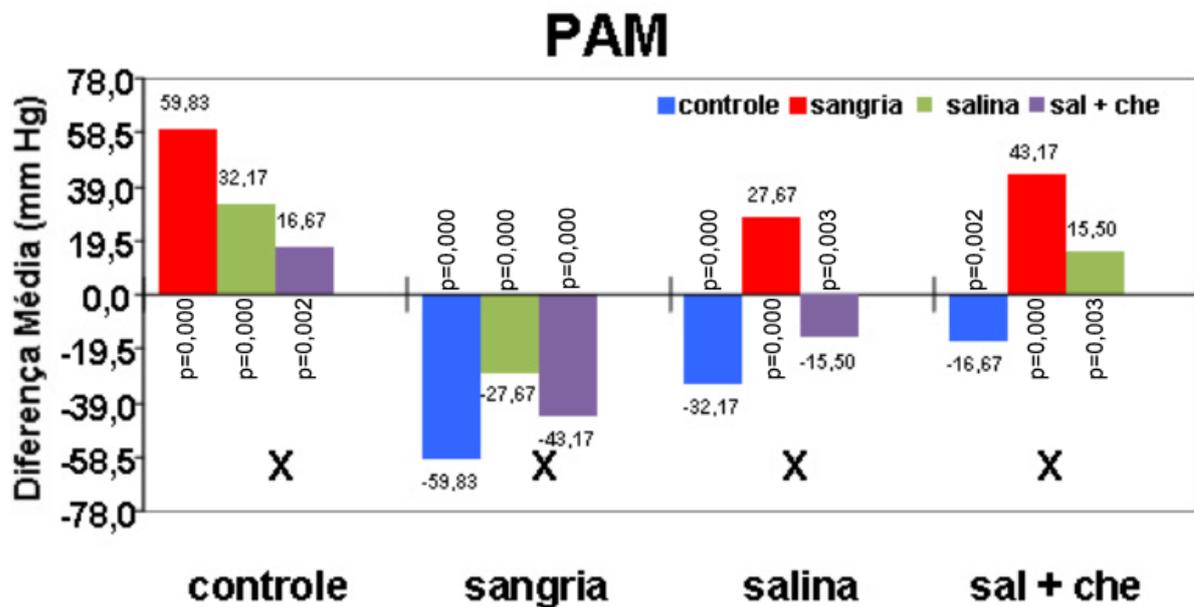


Figura 7. As diferenças médias da PAM entre os grupos Controle, Sangria, Salina e Sal + Che, quando comparadas entre si.

Não houve diferença estatística significativa das diferenças médias da Pressão Venosa Central (PVC), verificadas entre os grupos Controle e Sangria (2,6867±1,28500) [p=0,420], Controle e Salina (2,3867±1,28500) [p=0,620], Controle e Salina + Concentrado de hemácias (3,0533±1,28500) [p=0,269], Sangria e Salina (-0,3000±1,28500) [p=1,000], Sangria e Salina + Concentrado de hemácias (0,3667±1,28500) [p=1,000], Salina e Salina + Concentrado de hemácias (0,6667±1,28500) [p=1,000] (Tabela 3, Figura 8).

Tabela 3. Teste de comparação múltipla de Bonferroni – Pressão Venosa Central (PVC)

Variável Dependente	COD (I)	COD (J)	Diferença Média* (I-J)	Erro Padrão	Significação	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite Inferior	Limite Superior
PVC	Controle	Sangria	2,6867	1,28500	,420	-1,7837	7,1570
		Salina	2,3867	1,28500	,602	-2,0837	6,8570
		Sal + Che	3,0533	1,28500	,269	-1,4170	7,5237
	Sangria	Controle	-2,6867	1,28500	,420	-7,1570	1,7837
		Salina	-,3000	1,28500	1,000	-4,7704	4,1704
		Sal + Che	,3667	1,28500	1,000	-4,1037	4,8370
	Salina	Controle	-2,3867	1,28500	,602	-6,8570	2,0837
		Sangria	,3000	1,28500	1,000	-4,1704	4,7704
		Sal + Che	,6667	1,28500	1,000	-3,8037	5,1370
	Sal + Che	Controle	-3,0533	1,28500	,269	-7,5237	1,4170
		Sangria	-,3667	1,28500	1,000	-4,8370	4,1037
		Salina	-,6667	1,28500	1,000	-5,1370	3,8037

*A diferença média é significativa ao nível de $p \leq 0.05$

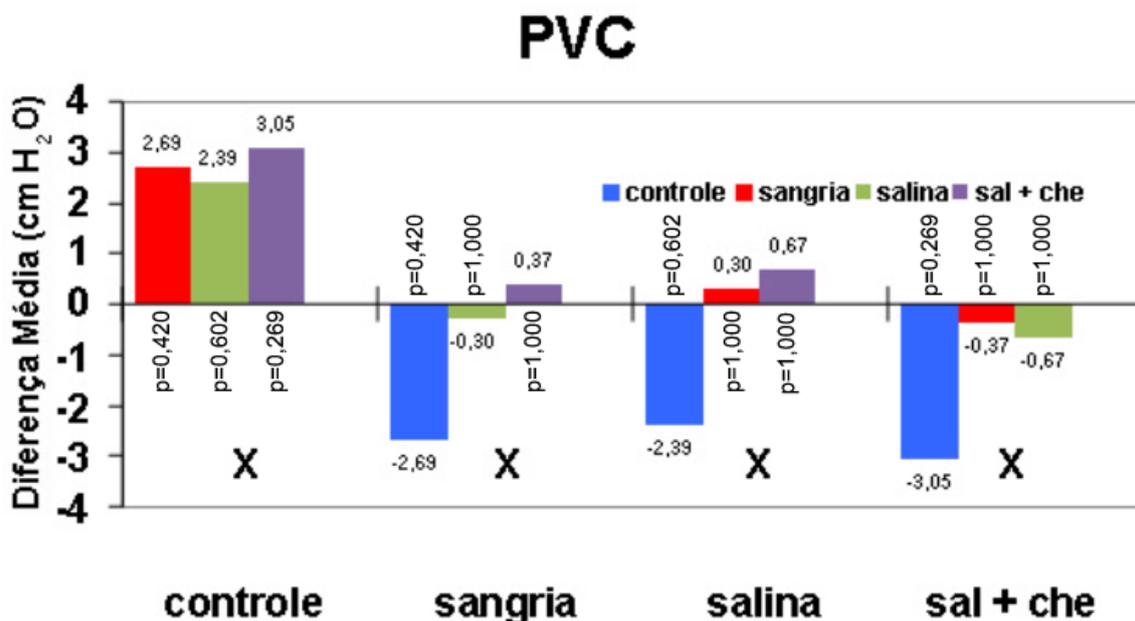


Figura 8. As diferenças médias da PVC entre os grupos Controle, Sangria, Salina e Sal + Che, quando comparadas entre si.



Houve diferença estatística significativa das diferenças médias da concentração de Bicarbonato Padrão [HCO_3^-], verificadas entre os grupos Controle e Sangria ($3,5233 \pm 0,28035$) [$p=0,000$], Controle e Salina ($3,3867 \pm 0,28035$) [$p=0,000$], Controle e Salina + Concentrado de hemácias ($4,6567 \pm 0,28035$) [$p=0,000$], Sangria e Salina + Concentrado de hemácias ($1,1333 \pm 0,28035$) [$p=0,022$], Salina e Salina + Concentrado de hemácias ($-1,2700 \pm 0,28035$) [$p=0,012$]. Entretanto, as diferenças médias da concentração de Bicarbonato Padrão [HCO_3^-], verificada entre os grupos Sangria e Salina ($-,1367 \pm 0,28035$) [$p=1,000$], não foram estatisticamente significativas (Tabela 4, Figura 9).

Tabela 4. Teste de comparação múltipla de Bonferroni - Bicarbonato padrão $[HCO_3^-]$

Variável Dependente	COD (I)	COD (J)	Diferença Média (I-J)	Erro Padrão	Significação*	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite Inferior	Limite Superior
$[HCO_3^-]$	Controle	Sangria	3,5233	,28035	,000	2,5480	4,4986
		Salina	3,3867	,28035	,000	2,4114	4,3620
		Sal + Che	4,6567	,28035	,000	3,6814	5,6320
	Sangria	Controle	-3,5233	,28035	,000	-4,4986	-2,5480
		Salina	-,1367	,28035	1,000	-1,1120	,8386
		Sal + Che	1,1333	,28035	,022	,1580	2,1086
	Salina	Controle	-3,3867	,28035	,000	-4,3620	-2,4114
		Sangria	,1367	,28035	1,000	-,8386	1,1120
		Sal + Che	1,2700	,28035	,012	,2947	2,2453
	Sal + Che	Controle	-4,6567	,28035	,000	-5,6320	-3,6814
		Sangria	-1,1333	,28035	,022	-2,1086	-,1580
		Salina	-1,2700	,28035	,012	-2,2453	-,2947

*A diferença média é significativa ao nível de $p \leq 0.05$

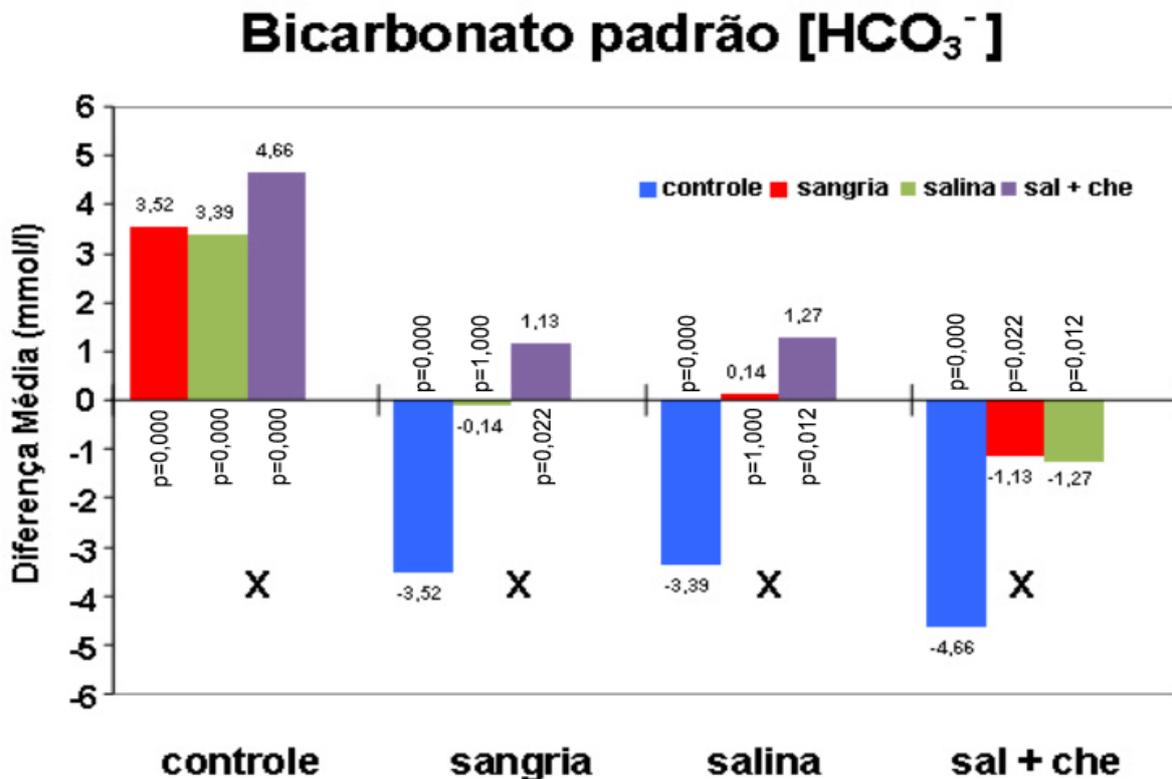


Figura 9. As diferenças médias do $[HCO_3^-]$ padrão quando comparadas entre os grupos Controle, Sangria, Salina e Sal + Che.



Houve diferença estatística significativa das diferenças médias da concentração da Diferença de Bases [DB], verificadas entre os grupos Controle e Sangria ($4,8367 \pm 0,35388$) [$p=0,000$], Controle e Salina ($4,5933 \pm 0,35388$) [$p=0,000$], Controle e Salina + Concentrado de hemácias ($6,3267 \pm 0,35388$) [$p=0,000$], Sangria e Salina + Concentrado de hemácias ($-0,2433 \pm 0,35388$) [$p=0,018$], Salina e Salina + Concentrado de hemácias ($1,7333 \pm 0,35388$) [$p=0,007$]. Inversamente, as diferenças médias da concentração de Diferença de Bases [DB], verificadas entre os grupos Sangria e Salina ($-0,2433 \pm 0,35388$) [$p=1,000$], não foram estatisticamente significativas (Tabela 5, Figura 10).

Tabela 5. Teste de comparação múltipla de Bonferroni – Diferença de Bases (DB)

Variável Dependente	COD (I)	COD (J)	Diferença Média* (I-J)	Erro Padrão	Significação	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite Inferior	Limite Superior
DB	Controle	Sangria	4,8367	,35388	,000	3,6055	6,0678
		Salina	4,5933	,35388	,000	3,3622	5,8245
		Sal + Che	6,3267	,35388	,000	5,0955	7,5578
	Sangria	Controle	-4,8367	,35388	,000	-6,0678	-3,6055
		Salina	-,2433	,35388	1,000	-1,4745	,9878
		Sal + Che	1,4900	,35388	,018	,2589	2,7211
	Salina	Controle	-4,5933	,35388	,000	-5,8245	-3,3622
		Sangria	,2433	,35388	1,000	-,9878	1,4745
		Sal + Che	1,7333	,35388	,007	,5022	2,9645
	Sal + Che	Controle	-6,3267	,35388	,000	-7,5578	-5,0955
		Sangria	-1,4900	,35388	,018	-2,7211	-,2589
		Salina	-1,7333	,35388	,007	-2,9645	-,5022

*A diferença média é significativa ao nível de $p \leq 0.05$

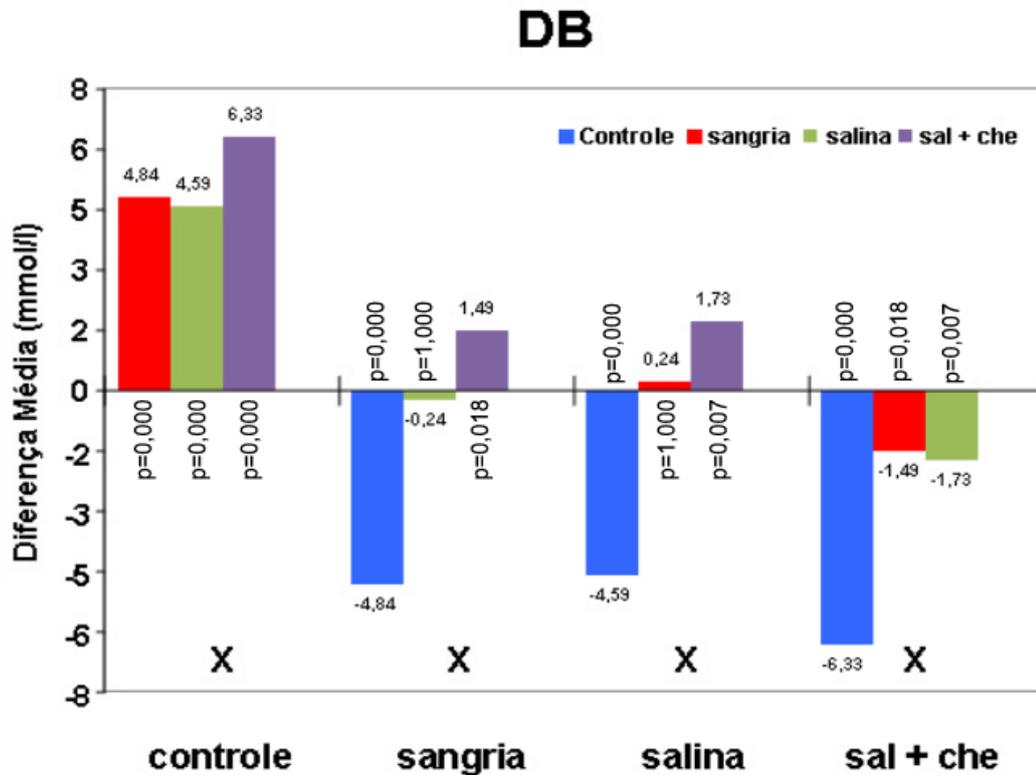


Figura 10. As diferenças médias da DB quando comparadas entre os grupos Controle, Sangria, Salina e Sal + Che.

Houve diferença estatística significativa das diferenças médias da concentração de Lactato [CH₃CHOHCOO⁻], verificadas entre os grupos Controle e Sangria (2,7033±0,39214) [p=0,001], Controle e Salina + Concentrado de hemácias (1,7600±0,39214) [p=0,012], Sangria e Salina (1,9000±0,39214) [p=0,008]. Contrariamente, as diferenças médias da concentração de Lactato [CH₃CHOHCOO⁻], verificadas entre os grupos Controle e Salina (0,8033±0,39214) [p=0,448], Sangria e Salina + Concentrado de hemácias (0,9433±0,39214) [p=0,257], Salina e Salina + Concentrado de hemácias (-0,9567±0,39214) [p=0,244], não foram estatisticamente significativas (Tabela 6, Figura 11).

**Tabela 6.** Teste de comparação múltipla de Bonferroni – Lactato

Variável Dependente	COD (I)	COD (J)	Diferença Média* (I-J)	Erro Padrão	Significação	Intervalo de Confiança 95%	
						Limite Inferior	Limite Superior
Lactato	Controle	Sangria	-2,7033	,39214	,001	-4,0675	-1,3391
		Salina	-,8033	,39214	,448	-2,1675	,5609
		Sal + Che	-1,7600	,39214	,012	-3,1242	-,3958
	Sangria	Controle	2,7033	,39214	,001	1,3391	4,0675
		Salina	1,9000	,39214	,008	,5358	3,2642
		Sal + Che	,9433	,39214	,257	-,4209	2,3075
	Salina	Controle	,8033	,39214	,448	-,5609	2,1675
		Sangria	-1,9000	,39214	,008	-3,2642	-,5358
		Sal + Che	-,9567	,39214	,244	-2,3209	,4075
	Sal + Che	Controle	1,7600	,39214	,012	,3958	3,1242
		Sangria	-,9433	,39214	,257	-2,3075	,4209
		Salina	,9567	,39214	,244	-,4075	2,3209

*A diferença média é significativa ao nível de $p \leq 0.05$

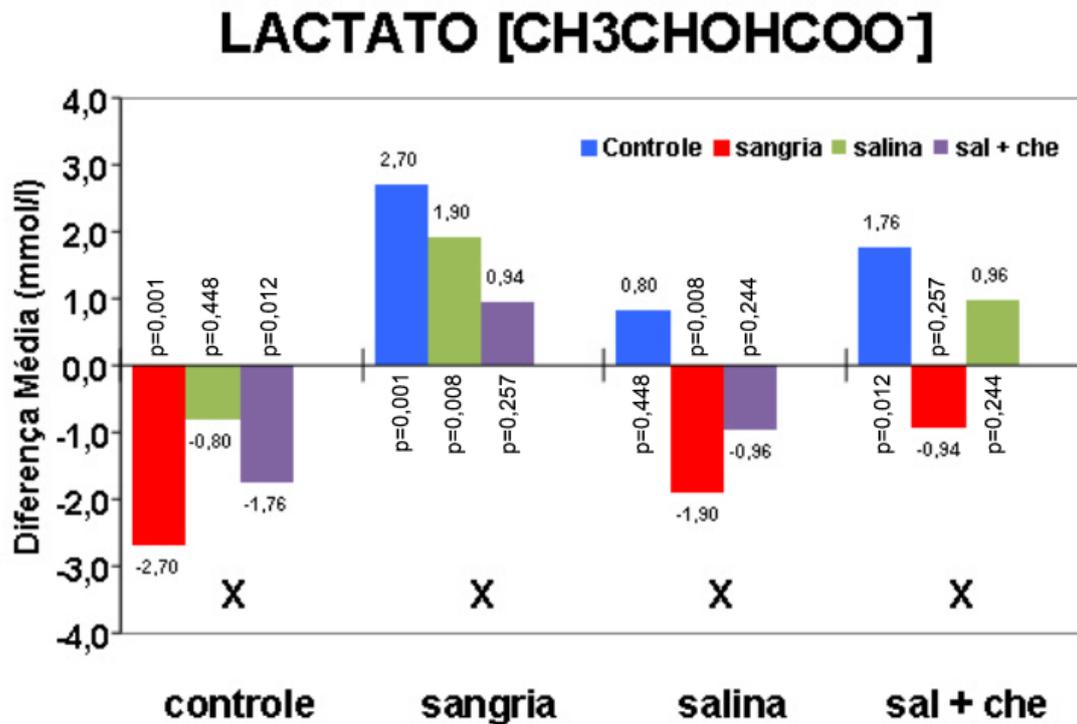


Figura 11. As diferenças médias do [CH₃CHOHCOO] entre os grupos Controle, Sangria, Salina e Sal + Che, quando comparadas entre si.



Discussão



5.1 Resposta Cardiovascular

As estratégias de reposição volêmica nos estados de choque têm se constituído um tema controverso, pela multiplicidade de opções terapêuticas empregadas. Não existe na literatura consenso quanto ao tipo, volume e momento ideal para o início da reanimação com líquidos, na depleção aguda do volume intravascular. Os resultados do presente estudo, relacionados com a resposta cardiovascular, indicaram que não houve diferença média, estatisticamente, significativa entre as opções terapêuticas empregadas com referência aos parâmetros FC e PVC.

De acordo com o encontrado na literatura, a FC apresentou diferença média, estatisticamente, significativa entre o grupo controle e os demais grupos submetidos ao estado de choque hemorrágico^{23,24,27}. Este último achado sugere que o choque hemorrágico induzido nos suínos desta experimentação foi grave ou de classe IV na classificação do ATLS²⁷. A diferença média da FC encontrada foi maior entre os grupos Controle e Salina + Concentrado de hemácias, não apenas devido à perda de 50% do volume sanguíneo, como também pela natureza dos fluidos de reanimação volêmica. O choque tem influência desfavorável sobre a FC, assim como a infusão de líquidos hidrossalinos com hemácias lavadas não foi suficiente para minimizar o comprometimento da função cardíaca⁵³.

O grupo Sangria manteve a FC em patamares elevados com a parada do sangramento, não diferindo do grupo Salina, no qual a administração de fluidos não alterou a taquicardia resultante do choque²². Analisando, retrospectivamente, o valor da FC como indicador da intensidade do choque em pacientes traumatizados⁶⁹, Brasel e colaboradores concluíram que este parâmetro hemodinâmico não apresentava sensibilidade ou especificidade suficiente para determinar a necessidade de intervenção de emergência ou hemotransfusões. Nesta pesquisa, os grupos Sangria, Salina e Salina + Concentrado de hemácias, submetidos a estratégias diferentes de reanimação, não apresentaram diferença estatística significativa, corroborando os achados deste pesquisador. As variações da FC, associadas à hipotensão, no choque hemorrágico, podem ter implicações no aumento morbi-



mortalidade em pacientes traumatizados⁷⁰, embora neste estudo a FC tenha permanecido elevada nos grupos tratados e não reanimados. Bradicardia relativa foi evidenciada em número considerável de pacientes hipotensos, vítimas de trauma, que evoluíram com melhor prognóstico quando comparados aos taquicárdicos⁷¹. Não houve bradicardia nos animais dos grupos Sangria, Salina e Salina + Concentrado de hemácias, provavelmente devido à avaliação precoce da reanimação volêmica, iniciada em torno de 10 minutos após a hemorragia.

No curso deste procedimento experimental, quando o sangramento foi interrompido, houve manutenção da taquicardia até 50 minutos após o início das estratégias de reanimação, mesmo nos grupos que foram repostos com solução de NaCl 0,9% isoladamente e aquele com solução de NaCl 0,9% associada a concentrado de hemácias. Não houve diferença entre os grupos Sangria, Salina e Salina + Concentrado de hemácias com relação ao parâmetro FC, uma vez que a taquicardia compensatória à perda aguda de volume sanguíneo foi comum aos grupos submetidos ao choque hemorrágico. A FC nos três grupos submetidos a opções terapêuticas foi de intensidade bem maior que os valores encontrados no grupo controle a fim de manter o DC, permanecendo ainda elevada no período pós-reanimação. Após a reanimação volêmica, com diversos tipos de fluidos associados à hemotransfusões em ratos, há aumento significativo do DC, que ultrapassa os valores normais. Este incremento do DC, entretanto, não foi suficiente para garantir a perfusão funcional dos tecidos esplâncnico e renal⁶¹.

A reanimação hipervolêmica com soluções cristaloides pouco afeta a FC durante a terapia²²; de forma semelhante, este aspecto foi também encontrado nos grupos reanimados com estratégia isovolêmica estudados nesta pesquisa. No modelo de sangramento contínuo e decrescente, os mecanismos homeostáticos são preservados e resulta em elevação extrema da FC, exigindo maior volume de RL durante a reanimação²⁴. A variação da FC não sofre interferência da ventilação controlada e pode ser um bom parâmetro indicativo de progressão do sangramento em pacientes hipovolêmicos com PAM estável⁷².

A PAM apresentou recuperação gradual dos seus níveis habituais, com comportamento ascendente no grupo Sangria, atingindo valor médio de 57 mmHg,



considerado limite pressórico para a ocorrência de ressangramentos, de acordo com o descrito por Sondeen et al.⁷³⁻⁷⁵. O grupo sangria apresentou níveis de PAM consideravelmente inferiores aos demais grupos, resultando em diferença média estatística significativa quando comparados entre si. Ratos da espécie Wister-Kyoto, quando tratados com a enzima HDACI (histone deacetylase inhibitors) e sem reposição volêmica, após choque hemorrágico profundo, apresentaram melhor taxa de sobrevivência nas primeiras 3 horas, quando comparados com os animais simplesmente não reanimados. Esta enzima leva à hiperacetilação de histonas, que por modular, reversivelmente, os mecanismos regulatórios, podem alterar rapidamente a cromatina e a transcrição gênica, atenuando as alterações orgânicas induzidas pelo choque. É uma nova estratégia farmacológica de modificação da conformação da histona, a fim de induzir um fenótipo de melhor sobrevivência no local do trauma⁷⁶.

O limite de referência para ressangramento foi ultrapassado nos grupos Salina e Salina + Concentrado de hemácias. Os níveis de PAM, nos animais que compuseram o grupo Salina, apresentaram valores inicialmente ascendentes com declínio posterior, porém sempre acima do valor limite de ressangramento. Esta variação pode ser justificada por menor permanência da solução no espaço intravascular, corroborando as evidências de injúria endotelial^{59,60}. O volume de solução salina administrado em pacientes críticos determina um aumento do volume sanguíneo, equivalente a um terço do volume total infundido, enquanto os 2/3 restantes da solução passariam para o extravascular, produzindo edema intersticial importante. O excedente acumulado no espaço intersticial pode superar 10 litros, determinando internação prolongada na terapia intensiva para mobilização e excreção deste líquido retido^{51,58}.

Riddez et al.²², em 1998, demonstraram em suínos que a reposição salina não determina aumentos significativos da PAM, na fase inicial do tratamento entretanto, o grupo Salina desta pesquisa apresentou elevação inicial da PAM. Pesquisadores descreveram que o estabelecimento de um acesso venoso e infusão de cristaloides, do tipo ringer acetato, em pacientes traumatizados no local do acidente, contribuíram para o aumento do tempo de assistência pré-hospitalar e da mortalidade, em



comparação aos pacientes resgatados diretamente para o hospital^{7,77}. O mesmo efeito adverso, sobre a taxa de mortalidade descrito pelos autores^{5,6,8,49,78}, é verificado quando animais de laboratório, submetidos a choque hemorrágico, são tratados com grandes volumes de solução salina, com finalidade de atingir a normotensão.

Nesta pesquisa, os grupos que foram reanimados com solução salina exclusiva ou associada a concentrado de hemácias, apresentaram elevação da PAM e diferiram de forma estatisticamente significativa entre si. Estudos realizados em animais para avaliar o tratamento do choque hemorrágico demonstraram que a reposição moderada de 1 a 1,5 vezes do volume sanguíneo perdido com ringer lactato até uma PAM de 50 mmHg proporcionou uma efetiva ressuscitação, com melhores taxas de sobrevida em comparação à reposição vigorosa e ao não tratamento^{56,57}. O grupo Sangria desta pesquisa não foi submetido à reanimação volêmica e apresentou PAM superior a 50 mmHg.

O grupo Salina + Concentrado de hemácias apresentou uma resposta estável, com recuperação dos níveis da PAM, mantendo-se após 50 minutos do início da terapia. Este grupo, embora tenha apresentado diferença média estatística significativa, quando comparado ao grupo controle, teve valores da PAM, após a reposição volêmica, próximos aos encontrados no estado pré-choque. Observações feitas pelos autores Scalea⁵⁰ e Zacaria et al.⁵⁴ dão conta de melhores resultados com a utilização de hemoderivados na reanimação volêmica, porque mantêm a hemodinâmica associada à menor disfunção da célula endotelial, achados concordantes com os resultados desta pesquisa. O grupo Salina + Concentrado de hemácias apresentou melhor resposta pressórica arterial e menor recuperação da reserva alcalina; entretanto, estes efeitos não traduziram restabelecimento da microcirculação em virtude da elevação do lactato. Em estudo multicêntrico, com 466 traumatizados que receberam maior quantidade de plasma e plaquetas no curso do tratamento, constatou-se que houve melhora na taxa de sobrevida⁷⁹. A entidade *US Army Surgeon General*, baseada em estudo publicado por Borgaman et al.⁸⁰, em 2007, sugere a utilização de concentrado de hemácias e plasma na mesma proporção para reanimação de soldados gravemente traumatizados.



O resultado dos parâmetros cardiovasculares, encontrados no grupo Salina + Concentrado de hemácias, são semelhantes aos encontrados na literatura; entretanto, não houve diferença no perfil metabólico do lactato entre os grupos terapêuticos estudados como sugerido, previamente, em relação à função hepática, por Jarrar et al.⁵³, em 2000. O episódio de hemorragia secundária após a fluidoterapia pode ser previsto a partir do monitoramento da PAM, estabelecendo-se uma faixa de segurança para a reanimação, quando ainda não há controle da fonte principal do sangramento⁷⁴. A estratégia isovolêmica de reanimação, adotada nos grupos Salina e Salina + Concentrado de hemácias, obedeceu ao critério de infusão de fluidos na quantidade de 1 vez do volume sanguíneo perdido. Esta proporção de 1:1, quando utilizada em suínos com sangramento intra-abdominal não controlado e reanimados com solução salina, não produziu resangramento; entretanto, este surgiu após reanimação volêmica a partir da proporção 2:1 do sangue perdido²². Quando a reanimação com cristalóides é realizada na quantidade de 3:1 do volume perdido, após a hemostasia, ocorre importante resangramento. A reanimação com 1 a 1,5 vezes com RL produz uma reanimação efetiva no choque hemorrágico traumático, em comparação com a reanimação acima de 2 vezes do volume sanguíneo perdido⁵⁷.

Outros autores sugeriram que a infusão moderada de soluções hidrossalinas produz melhora dos parâmetros hemodinâmicos sem, no entanto, desencadear novo episódio de sangramento^{10,47,48}. No presente estudo, o grupo Salina apresentou efetiva recuperação do padrão cardiovascular pressórico com a estratégia de reposição isovolêmica. A infusão precoce de cristalóides em ratos na proporção de 40 ml/kg, resultou em menor taxa de mortalidade quando comparada à infusão de 100 ml/kg⁸¹. Por sua vez, Dutton et al.⁸², em 2002, estudaram duas opções terapêuticas de reanimação após hemostasia e protocolo do ATLS²⁷, e observaram que a reanimação volêmica que atinge uma PAS de 70 mmHg não se mostrou superior à reanimação convencional, que alcança níveis superiores a 100 mmHg de PAS durante o sangramento ativo. No entanto, é importante ressaltar que a PAS sofre interferência da RVS na hipovolemia e, conseqüentemente, pode não traduzir com precisão o estado volêmico.



A elevação da PAS para valores superiores a 110 mmHg é recomendável apenas para pacientes que tenham o controle cirúrgico da fonte de sangramento garantido⁸³. A organização *Royal College of Surgeons of Edinburgh*, em consenso com outros parceiros, adotou a prática da não administração de fluidos nos pacientes traumatizados que apresentem pulso radial palpável. Naqueles em que o pulso não for detectado no exame físico, será administrado apenas 250 ml de solução salina⁸⁴. Esta abordagem foi avaliada em artigo de revisão e vem sendo recomendada nas Forças Armadas do Reino Unido⁵⁵.

Não houve diferença média estatisticamente significativa nos valores da PVC, quando comparados os grupos Controle, Sangria, Salina e Salina + Concentrado de hemácias, considerando-se a resposta após o início das respectivas opções de tratamento. A perda de 50% da volemia sanguínea circulante dos animais estudados provocou alterações hemodinâmicas transitórias, porém, não comprometeu os mecanismos de compensação da diminuição do conteúdo intravascular e da reserva hídrica corporal. A hipovolemia aguda pode determinar diminuição da distensibilidade ventricular e conseqüente aumento da PVC, limitando a utilização deste parâmetro hemodinâmico no momento da reanimação volêmica inicial^{23,85}. A PVC não mudou, significativamente, em suínos hipovolêmicos, concomitantemente à diminuição da FC e PAM⁸⁶. Este achado é concordante com os parâmetros da PVC encontrados nos grupos Sangria, Salina e Salina + Concentrado de hemácias.

A queda da PVC só ocorre com a continuidade do sangramento e agravamento da hipovolemia, como constatado por Jacobsen et al.⁸⁶, em 1990. No entanto, McKinley et al.²⁵, em 2009, sugerem que a PVC é de fácil obtenção e se constitui em bom parâmetro hemodinâmico para orientar a reposição volêmica de reanimação, no choque em pacientes gravemente traumatizados. Os métodos de aferição da PVC podem produzir valores discordantes. Houve imprecisão na interpretação entre os valores exibidos no monitor de cabeceira de pacientes e na análise médica do traçado gráfico da PVC e das ondas respiratórias.

Quando a estratégia de reanimação volêmica considera a PVC como indicador de deficit de volume, é importante avaliar a forma de aferição deste



parâmetro²⁶. O volume, velocidade de fluxo e tempo de início da reanimação volêmica são fatores determinantes do prognóstico, considerando-se que a estratégia de diminuir a taxa de infusão de líquidos e retardar o início da terapia pode ser adotada no choque hemorrágico controlado⁹. A infusão rápida de líquidos de reanimação através de bomba de infusão digital, diminui a falência orgânica, a sépsis, os distúrbios da coagulação e o tempo de internação dos pacientes hipovolêmicos⁴.

Os grupos Sangria, Salina e Salina + Concentrado de hemácias apresentaram redução discreta e equivalente nos valores da PVC medidos após a terapia escolhida, quando comparados ao grupo controle, porém sem diferir estatisticamente entre si. A infusão contínua de cristaloides ou coloides em ratos com hemorragia não controlada não alterou a sobrevida precoce, porém houve aumento da mortalidade na primeira hora, quando a solução foi administrada em única vez⁸⁷. Há tempo suficiente para proceder às estratégias de reanimação volêmica restritiva até a execução do tratamento definitivo, permitindo que um padrão hemodinâmico seja mantido com valores aceitáveis de FC, PAM e PVC, para atender as demandas de mínima perfusão tecidual^{6,7,44,56,57}.

5.2 Resposta Acidobásica

A hipoperfusão tissular secundária ao choque hemorrágico determina diminuição da oferta de oxigênio, hipotermia, metabolismo anaeróbico e acidose metabólica. Em vários estudos, foi investigada qual a terapia apropriada e qual o momento oportuno para o seu início, uma vez que se sabe dos efeitos indesejáveis da reposição volêmica indiscriminada^{3,5,56}. Nesta pesquisa, as alterações cardiovasculares resultantes do choque hemorrágico foram analisadas, concomitantemente, às alterações acidobásicas após o tratamento, uma vez que os grupos estudados foram reanimados por diferentes estratégias. Estas opções de terapia de reanimação volêmica podem modificar a resposta microvascular, porque como referido por Kvarstein et al⁴²., em 2003, a vasoconstrição compensatória



periférica determina diminuição dos níveis de oxigênio e elevação da $p\text{CO}_2$ tecidual subcutânea e muscular.

No choque, Sharma et al.⁸⁸, em 2002, estudaram a elevação tecidual e plasmática do vasoconstrictor endotelina-1, que ocasiona derivação arteriovenosa, fechamento dos leitos capilares e diminuição do fornecimento de oxigênio. A avaliação das variáveis do metabolismo acidobásico no presente estudo foi realizada no espaço intravascular arterial. A gasometria capilar não é recomendável na prática clínica, em virtude das alterações da microcirculação, principalmente, pelo dano celular e desintegração do endotélio⁴¹. A diferença média constatada entre o grupo Controle e demais grupos estudados, através da queda do $[\text{HCO}_3^-]$ padrão, deveu-se à compensação da acidose metabólica, a fim de restabelecer o equilíbrio acidobásico. O grupo Salina + Concentrado de hemácias apresentou queda nos níveis do parâmetro $[\text{HCO}_3^-]$ padrão, quando comparado aos grupos Sangria e Salina. Este comportamento foi mantido nas aferições da DB e foi avaliado como significativo.

No presente estudo, as alterações acidobásicas das variáveis $[\text{HCO}_3^-]$ padrão e DB, produzidas pela opção conservadora no grupo Sangria e pela opção intervencionista isovolêmica no grupo Salina, não apresentaram diferença média estatística significativa, inferindo-se que no período de assistência dos 30 minutos iniciais, estando o animal com a fonte de sangramento inativa, o balanço acidobásico se mantém por mecanismos metabólicos de compensação, embora o lactato permaneça com níveis crescentes, mesmo após a elevação da pressão arterial⁸⁹. Por vezes, os valores do lactato sérico permanecem elevados, após a reanimação e maior nível de oxigenação tecidual, devido à disfunção da bomba de sódio e potássio^{31,32,35,64}. Este achado pode justificar a não diferença média estatisticamente significativa entre os grupos Sangria e Salina + Concentrado de hemácias, que apresentaram valores de lactato aproximados.

A hipóxia não é a única fonte de aumento do lactato. É possível considerar que a acidose metabólica hipóxica pode ser intensificada pela composição de alguns fluidos de reanimação volêmica^{35,40,43,90,91}. O lactato é um marcador sérico indireto do grau de hipóxia tecidual, sendo enfatizado por vários pesquisadores como importante na avaliação do resultado^{23,31,34}. A dosagem do lactato arterial é mais



sensível do que a pressão sanguínea ou o débito cardíaco, como fator preditivo de mortalidade em modelo canino de choque hemorrágico⁴. Embora exista uma fraca correlação entre o lactato e a DB, já está demonstrado que a utilização dos dois parâmetros, simultaneamente, permite melhor acurácia na avaliação do débito de oxigênio e da predição de mortalidade³⁰. Nesta pesquisa, observa-se que os grupos Sangria e Salina não apresentaram diferença, quando comparados através das mensurações do bicarbonato padrão e da DB; entretanto, apresentaram diferença média significativa na concentração sérica do lactato.

Não há correlação entre as dosagens séricas do lactato, DB e intervalo aniônico, após a reanimação inicial com fluidos, em pacientes traumatizados⁹². Ânions não quantificáveis e elevação do lactato sérico contribuem para o estado de acidose metabólica durante o choque hemorrágico em cães⁹³. A reanimação volêmica em ratos, até uma PAM de 40mmhg, resultou na DB com valores menores quando comparados com os reanimados até PAM de 80mmhg⁸. Estes achados são compatíveis com os encontrados neste estudo, uma vez que os níveis tensionais na fase de reanimação foram diferentes para os grupos Sangria e Salina, sem haver, no entanto, diferença média significativa na DB.

Através da análise dos possíveis fatores que interferem no tempo de recomposição do metabolismo acidobásico, deve-se considerar que a infusão de fluidos pode ser rápida e justificada pela diluição. Os mecanismos de compensação que se processam no interior das células são complexos, envolvem trocas iônicas e demandam mais tempo. A utilização do concentrado de hemácias nos animais do grupo Salina + Concentrado de hemácias produziu um resultado metabólico que pode ser explicado pelo bom efeito tampão que possui a hemoglobina, uma proteína que contém em sua molécula vários grupos ácidos e básicos, a exemplo do carboxil (COOH), amino (-NH₂) e amônia (-NH₃).

Em suínos tratados, precocemente, com sangue total, houve melhor resposta metabólica com diminuição dos níveis da acidose e hemodiluição⁷⁸. Neste modelo de choque hemorrágico, quando ocorre um excesso de ácido, o mecanismo que se estabelece, instantaneamente, é o tamponamento extracelular, no qual uma substância tampão se encarrega de captar os íons H⁺excedentes. Por sua vez, o



tamponamento respiratório, que ocorre em questão de minutos, se processa através da captação de íons H^+ , a fim de reagir com o HCO_3^- , produzindo-se CO_2 e H_2O . O CO_2 é eliminado através dos pulmões, determinando uma alcalose respiratória compensatória.

No presente estudo, a compensação respiratória ficou limitada, porque os animais foram mantidos em ventilação mecânica controlada com o ar ambiente, sem o fornecimento de oxigênio suplementar. O efeito da inalação de 100% de oxigênio, no tratamento do choque hemorrágico em ratos, não interferiu no volume do sangramento, no lactato sérico ou na sobrevida dos animais⁹⁴. Quando o sangramento teve como fonte pequenos vasos parenquimatosos, houve manutenção de uma PAM em valores, significativamente, mais elevados quando comparados aos originados em grandes vasos. É relevante considerar que o concentrado de hemácias como solução de reanimação, utilizado no grupo Salina + Concentrado de hemácias, leva a uma maior pressão oncótica intravascular, necessitando-se de menor volume para atingir a restauração hemodinâmica. A PAM do grupo Salina + Concentrado de hemácias apresentou recuperação gradual e consistente, provavelmente, pela capacidade oncótica da solução de reanimação administrada.

Em estudo realizado com hamsters, submetidos à hemorragia, autores avaliaram o efeito da pressão oncótica, da viscosidade e do conteúdo das hemácias sobre a perfusão tecidual e observaram que soluções de reanimação de elevada viscosidade, associadas a hemoderivado com menor concentração de hemoglobina, podem melhorar a taxa de extração de oxigênio tecidual⁵². Outro aspecto metabólico importante no grupo Salina + Concentrado de hemácias deve-se à composição química do CPDA-1(citrato-fosfato-dextrose-adenina), agente anticoagulante, presente na solução de preservação do concentrado de hemácias estocado. Este agente confere à solução um pH baixo (5,6 a 5,8), na proporção de 14 ml para cada 100 ml de sangue que, acrescido a metabólitos ácidos provenientes das hemácias, contribuem para a intensificação da acidose metabólica. Há diminuição do HCO_3^- , no sangue estocado até o sétimo dia, para compensar o aumento do lactato produzido pelo metabolismo celular. A partir do oitavo dia, há elevação do HCO_3^- , compensatoriamente, ao aumento do pCO_2 no interior das bolsas de estocagem. O



pH inicial do concentrado de hemácias estocado com CPDA-1 parte de 7,6 no primeiro dia, chegando a 6,98 no 35º dia. Os concentrados de hemácias utilizados no tratamento do grupo específico desta pesquisa tinham tempo de estocagem de 7 dias. É provável que estas alterações metabólicas tenham contribuído para não haver diferença na concentração sérica do lactato, entre os grupos Sangria e Salina + Concentrado de hemácias.

É necessário enfatizar que a classificação da gravidade do choque hemorrágico, em vigência na atualidade, estabelece quatro níveis de gravidade, na perspectiva de melhorar a abordagem terapêutica desta situação clínica tão dramática. Embora a classificação atual, preconizada pelo ATLS, não contemple variáveis relacionadas a massa corporal e gênero, há evidências de que as mesmas podem interferir na regulação dos fatores homeostáticos²⁷. Ratos do sexo feminino apresentaram melhor resposta hemodinâmica e de perfusão tecidual à hemotransfusão, quando comparados aos do sexo masculino, evidenciando-se uma possível interferência de fatores hormonais sobre a rede microvascular^{95,96}.



5.3 Considerações finais

Há evidências em pesquisas anteriores de que a reanimação volêmica controlada no período pré-hospitalar pode trazer benefícios importantes para o paciente, na medida em que preserva seus mecanismos homeostáticos, diminui o tempo de resgate e possibilita uma abordagem apropriada da vítima no ambiente hospitalar^{7,56}.

O modelo de choque hemorrágico, realizado nesta pesquisa, tenta reproduzir a condição de pacientes com hemorragia e tamponamento espontâneo da fonte de sangramento. Os grupos Salina e Salina + Concentrado de hemácias foram tratados de forma isovolumétrica. A reanimação com grandes volumes de fluidos, principalmente os cristaloides, como referido pelos autores, pode determinar a ruptura de coágulos já formados e exacerbar a hemorragia inicial^{12,97}. A estratégia de tratamento adotada no grupo Sangria pode ser comparada ao sugerido em outros estudos^{11,98}; quando o tempo de transporte de uma vítima de trauma com hipovolemia for inferior a 30 minutos, a remoção rápida é preferível à reanimação volêmica pré-hospitalar.

Estudos experimentais, realizados para esclarecimento da melhor estratégia terapêutica a ser empregada no choque, foram realizados em camundongos ou ratos^{56,96}. Estes são animais de pequeno porte, com carga genética de 80 a 90% semelhante aos humanos, respectivamente, portanto, o conhecimento gerado necessita de reprodução em animais de grande porte para posterior aplicabilidade clínica^{99,100}. Há evidente escassez de publicações importantes que relatem o tratamento do choque hemorrágico em humanos, ressaltando-se apenas, uma pesquisa prospectiva randomizada, envolvendo grande número de pacientes e diversos níveis de assistência⁷.

Existem variáveis que podem confundir a equipe de resgate, na avaliação do estado de choque, no local do trauma. A primeira e mais importante é saber se o sangramento está ativo ou não. Para tentar responder com considerável margem de imprecisão faz-se necessário interpretar os parâmetros cardiovasculares FC e PAS com suas variabilidades e obter informações quanto à cinemática do trauma e tempo



transcorrido a partir do início do evento. Em geral, o tratamento padronizado com reposição volêmica é iniciado na vítima que apresenta taquicardia e hipotensão, sem, no entanto, se responder à indagação inicial. Existem evidências de que as mulheres apresentam melhor resposta hemodinâmica central e perfusão dos tecidos, após o tratamento do choque hemorrágico, quando comparados aos homens^{96,101}. Somam-se a este fato as variáveis de massa corporal, faixa etária, topografia da fonte de sangramento, associação de lesão cranioencefálica e tempo de resgate, nem sempre consideradas, que podem interferir no resultado da opção terapêutica adotada.

Os traumatismos fechados da pelve podem determinar sangramentos graves e, por vezes, o óbito quando o tratamento adequado é retardado. Estas mortes podem ser evitadas pelo manejo criterioso da reanimação volêmica e fixação rápida das fraturas¹⁰². O esquema de tratamento que Rhee et al.¹⁰³, em 2003, propõem tem como parâmetros de intervenção os sinais vitais e infusão de solução de NaCl à 7,5%, recentemente proscrita para este fim nos Estados Unidos da América, após interrupção de estudo multicêntrico.

O protocolo de tratamento proposto por Vincent et al.⁶⁴, em 2006, utiliza a FR, PAM e PVC como parâmetros de resposta à terapia de reanimação com infusões de soluções hidrossalinas; entretanto, estas mensurações podem não representar plenamente o estado hemodinâmico do traumatizado. Os parâmetros FC, PAM e FR utilizados na classificação do ATLS, foram questionados e considerados não plenamente confiáveis para uma classificação de choque hemorrágico²⁷. O momento ideal e a quantidade de líquidos a serem administrados em portadores de choque hemorrágico, ainda, permanecem indefinidos, fato que determina a necessidade da realização de novos estudos controlados e randomizados, a fim de se estabelecer a estratégia mais efetiva para a reanimação volêmica¹⁰⁴⁻¹⁰⁷.

Considerando-se a grande variedade de líquidos de reanimação que estão disponíveis na atualidade, a diversidade de apresentação das lesões orgânicas e relatividade das variáveis que compõem a classificação vigente do choque hemorrágico, é recomendável que a abordagem terapêutica seja fruto de uma avaliação individualizada de cada vítima, contrariamente à abordagem protocolar, preconizada por alguns autores, serviços e entidades.



Conclusões



Nas condições de experimentação utilizadas na presente pesquisa, os resultados obtidos, com uma margem de segurança de 95%, permitem concluir que no choque hemorrágico profundo, quando a fonte de sangramento está inativa, a reposição isovolêmica exclusiva, com solução salina a 0,9% ou associada a concentrado de hemácias, determina elevação da PAM, entretanto não induz alterações significativas das demais variáveis cardiovasculares e no balanço acidobásico, quando comparada à evolução natural sem reposição.



Referências



1. World Health Organisations. www.Who.Int.Topics/Injuries/En/
2. American College of Surgeons. Advanced trauma life support for physicians: Instructor manual. Am Col Surg. 2008.
3. Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA. The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery*. 1991;110:529-36.
4. Dunham CM, Belzberg H, Lyles R, Weireter L, Skurdal D, Sullivan G, et al. The rapid infusion system: a superior method for the resuscitation of hypovolemic trauma patients. *Resuscitation*. 1991; 21: 207-27.
5. Kowalenko T, Stern S, Dronen S. Improved outcome with hypotensive resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in a swine model. *J Trauma*. 1992; 33:349.
6. Stern SA, Dronen SC, Birrer P, Wang X. Effect of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near-fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. *Ann Emerg Med*. 1993; 22:155-63.
7. Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patient with penetrating torso injuries. *N Eng J Med* 1994; 331:1105-09.
8. Capone AC, Safar P, Stezoski W. Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Am Coll Surg*. 1995; 180: 49-56.
9. Leppaniemi A, Soltero R, Burris D. Fluid Resuscitation in a model of uncontrolled hemorrhage; too much early, or too little too late? *J Surg Research* 1996; 63:413-18.
10. Sakles JC, Sena MJ, Knight DA. Effect of immediate fluid resuscitation on the rate, volume and duration of pulmonary vascular hemorrhage in a sheep model of penetrating thoracic trauma. *Ann Emerg Med*. 1997; 29: 392-99.
11. Smith JP, Bodai BI, Hill AS. Prehospital stabilization of critically injured patients: a failed concept. *J Trauma*. 1985; 25:65-70.
12. Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA. Use of hypertronic saline/dextran versus lactated ringer's solution as a resuscitation fluid after uncontrolled aortic hemorrhage in anesthetized swine. *Ann Emerg Med*. 1992; 21:1077-85.
13. Kwan I, Bunn F, Roberts I. Timing and fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003; (3):CD002245.



14. Gross SD. Systems of surgery. Quoted by Mann FC: Bull Johns Hopkins Hosp. 1914; 25:205-12.
15. Cannon WB, Bayliss WM. Notes on muscle injury in relation to shock. Special reports. Med Res Comm. 1919; 26:1-2.
16. Blalock A. Experimental shock: the cause of low blood - pressure produced by muscle injury. Arch Surg. 1930; 22: 959-6.
17. Crowell JW. Oxygen debt as the common parameter in irreversible hemorrhagic shock. Fed Proc. 1961; 20:116.
18. Hunt TK. A new method of determining tissue oxygen tension. Lancet. 1964; 2:1370-71.
19. Hannon JP, Bossone CA, Wade CE. Normal physiological values for conscious pigs used in biomedical research. Lab Anim Science. 1990; 40: 293-99.
20. Riella MC. Princípios de nefrologia e distúrbios hidroeletrólíticos. Metabolismo ácido-básico. Guanabara Koogan: Rio de Janeiro; 2003. p. 172-8.
21. Knobel E, Akamine N, Junior CJF, Silva E. Terapia intensiva: hemodinâmica. São Paulo: Editora Atheneu; 2004. p. 115-142.
22. Riddez L, Johnson L, Hahn RG. Central and regional hemodynamics during crystalloid fluid therapy after uncontrolled intra-abdominal bleeding. J Trauma. 1998; 44:433-9.
23. Wilson M, Davis DP, Coimbra R. Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. J Em Med. 2003; 24:413-22.
24. Frankel D, Acosta JA, Anjaria DJ, Porcides RD, Wolf PL, Hoyt DB. Physiologic Response to hemorrhagic shock depends on rate and means of hemorrhage. J Surg Res. 2007; 143:276-80.
25. Mckinley BA, Sucher JF, Todd SR, Gonzalez EA, Kozar RA, Sailors RM, et al. Central venous pressure versus pulmonary artery catheter-directed shock resuscitation. Shock. 2009; 32:463-70.
26. Jain RK, Antônio BL, Bowton DL. Variability in central venous pressure measurements and impact on the fluid management. Shock. 2010; 33: 253-7.
27. Guly HR, Bouamra O, Spiers M, Dark P, Coats T, Lecky FE. Vital signs and estimated blood loss in patients with major trauma: testing the validity of the ATLS classification of hypovolaemic Shock. Resuscitation. 2011; 82:556-9.



28. Brantigan JW, Ziegler EC, Inés KM. Tissue gases during hypovolemic shock. *Appl Physiol.* 1974; 37: 117-22.
29. Vincent JL, Dufaye P, Berré J, Leeman M, Degaute JP, Kahn RJ. Serial lactate determinations during circulatory shock. *Crit Care Med.* 1983; 11:449-51.
30. Siegel JH, Fabian M, Smith JA. Use of recombinant hemoglobin solution, in reversing letal hemorrhagic hypovolemic oxygen debt shock. *J Trauma.* 1997; 42:199-212.
31. Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R. Lactate clearance and survival following injury. *J. Trauma.* 1993; 35:584-89.
32. Chernow B, Aduen J, Bernstein K. Lactate: the ultimate blood test in critical care? *Crit Care State Art.* 1995; 15:253-68.
33. Moomey C, Bmelton S, Mcroce MA. Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an ld 50 model of penetrating trauma. *Crit Care Med.* 1999; 27: 154-61.
34. Reynolds PS, Barbee RW, Ward KR. Lactate profiles as a resuscitation assessment tool in a rat model of battlefield hemorrhage resuscitation. *Shock.* 2008; 30:48-54.
35. Luchette FA, Friend LA, Brown CC. Increased skeletal muscle Na⁺, K⁺-Atpase activity as a cause of lactate production after hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1998; 44:798-803.
36. Luchette FA, Jenkins A, Friend LA, Su C, Fischer JE, James JH. Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock. *J Trauma.* 2002; 52:415-9.
37. Hirano ES, Mantovani M, Morandin RC, Fontelles MJP. Modelo experimental de choque hemorrágico. *Acta Cir Bras* 2003; 18:465-70.
38. Davis J, Shackford S, Holbrook T. Base deficit as a guide to volume resuscitation. *J Trauma.* 1988; 28:1464-67.
39. Davis J. The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma.* 1994; 36:168-72.
40. Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology.* 1999; 90:1265-70.
41. Ueta I, Jacobs BR. Capillary and arterial blood gases in hemorrhagic shock: A comparative study. *Pediatr Crit Care Med.* 2002; 3:375-7.



42. Kvarstein G, Mirtaheri P, Tonnessen TI. Detection of organ ischemia during hemorrhagic shock. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2003; 47:675-86.
43. Siegel JH, Fabian M, Smith JA. Oxygen debt criteria quantify the effectiveness of early partial resuscitation after hypovolemic hemorrhagic shock. *J Trauma.* 2003; 54:862-80.
44. Clavijo-Alvarez JA, Sims CA, Pinsky MR, Puyana J.C. Monitoring skeletal muscle and subcutaneous tissue acid-base status and oxygenation during hemorrhagic shock and resuscitation. *Shock.* 2005; 24:270-5.
45. Falk JL, O Brein JF, Kerr R. Fluid resuscitation in traumatic hemorrhagic shock. *Crit Care Clin.* 1992; 8: 323-7.
46. Dunham CM, Seigel JH, Weireter L, Fabian M, Goodarzi S, Guadalupi P, et al. Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. *Crit Care Med* 1991; 19:231-43.
47. Matsuoka T, Hildreth J, Wisner DH. Uncontrolled hemorrhage from parenchymal injury: is resuscitation helpful? *J Trauma.* 1996; 40:915-21.
48. Smail N, Wang P, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH. Resuscitation after uncontrolled venous hemorrhage: does increased resuscitation volume improve regional perfusion? *J Trauma.* 1998; 44:701-08.
49. Solomonov E, Hirsh M, Yahiya A, Krausz MM. The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. *Crit Care Med.* 2000; 28:749-54.
50. Scalea TM, Henry S. Reanimação no novo milênio. In: Rodrigues A, Maull KI, Feliciano DV, editores. *Clínica Cirúrgica da América do Norte. Assistência ao trauma no novo milênio.* Ed. Harcourt: Rio de Janeiro; 1999. p.1189-98.
51. Boura C, Caron A, Longrois D. Volume expansion with modified hemoglobin solution, colloids, or crystalloid after hemorrhagic shock in rabbits: effects in skeletal muscle oxygen pressure and use versus arterial blood velocity and resistance. *Shock.* 2003; 19:176-82.
52. Watters JM, Brundage SI, Todd SR, Zautke NA. Resuscitation with lactated ringer's does not increase inflammatory response in a swine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Shock.* 2004; 22:283-87.



53. Jarrar D, Wang P, Knoferl MW. Does early infusion of red blood cells after trauma and hemorrhage improve organ functions? *Crit Care Med Out.* 2000; 28:3498-504.
54. Zakaria ER, Spain DA, Harris PD. Resuscitation regimens for hemorrhagic shock must contain blood. *Shock.* 2002; 18:567-73.
55. Revell M, Greaves I, Porter K. Endpoints for fluid resuscitation in hemorrhagic shock. *J Trauma.* 2003; 54:S63-S67.
56. Nan X, Xi-Chun W, You-Fang D, Ren L, Kun-Lun T. Effect of initial fluid resuscitation on subsequent treatment in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Shock.* 2004; 21:276-80.
57. Liu L, Hu D, Chen H. The effect of different volumes of fluid resuscitation on traumatic-hemorrhagic shock at high altitude in the unacclimated rat. *Shock.* 2004; 21:93-6.
58. Lobo DN. Fluid, electrolytes and nutrition: physiological and clinical aspects. *Proc Nut Soc.* 2004; 63: 453-466.
59. Silbergleit R, Satz W, Mcnamara RM, Lee DC, Schoffstall JM. Effect of permissive hypotension in continuous uncontrolled intra-abdominal hemorrhage. *Acad Emerg Med.* 1996; 3:922-6.
60. Savage SA, Fitzpatrick CM, Kashyap VS, Clouse WD, Kerby JD. Endothelial dysfunction after lactated ringer's solution resuscitation for hemorrhagic shock. *J Trauma.* 2005; 59:284-90.
61. Cryer HM, Gosche J, Anigian G, Garrison N. The effect of hypertonic saline resuscitation on responses to severe hemorrhagic shock by the skeletal muscle, intestinal and renal microcirculation systems: seeing is believing. *Am J Surg.* 2005; 190: 305-13.
62. Cotton BR, Guy JS, Morris Jr. JA, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock.* 2006; 26: 115-21.
63. Yu YH, Zhao KS, Gong SP. Effect of limited volume resuscitation on hemodynamic changes in pregnant rabbit with hemorrhagic shock. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi.* 2008; 43: 50-3.
64. Vincent JL, Weil MH. Fluid challenge revisited. *Crit Care Med.* 2006; 34:1333-7.
65. www.recife.pe.gov.br/pr/secsaude/



66. Secretaria Especial dos Direitos Humanos da Presidência da República - SPDCA/SEDH, o Fundo das Nações Unidas para a Infância - UNICEF. Índice de homicídios na adolescência. Análise preliminar dos homicídios em 267 municípios brasileiros com mais de 100 mil habitantes; 2009.
67. Brasil. Ministério da Saúde. Regulação médica das urgências. Brasília : Editora do Ministério da Saúde; 2006.
68. Shoemaker WC, Peitzman AB, Bellamy R. Resuscitation from severe hemorrhage. *Crit Care Med* 1996; 24:12-23.
69. Brasel KJ, Guse C, Gentileto LM, Nirula R. Heart rate: Is it truly a vital sign? *J Trauma*. 2007;62:812-7.
70. Vitorino GP, Battistella FD, Wisner DH. Does tachycardia correlate with hypotension? *J Am Coll Surg*. 2003; 196:679-84.
71. Demetriades D, Chan LS, Bhasin P, Berne TV, Ramicone E, Huicochea F, et al. Relative bradycardia in patients with traumatic hypotension. *J Trauma*. 1998; 45:534-9.
72. Cooke WH, Convertino VA. Heart rate variability and spontaneous baroreflex sequences: implications for autonomic monitoring during hemorrhage. *J Trauma*. 2004; 58: 798-805.
73. Burris D, Rhee P, Kaufmman C, Pikoulis E, Austin B, Eror A, et al. Controlled resuscitation for uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma*. 1999; 46: 216-23.
74. Sondeen JL, Coppes VG, Holcomb JB. Blood pressure at which rebleeding occurs after resuscitation in swine with aortic injury. *J Trauma*. 2003; 54(5): S 110-17.
75. Hirshberg A, Hoyt DB, Mattox KL. Timing of fluid resuscitation shapes the hemodynamic response to uncontrolled hemorrhage: analysis using dynamic modeling. *J Trauma*. 2006; 60:1221-7.
76. Shults C, Sailhamer EA, Li Y, Liu B, Tabbara M. Surviving blood loss without fluid resuscitation. *J Trauma*. 2008; 64:629-40.
77. Sampalis JS, Tamim H, Denis R, Boukas S, Ruest AS, Nikolis A, et al. Ineffectiveness of on-site intravenous lines: is prehospital time the culprit. *J Trauma*. 1997; 43:608-17.
78. Stern SA, Dronen SC, Wang X. Multiple resuscitation regimens in a near-fatal porcine aortic injury hemorrhage model. *Acad Emerg Med*. 1995; 2:89-97.



79. Hess JR, Holcomb JB. Transfusion practice in military trauma. *Transfus Med.* 2008; 18:143-50.
80. Borgman MA, Spinella PC, Perkins JG. The ration of blood products transfused affects mortality in patient receiving massive transfusion in a combat support hospital. *J Trauma.* 2007; 63:805-13.
81. Santibanez-Gallerani AS, Barber AE, Williams SJ, Zhao Y, Shires GT. Improve survival with early fluid resuscitation following hemorrhagic shock. *World J Surg.* 2001; 25: 592-7.
82. Dutton RP, Mackenzie CF, Scalea TM. Hypotensive resuscitation during active hemorrhage: impact on in-hospital mortality. *J Trauma.* 2002; 52:1141-6.
83. Edelman DA, White MT, Tyburski JG. Post-traumatic hypotension: should systolic blood pressure of 90-109 MmHg be included? *Shock.* 2007; 27: 134-8.
84. Greaves I, Porter KM, Revell MP. Fluid resuscitation in pre-hospital trauma care: A consensus view. *R Col Surg Edinb.* 2002; 47:451-7.
85. Amoroso P, Greenwood RN. Posture and central venous pressure measurements in circulatory volume depletion. *Lancet.* 1989; 2:258-60.
86. Jacobsen J, Sofelt S, Sheikh S, Warberg J, Secher JNH. Cardiovascular and endocrine responses to haemorrhage in the pig. *Acta Physiol Scand.* 1990; 138:167-73.
87. Abu-Hatum O, Bashenko Y, Hirsh M. Continuous fluid resuscitation for treatment of uncontrolled hemorrhagic shock following massive splenic injury in rats. *Shock.* 2002; 18:574-9.
88. Sharma AC, Singh G, Gulati A. Decompensation characterized by decreased perfusion of the heart and brain during hemorrhagic shock role of endothelin-1. *J Trauma.* 2002; 53:531-6.
89. Paladino L, Sinert R, Wallace D, Anderson T. The utility of base deficit and arterial lactate in differentiating major from minor injury in trauma patients with normal vital signs. *Resuscitation.* 2008; 77:363-8.
90. Wettstein R, Tsai AG, Erni D. Improving microcirculation is more effective than substitution of red blood cells to correct metabolic disorder in experimental hemorrhagic shock. *Shock.* 2004; 21:235-40.



91. Todd SR, Malinoski D, Muller PJ. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma* 2007; 62:636-9.
92. Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R, Scalea TM. Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. *J Trauma*. 1996; 40:218-24.
93. Bruegger D, Kemming GI, Jacob M, Meisner FG, Wojtczyk CJ, Packert KB, et al. Causes of metabolic acidosis in canine hemorrhagic shock: role of unmeasured ions. *Critical Care*. 2007; 11: 1-14.
94. Sukhotnik I, Krausz MM, Brod V. Divergent effects of oxygen therapy in four models of uncontrolled hemorrhagic shock. *Shock*. 2002; 18:277-84.
95. Lomas-Niera JL, Perl M, Chung CS, Ayala A. Shock and hemorrhage: an overview of animal models. *Shock*. 2005; 24:33-9.
96. Deitch EA, Chu H, Xu-Da Z. Organ blood flow and central hemodynamic response are better preserved in female, as opposed to the male rats, after trauma-hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2008; 65:566-72.
97. Owens TM, Watson WC, Prough DS, Uchida T, Kramer GC. Limiting initial resuscitation of uncontrolled hemorrhage reduces internal bleeding and subsequent volume requirements. *J Trauma*. 1995; 39:200-9.
98. Demetriades D, Chan L, Cornwell E, Belzberg H, Berne TV, Asensio J, et al. Paramedic VS private transportation of trauma patients. *Arch Surg*. 1996; 131:133-8.
99. Stern SA. Low-volume fluid resuscitation for presumed hemorrhagic shock: helpful or harmful? *Curr Opin Crit Care*. 2001; 7(6):422-33.
100. Tsukamoto T, Pape HC. Animal models for trauma research: what are the options? *Shock* 2009; 31:3-10.
101. Kuebler JF, Wang P, Chaudry IH. Estradiol administration improves splanchnic perfusion following trauma-hemorrhage and sepsis. *Arch Surg*. 2002; 137:74-9.
102. Tien HC, Spencer F, Tremblay LN, Rizoli SB, Brenneman FD. Preventable deaths from hemorrhage at a level I Canadian trauma center. *J Trauma*. 2007; 62:142-6.



103. Rhee P, Koustova E, Alam HB. Searching for the optimal method: recommendations for the initial fluid resuscitation of combat casualties. *J Trauma*. 2003; 54:S52-S62.
104. Tremblay LN, Rizoli SB, Brenneman FD. Advances in fluid resuscitation of hemorrhagic shock. *J Canad Chir*. 2001; 44:172-9.
105. Roberts DA, Holcomb JB, Parker BE Jr. The use of polynomial neural networks for mortality prediction in uncontrolled venous and arterial hemorrhage. *J Trauma*. 2002; 52:130-5.
106. Kwan I, Bunn F, Roberts I. Who pre-hospital trauma care steering committee. *Coch Dat Syst Rev*. 2009; 3:Cd002245.
107. Holcomb JB, Weiskopf R, Champion H, Gould SA, Sauer RM, Brasel K et al. Challenges to effective research in acute trauma resuscitation: consents and endpoints. *Shock*. 2011; 35(2):107-113.



Apêndices



APÊNDICE A

Banco de dados das variáveis dependentes

GRUPOS	N	VOLUME CIRCULANTE				SANGRAMENTO			
CONTROLE	05 Animais	1286,80 ml				0			
SANGRIA	10 Animais	1248,50 ml				624,25 ml			
SALINA	10 Animais	1238,83 ml				619,30 ml			
SALINA + CONC. HEMÁCIAS	10 Animais	1328,65 ml				664,22 ml			

	Grupo	0	3,5min	7min	10min	30min	45min	60min	Média	DP
FC	CONTROLE	154,60	150,80	155,00	147,20	155,40	151,00	154,20	153,53	2,27
	SANGRIA	139,80	151,80	162,10	177,00	169,20	192,60	192,70	184,83	13,54
	SALINA	147,10	162,70	175,70	203,20	169,50	183,90	184,50	179,30	8,49
	SALINA + CONC. HEMÁCIAS	172,30	191,50	204,10	218,20	183,80	192,80	199,60	192,07	7,93
PAM	CONTROLE	115,00	116,00	122,50	114,00	119,00	117,00	117,00	117,67	1,15
	SANGRIA	106,50	82,50	56,00	34,50	55,00	56,00	62,50	57,83	4,07
	SALINA	114,00	96,00	66,50	37,00	91,50	84,00	81,00	85,50	5,41
	SALINA + CONC. HEMÁCIAS	118,00	103,00	74,50	42,50	101,00	100,50	101,50	101,00	0,50
PVC	CONTROLE	-5,90	-6,20	-7,50	-6,20	-6,40	-6,00	-6,00	-6,13	0,23
	SANGRIA	-4,20	-5,65	-6,50	-7,65	-6,85	-7,10	-6,75	-6,90	0,18
	SALINA	-4,75	-6,70	-7,45	-8,10	-6,45	-6,85	-6,50	-6,60	0,22
	SALINA + CONC. HEMÁCIAS	-5,50	-7,00	-8,00	-8,57	-6,70	-7,45	-7,65	-7,27	0,50
HCO3 padrão	CONTROLE	30,32	28,98	28,94	28,26	28,32	27,64	28,18	28,05	0,36
	SANGRIA	31,32	30,01	29,31	28,33	25,01	24,31	24,25	24,52	0,42
	SALINA	31,71	29,12	28,48	27,89	24,34	24,88	24,76	24,66	0,28
	SALINA + CONC. HEMÁCIAS	29,55	27,96	27,83	26,07	23,06	23,51	23,60	23,39	0,29
DB	CONTROLE	7,44	5,44	5,30	4,34	4,56	3,62	4,36	4,18	0,50
	SANGRIA	8,56	6,93	6,00	4,54	0,03	-0,85	-1,15	-0,66	0,61
	SALINA	9,56	5,62	4,79	3,84	-0,73	-0,19	-0,32	-0,41	0,28
	SALINA + CONC. HEMÁCIAS	6,30	3,94	3,35	1,32	-2,40	-2,07	-1,97	-2,15	0,23
Lactato	CONTROLE	2,04	2,00	2,18	1,94	2,28	2,14	2,10	2,17	0,09
	SANGRIA	1,47	1,49	1,67	2,25	4,38	4,93	5,32	4,88	0,47
	SALINA	1,46	1,48	1,40	1,85	3,03	3,34	3,56	3,31	0,27
	SALINA + CONC. HEMÁCIAS	2,28	2,20	2,35	3,03	4,01	3,94	3,85	3,93	0,08



APÊNDICE B

REPRESENTAÇÃO EVOLUTIVA DOS PARÂMETROS CARDIOVASCULARES E ACIDOBÁSICOS NO CURSO DOS EXPERIMENTOS.

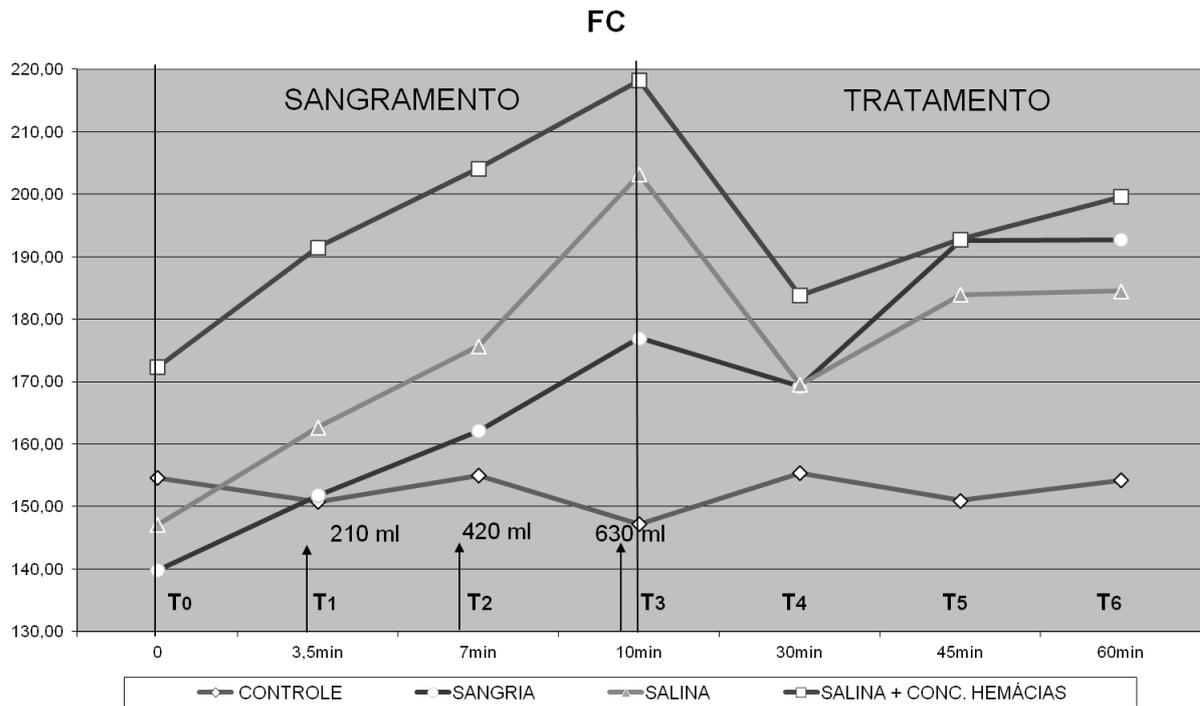


Gráfico 1. Evolução dos valores médios da frequência cardíaca após o choque hemorrágico e respectiva terapia.

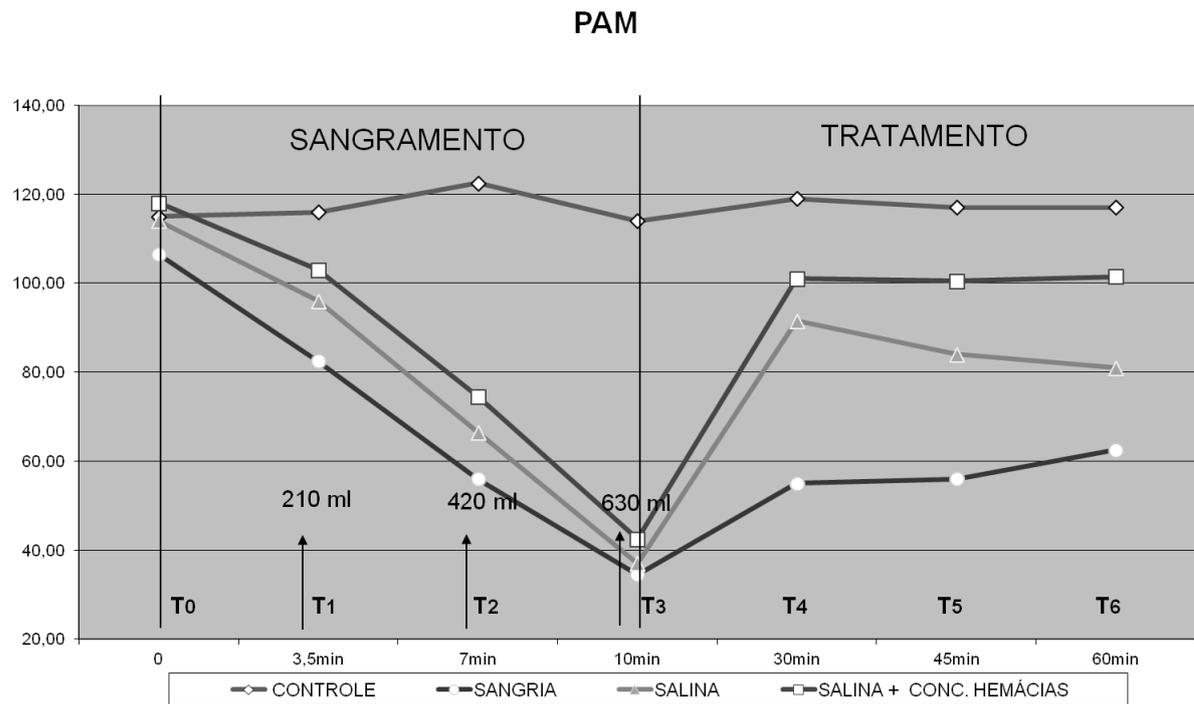


Gráfico 2. Evolução dos valores médios da pressão arterial média, após o insulto hemorrágico e tratamento empregado.

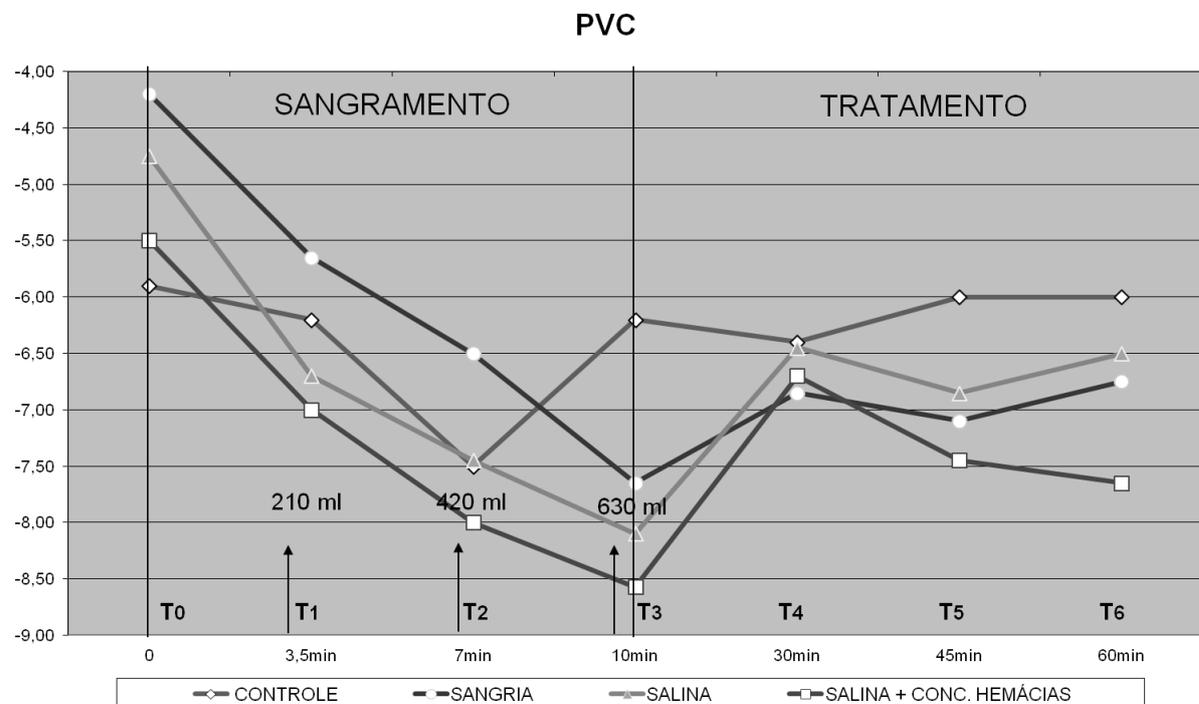


Gráfico 3. Evolução dos valores médios da pressão venosa central, após o insulto hemorrágico e a estratégia de reanimação.

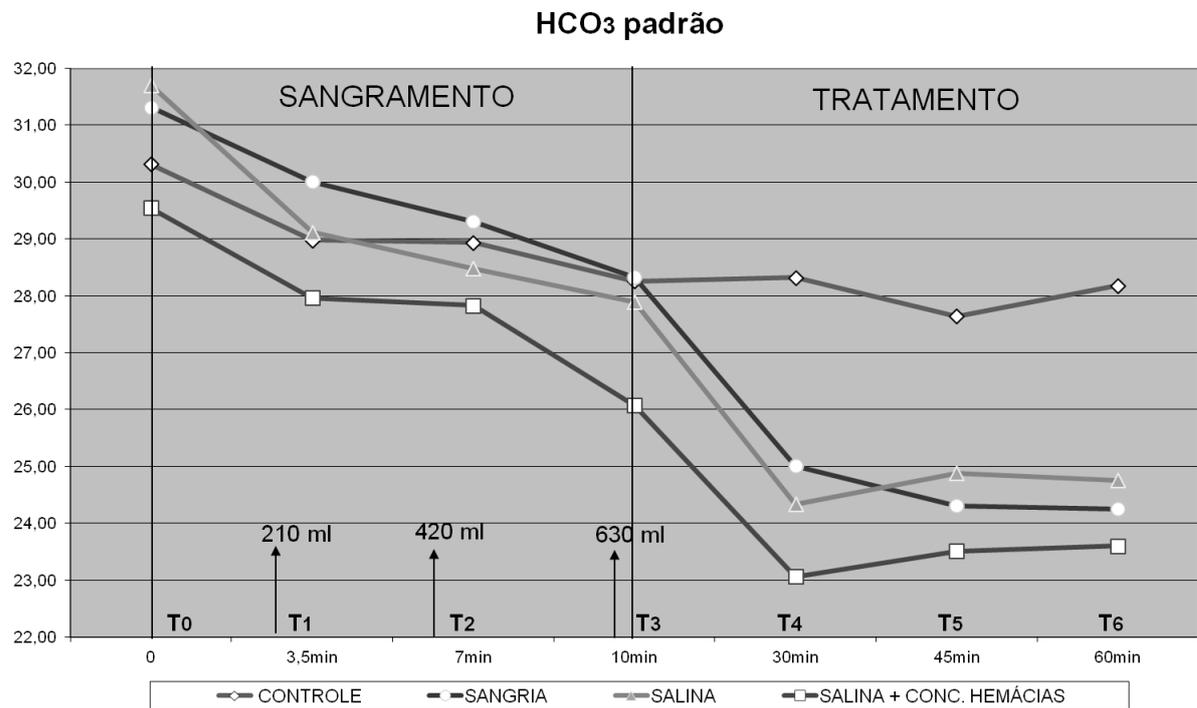


Gráfico 4. Evolução dos valores médios do HCO₃⁻ padrão, após o insulto hemorrágico, comparando os grupos Controle, Sangria, Salina e Salina + Concentrado de hemácias.

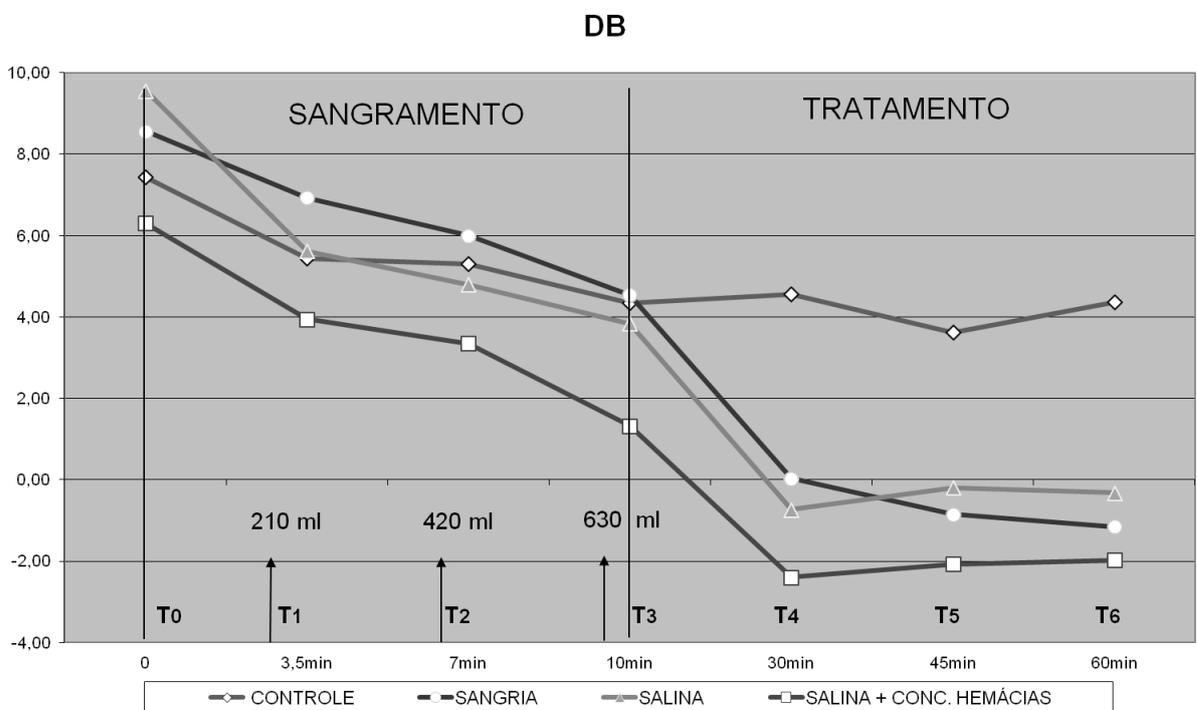


Gráfico 5. Evolução dos valores médios da DB, após a hemorragia e tratamento nos grupos Controle, Sangria, Salina e Salina + Concentrado de hemácias.

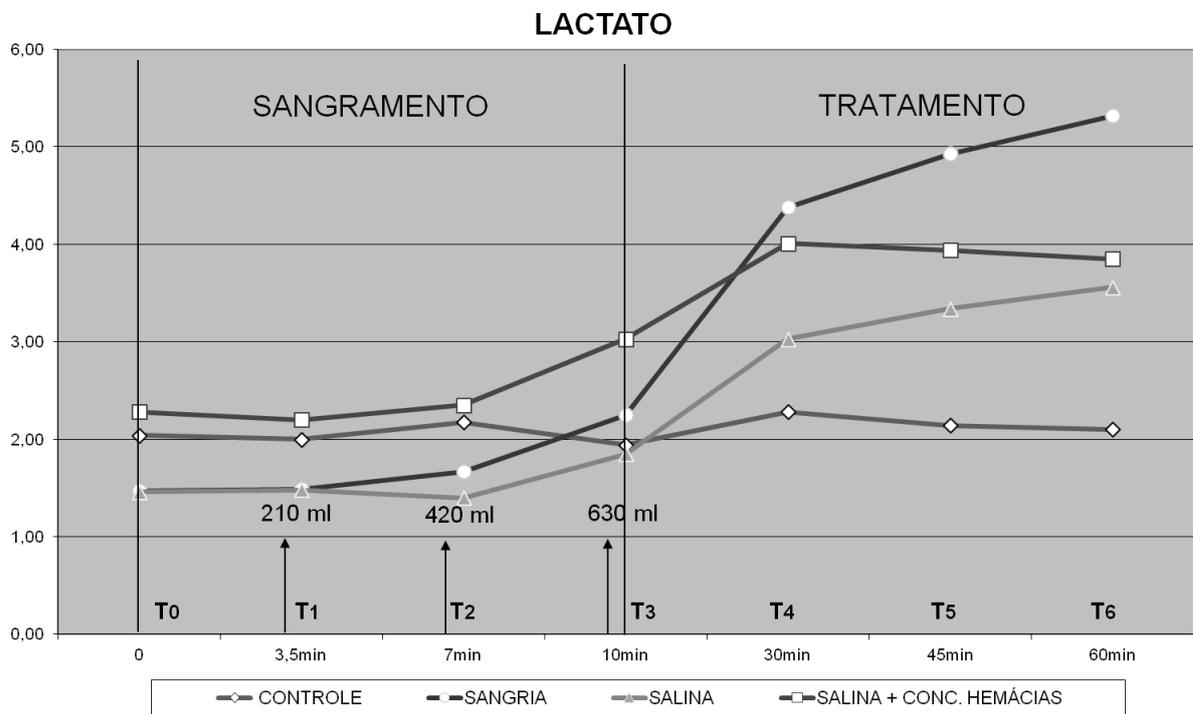


Gráfico 6. Evolução dos valores médios do lactato, envolvendo os grupos Controle, Sangria, Salina e Salina + Concentrado de hemácias.



Anexos



Anexo A

Aprovação do Comitê de Ética

Universidade Federal de Pernambuco
Centro de Ciências Biológicas

Av. Prof. Nelson Chaves, s/n
50670-420 / Recife - PE - Brasil
fones: (55 81) 2126 8840 / 2126 8351
fax: (55 81) 2126 8350
www.ccb.ufpe.br



Recife, 06 de agosto de 2009.

Ofício nº 178/09

Da Comissão de Ética em Experimentação Animal (CEEA) da UFPE
Para: **Prof.º: Antônio Roberto de Barros Coelho**
Núcleo de Cirurgia Experimental
Universidade Federal de Pernambuco
Processo nº 23076.004115 / 2004 – 27

Os membros da Comissão de Ética em Experimentação Animal do Centro de Ciências Biológicas da Universidade Federal de Pernambuco (CEEA-UFPE) avaliaram seu projeto de pesquisa intitulado **“Determinação multiparamétrica da irreversibilidade do Choque Hemorrágico em um novo modelo experimental”**.

Concluímos que os procedimentos descritos para a utilização experimental dos animais encontram-se de acordo com as normas sugeridas pelo Colégio Brasileiro para Experimentação Animal e com as normas internacionais estabelecidas pelo National Institute of Health Guide for Care and Use of Laboratory Animals as quais são adotadas como critérios de avaliação e julgamento pela CEEA-UFPE.

Encontra-se de acordo com as normas vigentes no Brasil, especialmente a Lei 9.605 – art. 32 e Decreto 3.179-art 17, de 21/09/1999, que trata da questão do uso de animais para fins científicos.

Diante do exposto, emitimos **parecer favorável** aos protocolos experimentais realizados.

Atenciosamente,


Profa. Maria Teresa Jansen
Presidente do CEEA

Observação:
Mudança no número de animais.
Grupo controle – de 15 para 5; Grupo experimental (3 grupos) – de 15 para 10; Diminuição total de 60 para 35 animais.

Anexo B

Artigo original da tese publicado na Revista Acta Cirúrgica Brasileira

24 – ORIGINAL ARTICLE

Shock

Cardiocirculatory changes in hemorrhagic shock induced in pigs submitted to three distinct therapeutic methods¹

Alterações cardiocirculatórias no choque hemorrágico induzido em suínos submetidos a três terapias distintas

Gilberto Fernandes Silva de Abreu¹, Antônio Roberto Barros Coelho², José Lamartine de Andrade Aguiar³, Sílvia Amorim Moura Filho³¹Preceptor, Department of Surgery, UFPE, Recife-PE, Brazil.²PhD, Associate Professor, Department of Surgery, UFPE, Recife-PE, Brazil.³MD Resident, Department of Surgery, Federal University Hospital, Recife, Brazil.

ABSTRACT

Purpose: To evaluate and compare the response of pigs submitted to hemorrhagic shock and treated using three different strategies. **Methods:** Thirty-five Daland pigs were divided into four groups: Control; Bleeding; Saline and Saline + Red Cell Concentrate. Parameters evaluated: heart rate (HR), mean arterial blood pressure (MAP) and central vein pressure (CVP). Hemorrhagic shock was induced by removing (624.25±64.55), (619.30±44.94) and (664.23±39.96) ml of blood respectively, with the following treatment: Bleeding Group – zero volume replacement; Saline Group – replacement with 676 ml of 0.9% saline solution; Saline + Red Cell Concentrate Group – replacement with 440 ml of 0.9% saline solution + 291 ml of red cell concentrate. The treatment was evaluated after 10 (T₁), 30 (T₂), 45 (T₃) and 60 (T₄) minutes. **Results:** HR: No statistically significant difference was found between the Bleeding and Saline [p=1.000], Bleeding and Saline + Red Cell Concentrate [p=1.000], and Saline and Saline + Red Cell Concentrate [p=0.721] groups. MAP: Significant differences were found between all the groups studied. CVP: No significant difference was found between the groups. **Conclusion:** Non-replacement and euvolemic resuscitation maintained a satisfactory hemodynamic pattern in controlled severe hemorrhagic shock in swine. The euvolemic replacement strategies exceeded the limit values of MAP for rebleeding. **Key words:** Shock, Hemorrhagic, Trauma, Swine.

RESUMO

Objetivo: Avaliar e comparar as respostas cardiocirculatórias em suínos tratados por três terapias diferentes após choque hemorrágico. **Métodos:** Trinta e cinco suínos Daland foram divididos em quatro grupos: Controle; Sangria; Salina; Salina + Concentrado de hemácias. Parâmetros cardiocirculatórios avaliados: Frequência cardíaca (FC), pressão arterial média (PAM) e pressão venosa central (PVC). O choque hemorrágico foi induzido retirando (624,25±64,55) (619,30±44,94) e (664,23±39,96) ml do volume sanguíneo. Terapias: Grupo Sangria - Sem reposição volêmica; Grupo Salina - reposição com 676 ml de solução salina 0,9%; Grupo Salina + Concentrado de hemácias - reposição com 440 ml de solução salina 0,9% + 291 ml de concentrado de hemácias. A avaliação do tratamento foi realizada aos 10 (T₁), 30 (T₂), 45 (T₃) e 60 minutos (T₄). **Resultados:** FC: Não houve diferença significativa entre os grupos Sangria e Salina [p=1,000]; Sangria e Salina + Concentrado de hemácias [p=1,000]; Salina e Salina + Concentrado de hemácias [p=0,721]. PAM: Houve diferença entre todos os grupos. PVC: Não houve diferença entre os grupos estudados. **Conclusão:** Os procedimentos sem reposição e com reposição euvolêmica mantiveram padrão hemodinâmico satisfatório no choque hemorrágico grave controlado em suínos. As estratégias de reposição euvolêmica ultrapassaram os valores de PAM considerados limites para o resangramento. **Descritores:** Choque Hemorrágico, Trauma, Suínos.

¹Research performed at the Experimental Surgery Laboratory, Department of Surgery, Health Science Center, Federal University of Pernambuco (UFPE), Recife, Brazil.

Introduction

Hemorrhagic shock with blood loss of at least 40% of the individual's total blood volume may be secondary to a direct vascular lesion and/or the flow of plasma to damaged tissue. Tissue hypoperfusion leads to the reduction of available oxygen to

the cell, hypothermia and metabolic acidosis. The physiopathological response to the state of hemorrhagic shock is characterized by vasoconstriction with a proportional growth in cardiac frequency (HR) and in mean arterial pressure (MAP). The current protocol for treatment advocated by the American College of Surgeons recommends the early use of two to three liters of saline solution as

Cardiovascular changes in hemorrhagic shock induced in pigs submitted to three distinct therapeutic methods

a resuscitation liquid for adults and 20 ml/kg for children who have abruptly lost more than 40% of their blood volume¹.

This procedure is questionable, as studies demonstrate that conventional resuscitation with the replacement of hydrosaline fluids may cause dilutional coagulopathy and a subsequent increase in blood loss, with better results shown in hypotensive resuscitation in pig hemorrhagic shock models^{2,3}.

Maintaining a hypotensive state with the careful administration of saline solution may reduce blood loss and may be preferable before definitive surgical repair of the bleeding site⁴. Similar results were obtained by other authors using saline solution up to a MAP of 50 mm of hg, with a lower mortality rate^{5,6}. Furthermore, evidence exists in favor of the use of a 1:1 ratio of red cell concentrate and fresh plasma with an improvement of hemostasis and an increase in the survival rate. The objective of this study is to evaluate the cardiocirculatory responses to hemorrhagic shock therapy in pigs conducted without volemic replacement compared to those treated with isolated saline solution or saline solution combined with red cell concentrate.

Methods

Thirty five healthy pigs of the Daland breed were divided into four Groups: Control (n=5), Bleeding (n=10), Saline Solution (n=10) and Saline Solution + Red Cell Concentrate (n=10), with respective weights of (23.40±1.29), (22.70±2.34), (22.52±1.63) and (24.16±1.45) kilograms.

Anesthesia was accomplished using the pre-anesthetic drug ketamine hydrochloride (20mg/kg) injected in the ear pavilion with 0.9% ClNa solution (1ml/kg/h); General anesthesia was accomplished with tiopental (5mg/kg), ketamine hydrochloride (10mg/kg) and pancuronium (0.04mg/kg). Respiration under tracheostomy with mechanical ventilation was installed with oxygen with a FiO₂ of 21%. All the animals were submitted to experimental surgical intervention, the Swan⁷ model of hemorrhagic shock being induced with initial volemia estimated through the formula IBV (l) = body weight (kg) X 5.5%.

Electrocardiography monitoring was carried out, with catheterization of the left femoral artery for continuous

measurement of mean arterial pressure (MAP) and internal jugular veins for measurements of central venous pressure (CVP) and volume replacement when suitable. In all groups except for the control group, serial bleeding was carried out at 10 and 13 minutes, with a total blood volume estimated at 50% of the circulating volume. In the Bleeding Group there was no replacement. In the Saline Group, replacement was carried out with 0.9% ClNa solution with a flow of 6ml/kg/min, whilst in the Saline + Red Cell Concentrate Group, replacement was carried out with 0.9% ClNa solution and with Red Cell Concentrate in the ratio of 1:1.5, with a flow of 6ml/kg/min.

The parameters were evaluated 10 minutes after vascular access and at the following stages: (T₀) - zero minutes; (T₁) - 3.5 minutes - after removal of 1/3 of 50% of the volume; (T₂) - 07 minutes - after removal of 2/3 of 50% of the volume; (T₃) - 10 minutes - after removal of 50% of the volume, 30 minutes (T₄), 45 minutes (T₅) and 60 minutes (T₆). At each stage 15 ml of blood was collected for blood gas analysis. The statistical analysis of T₀, T₃ and T₆ (therapeutic management period) was accomplished through the application of the Bonferroni test on the mean values of parameters verified during the period of application of therapeutic methods, with a confidence level of 95%. This study was approved by the Ethics Committee on Animal Experimentation of the Federal University of Pernambuco - UFPE.

Results

When compared variable HR, no significant differences was found between the following group: Bleeding (184.83±13.54) versus Saline Solution (179.30±8.49) [p=1.000]; Bleeding (184.83±13.54) versus Saline Solution + red cell concentrate (192.07±7.93) [p=1.000]; and Saline Solution (179.30±8.49) versus Saline Solution + red cell concentrate (192.07±7.93) [p=0.721]. A statistically significant difference was found between the groups Control (153.53±2.27) e Bleeding (184.83±13.54) [p=0.016], Control (153.53±2.27) e Saline Solution (179.30±8.49) [p=0.048], Control (153.53±2.27) and Saline Solution + red cell concentrate (192.07±7.93) [p=0.005], at all studied times after institution of therapeutic methods (Table 1 and Figure 1).

TABLE 1 - Mean values and standard deviations of HR, MAP and CVP obtained in the control, bleeding, saline and saline + red cell concentrate groups

Parameters	Groups			
	Control	Bleeding	Saline	Saline + red cell concentrate
HR	153.53 ± 2.27	184.83 ± 13.54	179.30 ± 8.49	192.07 ± 7.93
MAP	117.67 ± 1.15	57.83 ± 4.07	85.50 ± 5.41	101.00 ± 0.50
CVP	-6.13 ± 0.23	-6.90 ± 0.18	-6.60 ± 0.22	-7.27 ± 0.50

Abreu GFS et al

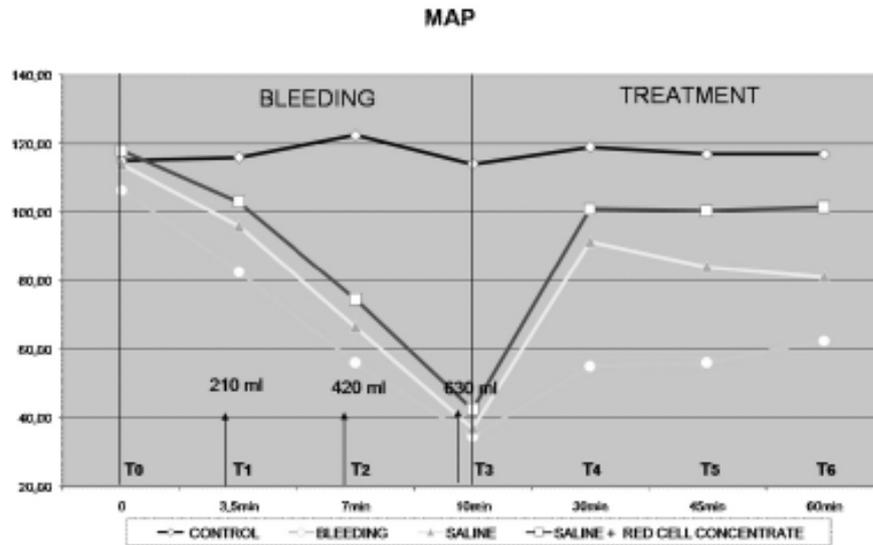


FIGURE 1 - Evolution of heart rate after hemorrhagic shock and respective therapy

Significant difference was found in mean values of MAP between the following groups: Control (117.67±1.15) versus Bleeding (57.83±4.07) [p=0.000]; Control (117.67±1.15) versus Saline Solution (85.50±5.41) [p=0.000]; Control (117.67±1.15) versus Saline Solution + red cell concentrate (110.00±0.50) [p=0.002]; Bleeding (57.83±4.07) versus Saline

Solution (85.50±5.41) [p=0.000], Bleeding (57.83±4.07) versus Saline Solution + red cell concentrate (110.00±0.50) [p=0.000], Saline Solution (85.50±5.41) e Saline Solution + red cell concentrate (110.00±0.50)[p=0.003], at all studied times after institution of therapeutic methods (Table 1 and Figure 2)



FIGURE 2 - Evolution of mean arterial blood pressure after hemorrhagic insult and employed treatment

Cardiovascular changes in hemorrhagic shock induced in pigs submitted to three distinct therapeutic methods

No statistically significant difference was found in mean values of CVP between the following groups; Control (-6.13 ± 0.23) versus Bleeding (-6.90 ± 0.18) [$p=0.420$]; Control (-6.13 ± 0.23) versus Saline Solution (-6.60 ± 0.22) [$p=0.620$]; Control (-6.13 ± 0.23) versus Saline Solution + red cell concentrate (-7.27 ± 0.50) [$p=0.269$]; Bleeding (-6.90 ± 0.18) versus Saline Solution

(-6.60 ± 0.22) [$p=1.000$]; Bleeding (-6.90 ± 0.18) versus Saline Solution + red cell concentrate (-7.27 ± 0.50) [$p=1.000$]; and Saline Solution (-6.60 ± 0.22) versus Saline Solution + red cell concentrate (-7.27 ± 0.50) [$p=1.000$] at all studied times after institution of therapeutic methods (Table 1 and Figure 3).

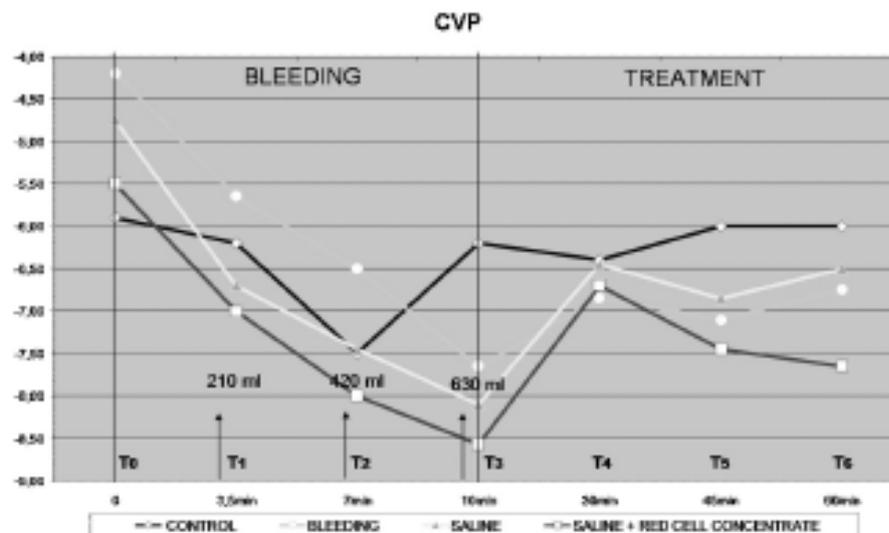


FIGURE 3 - Evolution of the central vein pressure after the hemorrhagic insult and resuscitation strategy

Discussion

Previous studies conducted on animals to evaluate hemodynamic response in hemorrhagic shock treatment have shown that the replacement of 1 to 1.5 times the lost volume with lactated ringer brought about effective resuscitation with superior survival rates compared to vigorous replacement and no treatment⁶. Experiments on rabbits showed that the hypovolemic resuscitation strategy reduced the toxic concentration of tumor necrosis factor (TNF alpha) and interleukine 6 when compared to vigorous blood replacement²⁰.

Wistar-Kyoto rats, when treated with the HDACI (histone deacetylase inhibitors) enzyme and without blood replacement after deep hemorrhagic shock, showed a greater rate of survival in the first 3 hours when compared to unresuscitated animals¹¹. In this study, there was no difference in the therapeutic options employed concerning HR and CVP. The HR parameter showed a statistical difference between the Control group and the groups that underwent hemorrhagic shock. MAP showed a gradual recuperation of levels compatible with life, with steady growth in the Bleeding group, reaching mean values of 57 mmHg, considered to be the limit for rebleeding that was exceeded in Saline and Saline + Red Cell Concentrate Groups. The evolution of MAP revealed a two-phase pattern above the minimum level for rebleeding¹ in the Saline Solution Group, showing that replacement of blood volume with saline solution may produce a transitory response translated as improvement in pressure levels,

evidence of endothelial dysfunction and the lowest remnant of the solution in the intravascular space¹¹⁻¹³. The Saline Solution + Red Cell Concentrate group showed a stable response in MAP recuperation levels, maintaining these levels during the studied period of 30 minutes after the start of therapy. Zakaria *et al.*¹⁷ suggest that resuscitation strategies that contain blood are associated with a better preservation of hemodynamics, with a lower degree of microvascular dysfunction. Sørensen *et al.*³ show that a secondary hemorrhage event after fluid therapy can be predicted through MAP monitoring, establishing a safety margin for resuscitation while there is no control of the primary source of bleeding¹⁶. There is no difference in the CVP responses. The loss of 50% of the total blood volume of the animals studied produced transitory hemodynamic alterations without compromising the compensation mechanisms for the reduction of the intravascular content.

Considering the wide variety of resuscitation liquids currently available and the diverse ways in which organic injuries can cause deep hemorrhagic shock, it is recommended that the therapeutic approach be determined by an individual evaluation of each victim, contrary to the standardized and protocol approach recognized by some authors, services and entities. The ideal moment and quantity of liquid to be administered to hemorrhagic shock patients still remains undefined, a fact that determines the need for more controlled and randomized study, in order to establish a more effective strategy for blood replacement¹⁷⁻²⁰.



Abreu GFS et al

Conclusion

Non-replacement and euvoletic replacement procedures maintained a satisfactory hemodynamic pattern in this experimental model of controlled severe hemorrhagic shock in swine. When the source of bleeding was controlled, strategies of euvoletic replacement exceeded the limit values of MAP for rebleeding.

References

1. American College of Surgeons. Advanced trauma life support for physicians: instructor manual. Chicago. Am Col Surg. 2008;87-123.
2. Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA, O'Benar J, Wade CE. The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery*. 1991;110:329-36.
3. Kowalenko T, Stern S, Dronen S, Wang X. Improved outcome with hypotensive resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in a swine model. *J Trauma*. 1992;33:349-53.
4. Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK, Mattor KL. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patient with penetrating torso injuries. *N Eng J Med*. 1994;331:1105-9.
5. Sondsen JL, Coppes VG, Holcomb JB. Blood pressure at which rebleeding occurs after resuscitation in swine with aortic injury. *J Trauma*. 2003;54:110-7.
6. Xiao N, Wang XC, Diao YF, Liu R, Tian KL. Effect of initial fluid resuscitation on subsequent treatment in uncontrolled hemorrhagic shock in rats. *Shock*. 2004;21:276-80.
7. Hess JR, Holcomb JB. Transfusion practice in military trauma. *Transfus Med*. 2008;18:143-50.
8. Swan H. Experimental acute hemorrhage. *Arch Surg*. 1965;91:390-406.
9. Liu L, Hu D, Chen H, Hu PH. The effect of different volumes of fluid resuscitation on traumatic-hemorrhagic shock at high altitude in the unacclimated rat. *Shock*. 2004;21:93-6.
10. Yu YH, Zhao KS, Gong SP. Effect of limited volume resuscitation on hemodynamic changes in pregnant rabbit with hemorrhagic shock. *Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi*. 2008;43:50-3.
11. Shultz C, Sailhamer EA, Li Y, Lin B, Tabbara M, Butt MU, Shuja F, Demoya M, Velmahos G, Alam HB. Surviving blood loss without fluid resuscitation. *J Trauma*. 2008;64:629-40.
12. Zakaria ER, Spain DA, Harris PD, Garrison RN. Resuscitation regimens for hemorrhagic shock must contain blood. *Shock*. 2002;18:567-73.
13. Watters JM, Brundage SI, Todd SR, Zantke NA, Stefater JA, Lam JC, Muller PJ, Malinoski D, Schreiber MA. Resuscitation with lactated ringer's does not increase inflammatory response in a swine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Shock*. 2004;22:283-7.
14. Cotton BR, Guy JS, Morris Jr. JA, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006;26:115-21.
15. Abu-Hatum O, Bashenko Y, Hirsh M, Krausz MM. Continuous fluid resuscitation for treatment of uncontrolled hemorrhagic shock following massive splenic injury in rats. *Shock*. 2002;18:574-9.
16. Edelman DA, White MT, Tyburski JG, Wilson RF. Post-traumatic hypotension: should systolic blood pressure of 90-109 mmHg be included? *Shock*. 2007;27:134-8.
17. Stern SA. Low-volume fluid resuscitation for presumed hemorrhagic shock: helpful or harmful? *Curr Opin Crit Care*. 2001;7:422-30.
18. Jarrar D, Wang P, Knoferl MW, Ba ZF, Cioffi WG, Bland KI, Chandry IH. Does early infusion of red blood cells after trauma and hemorrhage improve organ functions? *Crit Care Med*. 2000;28:3498-504.
19. Tremblay LN, Rizoli SB, Brenneman FD. Advances in fluid resuscitation of hemorrhagic shock. *Can J Surg*. 2001;44:172-9.
20. Kwan I, Bunn F, Roberts I. Timing and volume administration for patients with bleeding. WHO Pre-Hospital Trauma Care Steering Committee. *Cochrane Database Syst Rev*. 2003;CD 002243.

Conflict of interest: none
Financial source: none

Correspondence:

Gilberto Fernandes Silva de Abreu
Avenida 17 de Agosto, 2483/2201
52061-540 Recife - PE Brazil
Phone: (55 81)3442-8692/3445-6627
gabreu01@uol.com.br

Received: August 10, 2009
Review: October 14, 2009
Accepted: November 17, 2009

How to cite this article

Abreu GFS, Coelho ARB, Aguiar JLA, Moura Filho AS. Cardiocirculatory changes in hemorrhagic shock induced in pigs submitted to three distinct therapeutic methods. *Acta Cir Bras*. [serial on the Internet] 2010 Jan-Feb;25(1). Available from URL: <http://www.scielo.br/acb>



ANEXO C

Artigo formatado conforme Revista Resuscitation será submetido do Conselho Editorial

Effect of three different strategies of immediate volemic resuscitation on acid-base status following severe hemorrhagic shock in pigs

Gilberto Fernandes Silva de Abreu¹; Antônio Roberto Barros Coelho²; José Lamartine Aguiar²; Sílvio Amorim Moura Filho³

Research performed at the Nucleus of Experimental Surgery – Department of Surgery – Centre of Health Sciences – Federal University of Pernambuco – Recife – Pernambuco - Brazil

1. Post-graduate Student –Masters of Post Graduate Program in Surgery – Department of Surgery – Federal University of Pernambuco – Recife – Pernambuco – Brazil. Main author. Responsible for conception, design, intellectual and scientific contents.
2. PhD, Professor – Department of Surgery – Federal University of Pernambuco – Nucleus of Experimental Surgery Laboratory – Department of Surgery – Centre of Health Sciences – Federal University of Pernambuco – Recife – Pernambuco – Brazil; Tutor. Responsible for critical revision of scientific and intellectual contents.
3. Medical Student at the Science Health Center of the Federal University of Pernambuco. – Recife – Pernambuco – Brazil. Responsible for acquisition and data interpretation.

Correspondence: Gilberto Fernandes Silva de Abreu; Ave. Dezesete de Agosto, 2483, Apt 2201 MP Casa Forte, CEP 52061-540; Recife PE; Brazil. Phone: 81-34428692; fax: 34456627; e-mail: gabreu01@uol.com.br



Abstract

Objective: To evaluate and compare the arterial blood gas response in pigs treated by three distinct recovery strategies following induced hemorrhagic shock. **Method:** Thirty-five pigs weighting around 23 kg were divided in four groups: Control; Bleeding; Saline Solution (SS) and Saline Solution Red Cell Concentrate (SS+RCC). The variables evaluated were: standard bicarbonate ($[\text{HCO}_3^-]$), base excess (BE) and Lactate (lact^-). Hemorrhagic shock was induced by removing ($624.25 \pm 64.55 \text{ml}$), ($619.30 \pm 44.94 \text{ml}$) and ($664.23 \pm 39.96 \text{ml}$) of circulating blood in the Bleeding, SS and SS+RCC groups respectively. The adopted recovery therapies were Bleeding: No volume replacement; SS: replacement with 676 ml of 0.9% saline solution; SS+RCC: replacement with 440 ml of 0.9% saline solution plus 291ml of red cell concentrate at a ratio of 1.5:1 The treatment was evaluated at 10 (T_3), 30 (T_4), 45 (T_5) and 60 minutes (T_6) after the complete removal of the predetermined volumes. **Results:** Standard $[\text{HCO}_3^-]$ - There was no significant difference between the Bleeding and SS group [$p=1,000$]. **BE** - There was no significant difference between the Bleeding and SS group [$p=1.000$]. **LACTATE** - There was no significant difference between the Control and SS group [$p=0.448$], Bleeding and SS+RCC [$p=0.257$], or SS and SS+RCC [$p=0.244$]. **Conclusion:** In the experimental conditions used in the present research, the obtained results, with a margin of safety of 95%, it does conclude that: In the deep hemorrhagic shock, when the bleeding source is inactive, the euvoletic replacement with exclusive saline solution at 0,9% or in associated with red cell concentrate, doesn't induce significant acid-basic balance alterations , when compared to natural evolution without volume replacement.

Key Words: Hemorrhagic shock, Pigs, Resuscitation, Trauma



INTRODUCTION

Intracellular disturbances resulting from a state of hemorrhagic shock are fundamentally due to the reduction of oxygen available to tissue. In these cases, a greater production of lactate derives from an increase in anaerobic metabolism occurring as an alternative for the reduction of the oxidative metabolism. When cellular injury occurs, the resulting malfunction of the sodium-potassium pump determines the progressive increase of serum lactate, even when a therapy has been properly administered^{1,2}. Serial determinations allow for the construction of a lactate monitoring curve which may be used to demonstrate the restoration of tissue blood flow^{3,4,5}. Base excess is another parameter that can reflect the changes in tissue perfusion associated with hemorrhagic shock. Previous studies point to base excess as the best laboratorial parameter to evaluate the magnitude of the ischemic damage and the response to the employed therapeutic option, still having easy application and speed in release of the result in its favour⁶. Simply evaluating hemorrhagic shock cases through hemodynamic parameters is questionable, as transitory responses may occur that do not bring the true intensity of tissue damage^{7,8,9}. Therefore, monitoring arterial blood gas profile is essential, especially through evaluating serum lactate and alkaline reserve, to build a more true image of the secondary cellular repercussions from a state of hypoxia due to low blood flow^{10,11}. Treatment strategies of hemorrhagic shock are many and varied, making them a controversial subject^{12,13,14,15}. In the literature there is no consensus as to the type, volume and appropriate moment to initiate resuscitation with fluids in acute intravascular blood depletion^{16,17}. The purpose of this study is to evaluate and compare the secondary arterial blood gas responses to experimental hemorrhagic shock in pigs without volume replacement or treated with either isolated saline solution or in association with concentrated red cells.

METHODS

Thirty-five healthy Daland male pigs were divided in four groups: Control (n=5), Bleeding (n=10), Saline Solution (n=10) and Saline Solution + Red Cell Concentrated (n=10) with respective weights of (23.4±1.2) (22.7±2.3) (22.5±1.6) (24.1±1.4) kilograms. The arterial blood gas evaluations were obtained through measurement of the variables: standard bicarbonate ($[HCO_3^-]$), base excess (BE) and lactate (lact⁻).



Each animal underwent experimental surgical intervention which induced the Swan model of hemorrhagic shock with an initial blood flow estimated through the formula $VI (l) = \text{body weight (kg)} \times 5.5\%$. In each animal it was performed the following procedures: pre-anaesthesia with ketamine hydrochloride 20mg/kg, intravenous injection in the pinna of 0.9% NaCl solution (1ml/kg/h), general anaesthesia with thiopental (5mg/kg), ketamine hydrochloride (10mg/kg) and pancuronium (0.04mg/kg) and complementary doses when necessary, followed by tracheotomy, installation of mechanical ventilation with oxygen at 21%, electrocardiographic monitoring and catheterising of the left femoral artery for continuous monitoring of mean arterial pressure and of the internal jugular veins for measuring central venous pressure and blood replacement when indicated. All groups, except the control, underwent serial bleedings up to 10/13 minutes. Hemorrhagic shock was induced, removing according to the weight (624.25±64.55ml), (619.30±44.94ml) and (664.23±39.96ml) of the volume of circulating blood, respectively, for the Bleeding, Saline Solution and Saline Solution + Red Cell Concentrate groups.

In the Bleeding group there was no replacement. Euvolemic replacement strategy (1:1) was adopted for both following groups: the Saline Solution group with 676 ml of saline solution NaCl 0.9% with a flow of 6ml/kg/min; and in the Saline Solution + Red Cell Concentrated group with 440 ml of saline solution NaCl 0.9% and 291 ml of concentrated blood cells at a 1.5:1 ratio was done, with a flow of 6ml/kg/min.

Measurements of the parameters were taken 10 minutes after the conclusion of vascular access (T zero) and afterwards time points, as follows: (T₀) – zero minute; (T₁) – 3.5 minutes – removal of 1/3 of 50% of total blood volume; (T₂) – 7 minute – removal of 2/3 of 50% of total volume; (T₃) – 10 minutes – removal of 50% of total volume; (T₄) – 30 minutes – 20 min after the removal of 50% of total volume; (T₅) – 45 minutes – 35 minutes after the removal of 50% of total volume and (T₆) – 60 minutes – 50 min after the removal of 50% of total volume. At each time, 15ml of blood was collected for arterial blood gas, blood cell count, ionogram and coagulation analysis. The respective equipment used in the arterial blood gas and laboratory analysis were: Gem Premier 3000 – Instrumentation Laboratory, Lexington, Massachusetts, USA and Architect C8000 – Chemistry Analyzers Abbott, Saint-Laurent, Quebec, Canada. The software used was Statistical Package Science Social – Version 19.0 (SPSS). Statistical analysis was carried out through the

Bonferroni test applied to the mean difference of the verified variables during the execution period of the therapeutic methods, with a margin of safety of 95%.

This research was approved by Ethics Committee on Animal Experimentation of the Federal University of Pernambuco – Brazil (CEEA-UFPE), process nº 23076.004115/2004-27.

RESULTS

Significant difference was found in mean difference of MAP between the following groups: Control versus Bleeding (59,8333±2,81119) [p=0.000]; Control versus Saline Solution (32,1667±2,81119) [p=0.000]; Control versus Saline Solution + Red Cell Concentrate (16,6667±2,81119) [p=0.002]; Bleeding versus Saline Solution (27,6667±2,81119) [p=0.000], Bleeding versus Saline Solution + Red Cell Concentrate (43,1667±2,81119) [p=0.000], Saline Solution and Saline Solution + Red Cell Concentrate (15,5000±2,81119050) [p=0.003], at all studied times after institution of therapeutic methods (Figure 1)

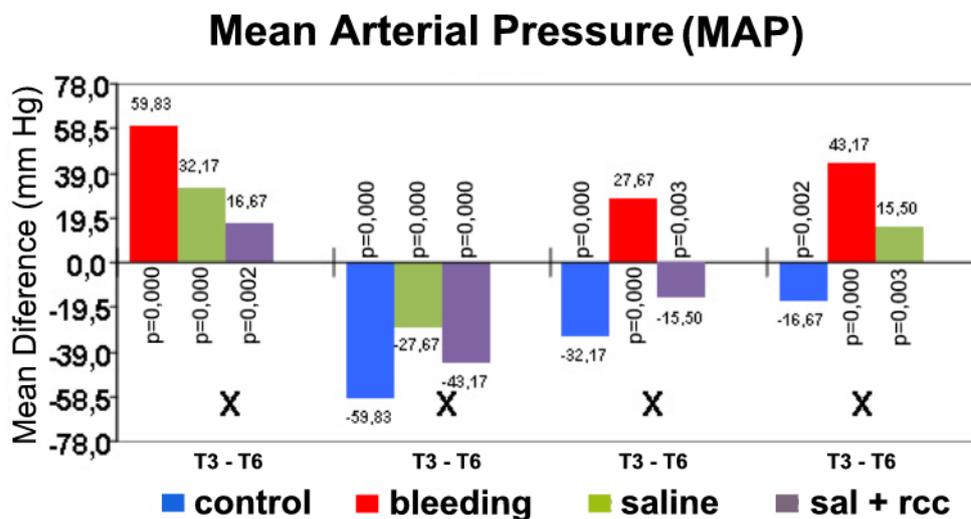


Figure 1. The mean differences of MAP when compared between all groups were statistically significant.



Table 1. Multiple Comparisons Bonferroni

Dependent Variable	(I) COD	(J) COD	Mean Difference (I-J)	Std. Error	Sig.	95% confidence Interval	
						Lower Bound	Upper Bound
[HCO ₃ ⁻]	Control	Bleeding	3,5233	,28035	,000	2,5480	4,4986
		Saline	3,3867	,28035	,000	2,4114	4,3620
		Sal + rcc	4,6567	,28035	,000	3,6814	5,6320
	Bleeding	Control	-3,5233	,28035	,000	-4,4986	-2,5480
		Saline	-,1367	,28035	1,000	-1,1120	,8386
		Sal + rcc	1,1333	,28035	,022	,1580	2,1086
	Saline	Control	-3,3867	,28035	,000	-4,3620	-2,4114
		Bleeding	,1367	,28035	1,000	-,8386	1,1120
		Sal + Che	1,2700	,28035	,012	,2947	2,2453
	Sal + rcc	Control	-4,6567	,28035	,000	-5,6320	-3,6814
		Bleeding	-1,1333	,28035	,022	-2,1086	-,1580
		Saline	-1,2700	,28035	,012	-2,2453	-,2947
BE	Control	Bleeding	4,8367	,35388	,000	3,6055	6,0678
		Saline	4,5933	,35388	,000	3,3622	5,8245
		Sal + rcc	6,3267	,35388	,000	5,0955	7,5578
	Bleeding	Control	-4,8367	,35388	,000	-6,0678	-3,6055
		Saline	-,2433	,35388	1,000	-1,4745	,9878
		Sal + rcc	1,4900	,35388	,018	,2589	2,7211
	Saline	Control	-4,5933	,35388	,000	-5,8245	-3,3622
		Bleeding	,2433	,35388	1,000	-,9878	1,4745
		Sal + rcc	1,7333	,35388	,007	,5022	2,9645
	Sal + rcc	Control	-6,3267	,35388	,000	-7,5578	-5,0955
		Bleeding	-1,4900	,35388	,018	-2,7211	-,2589
		Saline	-1,7333	,35388	,007	-2,9645	-,5022
Lactate	Control	Bleeding	-2,7033	,39214	,001	-4,0675	-1,3391
		Saline	-,8033	,39214	,448	-2,1675	,5609
		Sal + rcc	-1,7600	,39214	,012	-3,1242	-,3958
	Bleeding	Control	2,7033	,39214	,001	1,3391	4,0675
		Saline	1,9000	,39214	,008	,5358	3,2642
		Sal + rcc	,9433	,39214	,257	-,4209	2,3075
	Saline	Control	,8033	,39214	,448	-,5609	2,1675
		Bleeding	-1,9000	,39214	,008	-3,2642	-,5358
		Sal + rcc	-,9567	,39214	,244	-2,3209	,4075
	Sal + rcc	Control	1,7600	,39214	,012	,3958	3,1242
		Bleeding	-,9433	,39214	,257	-2,3075	,4209
		Saline	,9567	,39214	,244	-,4075	2,3209

*The mean difference is significant at the 0.05 level

There was a significant statistical difference in the mean difference of the Standard Bicarbonate concentration [HCO₃⁻] found between the Control and Bleeding

groups (3.5233 ± 0.28035) [$p=0.000$], Control and Saline Solution (3.3867 ± 0.28035) [$p=0.000$], Control and Saline Solution + Red Cell Concentrate (4.6567 ± 0.28035) [$p=0.000$], Bleeding and Saline Solution + Red Cell Concentrate (1.1333 ± 0.28035) [$p=0.022$], Saline Solution and Saline Solution + Red Cell Concentrate (-1.2700 ± 0.28035) [$p=0.012$]. However the mean difference in the concentration of Standard Bicarbonate [HCO_3^-] found between the Bleeding and Saline Solution groups (-0.1367 ± 0.28035) [$p=1.000$] were not statistically significant (Figure 2, Table 1).

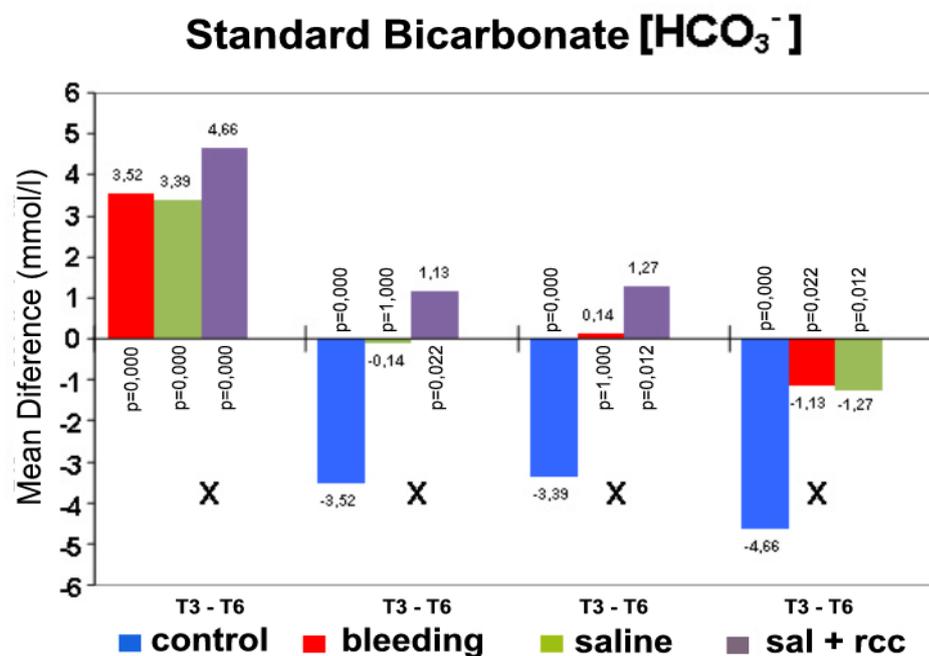


Figure 2. The mean difference of standard [HCO_3^-] when compared between Bleeding and Saline Solution groups were not statistically significant.

Significant statistical difference in the mean difference of the Base Excess concentration [BE] was found between the Control and Bleeding groups (4.8367 ± 0.35388) [$p=0.000$], Control and Saline Solution (4.5933 ± 0.35388) [$p=0.000$], Control and Saline Solution + Red Cell Concentrate (6.3267 ± 0.35388) [$p=0.000$], Bleeding and Saline Solution + Red Cell Concentrate (-1.4900 ± 0.35388) [$p=0.018$], Saline Solution and Saline Solution + Red Cell Concentrate (1.7333 ± 0.35388) [$p=0.007$]. Conversely, the mean difference in the Base Excess

concentration [BE] found between the Bleeding and Saline Solution groups (-0.2433 ± 0.35388) [$p=1.000$] were not statistically significant (Figure 3, Table 1).

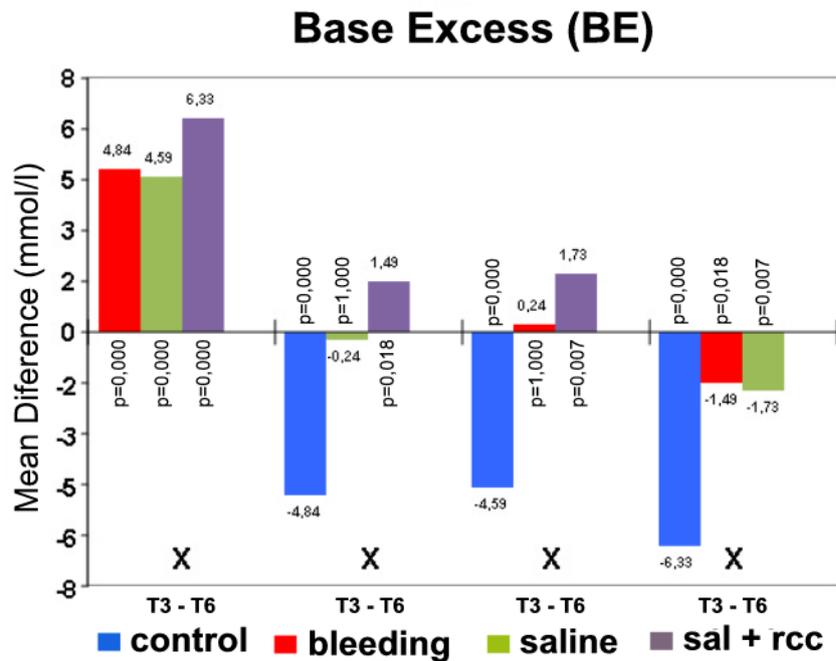


Figure 3. The mean difference of BE when compared between the Bleeding and Saline Solution groups were not statistically significant.

Significant statistical difference in the Lactate concentration mean difference $[\text{CH}_3\text{CHOHCOO}^-]$ was found between the Control and Bleeding groups (2.7033 ± 0.39214) [$p=0.001$], Control and Saline Solution + Red Cell Concentrate (1.7600 ± 0.39214) [$p=0.012$], and Bleeding and Saline Solution (1.9000 ± 0.39214) [$p=0.008$]. On the contrary, the mean difference of Lactate concentration $[\text{CH}_3\text{CHOHCOO}^-]$ found between the Control and Saline Solution groups (0.8033 ± 0.39214) [$p=0.448$], Bleeding and Saline Solution + Red Cell Concentrate (0.9433 ± 0.39214) [$p=0.257$], and Saline Solution and Saline Solution + Red Cell Concentrate (-0.9567 ± 0.39214) [$p=0.244$] were not statistically significant (Figure 4, Table 1).

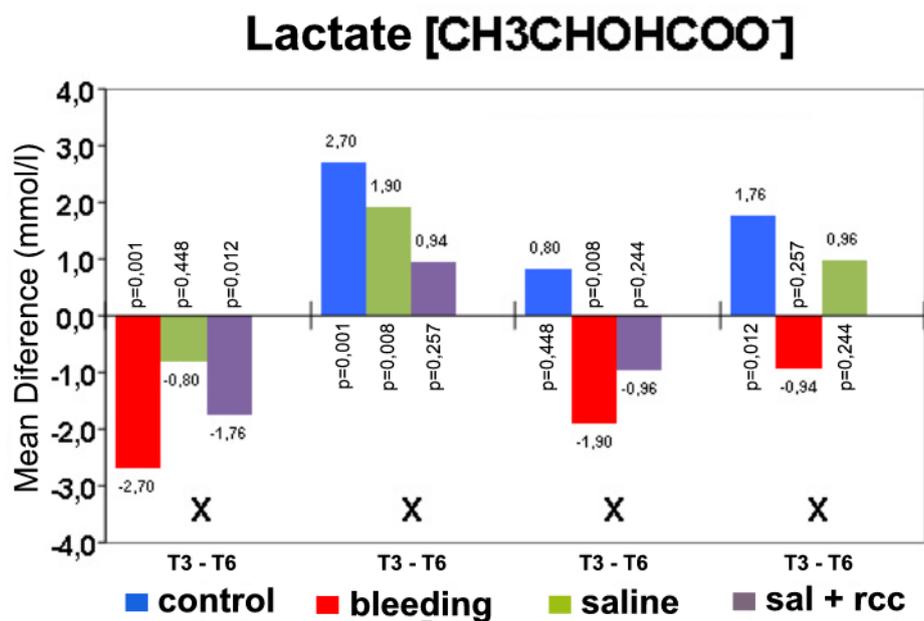


Figure 4. The mean difference of $[\text{CH}_3\text{CHOHCOO}^-]$ between the Control and Saline Solution, Bleeding and Saline Solution + Red Cell Concentrate, as well as Saline Solution and Saline Solution + Concentrate were not statistically significant when compared with each other.



DISCUSSION

Evaluation of the acid-base metabolism variables in this study was carried out with blood from the intravascular arterial space. Capillary arterial blood gas is not recommendable in clinical practice due to microcirculation alterations, especially cellular damage and endothelial disintegration¹⁹. The mean difference shown between the Control and the other studied groups through the drop in standard $[\text{HCO}_3^-]$ is due to the compensation of metabolic acidosis to re-establish the acid-base equilibrium. The Saline + Red Cell Concentrate group showed a reduction in the standard $[\text{HCO}_3^-]$ parameter when compared to the Bleeding and Saline Solution groups. This behaviour was maintained in the BE measurements and was regarded as significant.

The standard $[\text{HCO}_3^-]$ and BE arterial blood gas alterations produced by the Bleeding group conservative option and by the euvoletic interventionist option in the Saline Solution group showed no statistically significant mean difference, implying that in the initial 30-minute assistance period, if the animal's source of bleeding is inactive, the acid-base equilibrium is maintained through compensatory metabolic mechanisms, though the lactate maintains increasing levels even after the increase in blood pressure¹¹. At times the serum lactate values remain elevated after resuscitation and improvement in tissue oxygenation due to the dysfunction of the sodium-potassium pump^{2,3}. This finding can justify the non-statistically significant mean difference between the Bleeding and Saline Solution + Red Cell Concentrate groups, which showed similar lactate values.

Hypoxia is not the only source of an increase in lactate. It can be considered that the hypoxic metabolic acidosis may be intensified by the composition of some volume resuscitation fluids^{2,6,20,21,22}. Lactate is an indirect blood indicator of the degree of tissue hypoxia and has been emphasised by various researchers as being important in the initial evaluation and monitoring of the treatment^{5,23}. In this study it can be seen that the Bleeding and Saline Solution groups did not show differences when compared through the standard bicarbonate and BE measurements, however they did show mean difference in the blood concentration of lactate.

There is no correlation between the blood dosages of lactate, BE and anion gap after initial resuscitation with fluids in traumatized patients²⁴. Non-quantifiable anions and elevation of blood lactate have contributed to a state of metabolic



acidosis during hemorrhagic shock in dogs²⁵. Volume fluid resuscitation in rats up to an average BP of 40 mmhg resulted in lower BE values when compared with those revived up to an average BP of 80 mmhg²⁶. These findings are comparable to those found in this study, since the tensional levels in the resuscitation phase were different for the Bleeding and Saline Solution groups without, however, having significant mean differences in BE. Through the analysis of possible factors that interfere with the acid-base re-composition time, it must be considered that the infusion of fluids can be quick and justified by the dilution. The compensation mechanisms that take place inside cells are complex, involving ionic exchanges and demanding more time. The use of concentrated red cells in the animals from the Saline Solution + Red Cell Concentrate group produced a metabolic result that can be explained by the good clotting effect of haemoglobin, a protein that contains various acid and base groups in its molecule, like carboxyl (-COOH), amino (-NH₂) and ammonia (-NH₃).

There was a better metabolic response in pigs treated early with total blood, with a decrease in acidosis and haemodilution levels²⁷, and also a smaller microvascular dysfunction in rats resuscitated in the same way²⁸. In the adopted hemorrhagic shock model, when an acid excess occurs, the mechanism that instantly sets in is extracellular tamponade, where a clotting substance works to capture the surplus H⁺ ions. On the other hand, respiratory tamponade, which occurs in a matter of minutes, is processed through the capturing of H⁺ ions to react with HCO₃⁻, producing CO₂ and H₂O. The CO₂ is eliminated through the lungs, giving a compensatory respiratory alkalosis.

In this study, the respiratory compensation was limited because the animals were maintained on controlled mechanical ventilation with ambient air, without the supply of supplementary oxygen. The effect of breathing 100% oxygen during the treatment of hemorrhagic shock in rats did not interfere in bleeding volume, blood lactate or the animals' survival²⁹. It is relevant to consider that the concentrated red cells as a resuscitation solution in the Saline + Red Cell Concentrate group led to a greater intravascular oncotic pressure that required a smaller volume to achieve hemodynamic restoration.

Studies of hamsters with haemorrhages evaluated the effect of oncotic pressure, viscosity and content of red cells on tissue perfusion and observed that resuscitation solutions of high viscosity associated with blood products with lower



concentrations of haemoglobin could improve tissue oxygen extraction rate³⁰. Another important metabolic aspect in the Saline + Red Cell Concentrate group is due to the chemical composition of CPDA-1 (citrate phosphate dextrose adenine), an anticoagulant found in the preservation solution of stored concentrated blood cells. This agent gives the solution a low pH (5.6 to 5.8) in the proportion of 14ml for every 100ml of blood which, added to acid metabolites produced by the red cells, contributes to the intensification of metabolic acidosis. There is a reduction of HCO_3^- in the stored blood until the seventh day to compensate for the increase in lactate produced by cellular metabolism. From the eighth day, an elevation of HCO_3^- occurs to compensate for the increase of pCO_2 inside the storage bags. The initial pH of the stored concentrated blood cells with CPDA-1 goes from 7.6 on the first day to 6.98 on the 35th day. The concentrated red cells used in the treatment of this study group had been stored for 7 days. It is likely that these metabolic changes³¹, contributed to the lack of difference in the lactate blood concentration between the Bleeding and Saline + Red Cell Concentrate groups.

Considering the relativity of vital signs as indicators of the hemorrhagic shock intensity and that they are used as references in current classification^{9,32}, it would be advisable to include metabolic profile when planning which immediate therapy should be undertaken. It is important to highlight that the acid-base state could be prone to interferences of other variables as described in the text. Blood replacement strategies, through the multiplicity of current therapeutic options, should be employed in a select and individualised manner, while the transport of the victim is being carried out.

CONCLUSION

In the experimental conditions used in the present research, the obtained results, with a margin of safety of 95%, it does conclude that: In the deep hemorrhagic shock, when the bleeding source is inactive, the euvolemic replacement with exclusive saline solution at 0,9% or in associated with red cell concentrate, doesn't induce significant acid-basic balance alterations, when compared to natural evolution without volume replacement.



REFERENCES

- 3 Luchette FA, Friend LA, Brown CC. Increased skeletal muscle $\text{Na}^+ \text{K}^+$ *atpase* activity as a cause of lactate production after hemorrhagic shock. *J Trauma* 1998;44(5):798-803.
- 4 Luchette FA, Jenkins A, Friend LA, Su Chunhua, Fischer JE, James JH, Hypoxia is not the sole cause of lactate production during shock. *J trauma*. 2002; 52:415-419.
- 5 Chernow B, Aduen J, Bernstein K. Lactate: The ultimate blood test in critical care? *Crit care State of art* 1995; 15:253-68
- 6 Moomey CB, Melton SM, Croce MA, Fabian TC, Proctor KG. Prognostic value of blood lactate, base deficit, and oxygen-derived variables in an LD 50 model of penetrating trauma. *Critical Care Medicine*, 1999; 27(1): 154-61
- 7 Reynolds PS, Barbee RW, Ward KR. Lactate profiles as a resuscitation assessment tool in a rat model of battlefield hemorrhage resuscitation. *Shock* 2008; 30(1):48-54.
- 8 Siegel JH, Fabian M, Smith JA. Oxygen debt criteria quantify the effectiveness of early partial resuscitation after hypovolemic hemorrhagic shock. *J Trauma* 2003; 54(5):862-80
- 9 Vitorino GP, Battistella FD, Wisner DH. Does tachycardia correlate with Hypotension? *J Am Coll Surg* 2003; 196(5):679-684.
- 10 Brasel KJ, Guse C, Gentileto LM, Nirula R. Heart rate: Is it truly a vital sign? *J Trauma*. 2007; 62:812-817.
- 11 Guly HR, Bouamra O, Spiers M, Dark P, Coats T, Lecky FE. Vital signs and estimated blood loss in patients with major trauma: Testing the validity of the ATLS classification of hypovolaemic shock. *Resuscitation* 2011; 82:556-59
- 12 Kvarstein G, Mirtaheri P, Tonnessen TI. Detection of organ ischemia during hemorrhagic shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2003; 47(6):675-86.
- 13 Paladino L, Sinert R, Wallace D, Anderson T, Yadav K, Zehtabchi S. The utility of base deficit and arterial lactate in differentiating major from minor injury in trauma patients with normal vital signs. *Resuscitation*. 2008; 77(3):363-8



- 14 Bickell WH, Wall MJ, Pepe PE, Martin RR, Ginger VF, Allen MK et al. Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patient with penetrating torso injuries. *N Eng J Med* 1994; 331:1105-9
- 15 Solomonov E, Hirsh M, Yahiya A, Krausz MM. The effect of vigorous fluid resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock after massive splenic injury. *Crit Care Med*. 2000; 28(3):749-54.
- 16 Liu L, Hu D, Chen H, Hu PH. The effect of different volumes of fluid resuscitation on traumatic-hemorrhagic shock at high altitude in the unacclimated rat. *Shock*. 2004; 21 (1): 93-6
- 17 Nan X, Xi-Chun W, You-Fang D, Ren L, Kun-Lun T. Effect Of Initial Fluid Resuscitation On Subsequent Treatment In Uncontrolled Hemorrhagic Shock In Rats. *Shock* 2004; 21(3):276-80.
- 18 Kwan I, Bunn F, Roberts I. Timing and fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. In: *The Cochrane Library*, Issue 2, 2009. Art. CD002245. DOI: 10.1002/14651858. CD002245.
- 19 Cotton BR, Guy JS, Morris Jr JA, Abumrad NN. The cellular, metabolic, and consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*. 2006; 26(2): 115-21
- 20 Swan H. Experimental acute hemorrhage. *Arch.Surg*.1965; 91(3):390-406.
- 21 Ueta I, Jacobs BR. Capillary and arterial blood gases in hemorrhagic shock: A comparative study. *Pediatr Crit Care Med*. 2002; 3(4):375-77.
- 22 Scheingraber S, Rehm M, Sehmisch C, Finsterer U. Rapid saline infusion produces hyperchloremic acidosis in patients undergoing gynecologic surgery. *Anesthesiology*. 1999; 90:1265-70.
- 23 Watters JM, Brundage SI, Todd SR, Zautke NA, Stefater JA, Lam JC et al. Resuscitation with lactated ringer's does not increase inflammatory response in a swine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Shock*. 2004; 22(3):283-87.
- 24 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):636-39.
- 25 Abramson D, Scalea TM, Hitchcock R, Trooskin SZ, Henry SM, Greespan J. Lactate clearance and survival following injury. *J Trauma* 1993; 35:584-89.



- 26 Mikulaschek A, Henry SM, Donovan R, Scalea TM. Serum lactate is not predicted by anion gap or base excess after trauma resuscitation. *J Trauma* 1996; 40(2):218-24.
- 27 Bruegger D, Kemming GI, Jacob M, Meisner FG, Wojtczyk CJ, Packert KB, Keipert PE, Faithfull NS, Habler OP, Becker BF, Rehm M. Causes of metabolic acidosis in canine hemorrhagic shock: role of unmeasured ions. *Crit Care Med* 2007; 11(6):R 130, 1-14
- 28 Capone AC, Safar P, Stezoski W. Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Am Coll Surg* 1995; 180:49-56.
- 29 Stern SA, Dronen SC, Wang X. Multiple resuscitation regimens in a near-fatal porcine aortic injury hemorrhage model. *Acad Emerg med.* 1995; 2:89-97.
- 30 Zakaria ER, Spain DA, Harris PD, Garrison RN. Resuscitation regimens for hemorrhagic shock must contain blood. *Shock.* 2002; 18(6): 567-73
- 31 Sukhotnik I, Krausz MM, Brod V, Balan M, Turkieh A, Siplovich L et al. Divergent effects of oxygen therapy in four models of uncontrolled hemorrhagic shock. *Shock.* 2002; 18(3): 277-84.
- 32 Wettstein R, Tsai AG, Erni D, Lukyanov AN, Torchilin VP, Intaglietta M. Improving microcirculation is more effective than substitution of red blood cells to correct metabolic disorder in experimental hemorrhagic shock. *Shock* 2004; 21(3):235-40.
- 33 Tsai AG, Hofmann A, Cabrales P, Intaglietta. Perfusion vs. oxygen delivery in transfusion with “fresh” and “old” red blood cells: the experimental evidence. *Transfus Apher Sci* 2010; 43(1): 69–78.
- 34 American College of Surgeons: Advanced trauma life support for physicians: Instructor manual. *Am Col Surg* 2008.

Conflicts of interest: None