

ANTONIO CAPONE NETO

**REPOSIÇÃO VOLÊMICA NO CHOQUE POR
HEMORRAGIA INCONTROLADA**

Estudo Experimental

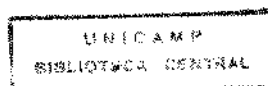
**Tese apresentada ao Curso de Pós-Graduação da
Faculdade de Ciências Médicas da Universidade
Estadual de Campinas para obtenção do título de
Doutor em Medicina, Área de Cirurgia Geral.**

Orientador:

Prof. Dr. RENATO GIUSEPPE GIOVANNI TERZI

**Faculdade de Ciências Médicas,
Universidade Estadual de Campinas**

**Campinas
1995**



UNIDADE	786
CHAMADA:	UNICAMP
	C173r
ANO RC/	26404
DE	667/96
	<input type="checkbox"/> <input checked="" type="checkbox"/>
VALOR	R\$ 11,00
DATA	13/01/96
CPO	

C4-00082669-1

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA
BIBLIOTECA DA FACULDADE DE CIÊNCIAS MÉDICAS - UNICAMP

Capone Neto, Antonio
C173r Réposição volêmica no choque por hemorragia incontrolada:
estudo experimental Antonio Capone Neto. Campinas, SP :
[s.n.], 1995.

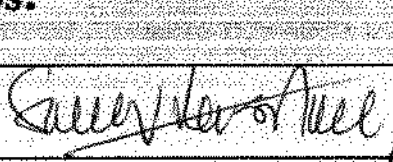
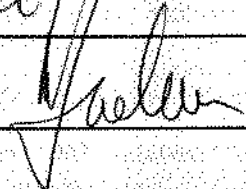
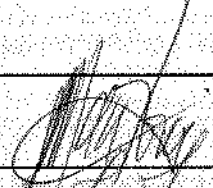
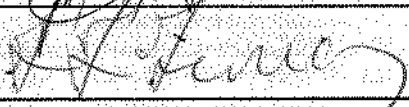
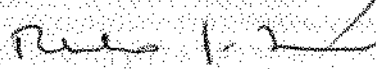
Orientador : Renato Giuseppe Giovanni Terzi
Tese (doutorado) - Universidade Estadual de Campinas.
Faculdade de Ciências Médicas.

1. Choque hemorrágico. 2. Tratamento de emergência. 3.
Hemorragia. I. Terzi, Renato Giuseppe Giovanni. II. Uni-
versidade Estadual de Campinas. Faculdade de Ciências Médicas.
III. Título.

Banca examinadora da tese de Doutorado

Orientador: Prof. Dr. Renato Giuseppe Giovanni Terzi

Membros:

1. 
2. 
3. 
4. 
5. 

Curso de pós-graduação em Medicina, área Cirurgia Geral da Faculdade de Ciências Médicas da Universidade Estadual de Campinas.

Data:

À minha esposa,

Priscilla

e

Aos meus filhos,

Marcelo, Fernando e Guilherme

por serem o que há de mais especial para mim, a minha família

Aos meus pais,

José Capone (em memória)

e

Maria Cristina,

pele exemplo de honestidade e de dedicação aos filhos

AGRADECIMENTOS

Ao **Prof. Dr. Peter Safar**, Diretor do "International Resuscitation Research Center" da Universidade de Pittsburgh, EUA, pela oportunidade de trabalharmos juntos e por seu exemplo de verdadeiro pesquisador: culto, questionador, rigoroso e humanitário.

Ao **Prof. Dr. Renato G. Giovanni Terzi**, pela sua orientação competente, pela amizade que me tem dedicado nos muitos anos de convívio e por me incentivar a prosseguir na carreira universitária.

Ao **Prof. Dr. Andrew B. Peitzman**, Diretor do Serviço de Trauma do Hospital Presbiteriano, da Universidade de Pittsburgh, EUA, pela oportunidade de participar de seu programa de treinamento e vivenciar seu profissionalismo e dedicação ao estudo do trauma.

Ao **Prof. Dr. John C. Lane**, por ter me incentivado a ampliar minha experiência profissional em outro país, já sabendo da grande experiência pessoal que isto me traria.

À **Dra. Desanka Dragosavac**, pela sua amizade e entusiasmo, e por todas as vezes que assumiu minhas funções na UTI / HC-UNICAMP, para que eu pudesse me dedicar a esta tese.

SUMÁRIO

RESUMO

1 INTRODUÇÃO	1
2 MATERIAL E MÉTODOS	6
2.1 Desenvolvimento do modelo experimental (Estudo A)	6
2.2 Reposição volêmica com Ringer com lactato (Estudo B)	13
2.3 Reposição volêmica com soluções colóides (Estudo C)	18
2.4 Reposição volêmica com sangue total e Ringer com lactato (Estudo D)	20
3 RESULTADOS	23
3.1 Estudo B	23
3.2 Estudo C	33
3.3 Estudo D	41
4 DISCUSSÃO	50
5 CONCLUSÕES	88
6 ANEXOS	90
7 SUMMARY	104
8 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	105

RESUMO

No tratamento do choque hemorrágico de qualquer natureza, recomenda-se a rápida reposição de volume para restaurar a pressão arterial normal. Entretanto, existem evidências de que a normalização da pressão arterial, na vigência de choque por hemorragia incontrolada, aumenta a hemorragia, a hemodiluição e a mortalidade. Realizou-se este estudo para se avaliar os efeitos imediatos e tardios de diferentes métodos de reposição volêmica durante o choque por hemorragia incontrolada. Utilizou-se um modelo experimental em ratos. Produzia-se o choque por hemorragia incontrolada pelo sangramento preliminar de 3ml/100g, seguido da amputação de 75% da cauda. O desenho experimental consistia de 3 fases: 1) a fase "pré-hospitalar", na qual se produzia a hemorragia incontrolada e se avaliava a reposição volêmica objetivando pressão arterial média de 40mmHg (reposição parcial) ou de 80mmHg (reposição completa). Testou-se a reposição com Ringer com lactato, com solução de amido hidroxietílico a 6% e com sangue total; 2) a fase "hospitalar", na qual se realizava a hemostasia do ferimento e a infusão de Ringer com lactato e sangue total, para retornar a pressão arterial média para 80mmHg e o hematócrito para 30%; e 3) a fase de observação, com duração de 3 dias. Demonstrou-se que as tentativas de normalização da pressão arterial com Ringer com lactato, durante o choque por hemorragia incontrolada, provocam aumento do sangramento, hemodiluição severa e mortalidade maior e mais precoce. O uso do amido hidroxietílico somente, mesmo para manter pressão arterial média em 40mmHg, também acarretou maior hemodiluição e mortalidade. A utilização precoce de sangue no tratamento deste tipo de choque evitou a hemodiluição severa e aumentou a sobrevida tanto na reposição parcial como na completa (normotensão). Quando não houver disponibilidade imediata de sangue, a reposição parcial com cristalóide poderá resultar em maior sobrevida que a reposição objetivando pressão arterial normal.

INTRODUÇÃO

. . . A infusão de um fluido que aumentará a pressão sangüínea tem perigos em si mesma. A hemorragia em um caso de choque pode não ter ocorrido em um grau significativo porque a pressão sangüínea esteve muito baixa e fluxo muito escasso para vencer o obstáculo oferecido pelo coágulo. Se a pressão é elevada antes do cirurgião estar pronto para controlar qualquer sangramento que possa acontecer, o sangue, que é extremamente necessário, poderá ser perdido.

CANNON et al., 1918

1. INTRODUÇÃO

O termo "choque", com conotação médica, foi utilizado pela primeira vez na língua inglesa em 1743. Desde então, o estudo da fisiopatologia do choque e do seu tratamento tem gerado avanços de grande importância no conhecimento médico em geral, dos mecanismos fisiopatológicos mais básicos às alterações celulares e moleculares mais complexas.

Historicamente, entretanto, os conceitos obtidos nos estudos do choque são, em muitos aspectos, controvertidos, polêmicos e mesmo antagônicos. Estudos comparativos em humanos, adequadamente controlados, são bastante difíceis, senão impossíveis. Estudos experimentais em animais, embora metodologicamente corretos, não reproduzem a maioria das situações clínicas, nas quais não se tem controle das variáveis envolvidas ou da interação entre elas. Estes fatos limitam e confundem a aplicação prática de muitos dos conceitos obtidos nas experimentações.

A recomendação atual para o tratamento do choque hemorrágico é a infusão imediata de soluções cristalóides para restabelecer a pressão arterial normal, tão rapidamente quanto possível (ACS,1993). Esta recomendação é geral e independe do mecanismo do trauma, da localização da lesão ou do controle prévio da hemorragia.

O conceito de restauração da pressão arterial normal no tratamento do choque hemorrágico parece intuitivamente lógico e é baseado primariamente em estudos animais clássicos como os realizados por WIGGERS (1950), SHIRES et al. (1964) e outros (DILLON et al., 1963; BAUE et al., 1967; TRAVERSO, LEE, LANGFORD, 1986a). Estes estudos demonstraram que o choque hemorrágico era reversível quando se infundia soluções cristalóides em quantidade 2 a 3 vezes maior que o volume de sangue perdido.

Entretanto, estes experimentos utilizaram modelos de hemorragia controlada. Nestes modelos o choque é produzido pela retirada do sangue através de um cateter intravascular, até que se atinja um valor pré-determinado, de volume ou de pressão. O cateter é então ocluído e, após períodos de duração variável, inicia-se a reposição volêmica.

Embora a hemorragia controlada seja um modelo laboratorial bem definido, a reposição volêmica em um paciente com sangramento ativo ou incontrolado parece apresentar uma fisiopatologia bastante diferente.

Não possuindo uma lesão vascular, os modelos de hemorragia controlada não avaliam os efeitos da reposição volêmica e da elevação da pressão arterial no local do sangramento. A relevância clínica do modelo de hemorragia controlada é, portanto, questionável, porque ele não reproduz

o principal evento fisiopatológico responsável pelo choque hemorrágico, ou seja, a lesão vascular.

Apesar das limitações dos modelos experimentais de hemorragias controladas e da falta de comparações clínicas apropriadas, a reposição volêmica imediata e agressiva permanece como ponto fundamental do tratamento dos pacientes em choque hemorrágico. Acredita-se que os pacientes que sobreviveram a este tipo de reposição volêmica beneficiaram-se da terapêutica e aqueles que morreram durante ou logo após o tratamento apresentavam "choque irreversível".

A preocupação com os efeitos da reposição volêmica nas hemorragias incontroladas não é recente, embora tenha sido revitalizada nos últimos 7 anos. Em 1918, CANNON, FRASER e COWELL publicaram um artigo sobre o tratamento do choque causado por ferimentos de guerra onde comentavam a possibilidade de aumento de sangramento quando se eleva a pressão arterial.

Estudos experimentais posteriores, utilizando modelos de hemorragia incontrolada, demonstraram que qualquer meio usado para elevar a pressão arterial, seja a reposição de volume ou a infusão de substâncias vasoativas, provocava o aumento da hemorragia e da mortalidade (SHAFTAN et al., 1965; MILLES, KOUCKY, ZACHEIS, 1966).

Publicações mais recentes, utilizando diversos modelos animais de choque por hemorragia incontrolada, têm questionado ainda mais a recomendação de reposição volêmica para normalizar a pressão arterial (GROSS et al., 1988; BICKELL et al., 1991; KOWALENKO et al., 1992; BICKELL, 1993; STERN et al., 1993, DRONNEN, STERN, WANG, 1993; CAPONE et al., 1995). Os resultados destes experimentos têm demonstrado que as tentativas de normalizar a pressão arterial, durante este tipo de choque, pioram a acidose e aumentam a perda sangüínea e a mortalidade.

Alguns estudos também demonstraram que, durante sangramentos ativos, a sobrevida era maior quando não se infundia nenhum fluido ou se fazia a reposição de volume em quantidade suficiente apenas para manter a pressão arterial média em 40 mmHg..

Considerando estas evidências experimentais, estudos clínicos foram realizados recentemente. Alguns observaram não haver mudança nos índices de sobrevida quando a reposição volêmica é iniciada apenas após o controle cirúrgico do sangramento. Outros demonstraram ocorrer aumento da morbidade e mortalidade quando ela é iniciada antes da cirurgia. (KAWESKI, SISE, VIRGILIO, 1990; MARTIN et al., 1992; COOPER et al., 1993; BICKELL et al., 1994).

Entretanto, uma significativa limitação dos estudos experimentais, até o momento, tem sido a falta da avaliação dos resultados tardios dos métodos de "não-reposição" e "reposição parcial" no tratamento do choque hemorrágico. As consequências da hipoperfusão tecidual podem não surgir agudamente, mas são fundamentais no estudo de qualquer tratamento do choque. Também, estão incompletos os dados experimentais quanto ao uso de sangue e soluções colóides durante sangramentos incontrolados.

Realizou-se este estudo com o objetivo de se desenvolver um modelo experimental de choque por hemorragia incontrolada, que simulasse a seqüência de eventos do atendimento clínico e permitisse testar diferentes métodos de reposição volêmica durante o sangramento ativo.

O objetivo de se testar diferentes métodos de reposição volêmica era a avaliação dos efeitos da pressão arterial, da solução utilizada na reposição, do volume de sangramento e da hemodiluição, na sobrevivência tardia deste modelo animal.

MATERIAL E MÉTODOS

. . . Talvez estudos clínicos bem controlados, envolvendo a redução da pressão sangüínea "transmural" com manutenção do espaço intravascular, devam ser feitos em pacientes com hemorragia persistente. Os experimentos deveriam ser desenhados para quantificar a relação entre a pressão sangüínea e a hemorragia, de modo que os possíveis benefícios da manipulação da pressão sangüínea pudessem ser mais objetivamente antecipados.

WANGENSTEEN & LUDEWIG, 1969

2. MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pela Comissão de Uso de Animais da Universidade de Pittsburgh, Pensilvania, EUA, e realizado de acordo com as normas do Instituto Nacional de Saúde dos EUA (NIH). Foram utilizados ratos da raça Sprague-Dawley.

O experimento constituiu-se de 4 etapas ou estudos. A primeira etapa (estudo A) correspondeu ao desenvolvimento de um modelo experimental de choque por hemorragia incontrolada que permitisse a avaliação tardia dos resultados. Após o estabelecimento do modelo, testou-se diferentes métodos de reposição volêmica com a utilização da solução de Ringer com lactato, solução de amido hidroxietílico a 6% e sangue total. O uso de cada uma destas soluções correspondeu a cada uma das três etapas seguintes, que foram denominadas seqüencialmente de B, C e D.

2.1 DESENVOLVIMENTO DO MODELO EXPERIMENTAL

Estudo A

Desenhou-se um modelo experimental apresentando 3 fases distintas, simulando a seqüência de eventos do atendimento ao trauma pelos serviços médicos de emergência. A primeira fase foi denominada de "pré-hospitalar", correspondendo à fase pré-operatória ou pré-hemostasia.

Esta fase se estendia do momento do ferimento até sua hemostasia e tinha a duração de 60 minutos. Durante esta fase, produzia-se a hemorragia incontrolada por meio da amputação parcial da cauda e diferentes métodos de reposição volêmica eram testados. Na segunda fase, chamada de "hospitalar", o ferimento era tratado (hemostasia cirúrgica) e a volemia restaurada com o uso de Ringer com lactato (RL) e sangue total (ST), até o retorno da pressão arterial média (PAM) para 80 mmHg e do hematócrito (Hct) para 30%. A fase "hospitalar" durava 120 minutos. A última fase, chamada de fase de observação, se estendia do final da fase "hospitalar" até o terceiro dia.

Inicialmente foram realizados 8 experimentos para se avaliar o procedimento anestésico, a extensão da amputação da cauda, a hemostasia, a reposição de sangue e a sobrevivência. Na tentativa de se causar um estado de choque severo, modificou-se o modelo descrito por GROSS et al. (1989) e ampliou-se a amputação da cauda para 75% de seu comprimento.

Os ratos tinham acesso ilimitado à água e à comida, até o início do experimento. Após serem pesados, os animais eram anestesiados pela inalação de uma mistura de óxido nitroso (N₂O) e oxigênio (50%/50%) e halotano 0,5%. Eram mantidos em respiração espontânea, utilizando-se uma máscara cônica aplicada à face. Cada rato era colocado em decúbito

dorsal sobre um colchão aquecido. Realizava-se a tricotomia da região inguinal, colocava-se um termômetro retal e fixava-se os eletrodos de eletrocardiograma nas patas.

Usando-se técnica asséptica, a artéria e a veia femoral esquerda eram dissecadas e cateterizadas com cateteres de polietileno (PE50). O cateter da artéria femoral era utilizado para monitorização da pressão arterial e para colheita de amostras de sangue para exames laboratoriais. O cateter da veia femoral era utilizado para a infusão de fluidos.

Durante a fase "pré-hospitalar" e a fase "hospitalar", as seguintes variáveis eram monitorizadas continuamente: eletrocardiograma, frequência cardíaca, pressão arterial (sistólica, diastólica e média), frequência respiratória e temperatura retal. A temperatura retal era mantida entre 37-38°C, controlada por aquecimento externo. Gasometria arterial, hematócrito, eletrólitos e glicemia eram medidos antes do início do experimento (linha de base) e aos 30, 60, 90, 120 e 180 minutos.

Após as medidas iniciais, a hemorragia era provocada através da amputação oblíqua de 75% da cauda do animal, medida a partir de sua extremidade. O coto sangrante era imediatamente direcionado para um tubo graduado e heparinizado. O volume de sangue perdido era medido e desprezado. Imediatamente após a amputação da cauda e durante o

período de hemorragia incontrolada, a vaporização do halotano era reduzida para a menor concentração possível, sem provocar movimentos ou luta pelo animal, geralmente 0,1%. A analgesia com N₂O era mantida durante todo o experimento.

Para a avaliação inicial deste modelo, randomizou-se 40 ratos em 4 grupos de 10 ratos cada um. (Figura 1)

Grupo 1A:

Não recebia reposição de volume e tampouco hemostasia (controles).

Grupo 2A:

Não recebia tratamento na fase "pré-hospitalar" mas era tratado na fase "hospitalar".

Grupo 3A:

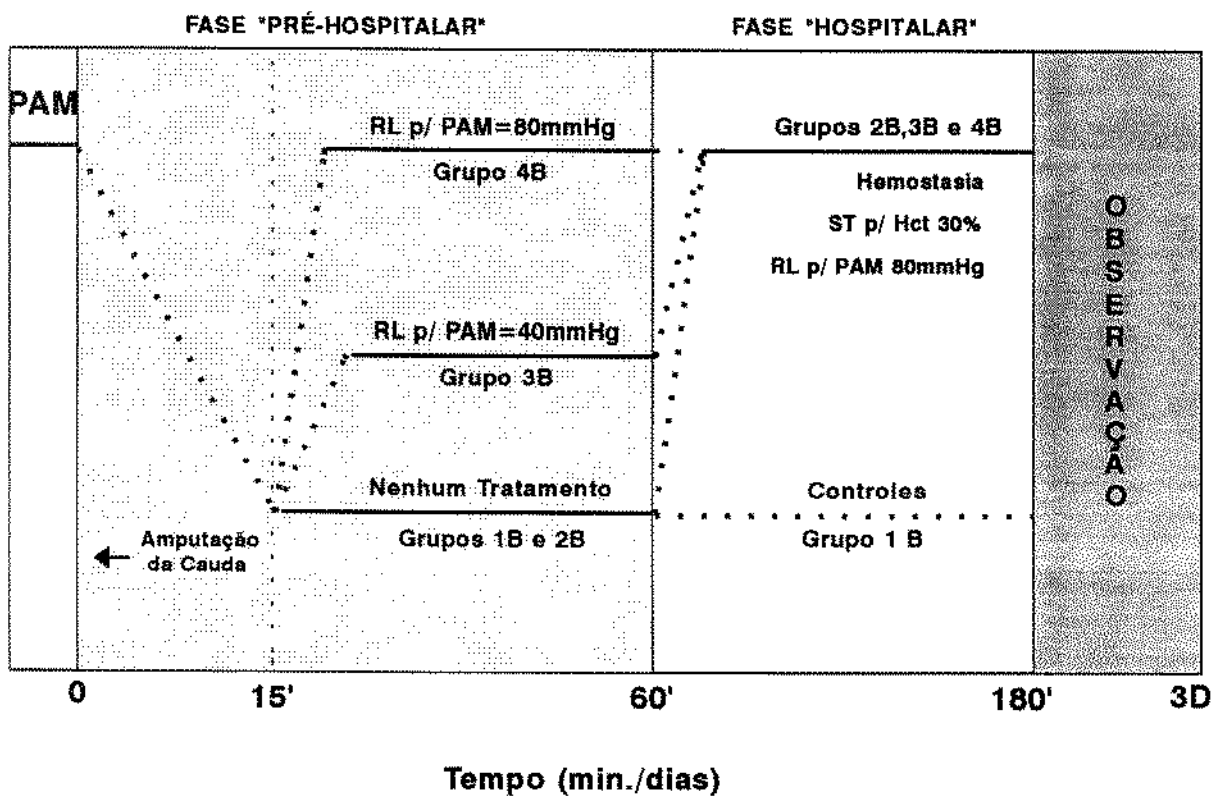
Recebia infusão de RL durante a fase "pré-hospitalar, começando 15 minutos após a amputação da cauda e objetivando PAM de 40 mmHg.

Grupo 4A:

Recebia o mesmo tratamento do grupo 3, mas com o objetivo de manter a PAM em 80 mmHg.

FIGURA 1:

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
 TRATAMENTO COM RINGER COM LACTATO
DESENHO EXPERIMENTAL - MODELO INICIAL



PAM = Pressão Arterial Média / SC = Sangramento Controlado
 RL = Ringer com Lactato / ST = Sangue Total / Hct = Hematócrito

A fase "hospitalar era a mesma para os grupos 2A, 3A e 4A, consistindo de cauterização e sutura do ferimento da cauda e reposição volêmica com RL e sangue total de doadores, para retornar PAM para 80 mmHg e o hematócrito para 30%.

Os sobreviventes ao final da fase "hospitalar" tinham os cateteres removidos, a área dissecada suturada e, após a recuperação anestésica, eram colocados em gaiolas individuais. Permaneciam, então, em observação por 3 dias, com acesso ilimitado à água e alimentos. Durante este período os sobreviventes eram avaliados a cada 12 horas em termos de consciência e condições neurológicas. Ao final das 72 horas de observação, os sobreviventes eram reanestesiados e sacrificados com perfusão e fixação com paraformaldeído a 3% para estudos histológicos posteriores do cérebro e vísceras.

Os resultados iniciais demonstraram que somente a amputação da cauda não produzia o quadro de choque hemorrágico com a severidade e uniformidade necessárias para comparar a mortalidade de diferentes tratamentos.

Neste modelo inicial, durante o período de hemorragia incontrolada, a PAM variou de 25 a 95mmHg nos diferentes grupos. De fato, alguns animais apresentaram apenas hipotensão leve e transitória, o que impediu

que o protocolo de reposição volêmica na fase "pré-hospitalar" fosse sempre seguido. Observou-se que reposição volêmica buscando retorno à pressão normal provocou sangramento significativamente maior e mortalidade mais precoce (Anexos 1 e 2). O grupo controle (não-tratado) apresentou mortalidade de apenas 50% em 3 horas, período do experimento propriamente dito.

Com o objetivo de obtermos um insulto mais severo e uniforme, acrescentamos ao modelo inicial a retirada de 3ml de sangue para cada 100g de peso (hemorragia controlada), antes da amputação da cauda (hemorragia incontrolada). Esta perda sangüínea inicial corresponde a 50% da volemia total (COLLINS et al., 1969). Um estudo prévio havia demonstrado que a retirada deste volume, sem reposição posterior, resultava em mortalidade de 60% em 3 horas e 80% em 24 horas (CRIPPEN et al., 1991).

A fase "pré-hospitalar" foi prolongada de 60 para 90 minutos para intensificar a severidade do choque. A amputação da cauda passou a ser realizada aos 30 minutos da fase "pré-hospitalar", 15 minutos após o término da retirada de sangue. A fase "hospitalar" foi reduzida de 120 para 60 minutos porque no estudo inicial esta duração mostrou-se suficiente para a realização de reposição volêmica adequada. O desenho experimental final pode ser visto na Figura 2.

A preparação, a monitorização dos dados vitais e o procedimento anestésico não foram modificados. A coleta de amostras de sangue passou a ser feita antes do experimento (linha de base), aos 30 minutos (fim da hemorragia controlada), 60 minutos, 90 minutos (fim da fase "pré-hospitalar"), aos 105 minutos (início da reperfusão), aos 135 minutos e aos 150 minutos (fim da fase "hospitalar"). Cada amostra de sangue tinha 0,4ml e era repostada com igual quantidade de RL. A folha de anotações dos resultados encontra-se no Anexo 3.

2.2 REPOSIÇÃO VOLÊMICA COM SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO

Estudo B

Neste estudo, durante o período de hemorragia incontrolada (fase "pré-hospitalar") foram testados diferentes métodos de reposição volêmica, usando-se apenas a solução de Ringer com lactato.

Quarenta ratos albinos, da raça Sprague-Dawley, foram usados neste experimento. O peso dos animais apresentou a média de 368 ± 42 g. Eles tinham livre acesso à água e alimentos antes dos experimentos. Após

serem pesados, os ratos eram anestesiados e preparados de acordo com o protocolo descrito acima.

O experimento era iniciado com a retirada de sangue pela cânula arterial (fase "pré-hospitalar", tempo = zero), na velocidade de 1ml/100g a cada 5 minutos, num total de 3ml/100g em 15 minutos. O sangue era coletado com técnica asséptica em seringas contendo citrato (solução CPDA, 0,25ml para cada 3ml de sangue), mantido em geladeira e reinfundido durante a fase "hospitalar". Aos 30 minutos, a hemorragia incontrolada era produzida pela amputação de 75% da cauda, medida da sua extremidade. O coto da cauda era imediatamente direcionado para um tubo graduado e heparinizado. O volume sangüíneo coletado era medido e desprezado.

A fase "pré-hospitalar" continuava por mais 60 minutos, durante os quais os diferentes métodos de reposição volêmica eram testados. Aos 90 minutos, iniciava-se a "fase hospitalar". Realizava-se a hemostasia com eletrocauterização e sutura do coto da cauda e, simultaneamente, iniciava-se a reposição volêmica com sangue total (ST) e RL.

Foram estabelecidos 4 grupos de tratamento, com 10 ratos cada um. A seqüência de experimentos era randomizada em blocos de 4, um de cada grupo.

Grupo 1B:

Os animais deste grupo não recebiam nenhum tratamento durante as fases "pré-hospitalar" e "hospitalar". (Grupo controle).

Grupo 2B:

Os ratos neste grupo não recebiam qualquer reposição de volume até que a hemorragia estivesse controlada aos 90 minutos. (Grupo não tratado na fase "pré-hospitalar").

Grupo 3B:

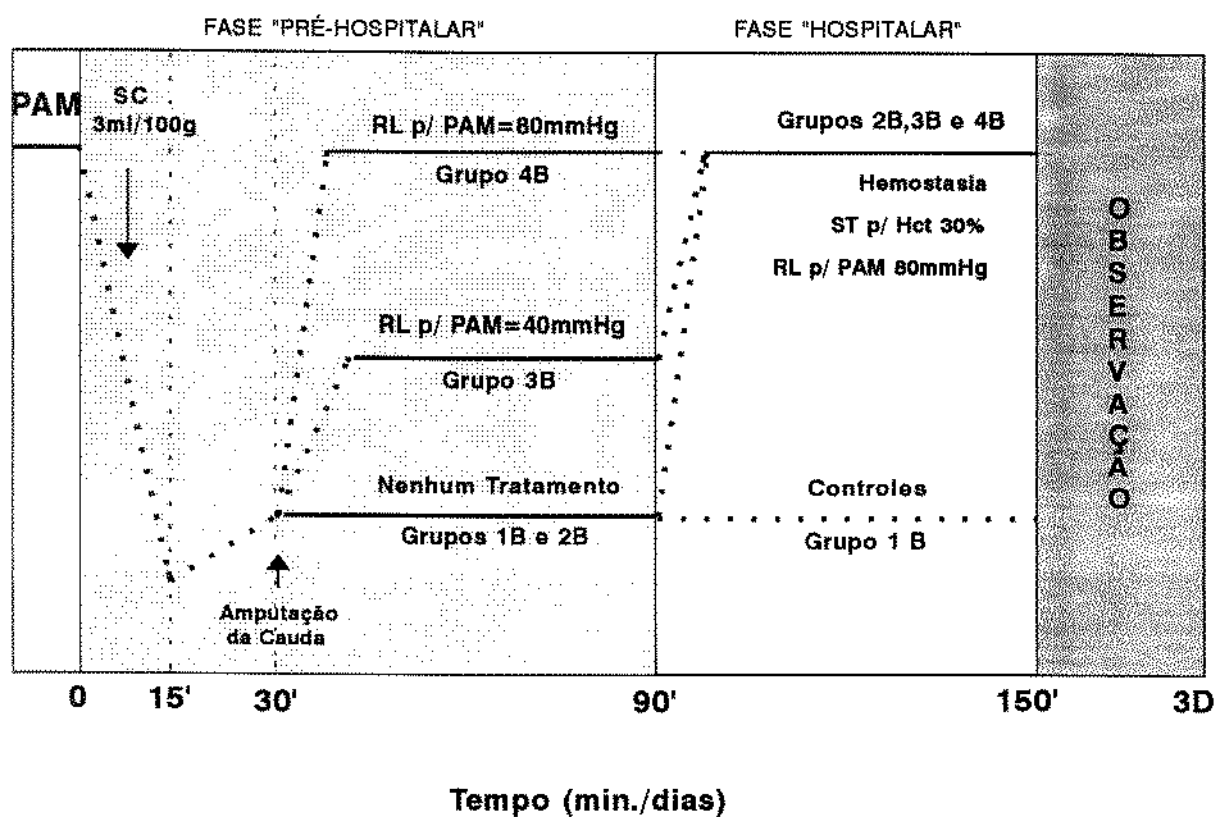
Este grupo recebia, após a amputação da cauda, infusão de Ringer com lactato para manter a PAM em 40mmHg. (Grupo tratado na fase "pré-hospitalar" com PAM = 40mmHg).

Grupo 4B:

Durante a fase "pré-hospitalar" infundia-se RL com o objetivo de retornar e manter a PAM em 80mmHg. (Grupo tratado na fase "pré-hospitalar" com PAM = 80mmHg).

FIGURA 2 :

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
 TRATAMENTO COM RINGER COM LACTATO
 DESENHO EXPERIMENTAL - MODELO FINAL



PAM = Pressão Arterial Média / SC = Sangramento Controlado
 RL = Ringer com Lactato / ST = Sangue Total / Hct = Hematócrito

Os grupos 2B, 3B e 4B tinham o mesmo tratamento na "fase hospitalar", que consistia da hemostasia do ferimento e da reposição volêmica com RL e ST para retornar a PAM para 80 mmHg e Hct para 30%. (Figura 2)

Os sobreviventes ao final da fase "hospitalar" (150 minutos), tinham seus cateteres removidos, a pele suturada e eram colocados em gaiolas individuais para observação por 3 dias. Durante este período eles tinham livre acesso à água e alimentos. Os sobreviventes ao final dos 3 dias, eram reanestesiados e sacrificados por perfusão e fixação com paraformaldeído a 3% para estudos histológicos posteriores.

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando-se o programa de computador "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS/PC, SPSS Inc., Chicago, IL - USA).

Para a comparação das médias dos resultados dos 4 grupos, aplicou-se a Análise de Variância (ANOVA), ajustada para medidas repetidas pelo Teste de Comparação Múltipla BTukey. ANOVA foi realizada após a determinação da homogeneidade de variância dos grupos pelo teste Levene. A mortalidade foi comparada usando-se o teste Exato de Fisher. As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0.05$. Os resultados estão apresentados como a Média \pm 1 Desvio Padrão.

2.3 REPOSIÇÃO VOLÊMICA COM SOLUÇÃO COLÓIDE

Estudo C

Nesta fase do experimento estudou-se a reposição volêmica durante hemorragia incontrolada (fase "pré-hospitalar") usando-se uma solução colóide não proteica, o amido hidroxietílico 6% (éter-2-hidroxietil do amido). Foram utilizados 30 ratos da raça Sprague-Dawley, com peso médio de 341 ± 25 g. O modelo experimental foi o mesmo do estudo anterior, respeitando-se exatamente a mesma preparação, monitorização, colheita de exames e período de observação.

Nos experimentos pilotos desta fase observou-se que as tentativas de normalização da PAM durante a hemorragia incontrolada resultava no uso excessivo da solução colóide, o que prejudicaria qualquer conclusão sobre este grupo. Optou-se, portanto, apenas pela reposição volêmica com o objetivo de manter a PAM em 40mmHg.

Foram randomizados 30 ratos em 3 grupos de tratamento, com 10 ratos em cada um. Em todos os grupos a PAM objetivada durante a reposição volêmica na fase "pré-hospitalar" era de 40mmHg.

Grupo 1C:

Recebia Rínger lactato (RL) somente.

Grupo 2C:

Recebia solução de amido hidroxietílico a 6% (AHE) somente.

Grupo 3C:

Recebia infusão de RL + AHE na proporção de 2:1.

Em todos os grupos a fase "hospitalar" apresentava as mesmas características, ou seja, hemostasia e reposição volêmica com ST e RL para retornar a PAM para 80mmHg e o hematócrito para 30%.

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando-se o programa de computador "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS/PC, SPSS Inc., Chicago,IL - USA).

Para a comparação das médias dos resultados dos 4 grupos, aplicou-se a Análise de Variância (ANOVA), ajustada para medidas repetidas pelo

Teste de Comparação Múltipla BTukey. ANOVA foi realizada após a determinação da homogeneidade de variância dos grupos pelo teste Levene. A mortalidade foi comparada usando-se o teste Exato de Fisher.

As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0.05$.

Os resultados estão apresentados como a Média \pm 1 Desvio Padrão.

2.4 REPOSIÇÃO VOLÊMICA COM SANGUE TOTAL E RINGER COM LACTATO

Estudo D

Neste estudo, utilizou-se sangue total (ST) e RL na reposição volêmica durante o período de hemorragia incontrolada, em regime de normotensão (PAM = 80mmHg) e hipotensão (PAM = 40mmHg).

O modelo experimental utilizado foi o mesmo dos estudos anteriores. Alterou-se apenas a coleta das amostras de sangue. Colhiam-se amostras de 0,6 ml, para medir Htc, gasometria arterial e lactato, antes do experimento (linha de base), aos 30 minutos (fim da hemorragia

controlada), aos 90 minutos (fim da hemorragia incontrolada) e aos 135 minutos (após hemostasia e reposição volêmica). Cada amostra sangüínea era repostada com igual quantidade de RL.

Trinta e dois ratos, da raça Sprague-Dawley, foram utilizados para este estudo. O peso médio destes animais foi de 297 ± 12 g. Os ratos eram randomizados em um dos quatro grupos de reposição volêmica durante a hemorragia incontrolada:

Grupo 1D:

Recebia reposição somente com RL, para manter PAM em 80mmHg.

Grupo 2D:

Recebia reposição com ST + RL, na proporção de 1:5, para manter PAM em 80mmHg.

Grupo 3D:

Era tratado com infusão de RL para manter PAM em 40mmHg.

Grupo 4D:

Era tratado com infusão de ST + RL (1:5) para manter PAM em 40mmHg.

A fase "hospitalar" era a mesma para os quatro grupos, utilizando-se RL e ST para retornar a PAM para 80mmHg e Htc para 30%. O período de observação se estendia até o terceiro dia.

A análise estatística dos resultados foi realizada utilizando-se o programa de computador "Statistical Package for Social Sciences" (SPSS/PC, SPSS Inc., Chicago, IL - USA).

Para a comparação das médias dos resultados dos 4 grupos, aplicou-se a Análise de Variância (ANOVA), ajustada para medidas repetidas pelo Teste de Comparação Múltipla BTukey. ANOVA foi realizada após a determinação da homogeneidade de variância dos grupos pelo teste Levene. A mortalidade foi comparada usando-se o teste Exato de Fisher.

As diferenças foram consideradas significantes quando $p < 0.05$. Os resultados estão apresentados como Média \pm 1 Desvio Padrão.

RESULTADOS

3. RESULTADOS

3.1 REPOSIÇÃO VOLÊMICA COM SOLUÇÃO DE RINGER COM LACTATO

Estudo B

Todos os 4 grupos foram comparáveis com relação às medidas iniciais, sem diferenças estatisticamente significantes no peso e parâmetros fisiológicos ou laboratoriais.

O peso inicial foi de $348 \pm 42\text{g}$ no grupo 1B, $373 \pm 36\text{g}$ no grupo 2B, $347 \pm 32\text{g}$ no grupo 3B e $367 \pm 52\text{g}$ no grupo 4B. A PAM antes do início da hemorragia era de $88 \pm 8\text{mmHg}$ no grupo 1B, $87 \pm 6\text{ mmHg}$ no grupo 2B, $86 \pm 6\text{mmHg}$ no grupo 3B e $85 \pm 4\text{mmHg}$ no grupo 4B.

Aos 15 minutos, final da hemorragia controlada, a PAM tinha diminuído para $23.8 \pm 3\text{mmHg}$ no grupo 1B, $24.5 \pm 2\text{mmHg}$ no grupo 2B, 24 ± 3 no grupo 3B e 22 ± 2 no grupo 4B. Até 30 minutos, antes da amputação da cauda, não houve diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos, comparando as variáveis estudadas.

Após a amputação da cauda, a PAM nos grupos 1B e 2B (que não receberam tratamento "pré-hospitalar") permaneceu entre 30 e 36 mmHg.

No grupo 3B (reposição volêmica para PAM = 40mmHg), a PAM variou de 41 a 45mmHg.

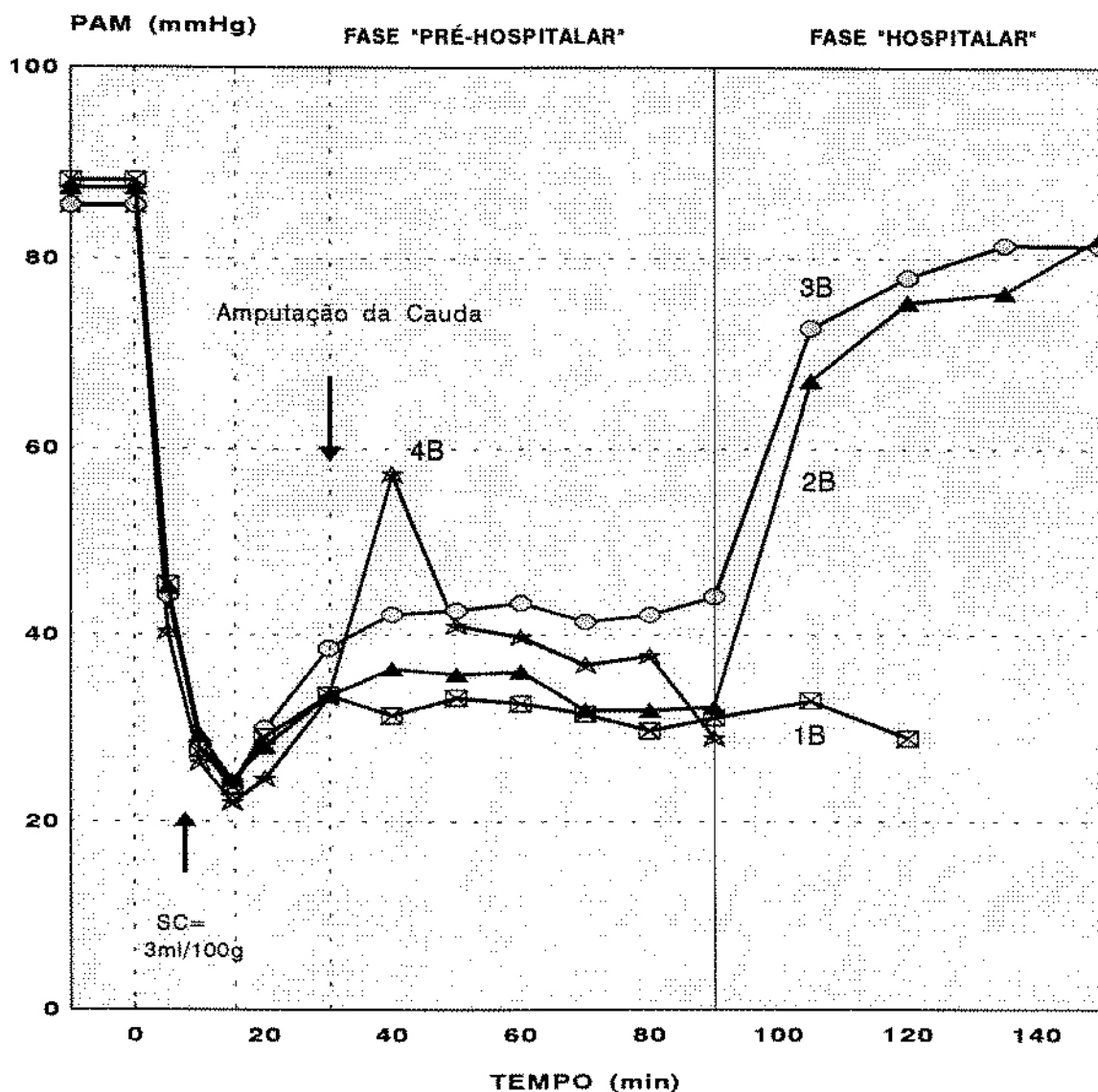
O grupo 4B (reposição para PAM = 80mmHg) apresentou um aumento inicial e transitório da PAM, até um valor máximo de 70mmHg. Entretanto, após 10 minutos a PAM havia diminuído para 47 ± 10 mmHg e continuou a diminuir apesar da infusão contínua e agressiva de RL. Ao final da fase "hospitalar", a PAM nos grupos 2B e 3B era 82 ± 7 mmHg e 81 ± 6 mmHg, respectivamente (NS). (Figura 3, Tabela 1 e Anexo 5)

Nos primeiros 5 minutos de reposição volêmica o grupo 3B recebeu $0,86 \pm 0,4$ ml/100g de RL e o grupo 4B recebeu $2,0 \pm 1,3$ ml/100g. Ao final dos 10 minutos iniciais, o volume de RL infundido era de $1,2 \pm 0,9$ ml/100g e $5,9 \pm 2,1$ ml/100g, nos grupos 3B e 4B respectivamente.

O volume total de RL infundido durante a fase "pré-hospitalar" foi de $4,5 \pm 3,0$ ml/100g no grupo 3B e de $28,3 \pm 5,0$ ml/100g no grupo 4B ($p < 0.0001$ para grupo 4B versus group 3B). Grupos 1B e 2B não receberam fluidos durante a fase "pré-hospitalar". O volume de RL infundido durante a fase "hospitalar" foi de $3,6 \pm 1,3$ ml/100g no grupo 2B e de $2,4 \pm 1,6$ ml/100g no grupo 3B (NS).

FIGURA 3:

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
 TRATAMENTO COM RINGER COM LACTATO
 PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"

□ 1B= CONTROLE
 ▲ 2B= NÃO TRATADO
 ○ 3B= RL/PAM=40mmHg
 ★ 4B= RL/PAM=80mmHg

PAM= Press.Art.Média / SC= Sangramento Controlado / RL= Ringer com lactato

TABELA 1:

ESTUDO B								
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (mmHg)								
Grupo	1B		2B		3B		4B	
Tempo	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
LB	88.2	8.0	87.4	5.9	85.6	6.0	85.5	3.6
5'	45.6	4.5	45.3	6.1	44.5	5.1	40.3	3.1
10'	27.8	3.9	29.3	3.7	28.4	4.8	26.3	3.0
15'	23.8	2.6	24.5	1.9	23.9	2.9	22.1	2.1
20'	29.1	8.8	28.1	4.3	30.0	4.9	24.6	2.3
30'	33.6	7.6	33.5	5.7	38.6	3.8	33.3	5.1
40'	31.4	8.0	36.4	7.9	42.3	3.6	47.3	10.5
50'	33.3	5.9	35.8	9.3	42.8	2.5	39.0	13.4
60'	32.7	5.8	36.1	7.0	43.6	3.6	39.8	11.0
70'	31.6	7.9	32.0	8.0	41.5	4.2	36.8	7.1
80'	29.8	7.1	32.0	8.0	42.3	2.9	37.8	13.2
90'	31.2	9.6	32.3	8.3	44.9	6.8	29.0	14.4
105'	33.1	1.7	67.2	11.8	72.7	9.8		
120'	29.3	5.0	75.4	13.1	78.0	8.1		
135'			76.4	9.0	81.4	6.6		
150'			82.2	7.1	81.3	6.0		

A perda sangüínea acumulada (ml/100g) até 90 minutos foi de $3,65 \pm 0,6$ no grupo 1B, $3,45 \pm 0,1$ no grupo 2B, $4,2 \pm 0,8$ no grupo 3B e $8,4 \pm 0,6$ no grupo 4B ($p < 0,0005$ para grupo 4B versus grupos 1B, 2B e 3B). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos 1B, 2B e 3B. (Figura 4 e Anexo 5)

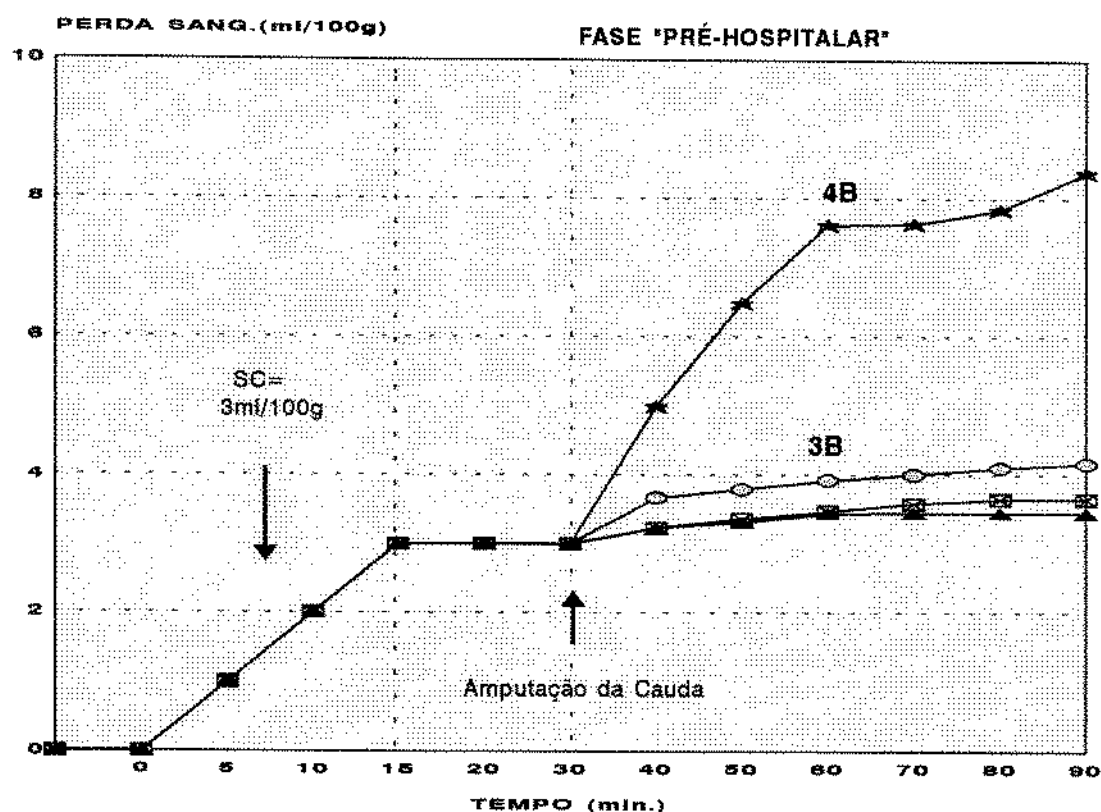
O hematócrito no final da fase "pré-hospitalar" era de $25 \pm 2\%$ no grupo 1B, $23 \pm 2\%$ no grupo 2B, $19 \pm 4\%$ no grupo 3B e $5 \pm 2\%$ no grupo 4B ($p < 0,03$ grupo 4B versus grupos 1B, 2B e 3B). Ao final da fase "hospitalar" o hematócrito era $30 \pm 1\%$ no grupo 2B e $29 \pm 0,9\%$ no grupo 3B (NS). (Figura 5 e Anexo 6)

Aos 90 minutos, final da fase "pré-hospitalar", o excesso de base era $-18,8 \pm 8,9$ no grupo 1B, $-17,4 \pm 7,2$ no grupo 2B, $-7,35 \pm 2,2$ no grupo 3B e $-17,9 \pm 7,5$ no grupo 4B ($p < 0,002$ para grupo 3B versus grupos 1B, 2B e 4B). Quando a fase "hospitalar" terminou, o excesso de base era $-5,48 \pm 4,8$ no grupo 2B e $-1,58 \pm 2$ no grupo 3B (NS).

(Figura 6 e Anexo 7)

FIGURA 4 :

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM RINGER COM LACTATO
PERDA SANGÜÍNEA ACUMULADA



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"
 ⊠ 1B=CONTROLE ▲ 2B=NÃO TRATADO ○ 3B= RL/PAM=40mmHg ★ 4B= RL/PAM=80mmHg

PAM=Press.Art.Média / SC= Sangramento Controlado / RL= Ringer com Lactato

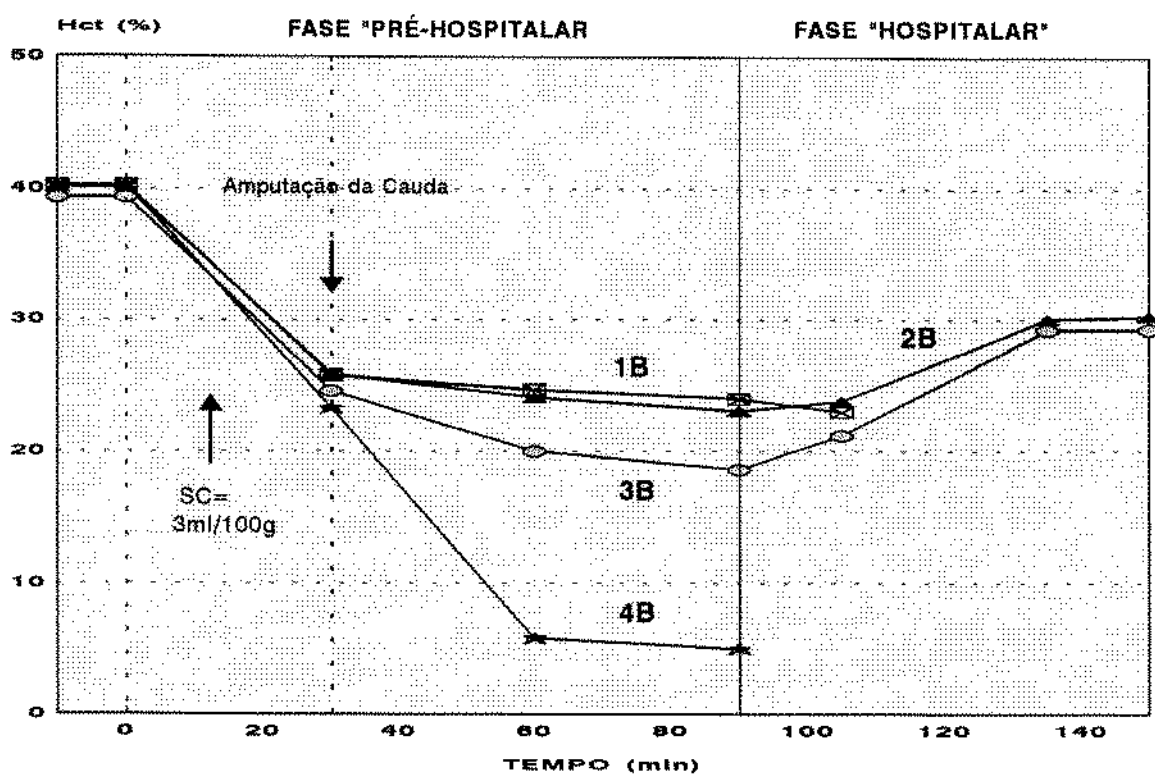
Aos 90min., $p < 0.0005$ grupo 4B vs.grupos 1B, 2B e 3B

ESTUDO B
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DA PERDA SANGÜÍNEA ACUMULADA (ml/ 100g)

GRUPO	1 B		2 B		3B		4B	
TEMPO	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
40'	3.23	0.2	3.23	0.2	3.67	0.4	4.98	0.9
50'	3.36	0.2	3.31	0.3	3.79	0.4	6.47	0.9
60'	3.47	0.3	3.44	0.4	3.92	0.5	7.61	1.2
70'	3.58	0.4	3.45	0.5	4.0	0.6	7.63	0.6
80'	3.65	0.5	3.45	0.3	4.1	0.7	7.84	0.6
90'	3.65	0.6	3.45	0.1	4.16	0.8	8.38	0.6

FIGURA 5 :

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM RINGER COM LACTATO
HEMATÓCRITO



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"
 ▣ 1B = CONTROLE ▲ 2B = NÃO TRATADO ○ 3B = RL/PAM=40mmHg ★ 4B = RL/PAM=80mmHg

Hct= Hematócrito / SC= Sangramento Controlado /RL= Ringer com lactato / PAM= Press. Art. Média

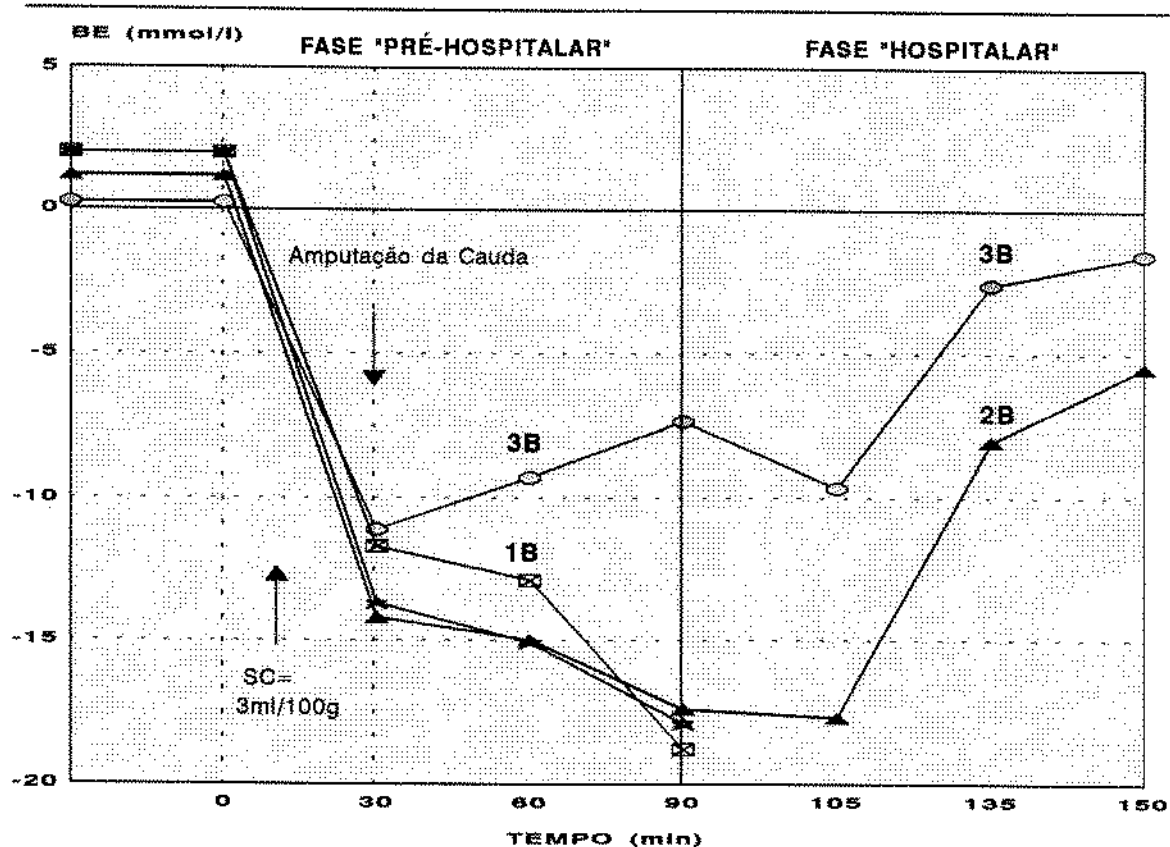
Aos 90min., $p < 0.03$ entre quaisquer dois grupos, exceto grupos 1B e 2B

ESTUDO B
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DO HEMATÓCRITO (%)

GRUPO	1B		2B		3B		4B	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
LB	40.2	1.2	40.1	0.9	39.3	1.2	40.2	1.4
30'	25.8	2.8	25.9	2.2	24.6	1.7	23.3	1.8
60'	24.7	2.3	24.1	1.2	20.0	4.0	5.8	1.3
90'	25.0	1.7	23.1	2.4	18.6	4.3	5.0	2.0
105'	23.3	2.8	23.8	2.5	21.2	4.6	-	-
135'	-	-	30.0	2.7	29.2	3.6	-	-
150'	-	-	30.2	1.0	29.2	0.9	-	-

FIGURA 6 :

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM RINGER COM LACTATO
EXCESSO DE BASE (BE)



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"

▣ 1B= CONTROLE ▲ 2B= NÃO TRATADO ○ 3B= RL/PAM=40mmHg ★ 4B= RL/PAM=80mmHg

SC= Sangramento Controlado / RL= Ringer com lactato / PAM= Press. Arter. Média
Aos 90min., $p < 0.02$ grupo 3B vs. grupos 1B, 2B e 4B

ESTUDO B
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DO EXCESSO DE BASE (BE)

Grupo	1B		2B		3B		4B	
Tempo	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
LB	2.0	1.3	1.23	2.0	0.24	1.8	2.04	1.0
30'	11.7	4.1	-14.2	3.9	-11.1	2.3	-13.7	3.5
60'	-12.9	4.6	-15.0	4.4	-9.29	3.5	-15.1	4.3
90'	-18.8	8.9	-17.4	7.2	-7.35	2.2	-17.9	7.5
105'			-17.7	6.8	-9.66	2.3		
135'			-8.06	6.8	-2.62	2.9		
150'			-5.48	4.8	-1.58	2.0		

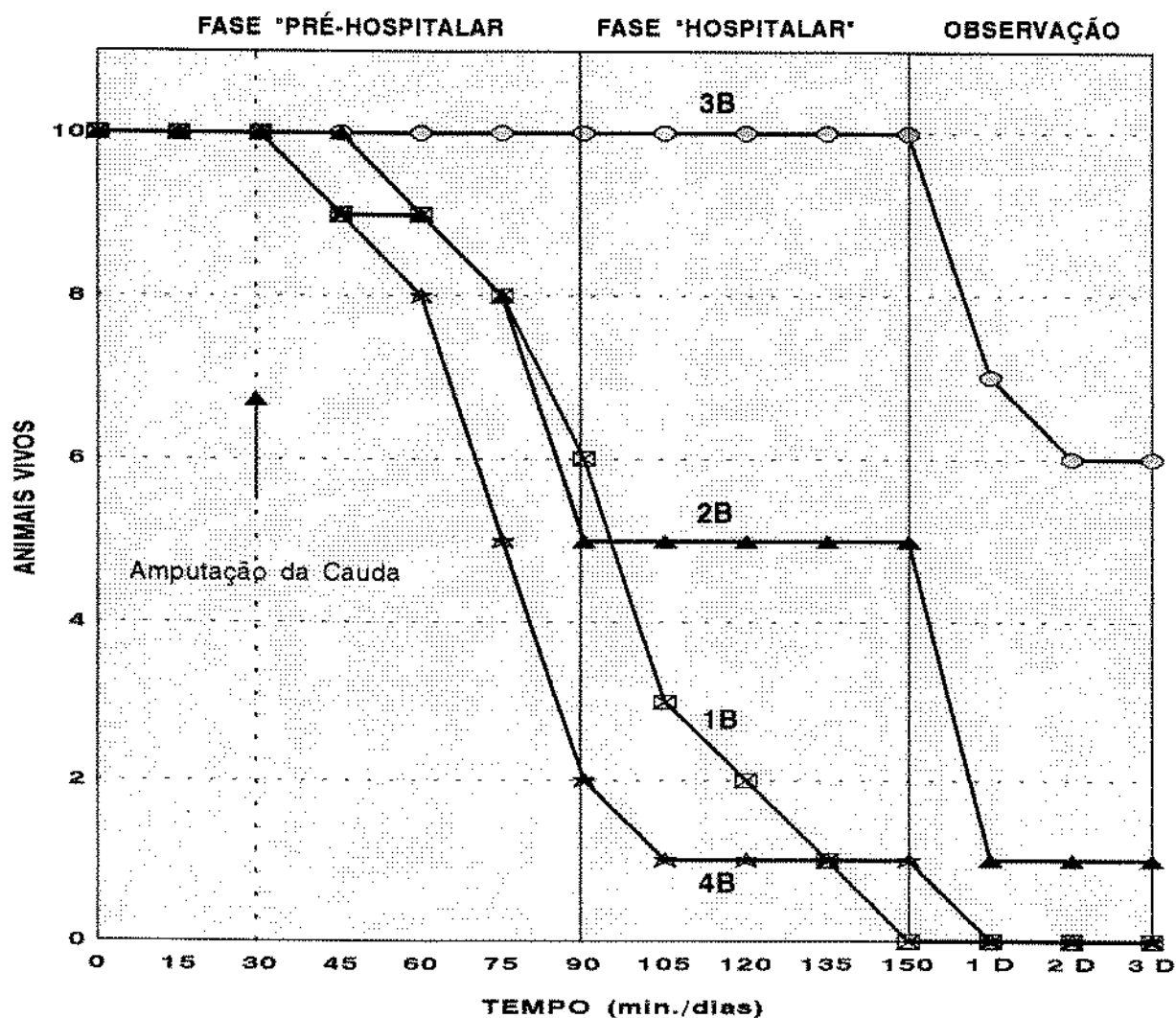
Todos os animais sobreviveram até o início da hemorragia incontrolada (30min.). Quando a fase "hospitalar" começou aos 90 minutos, o número de sobreviventes era 6 no grupo 1B, 5 no grupo 2B, 10 no grupo 3B e 2 no grupo 4B. Ao término da fase "hospitalar" (150 minutos), os sobreviventes eram: zero no grupo 1B (grupo não tratado), 5 no grupo 2B, 10 no grupo 3B e 1 no grupo 4B ($p < 0,0005$ para grupo 3B versus grupos 1B e 4B e $p < 0,04$ para grupo 2B versus grupos 1B, 3B).

Após 3 dias, os sobreviventes eram: zero no grupo 1B, 1 no grupo 2B, 6 no grupo 3B e zero no grupo 4B ($p < 0,05$ para grupo 3B versus 2B e $p < 0,01$ para grupo 3B versus 1B e 4B). (Figura 7)

Os achados macroscópicos dominantes nas necrópsias dos animais que morreram durante o período de observação foram, invariavelmente, necrose intestinal e áreas necróticas nos rins.

FIGURA 7 :

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM RINGER COM LACTATO
MORTALIDADE



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"

☒ 1B = CONTROLE ▲ 2B = NÃO TRATADO ○ 3B = RL/PAM=40mmHg ★ 4B = RL/PAM=80mmHg

PAM = Pressão Arterial Média / RL = Ringer lactato

Após 3 dias, $p < 0.05$ grupo 3B vs. grupo 2B e $p < 0.01$ grupo 3B vs. grupos 1B e 4B

3.2 REPOSIÇÃO VOLÊMICA COM SOLUÇÕES COLÓIDES

Estudo C

Os três grupos apresentaram medidas similares antes do início da hemorragia (linha de base), sem diferenças estatisticamente significantes no peso, parâmetros fisiológicos ou laboratoriais.

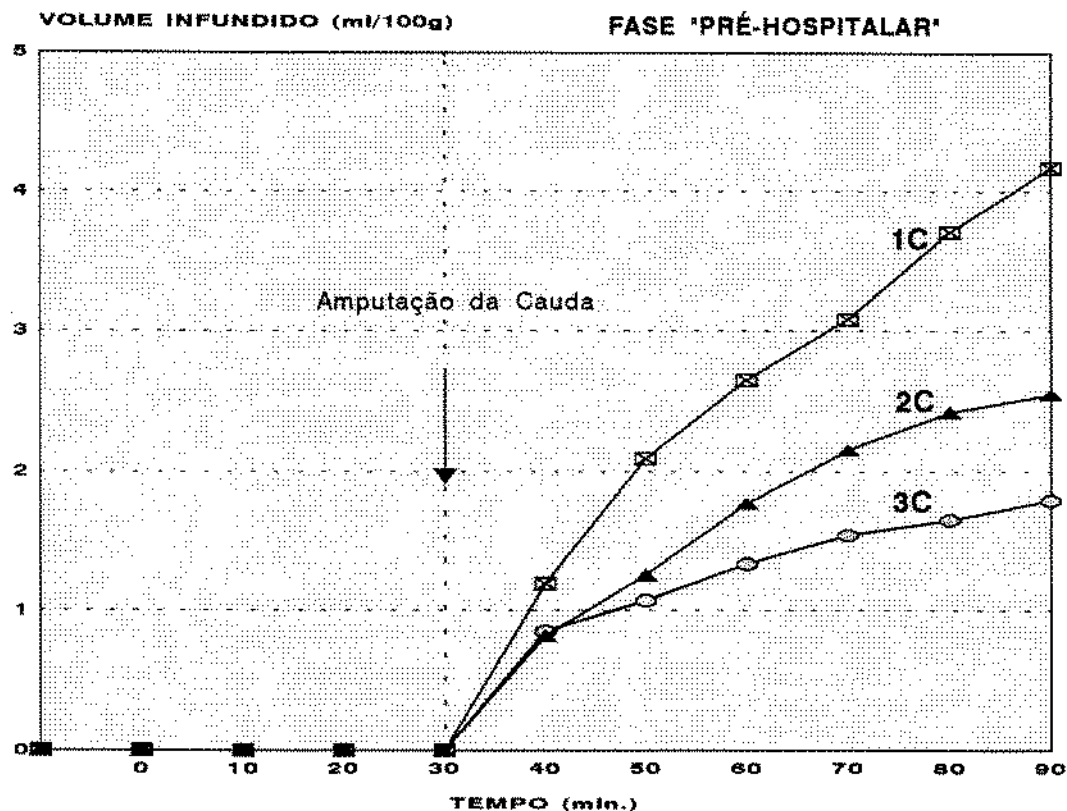
Aos 30 minutos, após o término da hemorragia controlada e antes da amputação da cauda, a PAM (mmHg) era $42,4 \pm 9$ no grupo 1C, $42,6 \pm 5$ no grupo 2C e $42,0 \pm 6$ no grupo 3C (NS). Neste momento, o hematócrito era $26,5 \pm 2$ no o grupo 1C, $26,6 \pm 2$ no grupo 2C e $27,4 \pm 3$ no grupo 3C (NS) e o BE era $-3,77 \pm 3.8$, $-4,5 \pm 2.6$, $-3,85 \pm 1.7$ nos grupos 1C, 2C e 3C respectivamente (NS).

Durante o período de hemorragia incontrolada e reposição volêmica (dos 30 aos 90 minutos), a média da PAM permaneceu entre 39 e 45mmHg, não apresentando diferença estatisticamente significativa entre os grupos. Observou-se que o grupo 2C apresentou, após uma melhor resposta inicial, os menores níveis de PAM.

O volume total infundido durante a fase "pré-hospitalar" foi : $4,17 \pm 1,7$ ml/100g de RL no grupo 1C, $2,55 \pm 1$ ml/100g de AHE no grupo 2C e $1,79 \pm 1$ ml/100g de RL + AHE no grupo 3C ($p < 0.05$ para grupo 1C versus grupos 2C e 3C). (Figura 8 e Anexo 11)

FIGURA 8 :

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM SOLUÇÕES COLÓIDES
VOLUME INFUNDIDO



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"

☒ 1C= RL/PAM=40mmHg ▲ 2C= AHE/PAM=40mmHg ○ 3C= RL+AHE/PAM=40mmHg

RL= Ringer com lactato / AHE= Amido Hidroxietílico / PAM= Press. Art. Média

$p < 0.05$ grupo 1C vs. grupos 2C e 3C

ESTUDO C - FASE "PRÉ-HOSPITALAR"
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DO VOLUME INFUNDIDO (ml/100g)

GRUPO	1 C		2 C		3 C	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
40'	1.19	0.5	0.82	0.3	0.85	0.2
50'	2.09	0.9	1.25	0.5	1.07	0.3
60'	2.65	1.2	1.77	0.8	1.33	0.5
70'	3.08	1.4	2.15	1.0	1.54	0.8
80'	3.71	1.5	2.42	1.1	1.65	0.9
90'	4.17	1.7	2.55	1.1	1.79	1.1

A quantidade total da solução de AHE a 6% infundida durante a fase pré-hospitalar nos grupos 2C e 3C foi de 26ml/Kg (2,6ml/100g) e de 6ml/Kg (0,6ml/100g), respectivamente.

A perda sangüínea acumulada ao término da hemorragia incontrolada (90min.), em ml/100g, foi de $4,4 \pm 0,6$ no grupo 1C, $6,7 \pm 1,8$ no grupo 2C e de $4,8 \pm 1,0$ no grupo 3C ($p < 0,05$ para grupo 2C versus grupos 1C e 3C). (Figura 9 e Anexo 8)

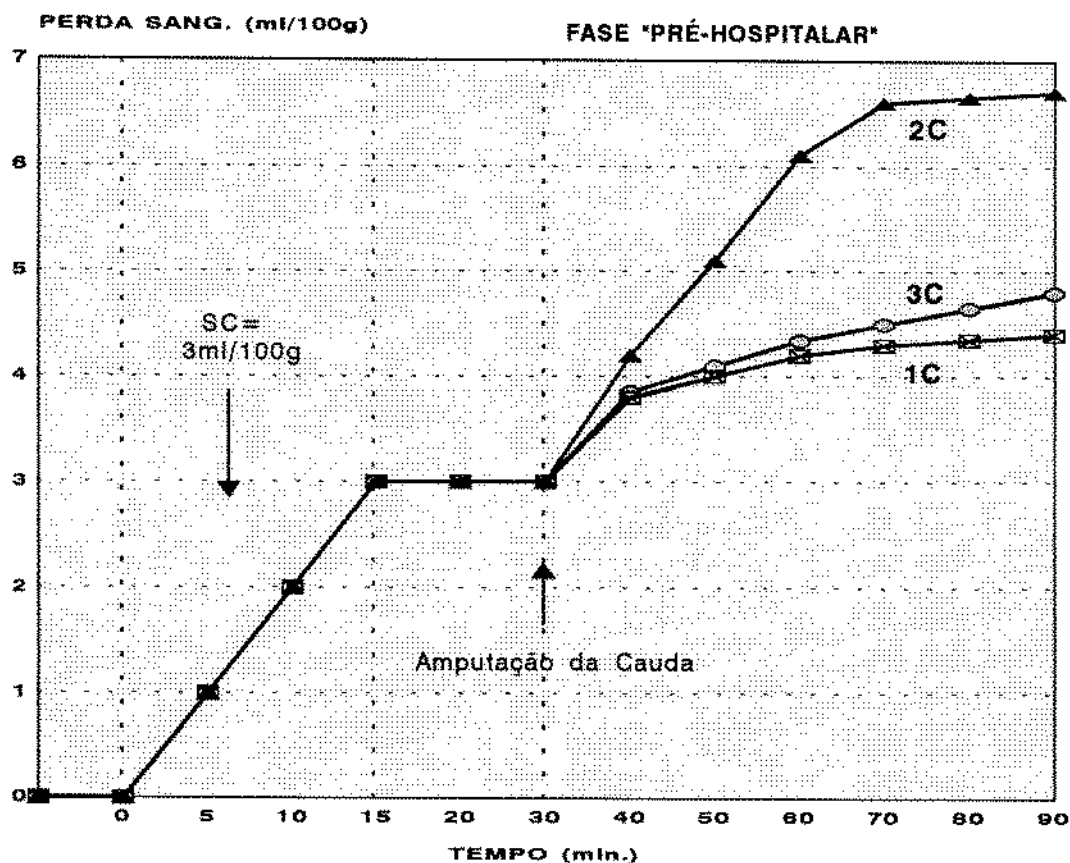
Aos 90 minutos, o hematócrito (%) era 20 ± 2 no grupo 1C, 13 ± 5 no grupo 2C e 18 ± 4 no grupo 3C ($p < 0,05$ grupo 2C versus grupos 1C e 3C); e o BE era $-5,49 \pm 4,5$, $-6,68 \pm 4,2$ e $-1,55 \pm 3,9$ nos grupos 1C, 2C e 3C, respectivamente (NS). Ao final da fase "hospitalar", o hematócrito era 30 ± 1 no grupo 1C, 30 ± 1 no grupo 2C e $29,7 \pm 1$ no grupo 3C. O BE era $-1,26 \pm 3,4$; $-0,6 \pm 3,8$ e $1,89 \pm 1,2$ para os grupos 1C, 2C, e 3C, respectivamente (NS).

(Figuras 10 e 11, Anexos 9 e 10)

Todos os animais sobreviveram os primeiros 30 minutos do experimento, quando a hemorragia incontrolada foi produzida. Ao final da fase "pré-hospitalar" (90min.), o número de sobreviventes era 10 no grupo 1C, 5 no grupo 2C e 10 no grupo 3C ($p < 0,05$ para o grupo 2C versus grupos 1C e 3C).

FIGURA 9 :

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM SOLUÇÕES COLÓIDES
PERDA SANGÜÍNEA ACUMULADA



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"

▣ 1C = RL/PAM=40mmHg ▲ 2C = AHE/PAM=40mmHg ○ 3C = RL+AHE/PAM=40mmHg

SC = Sangramento Controlado / RL = Ringer Lactato / AHE = Amido Hidroxietílico / PAM = Press.Art.Média

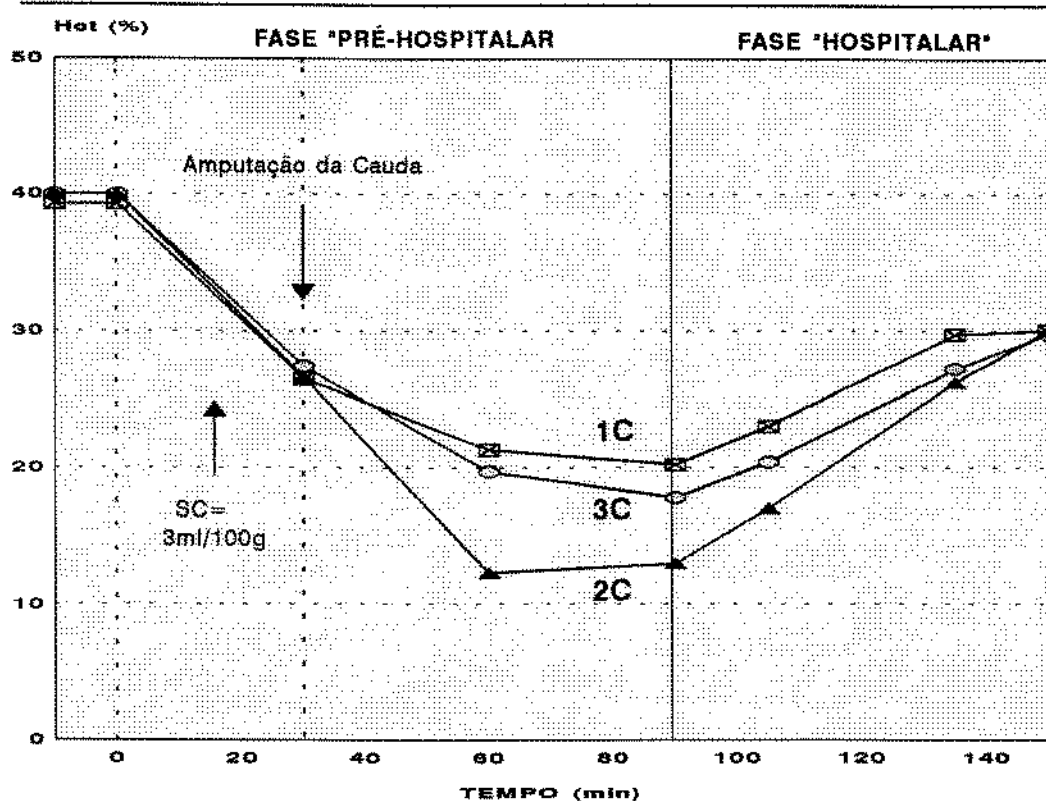
Aos 90min., $p < 0.05$ grupo 2C vs. grupos 1C, 3C

ESTUDO C						
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DA PERDA SANGÜÍNEA ACUMULADA (ml/100g)						
GRUPO	1 C		2 C		3 C	
TEMPO	Média	DP	Média	DP	Média	DP
40'	3.8	0.3	4.2	0.5	3.9	0.4
50'	4.0	0.5	5.1	1.0	4.1	0.5
60'	4.2	0.6	6.1	1.5	4.3	0.7
70'	4.3	0.6	6.6	1.7	4.5	0.8
80'	4.3	0.6	6.7	1.8	4.6	1.0
90'	4.4	0.6	6.7	1.8	4.8	1.1

UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO DE JANEIRO
HOSPITAL GONÇALVES DA SILVA

FIGURA 10 :

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM SOLUÇÕES COLÓIDES
HEMATÓCRITO



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"
 ☒ 1C = RL/PAM=40mmHg ▲ 2C = AHE/PAM=40mmHg ○ 3C = RL+AHE/PAM=40mmHg

Hct= Hematócrito / SC= Sangramento Controlado / RL= Ringer com lactato /
 AHE= Amido Hidroxiétilico / PAM= Press. Art. Média

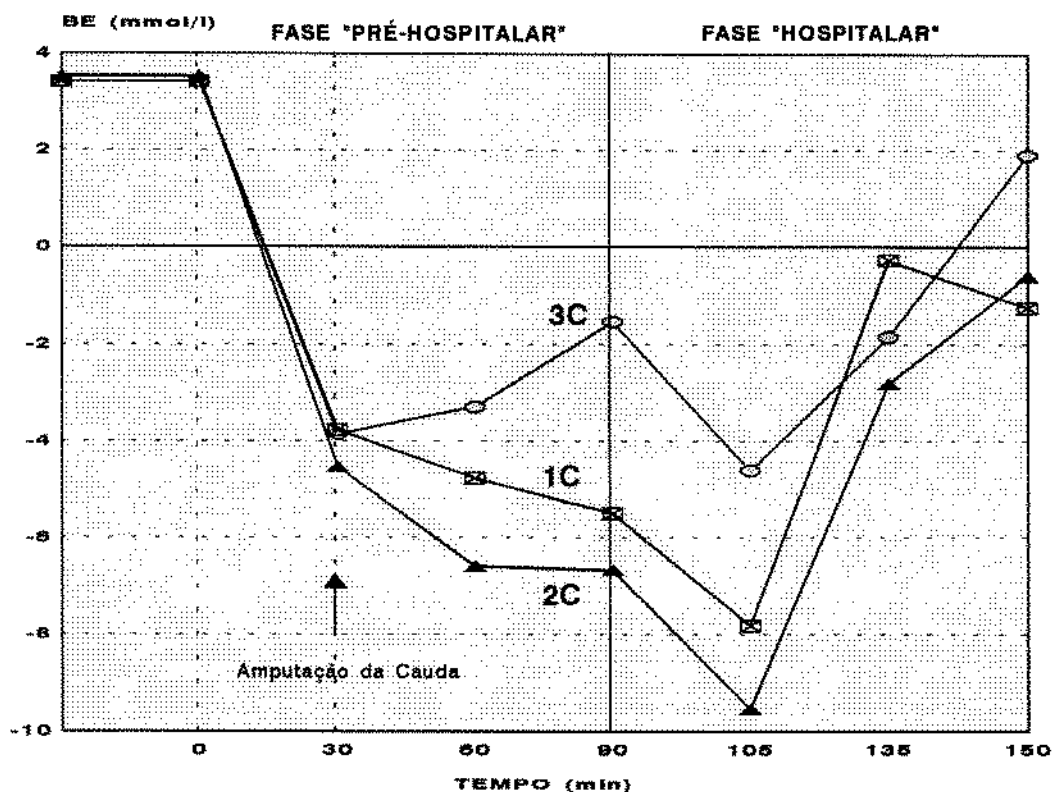
Aos 90min., $p < 0.05$ grupo 2C vs. grupos 1C e 3C

ESTUDO C
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DO HEMATÓCRITO (%)

GRUPO	1C		2C		3C	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
LB	39.3	1.3	39.9	1.6	39.9	1.1
30'	26.5	2.2	26.6	1.8	27.4	2.8
60'	21.3	2.7	12.3	5.2	19.7	3.9
90'	20.2	2.4	13.0	4.9	17.8	4.5
105'	22.9	2.7	17.0	4.3	20.4	4.0
135'	29.7	2.6	26.2	2.7	27.2	2.5
150'	30.0	1.3	30.0	1.0	29.7	0.8

FIGURA 11 :

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM SOLUÇÕES COLÓIDES
EXCESSO DE BASE (BE)



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"
 1C = LR/PAM=40mmHg 2C = AHE/PAM=40mmHg 3C = RL+AHE/PAM 40mmHg

RL= Ringer com lactato / AHE= Amido Hidroxietilico / PAM= Press.Art.Média

As diferenças não foram estatisticamente significantes

ESTUDO C
MÉDIA E 1 DESVIO PADRÃO DO EXCESSO DE BASE (BE)

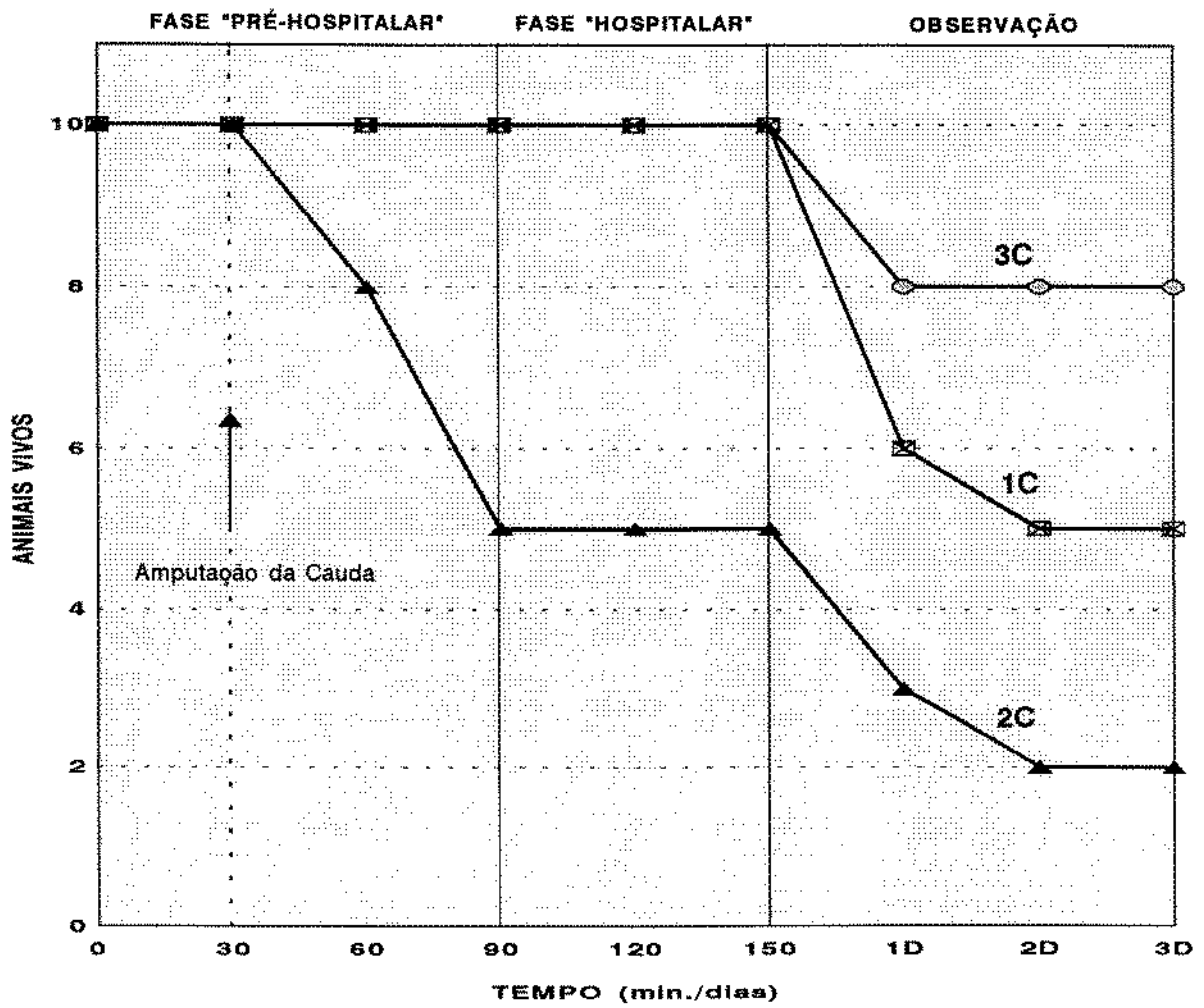
Grupo	1C		2C		3C	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
LB	3.42	1.6	3.54	0.9	3.42	1.3
30'	-3.77	3.8	-4.50	2.6	-3.85	1.7
60'	-4.76	3.6	-6.60	3.9	-3.31	1.8
90'	-5.49	4.5	-6.68	4.2	-1.55	3.9
105'	-7.83	4.8	-9.54	5.6	-4.59	3.7
135'	-0.27	5.4	-2.82	3.6	-1.86	2.3
150'	-1.26	3.4	-0.60	3.8	1.89	1.2

Os sobreviventes à fase de hemorragia incontrolada também sobreviveram à fase "hospitalar, alcançando ao final dela valores similares de PAM e Hct (NS).

Após 3 dias de observação, o número de animais vivos era 5 no grupo 1C, 2 no grupo 2C e 8 no grupo 3C ($p < 0,05$ para o grupo 2C versus grupo 3C). (Figura 12)

FIGURA 12 :

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM SOLUÇÕES COLÓIDES
MORTALIDADE



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"

☒ 1C= RL/PAM=40mmHg ▲ 2C= AHE/PAM=40mmHg ○ 3C= RL+AHE/PAM=40mmHg

RL= Ringer Lactato / AHE= Amido Hidroxietílico / PAM= Press. Arterial Média

Após 3 dias, $p < 0.05$ grupo 2C vs. grupo 3C

3.3 REPOSIÇÃO VOLÊMICA COM SANGUE TOTAL E

RINGER COM LACTATO

Estudo D

Os parâmetros fisiológicos medidos antes do início do experimento e na conclusão da hemorragia controlada foram similares entre os 4 grupos, sem diferenças estatisticamente significantes. O Htc inicial foi $41 \pm 0.6\%$, $41 \pm 2\%$, $42 \pm 2\%$ e $39,5 \pm 2\%$ para os grupos 1D, 2D, 3D e 4D, respectivamente. O excesso de base era $1,4 \pm 1,2$ no grupo 1D, $1,86 \pm 0,8$ no grupo 2D, $1,63 \pm 0,9$ no grupo 3D e $1,61 \pm 0,8$ no grupo 4D. Os níveis de lactato eram $15,1 \pm 4\text{mg/dl}$, $12,8 \pm 3,5\text{mg/dl}$, $16,1 \pm 3,2\text{mg/dl}$ e $13,2 \pm 4,4\text{mg/dl}$ nos grupos 1D, 2D, 3D e 4D, respectivamente. (valor normal = 5 a 22mg/dl)

Ao término da hemorragia controlada (15min.), a PAM nos 4 grupos era similar, variando entre 20 e 25mmHg. Até o momento da amputação da cauda não havia diferença estatisticamente significativa entre os quatro grupos, comparando as variáveis estudadas. Como já havia sido observado no estudo B, nos animais tratados apenas com RL não foi possível se atingir e manter a PAM em 80mmHg (grupo 1D), apesar da reposição volêmica agressiva. Nos animais tratados com RL + ST, o objetivo de se manter a PAM em 80mmHg, durante a hemorragia incontrolada, foi alcançado (grupo 2D).

Todos os ratos sobreviveram os primeiros 30 minutos do experimento. Todos os animais do grupo 1D morreram durante a fase "pré-hospitalar". Os animais que receberam RL + ST (grupos 2D e 4D), apresentaram mortalidade comparável ao grupo que recebeu somente RL para manter PAM em 40mmHg durante a fase "pré-hospitalar" (grupo 3D) (NS). A mortalidade foi significativamente maior comparando o grupo 1D com os grupos 2D, 3D e 4D ($p < 0.01$). (Figura 13)

Apesar da diferença de PAM na reposição volêmica dos grupos 2D e 4D, não houve diferença estatisticamente significativa na mortalidade tardia.

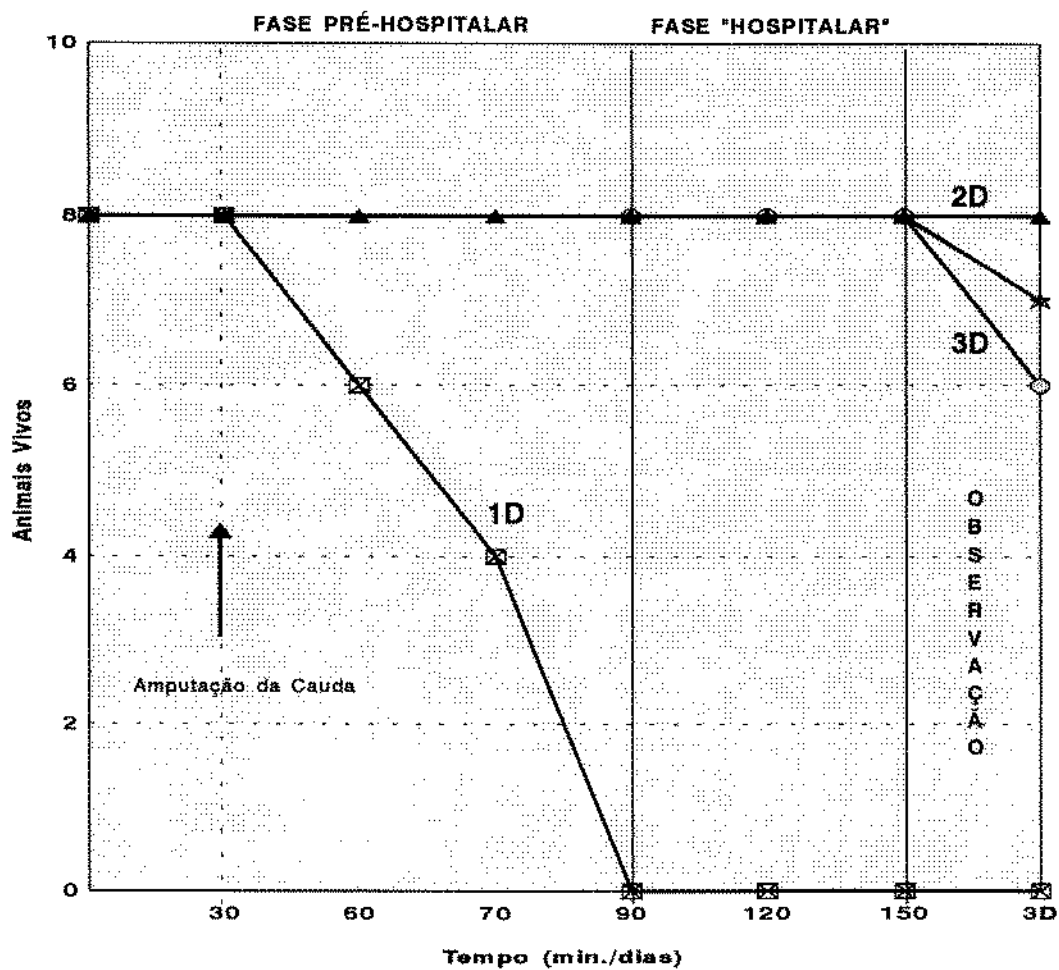
O volume total de fluido infundido na fase "pré-hospitalar" foi em média $32,2 \pm 6$ ml/100g no grupo 1D, $23,7 \pm 4$ ml/100g no grupo 2D, 10 ± 3 ml/100g no grupo 3D e $6,9 \pm 2$ ml/100g no grupo 4D ($p < 0.05$ para o grupo 1D versus grupos 2D, 3D e 4D e $p < 0.05$ grupo 2D versus grupos 3D e 4D). Não houve diferença quanto aos volumes infundidos durante a fase "hospitalar" nos grupos 2D, 3D e 4D. (Anexo 13)

A perda de sangue acumulada (ml/100g) foi de $6,6 \pm 0,5$ no grupo 1D, $10,4 \pm 0,8$ no grupo 2D, $4,6 \pm 0,5$ no grupo 3D e $5,3 \pm 0,6$ no grupo 4D ($p < 0.05$ para grupo 2D versus grupos 3D e 4D).

(Figura 14 e Anexo 13)

FIGURA 13 :

**CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM SANGUE TOTAL E RINGER COM LACTATO
MORTALIDADE**



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"			
☒	1D= RL/PAM=80mmHg	▲	2D= ST+RL/PAM=80mmHg
◊	3D= RL/PAM=40mmHg	★	4D= ST+RL/PAM=40mmHg

RL= Rínger com lactato / PAM= Pressão art. média / ST= Sangue total

Após 3 dias, $p < 0.05$ grupo 1D vs. grupos 2D, 3D e 4D

Não houve diferença estatisticamente significativa em perda sangüínea, comparando os grupos 1D, 3D e 4D. Apesar da hemorragia ter sido maior no grupo 2D (estatisticamente significativa), a mortalidade não foi maior que nos grupos 3D e 4D. (Figuras 13 e 14)

Ao final da fase "pré-hospitalar, com o uso de ST + RL na proporção de 1:5, foi possível manter o hematócrito em $19,1 \pm 1,8\%$ e $20,7 \pm 2,3\%$ nos grupos 2D e 4D, respectivamente (NS). O hematócrito nos grupos 1D e 3D (que receberam somente RL) era $4,5 \pm 1\%$ e $13,6 \pm 2,7\%$, respectivamente ($p < 0.05$ para grupo 1D versus grupo 3D).

(Figura 15 e Anexo 13)

Ao final da fase "pré-hospitalar" o excesso de base era $-25,6 \pm 1,6$ no grupo 1D, $-7,31 \pm 0,3$ no grupo 2D, $-9,6 \pm 0,6$ no grupo 3D e $-9,9 \pm 1,2$ no grupo 4D ($p < 0.001$ grupo 1D vs. grupos 2D, 3D e 4D). As diferenças entre os grupos 2D, 3D e 4D não foram significantes. Ao final da fase "hospitalar", o excesso de base era $5,23 \pm 1,8$; $5,5 \pm 1$; $4,33 \pm 1,3$ nos grupos 2D, 3D e 4D, respectivamente (NS).

(Figura 16 e Anexo 12)

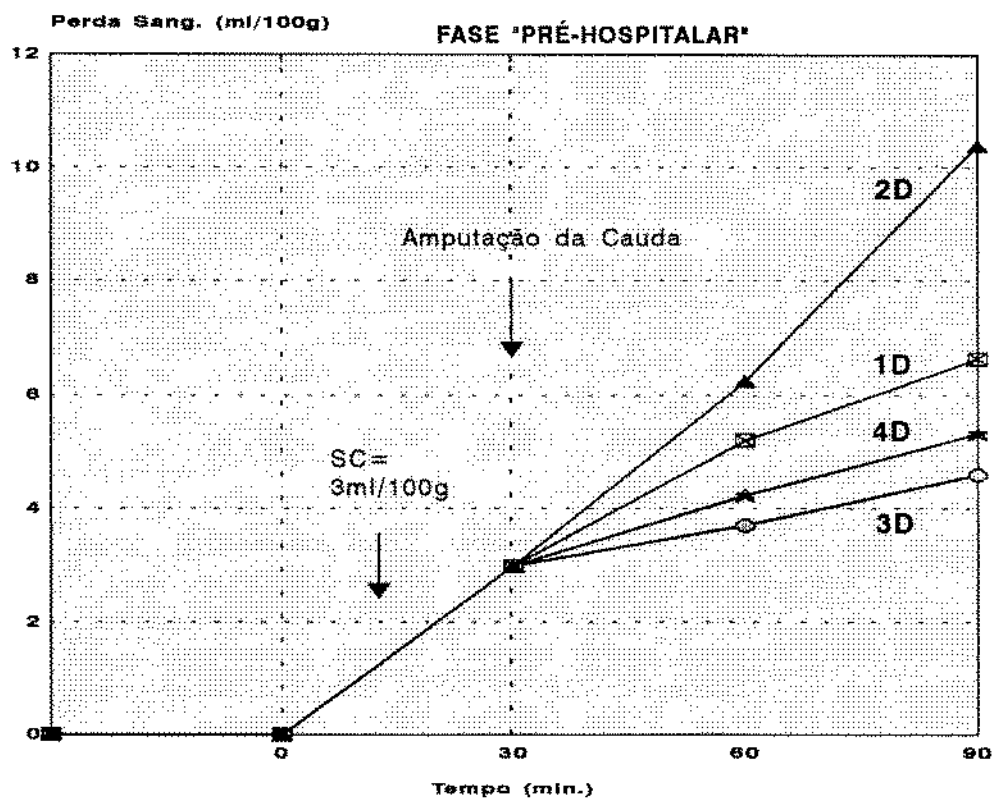
No final da fase "pré-hospitalar" o valor do lactato no sangue arterial (normal = 5 a 22mg/dl) era 96 ± 5 mg/dl no grupo 1D, 24 ± 3 mg/dl no grupo 2D, 54 ± 12 mg/dl no grupo 3D e 37 ± 6 mg/dl no grupo 4D.

($p < 0.01$ para grupo 1D versus grupos 2D,3D e 4D; $p < 0.05$ para grupo 2D versus grupo 3D). (Figura 17 e Anexo 12)

Os níveis de lactato no final da fase "hospitalar" eram $13 \pm 5\text{mg/dl}$ no grupo 2D, $22 \pm 14\text{mg/dl}$ no grupo 3D e $13 \pm 4\text{mg/dl}$ no grupo 4D (NS).

FIGURA 14 :

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM SANGUE TOTAL E RINGER COM LACTATO
PERDA SANGÜÍNEA ACUMULADA (ml/100g)



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"

- 1D= RL/PAM=80mmHg ▲ 2D= ST+RL/PAM=80mmHg
 ○ 3D= RL/PAM=40mmHg ★ 4D= ST+RL/PAM=40mmHg

SC= Sangramento controlado / RL= Ringer com lactato
ST= Sangue total / PAM= Press. Arterial Média

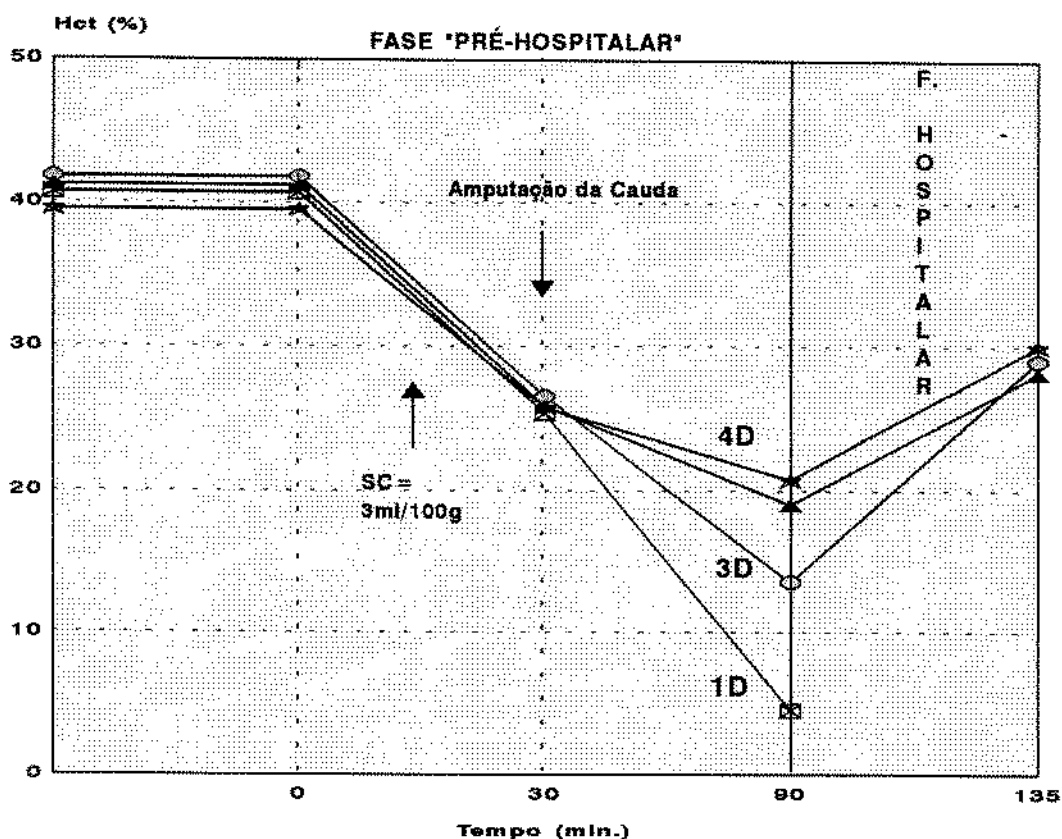
Aos 90min., $p < 0.05$ grupo 2D vs. 3D e 4D

ESTUDO D
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DA PERDA SANGÜÍNEA ACUMULADA (ml/100g)

Grupo	1D		2D		3D		4D	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
60'	5.21	0.7	6.23	0.8	3.71	0.4	4.23	0.5
90'	6.63	0.5	10.4	0.8	4.60	0.5	5.32	0.6

FIGURA 15 :

**CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM SANGUE TOTAL E RINGER COM LACTATO
HEMATÓCRITO**



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"

- ☒ 1D= RL/PAM=80mmHg ▲ 2D= ST+RL/PAM=80mmHg
 ○ 3D= RL/PAM=40mmHg ★ 4D= ST+RL/PAM=40mmHg

Hct= Hematócrito / SC= Sangramento controlado

RL= Ringer com lactato / ST= Sangue total / PAM= Press. Arterial Média

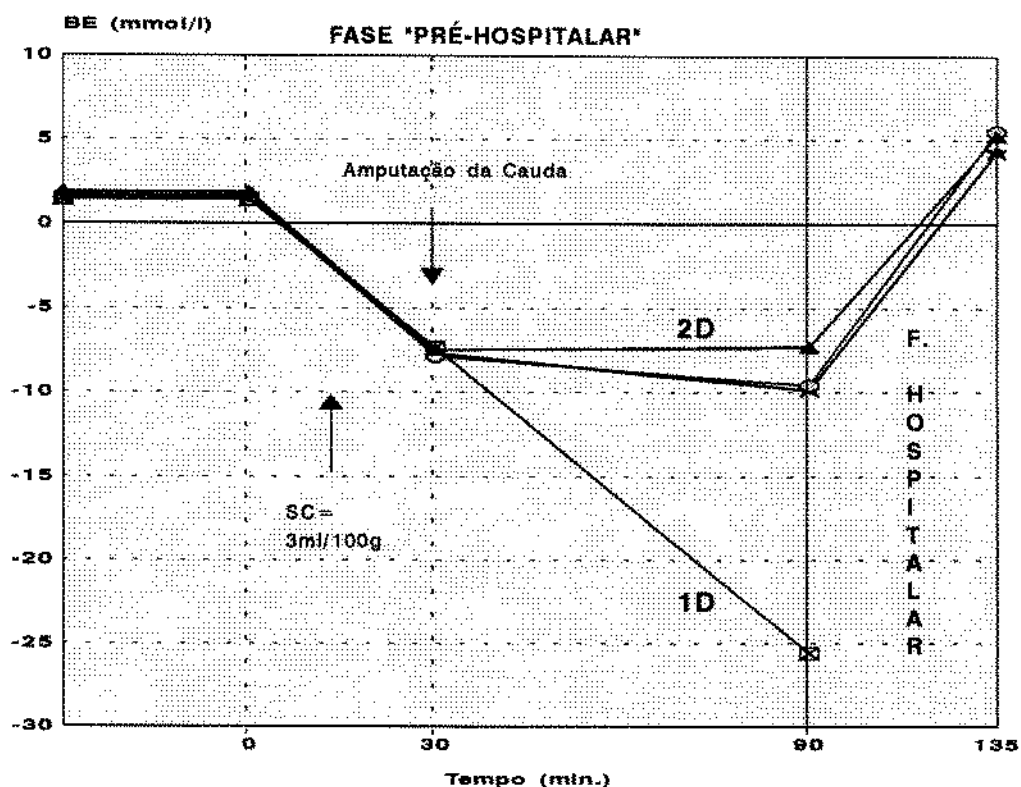
Aos 90 min., $p < 0.05$ grupo 1D vs. grupos 2D, 3D e 4D

**ESTUDO D
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DO HEMATÓCRITO (%)**

Grupo	1D		2D		3D		4D	
Tempo	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
LB	40.7	0.6	41.2	1.7	41.8	1.6	39.5	1.6
30'	25.3	3.0	25.8	3.2	26.5	3.0	25.7	3.5
90'	4.5	1.0	19.1	1.8	13.6	2.7	20.7	2.3
135'			28.1	2.9	29.1	2.3	30.1	2.3

FIGURA 16 :

**CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM SANGUE TOTAL E RINGER COM LACTATO
EXCESSO DE BASE (BE)**



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"			
⊠	1D= RL/PAM=80mmHg	★	2D= ST+RL/PAM=80mmHg
◇	3D= RL/PAM=40mmHg	★	4D= ST+RL/PAM=40mmHg

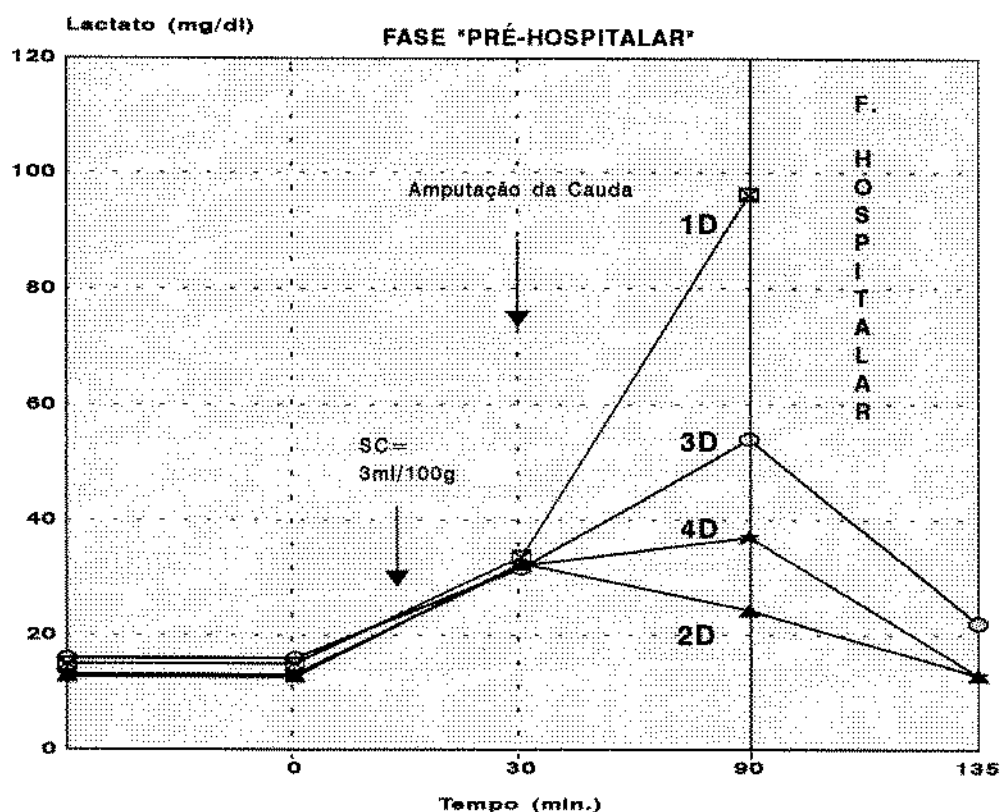
BE= Excesso de base / SC= Sangramento controlado / RL= Ringer com lactato
ST= Sangue total / PAM= Pressão arterial média

Aos 90min., $p < 0.001$ grupo 1D vs. grupos 2D, 3D e 4D

ESTUDO D								
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DO EXCESSO DE BASE (BE)								
Grupo	1D		2D		3D		4D	
Tempo	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
LB	1.40	1.2	1.86	0.8	1.63	0.9	1.61	0.8
30'	-7.37	1.7	-7.48	1.2	-7.87	1.2	-7.70	1.3
90'	-25.6	1.6	-7.31	0.3	-9.60	0.6	-9.90	1.2
135'			5.23	1.8	5.50	1.0	4.33	1.3

FIGURA 17 :

**CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM SANGUE TOTAL E RINGER COM LACTATO
LACTATO**



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"

- ◻ 1D = RL/PAM=80mmHg ★ 2D = ST+RL/PAM=80mmHg
 ◊ 3D = RL/PAM=40mmHg ★ 4D = ST+RL/PAM=40mmHg

SC= Sangramento controlado / RL= Ringer com lactato / ST= Sangue total / PAM= Pres. Art. Média

Aos 90min., $p < 0.01$ grupo 1D vs. grupos 2D, 3D e 4D; $p < 0.05$ grupo 2D vs. 3D

**ESTUDO D
MÉDIA E DESVIO PADRÃO DO LACTATO (mg/%)**

Grupo	1D		2D		3D		4D	
Tempo	Média	DP	Média	DP	Média	DP	Média	DP
LB	15.1	4.0	12.8	3.5	16.1	3.2	13.2	4.4
30'	33.5	4.0	32.3	4.4	31.5	5.0	32.0	6.5
90'	96.2	5.3	24.2	3.4	54.0	12.0	37.0	6.5
135'			13.1	5.2	22.0	14.0	13.1	4.0

DISCUSSÃO

. . . A reposição volêmica inicial mantém temporariamente o paciente gravemente ferido e torna possível o sucesso da cirurgia, mas na maioria dos casos o verdadeiro modo de se eliminar as conseqüências do ferimento é conseguido apenas com a cirurgia. A cirurgia do paciente ferido é o ato de "ressuscitação" mais poderoso.

BEECHER, 1945

4. DISCUSSÃO

Nos estudos experimentais sobre o choque, deve-se estabelecer a que tipo de população de pacientes as conclusões obtidas poderiam ser aplicáveis, e tentar reproduzir os principais aspectos fisiopatológicos encontrados naquela população. No atendimento do paciente em choque hemorrágico, é de grande importância o conceito de que a lesão vascular causadora da hemorragia é tão importante quanto o choque em si mesmo. Sob este ponto de vista, todo estudo sobre métodos de tratamento deste tipo de choque deveria considerar a causa básica do problema, ou seja, o mecanismo da hemorragia.

Apesar de, intuitivamente, a reposição volêmica para retornar a PA a níveis normais parecer óbvia, existem numerosas evidências de que a pressão arterial, isoladamente, não é um importante determinante prognóstico. O excesso de base e os níveis de lactato, por exemplo, têm-se mostrado superiores à PA como indicadores de gravidade e prognóstico ou como guias de reposição volêmica adequada no choque (SHOEMAKER et al., 1982; McNAMARA et al., 1983; DAVIS et al., 1988; MATTOX et al., 1989; SIEGEL et al., 1990; DUNHAN et al., 1991; RUTHERFORD et al., 1992; DAVIS, 1994). Assim, a pressão arterial não deveria ser utilizada

como o parâmetro principal de reposta ao tratamento do choque.

O conceito de reposição volêmica para retornar imediatamente a pressão arterial aos seus valores normais parece originar-se, primariamente, dos experimentos clássicos realizados por WIGGERS (1950); SHIRES et al. (1964); DILLON et al. (1966), entre outros. Estes autores, utilizando modelos de choque por hemorragia controlada, demonstraram que a reposição volêmica agressiva com soluções cristalóides e sangue era necessária para a sobrevivência dos animais.

DILLON et al. (1966), usando o modelo de hemorragia controlada por pressão, testou diferentes métodos de reposição volêmica no tratamento do choque. O tratamento que resultou em maior sobrevivência foi o uso de Ringer com lactato em volume 2.75 vezes maior que o volume de sangue perdido, associado ao sangue total em quantidade 50% menor que volume da hemorragia. BAUE et al. (1967) e MOSS et al. (1969) chegaram às mesmas conclusões de DILLON et al. (1966).

Embora os modelos de hemorragia controlada por pressão (modelo de WIGGERS, 1950) ou por volume sejam modelos experimentais bem definidos, as conclusões obtidas com o uso destes modelos poderão não ser adequadas e transferíveis para a população de pacientes que está sangrando ativamente.

O modelo classicamente descrito por WIGGERS, (1950) utiliza um reservatório onde o sangue é coletado e reinfundido, de acordo com a pressão que se quer manter. Neste modelo, os mecanismos fisiológicos compensatórios, que são parte integral do quadro de choque, são completamente anulados.

O modelo de hemorragia controlada por pressão, portanto, é apropriado para se estudar os efeitos da hipotensão e da hipoperfusão tissular, mas não para se avaliar diferentes tratamentos e seus respectivos índices de sobrevivência (EHRLICH et al., 1969). Ademais, os modelos de hemorragia controlada não avaliam a influência da infusão de fluidos e o aumento da PA no curso da hemorragia, tornando-os ainda mais limitados do ponto de vista de relevância clínica.

Segundo BELLAMY, MANINGAS, WENGER (1986) para um modelo de choque hemorrágico ser relevante ele deve representar pelo menos uma das seguintes situações clínicas: (1) hemorragia incontrolada levando rapidamente à morte ("exsanguinação"), (2) a hemorragia está controlada, mas ocorrerá o óbito a menos que os efeitos da hipovolemia sejam prontamente corrigidos e (3) a hemorragia está controlada e o paciente não mais apresenta hipovolemia, mas o choque persiste ou reaparece associado à disfunção de múltiplos órgãos.

Os mesmos autores relatam que os dados obtidos na guerra do Vietnam indicam que a freqüência relativa destas três situações nos ferimentos de guerra é de 20 : 3 : 1, e que os ferimentos penetrantes graves, em geral, devam apresentar freqüência similar.

Assim, no estudo do choque hemorrágico, os modelos experimentais de hemorragia incontrolada e rapidamente fatal parecem ser clinicamente mais significativos. Estão descritos diversos modelos de choque por hemorragia incontrolada, cujas características básicas encontram-se na tabela 2.

ZWEIFACH & FRONEK (1975) descreveram o modelo de choque ideal como sendo reproduzível, economicamente viável, tendo prognóstico previsível e possuindo razoável similaridade com a realidade clínica.

A necessidade de se reproduzir as possíveis respostas humanas, levou pesquisadores no passado a utilizarem primatas neste tipo de estudo. Basicamente, os resultados dos experimentos com primatas não mudaram os conceitos obtidos nos experimentos realizados com outras espécies, ratificando a maioria deles. Assim, ZWEIFACH & FRONEK (1975) comentam que não existem razões bem fundamentadas que favoreçam o uso de uma dada espécie animal nos experimentos de choque.

TABELA 2.

MODELOS ANIMAIS DE CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA		
ANIMAL	MODELO - LESÃO	AUTORES
Rato	Amputação da Cauda	GROSS et al. (1989) KRAUSZ et al. (1991) CAPONE et al. (1995)
	Cava Inferior	ABERG et al. (1986)
	Art. Ileo-Cólicas	GROSS et al. (1988) LANDAU et al. (1989)
	Vasos Femorais	SHAFTAN et al. (1965) MILLES et al. (1966) HARRIS et al. (1967)
Cão	Fígado	FLEISHER et al. (1987)
	Hemorragia Proporcional à PAM	PRIST et al. (1992)
	Aorta	LUDEWIG & WANGENSTEEN (1969)
	Aorta	BICKELL et al. (1991) KOWALENKO et al. (1992)

Especialmente no estudo do tratamento do choque, a avaliação dos resultados tardios também deve ser colocada como um requisito essencial. Sabe-se que a incidência, relativamente tardia, da disfunção de múltiplos órgãos tem grande importância nos resultados finais de qualquer tratamento proposto.

Embora clinicamente a maioria das hemorragias incontroladas sejam intra-abdominais ou intra-torácicas, e a mortalidade por hemorragias de extremidades seja baixa, o modelo de amputação da cauda é bastante vantajoso para o estudo deste tipo de choque.

Mesmo não sendo ideal em termos de similaridade aos casos clínicos, a amputação da cauda incoorpora, no modelo de choque, a lesão vascular tão essencial para o estudo das conseqüências da reposição volêmica durante o sangramento ativo. Ela permite a visualização do sangramento e sua mensuração precisa. Permite ainda, o fácil e uniforme controle cirúrgico da hemorragia, sem ocasionar agressões adicionais como uma toracotomia ou laparotomia. Este aspecto é bastante importante na comparação dos resultados finais dos diferentes tratamentos, pois nenhuma disfunção orgânica que possa acontecer, estará diretamente vinculada à amputação da cauda e seu tratamento, mas sim ao choque hemorrágico e à reposição volêmica.

Vários estudos demonstraram que diferentes anestésicos podem alterar, com intensidade variável, a resposta pressórica, o volume de sangramento e a sobrevivência de animais submetidos ao choque hemorrágico (THEYE, PERRY, BRZICA, 1974; LONGNECKER & STURGILL, 1976; LONGNECKER, McCOY, DRUCKER, 1979; BILYNSKIJ et al., 1992). Por esta razão, optou-se pelo uso de um anestésico inalatório que facilmente

pudesse ter sua concentração alterada durante as diferentes fases do experimento, obtendo-se, assim, um melhor controle da anestesia. Usou-se uma concentração anestésica maior durante a preparação, uma concentração mínima durante o período de choque e novamente a elevação da sua concentração durante o período de "tratamento hospitalar".

As diferentes respostas obtidas em nosso estudo dificilmente foram causadas por variações na anestesia. A respiração foi sempre espontânea e a concentração de halotano necessária durante toda a fase de choque foi mínima (0.1 a 0.2 vol.%), em todos os grupos. Os animais permaneciam imóveis, mas sempre com resposta aos menores estímulos dolorosos ou de manipulação. É importante ressaltar que as concentrações de halotano testadas nos trabalhos de LONGNECKER & STURGILL (1976) e LONGNECKER et al. (1979) foram respectivamente 1.26 e 0.87 vol.%.

O objetivo inicial de se desenvolver um modelo puro de hemorragia incontrolada não foi possível, pois o volume de sangramento era por demais variável para que se pudesse estabelecer grupos homogêneos de comparação. Outro fator importante na decisão de modificar o modelo inicial foi a baixa mortalidade do grupo controle durante o período de hemorragia incontrolada. Quando se compara a sobrevivência com diferentes tratamentos, deve-se usar modelos de alta mortalidade no grupo não tratado, ou não se demonstrará diferenças significativas com os

tratamentos testados.

O estudo da reposição volêmica usando o modelo inicial já mostrava a tendência de resultados que encontraríamos com o uso do modelo final. Entretanto, a variação dentro dos grupos era tão ampla que, para uma avaliação estatística adequada, o número de experimentos necessitaria ser muito elevado, inviabilizando o estudo. Observações similares foram feitas por KOWALENKO et al. (1992) e STERN et al. (1993), utilizando outros modelos experimentais.

A adição de um período inicial de hemorragia controlada, ao qual se seguia a amputação da cauda, eliminou a variação do sangramento antes do início da reposição volêmica e criou um estado de choque mais severo e mais uniforme entre os grupos. A presença da lesão vascular manteve a característica principal do modelo e nos permitiu avaliar os efeitos da reposição volêmica no local de sangramento. Sem tratamento, o modelo final apresentou a mortalidade de 50 a 60% em 1,5 horas e de 100% em 2,5 horas, uma característica bastante importante quando se estuda intervenções terapêuticas e mortalidade.

O que denominou-se de fase "pré-hospitalar" corresponde, de fato, à fase "pré-hemostasia", ou seja, à fase "pré-hospitalar" mais a fase "hospitalar" antes do controle cirúrgico do sangramento. Esta fase,

portanto, deveria durar mais que a média de tempo pré-hospitalar propriamente dito, que nos EUA é de 30 a 36 minutos (DIAMOND et al., 1977; PEPE et al., 1987; KAWESKI et al., 1990; MARTIN et al., 1992). Em um trabalho clínico recentemente publicado por BICKELL et al. (1994), o tempo pré-hospitalar foi em média 28 minutos e o tempo hospitalar pré-operatório foi de 48 minutos, resultando em um "tempo pré-hemostasia" de 76 minutos.

Outro aspecto que determinou o prolongamento da fase "pré-hospitalar" para 90 minutos foi a demonstração de que a reposição volêmica nesta fase só altera o prognóstico quando sua duração é superior a 45-60 minutos (GERVIN & FISCHER, 1982; BORDER et al., 1983; LEWIS, 1986; KAWESKI et al., 1990; SAMPALIS et al., 1993).

Apesar da infusão de fluidos quase nunca ser iniciada imediatamente após a lesão vascular, este modelo foi desenhado para se avaliar as diferentes formas de reposição volêmica durante o sangramento ativo e portanto, na ausência de hemostasia, mesmo que espontânea. No modelo inicial, a reposição era iniciada 15 minutos após a lesão vascular e o volume de sangramento foi similar ao obtido com o segundo modelo. (Anexo 1 e Figura 4).

Em 1918, CANNON et al. já expunha o conceito de restrição de fluido e de não elevação da pressão arterial em pacientes sangrando ativamente, até que o local da hemorragia estivesse sob controle cirúrgico.

Na década de 60, estudos experimentais realizados por CHIU et al. (1965), SHAFTAN et al. (1965), MILLES et al. (1966) demonstraram que qualquer meio de elevação da pressão arterial durante hemorragias ativas, inclusive espontaneamente, produzia reinício do sangramento arterial e aumento da mortalidade. O uso de hipotensores, entretanto, produzia o efeito oposto. HARRIS et al. (1967) chegou à mesma conclusão com relação às hemorragias de origem venosa.

Baseado em estudos experimentais e no uso de hipotensão controlada em cirurgias eletivas, HOPKINS et al. (1967) publicou um artigo sobre o uso da hipotensão induzida e controlada em pacientes com hemorragias maciças. A hipotensão induzida foi usada como tratamento coadjuvante, quando o sangramento não pôde ser prontamente controlado ou não cessou espontaneamente. Utilizou-se o trimectafan endovenoso para manter a PAM em 50mmHg, associado à transfusão de sangue total; um método que denominou de hipotensão normovolêmica. A etiologia do sangramento foi variável, havendo entre elas: trauma de bacia, úlcera péptica, varizes de esôfago e aneurisma roto de aorta. Este autor tratou 20 pacientes com esta abordagem, controlando o sangramento em 12.

Ele concluiu tratar-se de uma técnica útil quando a hemorragia não pudesse ser controlada por outros meios e houvesse disponibilidade de monitorização hemodinâmica.

Mais recentemente, GROSS et al. (1988,1989), BICKELL et al. (1989,1991,1992), KOWALENKO et al. (1992) e STERN et al. (1993), utilizando diferentes modelos experimentais, demonstraram que tentativas de normalizar a pressão arterial na presença de hemorragia incontrolada causavam aumento da hemorragia, da hemodiluição e da mortalidade.

CRAWFORD (1991) comenta, em um editorial, que obtém excelentes resultados no tratamento de aneurismas rotos de aorta, porque, principalmente, evita a reposição volêmica com soluções cristalóides ou sangue antes da cirurgia. Ele relata que a manutenção da pressão arterial entre 50 e 70mmHg, pré-operatoriamente, diminui o sangramento antes, durante e após a cirurgia.

MARTIN et al. (1992) conduziu um estudo clínico sobre reposição volêmica em ferimentos penetrantes de tronco. Este autor não observou diferença na sobrevivência dos pacientes que receberam reposição volêmica pré-operatória imediata (vol.infundido = 2318ml) ou retardada até a cirurgia (vol.infundido = 771ml). Apesar de ambos os grupos de pacientes não terem tido normalização da PA e, portanto, não ter sido provado que a

reposição volêmica agressiva é prejudicial, também não se demonstrou que a reposição imediata é crítica para sobrevivência.

BICKELL et al. (1994), também estudando vítimas de ferimentos de tronco, observou que o grupo de pacientes que recebeu reposição volêmica imediata (volume recebido pré-operatoriamente = 2611ml) apresentou maior mortalidade, maior tempo de hospitalização e necessidade de mais transfusões que o grupo que recebeu reposição retardada até a cirurgia (volume recebido pré-operatoriamente = 386ml) .

O mecanismo fisiopatológico para explicar estes achados parece ser multifatorial.

O controle espontâneo do sangramento depende da queda da pressão arterial, da contração do vaso e da formação de um coágulo. A formação do coágulo depende da participação do endotélio, da ativação plaquetária e do sistema de coagulação (OGSTON, 1983). As plaquetas rapidamente se acumulam em torno da lesão vascular formando um tampão que tende a obstruir o fluxo sanguíneo, mas que não é suficiente para garantir a hemostasia em vasos submetidos a pressões elevadas.

Estudos experimentais realizados por SHAFTAN et al. (1965) e POWERS, SHAFTAN, HERBSMAN, (1975) demonstraram que, inicialmente,

o controle espontâneo de uma hemorragia arterial se faz principalmente pela formação de um frouxo coágulo extra-vascular que envolve a lesão, e não pela trombose intravascular. Inicialmente, este coágulo não é aderente e facilmente permite um novo episódio hemorrágico, sempre que a pressão arterial se eleve. No caso do sangramento venoso, a hemorragia cessa quando um trombo intravascular se forma e oclui o vaso. As baixas pressões venosas permitem que a trombose intravascular se processe mais rapidamente e que os episódios de reinício de sangramento sejam menos freqüentes (HARRIS et al., 1967).

O sistema de coagulação, convertendo o fibrinogênio em fibrina, é o responsável pela transformação do coágulo inicial em um coágulo mais organizado e resistente. Nenhuma fibrina é observada dentro do coágulo até 20 minutos após o início da sua formação. Entre 20 e 30 minutos, a fibrina da periferia do coágulo já se encontra espessada e finas traves de fibrina atravessam o seu interior, aumentando sua estabilidade. A quantidade de fibrina no centro do coágulo aumenta progressivamente e em 24 horas ele já sofreu transformação fibrinosa quase completa (FRENCH et al., 1964; SIXMA & WESTER, 1977; WESTER, SIXMA, GEUZE, 1979; OGSTON, 1983).

MILLES et al. (1966) avaliou a resposta à reposição volêmica na hemorragia incontrolada experimental, instituída em diferentes períodos do

sangramento. Estabeleceu-se 5 grupos de estudo: o grupo controle (não tratado), 2 grupos em que se iniciava a reposição, com sangue ou solução salina, somente após cessação espontânea da hemorragia (10 a 35 minutos), e 2 grupos em que se fazia a mesma reposição imediatamente após o início da hemorragia.

O grupo não tratado apresentou a menor incidência de sangramento repetido e a menor mortalidade. Os grupos tratados após a parada espontânea da hemorragia reiniciaram-na com mais freqüência e apresentaram mortalidade maior que o grupo controle. A reposição volêmica durante o sangramento ativo provocou intensificação da hemorragia, demora na cessação espontânea da mesma e, conseqüentemente, a maior mortalidade entre os grupos estudados.

Em nosso estudo, observamos que mesmo o grupo controle (não tratado) reiniciava o sangramento durante os períodos de elevação espontânea da pressão arterial. O reinício do sangramento aconteceu pelo menos uma vez em 100% dos animais do grupo controle e foi mais freqüente durante os primeiros 30 minutos após a amputação da cauda. Outros estudos relataram o mesmo fato (MILLES et al., 1966; HARRIS et al., 1967; KRAUSZ et al., 1992a).

MATTOX et al. (1989) , em um estudo sobre o uso de calças

pneumáticas no atendimento pré-hospitalar do trauma, observou que este dispositivo de fato aumentava a pressão arterial, mas também acarretava aumento da mortalidade. Este autor comenta que o aumento da pressão arterial, antes do controle cirúrgico do sangramento, poderá resultar em aumento da hemorragia, com todas suas conseqüências deletérias.

A reposição volêmica aumenta a pressão arterial e a pressão diferencial, o que resultaria na fragmentação e deslocamento do trombo recém-formado, reiniciando a hemorragia (SHAFTAN et al., 1965; MILLES et al., 1966; HARRIS et al., 1967). Inicialmente, a infusão de soluções cristalóides manteria a pressão elevada e acentuaria a hemodiluição. Haveria diminuição da viscosidade sangüínea, com conseqüente aumento da velocidade do fluxo sangüíneo pelo local lesado e intensificação do sangramento (WANGENSTEEN, EDDY, LUDEWIG, 1968). A hipotermia, a plaquetopenia e a diluição dos fatores de coagulação, decorrentes da infusão contínua de cristalóides, seriam fatores adicionais na fisiopatologia do aumento da hemorragia.

BLAIR et al. (1986) estudou a coagulação sangüínea de 75 pacientes com hemorragia digestiva, antes e depois de transfusões sangüíneas. Os pacientes foram randomizados em 2 grupos. Um grupo recebia transfusões nas primeiras 24 hs de internação e o outro somente após 24 hs ou se a hemoglobina caísse abaixo de 8g%. Ambos os grupos apresentavam

hematócritos similares no início do estudo. Este autor concluiu existir um estado de hipercoagulabilidade em resposta à hemorragia. Esta hipercoagulabilidade é parcialmente revertida pelas transfusões de sangue, provocando aumento do sangramento quando administradas precocemente. Ele sugeriu que, no tratamento da hemorragias digestivas, as transfusões fossem retardadas, e quando isto não fosse possível pela gravidade da hemorragia, que a cirurgia fosse considerada precocemente.

CRAIG & POOLE (1994) estudaram a coagulação sangüínea, após diferentes métodos de reposição volêmica, em um modelo de choque por hemorragia incontrolada. Os grupos que receberam RL ou amido hidroxietílico a 6% apresentaram diminuição, estatisticamente significativa, no número de plaquetas e na concentração de fibrinogênio, quando comparados com o grupo não tratado.

No estudo clínico realizado por BICKELL et al. (1994), o grupo de pacientes que recebeu reposição volêmica antes do controle cirúrgico do sangramento apresentou tempo de protrombina e tempo de tromboplastina parcial maiores e contagem de plaquetas menor que o grupo que recebeu reposição retardada (as diferenças foram estatisticamente significantes).

Estes conceitos são reforçados pelo grande aumento da hemorragia e da mortalidade, quando o objetivo da reposição volêmica foi atingir

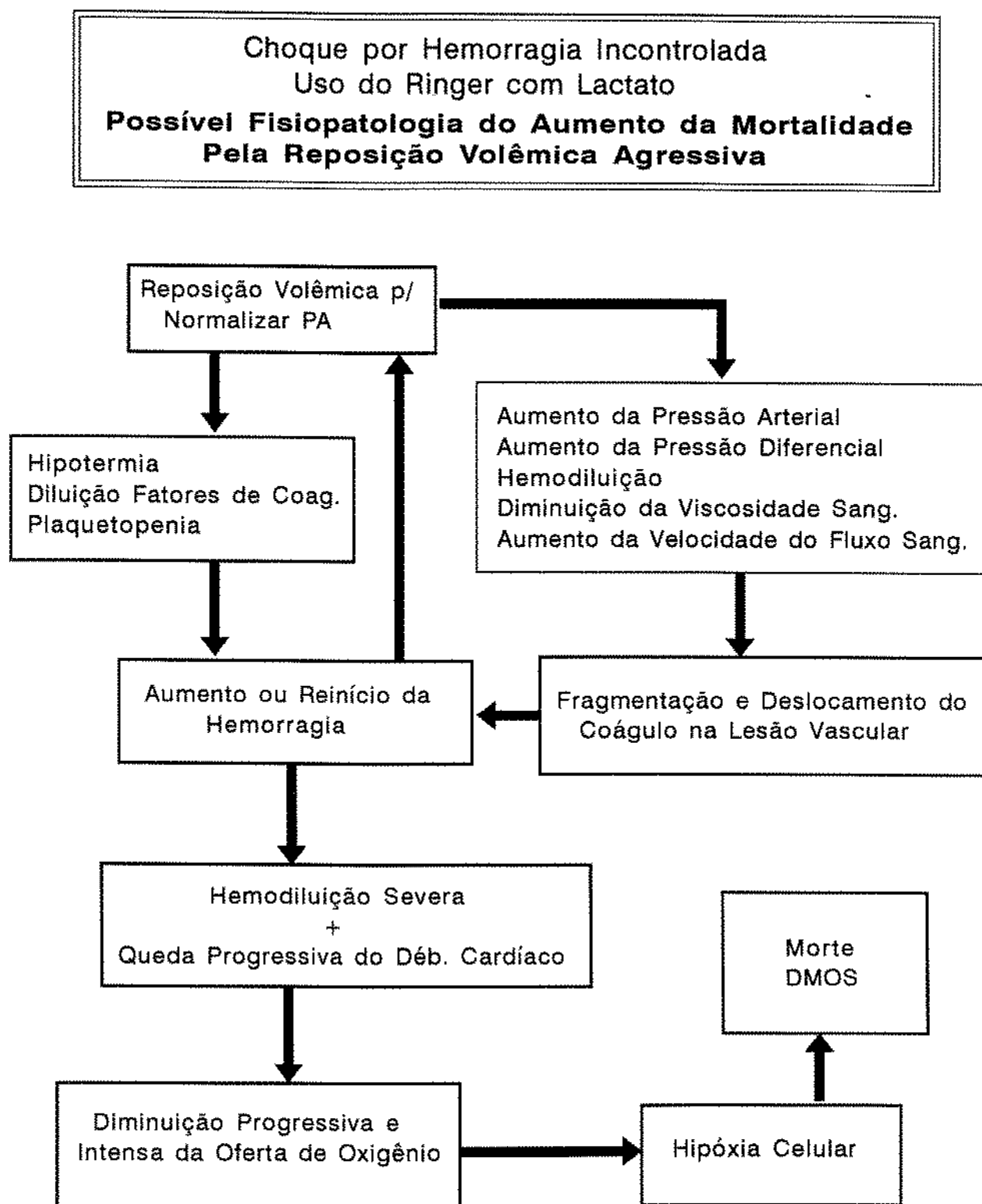
pressão arterial normal ou próxima do normal, no nosso e em outros estudos (BICKELL et al., 1991; KOWALENKO et al., 1992; STERN et al., 1993; CRAIG & POOLE, 1994; BICKELL et al., 1994),

O sangramento recorrente, a queda progressiva do débito cardíaco e a hemodiluição severa resultariam em diminuição crítica da oferta de oxigênio e conseqüente aumento da mortalidade. (Figura 18)

KRAUSZ et al. (1992b) estudando o uso de solução salina hipertônica na hemorragia incontrolada, verificou que havia aumento do sangramento e da mortalidade quando a infusão era iniciada nos primeiros 15 minutos do choque. Já a administração da solução 30 e 60 minutos após o início da hemorragia não acarretava diminuição na sobrevivência.

É importante salientar que nas áreas urbanas dos Estados Unidos o tempo médio para a equipe de resgate chegar ao local do acidente é de 2 a 5 minutos, o tempo médio gasto no local é de 14 a 17 minutos e o tempo médio de transporte de 8 a 10 minutos (DIAMOND et al., 1977; SMITH et al., 1985). Assim, naquele país, o início da reposição volêmica costuma acontecer antes de se completar o período de 15 a 30 minutos.

FIGURA 18 :



A participação da diminuição da viscosidade sangüínea no aumento da hemorragia pode ser avaliada quando analisamos a mecânica de fluidos pela lei de Poiseuille*1 (GUYTON, 1986). Observamos que a hemorragia dependerá não somente da área da lesão vascular e da pressão hidrostática, mas também da velocidade do fluxo através do vaso e da viscosidade sangüínea, cujo maior determinante é o hematócrito (WELLS & MERRIL, 1962; REPLOGLE, MEISELMAN, MERRIL, 1967).

HOPKINS et al. (1974), em estudo clínico e laboratorial, observou ocorrer sangramento mais volumoso quando existe anemia severa do que na presença de hematócrito próximo do normal. Ele concluiu haver, na presença de anemia importante, um aumento generalizado do fluxo sangüíneo e que este seria secundário ao aumento do débito cardíaco, da vasodilatação periférica e da diminuição da viscosidade, provocados pela própria anemia. O aumento de fluxo resultaria em maior sangramento.

Tanto em nosso estudo como nos de BICKELL et al. (1991) e STERN et al. (1993), observou-se que, quando o objetivo da infusão de cristalóides era alcançar valores normais de pressão arterial, havia uma resposta inicial favorável, mas que diminuía progressivamente, apesar da manutenção da infusão. (Figura 3)

*1 Lei de Poiseuille: $\text{Fluxo} = r^4 (P_1 - P_2) / 8NL$
r= raio, N= viscosidade do fluido, L= comprimento do vaso, P_1 = pressão proximal, P_2 = pressão distal

Assim, durante hemorragias incontroladas, a resposta hemodinâmica à infusão de soluções cristalóides objetivando normotensão apresenta-se de modo bifásico. Ocorre um aumento significativo da pressão arterial imediatamente após o início da reposição volêmica, seguido de hipotensão progressiva provocada pelo aumento da hemorragia, decorrente da própria reposição.

Em nosso estudo, observou-se também que, em vários ratos do grupo em que se buscava atingir a PAM = 80mmHg, a hipotensão persistiu apesar da hemorragia ter diminuído ou mesmo cessado. Portanto, o pior resultado neste grupo dependeria de outros fatores além da perda sangüínea contínua. Neste grupo, o hematócrito atingiu valores abaixo de 10% durante o período de hemorragia incontrolada.

A velocidade de infusão também parece desempenhar um papel importante no quadro descrito acima. Muitos estudos têm criado um estado de hipervolemia transitória ao seguir seus protocolos. No estudo experimental de BICKELL et al. (1991,1992) infundiu-se cerca de 2400 ml (80ml/kg) de RL em um período de 9 minutos, com o aumento correspondente da pressão venosa central, da pressão de capilar pulmonar e do débito cardíaco.

PETERS & HOGAN (1980), estudando a reposição volêmica em um modelo de choque por hemorragia controlada, concluíram que, na determinação do prognóstico, a velocidade da infusão de fluidos seria mais importante que o volume total infundido. Estes autores demonstraram que a infusão de RL em volume maior que 4 a 5 litros por hora, sem concomitante perda sanguínea em volume similar, poderia provocar edema pulmonar. Situações similares provavelmente acontecem com o uso de dispositivos ("bombas") de infusão maciça e cateteres calibrosos, que associados podem oferecer a infusão de 500 a 1400 ml por minuto (MILLIKAN et al., 1984).

Também em nosso estudo, ao se seguir o protocolo que determinava a reposição volêmica para retornar a PAM para 80mmHg, o volume de RL infundido foi muito superior ao volume habitualmente utilizado no atendimento inicial do choque. Embora a reposição nos primeiros 5 minutos tenha sido de 20ml/kg, aos 10 minutos a infusão havia atingido 60ml/kg. Apesar da reposição inicial não se distanciar do volume de 25-30ml/kg, preconizado pelo ATLS (ACS, 1993), a hemorragia contínua e a resposta pressórica progressivamente menor criavam a necessidade de infusão constante e agressiva.

Nos atendimentos de emergência, o volume de fluido infundido durante a período pré-hospitalar varia de 500 a 1000ml (SMITH et al.,

1985; KRAMER, et al., 1986; HOLCROFT et al., 1987). Entretanto, não está incluído neste valor o volume infundido na sala de emergência e sala cirúrgica, antes do controle da hemorragia. MARTIN et al. (1992) e BICKELL et al. (1994) relatam volumes de infusão pré-hospitalar em torno de 850ml, mas que somados à infusão pré-operatória frequentemente ultrapassam 4500ml.

Vários autores obtiveram maior sobrevida no grupo de animais que não recebeu nenhum tratamento durante a hemorragia incontrolada do que no grupo tratado objetivando valores normais de pressão arterial (GROSS et al., 1988, 1989; BICKELL et al., 1991). Entretanto, os modelos utilizados nestes estudos produziram baixa mortalidade no grupo não tratado, um fato que torna questionável a necessidade de reposição volêmica agressiva.

Outros autores, utilizando modelos de choque por hemorragia incontrolada com mortalidade maior, e comparando diferentes níveis de PAM como objetivo terapêutico da reposição com RL, obtiveram sobrevida menor no grupo que não recebeu tratamento. (Tabela 3)

Em nossos experimentos pilotos, não foi possível estabelecer um grupo tratado com PAM de 60mmHg. A resposta à infusão de RL foi similar, em volume infundido, níveis pressóricos e mortalidade, nos grupos tratados com reposição para PAM de 80 ou 60mmHg.

TABELA 3 :

**CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
TRATAMENTO COM RINGER COM LACTATO
COMPARAÇÃO DA SOBREVIDA**

Tratamento Autores	Controles	PAM = 40mmHg	PAM = 60mmHg	PAM = 80mmHg
KOWALENKO et al (1992) (observ. 60 min.)	12,5%	87,5%	---	37,5%
STERN et al. (1993) (observ. 60 min.)	---	89%	78%	22%
CAPONE et al. (1995) (observ. 180 min.) (observ. 3 dias)	0 0	100% 60%	--- ---	10% 0

No estudo de STERN et al. (1993) a reposição volêmica parcial (PAM = 40mmHg) além de melhorar a sobrevivida, também melhorou a perfusão tissular, demonstrada pelos níveis de bicarbonato, excesso de base e lactato sérico.

O excesso de base tem se mostrado uma medida confiável do grau e da duração da hipoperfusão tissular, do déficit de oxigênio e das mudanças na oferta de oxigênio durante o choque hemorrágico. Assim, o valor do excesso de base tem sido considerado um bom indicador prognóstico. Estas observações têm sido feitas tanto em estudos experimentais como clínicos, e o retorno do excesso de base à

normalidade, pode ser utilizado como um bom parâmetro de reposição volêmica adequada (SIEGEL et al., 1990; DUNHAM et al., 1991; RUTHERFORD et al., 1992; SCHULTZ, HAMILTON, MALCOLM, 1993; DAVIS, 1994).

Em nosso estudo, houve sobrevida maior no grupo de animais que recebeu reposição volêmica parcial e que apresentou valores mais altos de excesso de base, dando suporte a este conceito.

SINDLINGER et al. (1993) estudou a reposição volêmica na hemorragia incontrolada com solução salina isotônica em quantidade de 80ml/kg e 40ml/kg. O grupo tratado com o volume menor, apresentou sangramento e mortalidade menores.

GALA et al. (1991) utilizando um modelo de choque por hemorragia controlada, observou que havia quase completa atenuação da resposta endócrina à hemorragia, mesmo quando a reposição volêmica era realizada em quantidade insuficiente para restaurar a pressão arterial normal. Com este tipo de reposição, os valores de ACTH e vasopressina retornavam aos valores basais, embora mais lentamente que nos grupos tratados com volumes maiores. Com estes resultados, o autor concluiu que a pressão arterial média é inadequada para avaliar a reposição volêmica e que volumes relativamente menores poderiam ser efetivos em restaurar a

perfusão tecidual e preservar as funções orgânicas.

Posteriormente, LILLY et al. (1992) estudou a resposta à infusão de volume por meio das mudanças nas concentrações de catecolaminas e vasopressina, associados a vários parâmetros hemodinâmicos. Em especial, ele procurava identificar parâmetros clínicos que pudessem se correlacionar com a reposição volêmica adequada. Utilizou-se a solução de NaCl 0.9% e testou-se a reposição rápida (10 minutos), a reposição com velocidade variável e reposição em velocidade constante.

Este estudo demonstrou que os três métodos de reposição melhoravam significativamente a volemia e o débito cardíaco, e diminuíam os níveis séricos de cortisol, vasopressina, epinefrina e norepinefrina. A infusão rápida produzia a melhora mais precoce, mas que se dissipava durante o experimento. A infusão contínua, em volume relativamente pequeno, produzia os melhores resultados tardios.

Ele concluiu que os benefícios da infusão de fluidos em pequenos volumes não pode ser avaliado por parâmetros clínicos facilmente medidos. Também concluiu que as vítimas de choque hemorrágico poderiam se beneficiar da infusão de fluidos em volumes pequenos, mesmo quando não ocorresse alterações mensuráveis da PAM. Este aspecto, poderia ser especialmente importante na vigência de hemorragias incontroladas.

Finalmente, eles comentam que estes achados dão apoio à idéia de se iniciar a reposição volêmica precocemente, mas sem o objetivo de normalizar a PAM.

PRIST et al. (1992) utilizando um modelo de perda sangüínea proporcional à PAM, que simularia a resposta da hemorragia incontrolada à reposição volêmica, testou diferentes combinações de RL e solução de NaCl 7,5% + Dextran 6%. Este autor observou que apesar da reposição volêmica com qualquer dos métodos ter aumentado o sangramento, também resultou em aumento do débito cardíaco, da oferta de oxigênio e do tempo de sobrevivência. Assim, este autor concluiu que a reposição volêmica agressiva pré-hospitalar poderia ser benéfica, mesmo quando a hemorragia estivesse incontrolada.

No estudo de PRIST et al. (1992), a reposição volêmica com RL não normalizou a PAM e o volume de sangue perdido foi sempre maior que o volume de RL infundido, mantendo o hematócrito acima de 20% durante a maior parte do experimento. A mortalidade foi avaliada até 90 minutos. De fato, estes resultados são similares aos obtidos em nossos experimentos, ou seja, a reposição sem normalização da PAM resulta em maior sobrevivência e menor hemodiluição, e é superior à não reposição no choque por hemorragia incontrolada.

Uma limitação importante dos estudos laboratoriais de hemorragias incontroladas tem sido a falta de avaliação dos resultados tardios dos diferentes métodos de tratamento. As conseqüências da hipoperfusão tecidual geralmente não são vistas em estudos com duração de poucas horas.

Com o objetivo de avaliarmos este aspecto, incluímos no desenho experimental o tratamento da lesão que deu origem à hemorragia, associado à reposição volêmica completa e seguido de um período de observação de 72 horas.

Em nosso modelo, a manutenção da PAM em 40mmHg durante a fase de sangramento incontrolado resultou em 100% de sobrevida durante a fase de insulto hemorrágico e de tratamento "hospitalar". Contudo, este método de reposição apresentou uma significativa mortalidade tardia.

Apesar das soluções cristalóides serem consideradas como primeira escolha para a reposição volêmica inicial no choque hemorrágico, o debate científico sobre colóides e cristalóides ainda não está resolvido. Alguns estudos não observaram nenhuma diferença entre estas soluções (LOWE et al., 1977; VIRGILIO et al., 1979), alguns concluíram que as soluções cristalóides são mais vantajosas (LUCAS et al., 1978; DAHN et al., 1979), enquanto outros foram favoráveis às soluções colóides (JELENKO,

WILLIAMS, WHEELER, 1979; HAUSER & SHOEMAKER, 1980; HAUSER et al., 1980; SHOEMAKER et al., 1981).

SHIRES et al. (1961,1964), usando radioisótopos para estudar a distribuição de volume nos diferentes espaços orgânicos durante o choque, demonstrou ocorrer uma redução significativa do volume intersticial na presença de hipovolemia. Este fato favoreceria o uso de soluções cristalóides em volumes maiores que a perda sangüínea.

Entretanto, SHOEMAKER et al. (1973,1975) e MOORE et al. (1963), também utilizando radioisótopos, documentaram existir uma marcada expansão do volume intersticial na presença de hipovolemia após trauma. Eles sugeriram que o problema primário no choque e trauma seria a hipovolemia e que problemas secundários envolvendo a expansão ou contração do interstício dependeriam do estado geral prévio do paciente, especialmente de seu estado nutricional.

Uma das razões para este prolongado debate é o fato das soluções colóides expandirem a volemia mais rapidamente e com menores volumes que as soluções cristalóides (DAVIDSON et al., 1980; SHOEMAKER et al., 1981). Esta propriedade das soluções colóides seria bastante vantajosa nos casos de hemorragias severas e no atendimento pré-hospitalar.

SHOEMAKER et al. (1981a) comparou clinicamente a efetividade da reposição volêmica de emergência com Ringer com lactato somente ou com RL associado à albumina 5% (25% do volume total). Seus resultados indicaram que o grupo que recebeu albumina apresentou normalização mais rápida da pressão arterial e melhora mais acentuada nas variáveis de transporte de oxigênio. O grupo tratado apenas com RL apresentou melhora na pressão arterial, mas sem a elevação correspondente no índice cardíaco e na oferta de oxigênio. O autor sugeriu que a elevação da PA, sem elevação das outras variáveis fisiológicas, poderia ser, em parte, decorrente do efeito do sódio no mecanismo renina-angiotensina.

Também no nosso estudo, o volume infundido durante o período de hemorragia incontrolada foi significativamente menor quando se usou AHE, combinado com RL ou não. Entretanto, os possíveis benefícios da expansão intravascular com baixos volumes de AHE não puderam ser demonstrados porque o sangramento foi significativamente maior quando se usou somente AHE.

É importante se observar que durante os experimentos pilotos, o uso de AHE (puro ou combinado com RL), objetivando PAM de 80mmHg, resultou em hemorragia severa e na necessidade de se infundir AHE em quantidades acima das recomendadas. Estas observações nos levaram a estudar o uso da solução de AHE somente para reposição parcial.

A perda sangüínea maior no grupo em que se usou somente AHE poderia ser explicada pela maior pressão oncótica da solução, que provocaria expansão intravascular mais rápida e duradoura (CRAIG & POOLE, 1994).

Quando comparado com o grupo tratado com AHE + RL, este grupo apresentou diferença estatisticamente significante em volume de hemorragia mas não em volume recebido. Como conseqüência, ao final da fase "pré-hospitalar" o grupo tratado somente com AHE apresentava hematócritos significativamente menores. Este grupo também apresentou mortalidade maior e mais precoce, compatível com a maior perda sangüínea e a hemodiluição mais intensa.

Em nosso estudo, o grupo tratado com RL + AHE apresentou acidose mais discreta e maior sobrevida tardia. Embora estas diferenças não tenham sido estatisticamente significantes, elas parecem representar uma melhor perfusão tecidual.

A melhora na perfusão tecidual com o uso de RL + colóides foi demonstrada por GOLLUB et al. (1969) e SHOEMAKER et al. (1981a,1981b) e pode ter sido um fator determinante nos melhores resultados deste grupo. Os resultados com uso do RL + AHE poderiam, também, ser conseqüência do efeito "baixa pressão e alto fluxo" referido

por ROCHA e SILVA et al. (1993) com o uso de outras soluções.

ROCHA e SILVA et al. (1993), utilizando um modelo de perda sangüínea proporcional à PAM, estudou a reposição volêmica com soluções hipertônicas isoclorêmicas de acetato de sódio e lactato de sódio, associadas ao Dextran 70. Este autor observou que a solução de acetato de sódio produziu um padrão hemodinâmico de "baixa pressão e alto fluxo", que aumentou a oferta de oxigênio sem aumentar significativamente a hemorragia. Este efeito seria próprio do acetato, que apresenta um efeito de vasodilatação intensa, comum a todas as soluções hipertônicas, mesmo em concentrações relativamente pouco hipertônicas. O efeito "baixa pressão e alto fluxo" seria conseqüência da vasodilatação e da melhora na volemia e no débito cardíaco. O autor sugeriu que as soluções que possuissem estas propriedades poderiam ser a melhor opção no atendimento pré-hospitalar do choque.

Apesar de não termos realizado provas de coagulação e do volume total de AHE infundido (26ml/Kg), no grupo tratado somente com esta solução, ter sido acima do limite recomendado de 20ml/Kg (NEARMAN & HERMAN, 1991), não observamos evidências de coagulopatia. Em 8 ratos deste grupo houve formação grosseira de coágulos em torno da ferida e no sangue coletado, durante toda a fase de hemorragia. Dois ratos apresentaram escassa formação de coágulos após 40 minutos de

tratamento com AHE, fato observado em outros animais severamente hemodiluídos e que receberam somente RL.

Embora os efeitos das soluções colóides no sistema de coagulação sejam motivo de grande preocupação, muitos estudos têm falhado em demonstrar coagulopatia ou sangramento significativo quando estas soluções são usadas, juntamente com cristalóides, no tratamento do choque hemorrágico (PURI et al., 1982; SHATNEY et al., 1983; KIRKLIN et al., 1984; LUCAS et al., 1988; NAGY et al., 1993). O mesmo acontecendo quando o volume total infundido não ultrapassa 20ml/Kg/24hs (ALEXANDER, ODAKE, LAWLOR, 1975; NEARMAN & HERMAN, 1991).

A observação de hematócritos muito reduzidos, no grupo tratado com RL para normalizar a PAM e no grupo tratado com AHE para manter a PAM em 40mmHg, mostrava que a hemodiluição poderia estar participando de modo importante na fisiopatologia da alta mortalidade nestes grupos. Estudamos, então, os efeitos do uso de sangue total no tratamento da hemorragia incontrolada.

Nesta fase do estudo observou-se novamente que somente a infusão de RL, no tratamento do choque por sangramento ativo, não nos permitiu alcançar e manter a PAM em 80mmHg.

Com a infusão da solução de ST + RL foi possível atingir e manter PAM=80mmHg. Infundida em volume suficiente para manter o hematócrito em torno de 20%, esta solução produziu uma melhor perfusão tissular e diminuiu a mortalidade tardia. A melhora da perfusão foi evidenciada pelos níveis mais baixos de lactato e mais altos de excesso de base. Esta melhora ocorreu apesar do aumento na perda sangüínea.

Não houve diferença estatisticamente significativa na sobrevida ou no excesso de base quando se comparou os grupos grupos tratados com ST + RL para manter PAM em 40 e 80mmHg ou somente com RL para manter PAM em 40mmHg. Entretanto, houve diferença significativa nos níveis de lactato quando se comparou o grupo que recebeu ST + RL para manter PAM em 80mmHg e o grupo tratado apenas com RL para manter PAM em 40mmHg.

Estes resultados sugerem que a alta mortalidade encontrada nos animais tratados com RL para manter normotensão durante hemorragias incontroladas, no nosso e em diversos outros estudos, parece ser conseqüência, principalmente, da hemodiluição aguda e severa e não simplesmente da perda continuada de sangue.

LEWIS et al. (1966) e TAKAORI & SAFAR (1967a,1967b,1968,1976), estudando a hemodiluição normovolêmica

aguda, observaram que até o hematócrito de 20% existe compensação fisiológica completa. Quando os valores de hematócrito estão entre 15 e 20% ocorre compensação parcial. Se estes valores se encontram entre 10 e 15% existe descompensação reversível, mas quando estão abaixo de 10%, são incompatíveis com a vida (descompensação irreversível).

Ficou também demonstrado que quando o hematócrito está abaixo de 10%, a morte ocorre primariamente por descompensação cardíaca isquêmica, precedida por diminuição no consumo de oxigênio e aparecimento de acidose láctica (TAKAORI & SAFAR, 1976; BRINKMEYER et al., 1981; WILKERNSON et al., 1988). Estes limites de compensação foram determinados em animais com função cardíaca normal, devendo-se esperar limites menores na presença de alterações cardíacas pré-existentes.

GUMP et al. (1968) estudou os efeitos da hemodiluição aguda utilizando medidas independentes de débito cardíaco e consumo de oxigênio. Este autor observou que, apesar de haver aumento do débito cardíaco em resposta à hemodiluição, esta elevação não era suficiente para compensar a queda na oferta de oxigênio, ocorrendo queda no consumo de oxigênio mesmo com hematócrito de 20%. Este fato se tornava mais evidente quando os animais não recebiam O₂ suplementar.

GUMP et al. (1968) sugeriu que as mortes tardias dos animais que sofreram hemodiluição para hematócritos de 15-20% seriam secundárias às lesões celulares ocorridas durante o período de queda no consumo de O_2 . O edema intersticial decorrente da infusão de grandes volumes de soluções cristalóides, dificultaria as trocas gasosas ao nível tissular, agravando ainda mais os efeitos da queda na oferta de O_2 .

Assim, deve-se esperar que a associação de hemodiluição com hipovolemia, hipotensão, edema intersticial ou baixa reserva funcional miocárdica, irá diminuir de modo significativo os limites de tolerância à anemia.

MOSS et al. (1969), utilizando um modelo de choque hemorrágico controlado, em macacos, comparou a reposição volêmica com solução cristalóide, albumina e sangue total. Não houve diferença de mortalidade entre os grupos, mas observou-se que, embora as três soluções fossem capazes de reduzir os níveis de lactato e da diferença artério-venosa de oxigênio, o grupo que recebeu sangue total apresentou redução mais rápida e mais intensa daquelas variáveis.

TRAVERSO et al. (1986b) testou diferentes soluções colóides e sangue total no tratamento do choque experimental por hemorragia controlada. Ele observou que os animais tratados com sangue total

apresentaram recuperação mais rápida do BE, níveis de lactato mais baixos, hematócritos mais altos e maior sobrevida. Este autor concluiu que a administração de sangue total oferece os melhores resultados no tratamento da hemorragia grave.

Para testar a hipótese de que mesmo uma pequena demora na reposição de sangue pode levar ao aumento de mortalidade e à pior resposta hemodinâmica e metabólica, DRONEN et al. (1992) utilizou um modelo de choque hemorrágico rapidamente fatal.

Um minuto após o desaparecimento dos sinais vitais, os animais eram divididos em 3 grupos de tratamento: grupo A recebia sangue total por 10 minutos seguido de solução cristalóide por 10 minutos; grupo B recebia solução cristalóide por 10 minutos seguido de sangue total por 10 minutos e grupo C recebia solução cristalóide por 20 minutos. A sobrevida foi de 75% no grupo A, 62% no grupo B e Zero no grupo C. Os animais do grupo A apresentaram o melhor perfil hemodinâmico e metabólico durante a reposição volêmica e período de observação.

Nossos resultados e os resultados citados sugerem que a demora na reposição volêmica com sangue, mesmo que breve, pode exacerbar os danos provocados pelo choque e aumentar a mortalidade nos casos de hemorragias graves.

Nossos resultados também sugerem que na vigência de hemorragia ativa, não se dispondo prontamente de sangue, a reposição parcial de volume é apropriada para minimizar a perda sangüínea, a hemodiluição, a acidose e a mortalidade. Não sabemos, entretanto, qual pressão arterial ideal a ser atingida quando houver sangue disponível de imediato. Avaliações adicionais de oferta e consumo de oxigênio e das diferentes funções orgânicas deverão ser realizadas para que se possa responder a esta questão.

Apesar do modelo utilizado neste estudo reproduzir um dos aspectos mais importantes do choque hemorrágico, a lesão vascular, ele não corresponde à maioria das formas de choque clínico, onde raramente se encontra um choque puramente hipovolêmico. Na prática médica, destruição tissular, outras lesões orgânicas e contaminação estão freqüentemente associadas ao choque hemorrágico. Assim, os resultados deste estudo não podem ser estendidos a todos os tipos de trauma. Especialmente a hemorragia incontrolada associada ao traumatismo crânio-encefálico necessita de estudos específicos de reposição volêmica.

Os resultados deste estudo, entretanto, questionam a prática geral de reposição volêmica agressiva e universal no tratamento da hipotensão de origem hemorrágica.

Este estudo oferece evidências de que a reposição volêmica vigorosa, antes do controle da hemorragia, pode intensificar o sangramento e aumentar a mortalidade e de que a normalização da pressão arterial não deva ser usada como objetivo ou parâmetro principal da reposição volêmica. Finalmente, este estudo ressalta a importância do hematócrito na determinação da mortalidade decorrente da reposição volêmica nas hemorragias incontroladas.

CONCLUSÕES

. . . enquanto a redução da pressão sangüínea é um dos sinais mais constantes do choque, ela não é o aspecto essencial e muito menos a causa dele. Concentramos nossa atenção na pressão arterial de uma maneira excessiva.

ARCHIBALD & McLEAN, 1917

5. CONCLUSÕES

Com os resultados deste estudo experimental, conclui-se que no choque por hemorragias incontroladas:

1. A mortalidade precoce ocorre primariamente por hipovolemia severa ou por hemodiluição extrema.
2. As tentativas de normalizar a pressão arterial, somente com a infusão de Ringer com lactato, ocasionam aumento do sangramento, da hemodiluição e da mortalidade.
3. A reposição volêmica parcial com Ringer com lactato, sem o objetivo de normalizar a pressão arterial, previne a morte precoce por hipovolemia severa e melhora a acidemia decorrente do choque. Estes efeitos ocorrem sem um aumento significativo na perda sangüínea e na hemodiluição, resultando em diminuição da mortalidade.
4. Apesar da reposição volêmica parcial com Ringer com lactato resultar em 100% de sobrevivência durante a fase experimental propriamente dita, ela não previne o aparecimento tardio de lesões orgânicas letais em um número significativo de animais. São necessários, portanto, estudos

adicionais de reposição volêmica parcial, com diferentes soluções, níveis de PAM e intensidade de choque, para que se possa antecípar mais objetivamente a relação "PA - hemorragia - mortalidade".

5. O uso do amido hidroxietílico a 6%, isoladamente, acarreta aumento do sangramento, da hemodiluição e da mortalidade, mesmo com a reposição volêmica parcial. Sua associação com Ringer com lactato diminui o volume necessário para a reposição e não aumenta significativamente a hemorragia e a hemodiluição, resultando em maior sobrevida.

6. O uso precoce de sangue, mantendo o hematócrito acima de 15%, evita a hemodiluição grave e aumenta a sobrevida tanto na reposição volêmica parcial como na reposição volêmica para normalizar a pressão arterial.

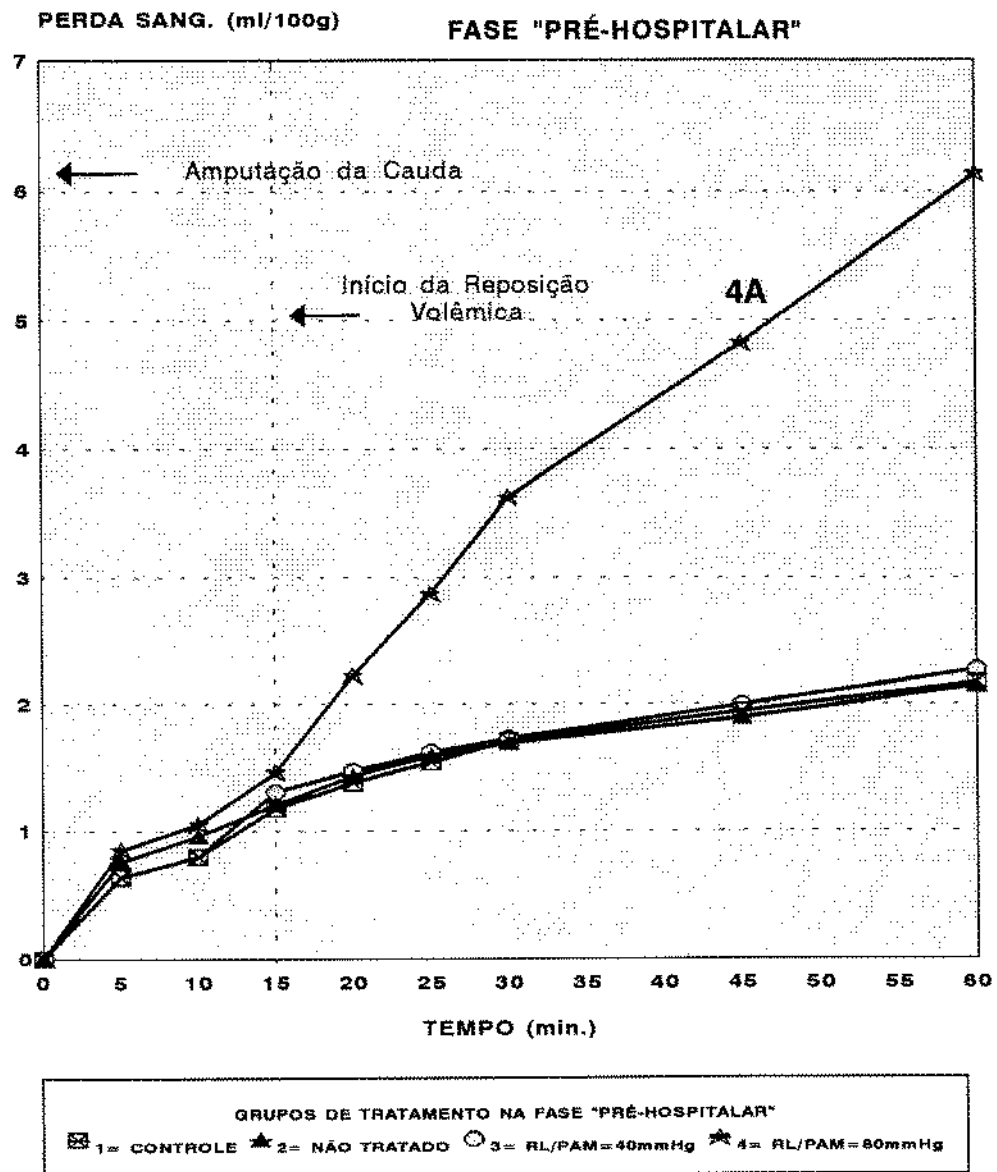
7. Quando sangue não estiver prontamente disponível, a reposição parcial com Ringer com lactato poderá ser benéfica em termos de sobrevida, por minimizar a perda de sangue, a hemodiluição e a piora da acidose.

ANEXOS

6. ANEXOS

ANEXO 1 :

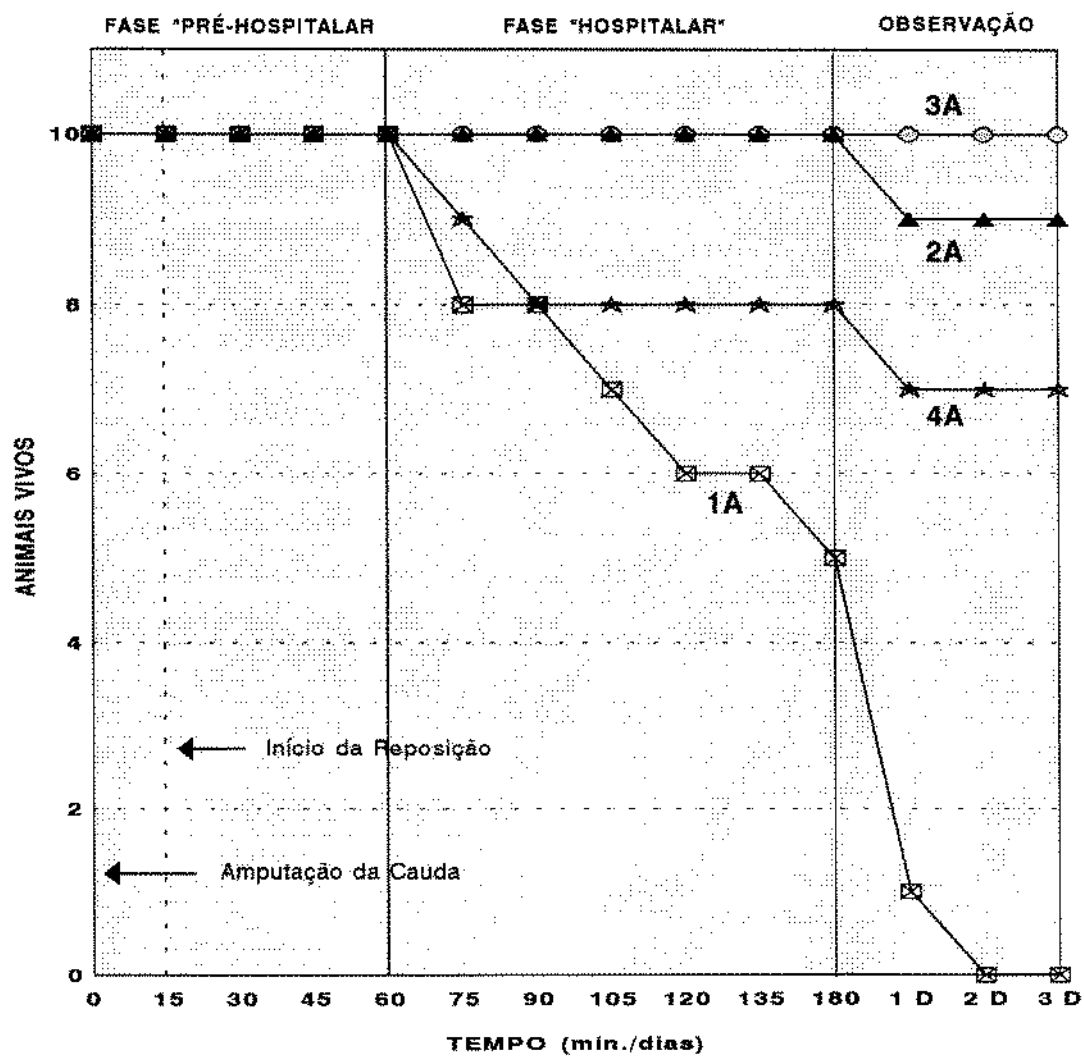
CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
 MODELO INICIAL (TRATAMENTO COM RINGER COM LACTATO)
 PERDA SANGÜÍNEA ACUMULADA



RL= Ringer com lactato / PAM= Pressão Arterial Média

ANEXO 2 :

CHOQUE POR HEMORRAGIA INCONTROLADA
 MODELO INICIAL (TRATAMENTO COM RINGER COM LACTATO)
 MORTALIDADE



GRUPOS DE TRATAMENTO NA FASE "PRÉ-HOSPITALAR"
 ☒ 1 = CONTROLE ▲ 2 = NÃO TRATADO ○ 3 = RL/PAM=40mmHg ★ 4 = RL/PAM=80mmHg

PAM = Pressão Arterial Média / RL = Ringer com lactato

ANEXO 3 :

Choque por Hemorragia Incontrolada / Estudio #	/ Data:												/ Peso:				/ Grupo:			
	Tempo	1h	5'	10'	15'	20'	30'	40'	50'	60'	70'	80'	90'	105'	120'	135'	150'			
Tempo (min.)	LB																			
FC																				
Press. Sist.																				
Press. Diast.																				
PAM																				
Parda Sang.																				
Parda Sang./100g																				
Ringer Inf.																				
Sangue Inf.																				
Sol. de Hep.																				
Freq. Resp.																				
Temp.																				
Conc. de Hbotoxo																				
Hematócrito																				
pH																				
pO ₂																				
pCO ₂																				
HCO ₃																				
BE																				
Na ⁺																				
K ⁺																				
Ca ⁺⁺																				
Glicose																				

Peso Final - 2,5 kg =

3 dias =

ANEXO 4 :

 LISTA DOS VALORES DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) EM mmHg
 DURANTE O EXPERIMENTO EM MINUTOS

ESTUDO B: USO DO RINGER COM LACTATO

GRUPO	PAM0	PAM5	PAM10	PAM15	PAM20	PAM30	PAM40	PAM50
1	100	50	30	25	25	27	35	32
1	82	42	25	20	22	30	37	32
1	90	45	27	25	32	30	15	.
1	92	42	30	22	20	25	27	30
1	85	40	20	20	25	30	35	35
1	95	50	27	25	25	30	25	25
1	92	50	30	25	37	45	40	35
1	72	45	27	27	30	40	35	32
1	82	40	27	22	25	32	25	32
1	92	52	35	27	50	47	40	47
2	100	45	32	25	30	37	45	42
2	90	37	25	25	25	35	32	32
2	80	40	27	22	30	35	45	47
2	85	47	27	25	22	27	30	32
2	85	40	25	22	22	22	20	15
2	87	57	30	25	35	37	45	45
2	90	47	30	22	25	30	35	35
2	80	50	35	25	30	40	37	40
2	92	40	27	27	30	32	35	40
2	85	50	35	27	32	40	40	30
3	85	35	20	20	25	35	37	40
3	90	45	35	30	30	32	45	45
3	85	47	30	22	30	40	40	42
3	87	40	25	20	25	40	40	42
3	75	42	32	25	27	42	37	40
3	92	45	30	22	30	35	45	45
3	80	45	25	25	27	37	42	40
3	95	52	27	25	32	40	47	47
3	80	52	35	25	42	45	45	42
3	87	42	25	25	32	40	45	45
4	85	35	25	20	25	32	55	35
4	82	40	22	20	25	35	45	47
4	85	35	22	20	25	30	27	10
4	87	40	30	25	25	30	47	40
4	80	42	25	22	30	40	50	.
4	82	40	25	22	22	40	62	45
4	90	42	27	20	22	27	55	55
4	92	42	30	25	25	27	50	35
4	87	42	30	25	25	32	50	52
4	85	45	27	22	22	40	32	32

Grupos: 1= controle / 2= não tratado na fase "pré-hosp."
 3= RL para PAM=40mmHg / 4= RL para PAM=80mmHg

ANEXO 4 (continuação):

LISTA DOS VALORES DE PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA (PAM) EM mmHg
DURANTE O EXPERIMENTO EM MINUTOS

ESTUDO B: USO DO RINGER COM LACTATO

GRUPO	PAM60	PAM70	PAM80	PAM90	PAM105	PAM120	PAM135	PAM150
1	32	30	25	20
1	30	25	20	20
1
1	30	40	40	35	32	35	22	.
1	40	37	32	45	35	27	22	.
1	22	17
1	35	27	25	25
1	32	32	25
1	32	35	37	37	32	25	.	.
1	42	42	35	37
2	40	37	40	40	80	87	67	92
2	32	25	20
2	45	42	40	35	57	80	80	87
2	32	32	30	27	57	55	75	75
2
2	42	40	42	42	80	85	90	80
2	32	27	25	20
2	32	25	27
2	45	40	32	30	62	70	70	77
2	25	20
3	40	37	42	40	70	70	72	77
3	45	40	40	40	60	70	80	82
3	45	40	47	50	82	87	87	90
3	40	42	40	40	60	75	87	85
3	40	37	40	37	67	77	80	75
3	50	42	47	45	82	85	77	80
3	42	45	45	45	70	77	77	77
3	47	45	40	60	82	87	95	92
3	40	37	42	42	67	65	77	75
3	47	50	40	50	87	87	82	80
4	50
4	40	40	40
4
4	20
4
4	50	47	57	17
4	52	35	20
4	40	25
4	37	37	35	45	87	97	110	102
4	30	37	37	25	20	.	.	.

Grupos: 1= controle / 2= não tratado na fase "pré-hosp."
3= RL p. PAM=40mmHg / 4= RL p. PAM=80mmHg

ANEXO 5 :

LISTA DOS VALORES DA PERDA SANGÜÍNEA ACUMULADA (PSA) EM ml/100g, DURANTE O EXPERIMENTO EM MINUTOS
ESTUDO B: USO DO RINGER COM LACTATO

GRUPO	PSA15	PSA40	PSA50	PSA60	PSA70	PSA80	PSA90
1	3.02	3.06	3.06	3.11	3.11	3.11	3.11
1	3.00	3.04	3.09	3.14	3.24	3.28	3.33
1	3.00	3.00
1	3.00	3.05	3.05	3.05	3.05	3.05	3.05
1	2.99	3.09	3.14	3.14	3.14	3.14	3.14
1	3.01	3.24	3.48	3.81	3.85	.	.
1	3.02	3.38	3.64	3.89	4.25	4.51	4.76
1	3.00	3.23	3.52	3.71	3.95	4.19	.
1	3.00	3.64	3.64	3.70	3.70	3.70	3.70
1	3.00	3.58	3.64	3.70	3.94	4.29	4.47
2	3.02	3.02	3.07	3.07	3.07	3.07	3.07
2	3.02	3.13	3.13	3.16	3.16	3.16	.
2	3.00	3.21	3.21	3.28	3.28	3.28	3.28
2	3.00	3.09	3.14	3.14	3.14	3.14	3.14
2	3.00	3.00	3.00
2	3.00	3.10	3.20	3.25	3.30	3.30	3.35
2	3.02	3.29	3.29	3.29	3.29	3.29	3.29
2	3.03	3.51	3.57	3.81	4.00	4.00	.
2	3.00	3.35	3.47	3.52	3.52	3.58	3.58
2	2.98	3.61	4.06	4.44	4.82	.	.
3	3.00	3.48	3.60	3.60	3.60	3.60	3.60
3	3.03	4.37	4.42	4.82	5.17	5.41	5.41
3	3.00	3.57	3.57	3.57	3.57	3.62	3.62
3	3.00	3.51	3.74	3.80	3.80	3.80	3.80
3	3.00	3.65	3.70	3.70	3.80	3.95	4.35
3	3.00	3.20	3.25	3.25	3.30	3.30	3.30
3	3.00	3.38	3.50	3.55	3.61	3.61	3.61
3	3.00	3.82	4.29	4.58	4.76	5.11	5.11
3	3.00	4.56	4.68	4.87	5.00	5.12	5.31
3	2.94	3.23	3.23	3.47	3.47	3.52	3.52
4	3.02	5.60	7.54	8.45	.	.	.
4	3.01	5.10	7.36	7.82	8.23	8.40	.
4	3.00	5.94	5.94
4	3.00	3.76	7.30	10.10	.	.	.
4	3.00	6.64
4	3.00	3.51	5.30	6.33	7.10	7.76	8.53
4	3.00	4.60	5.80	6.50	7.00	7.20	.
4	3.00	4.50	7.36	8.04	8.36	.	.
4	2.98	4.60	5.30	6.32	7.11	7.34	7.67
4	3.00	5.63	6.36	7.36	8.00	8.52	8.94

Grupos: 1= controle / 2= não tratado na fase pré-hosp.
 3= RL para PAM=40mmHg / 4= RL para PAM=80mmHg

ANEXO 6 :

LISTA DOS VALORES DE HEMATÓCRITO (Hct) EM %
DURANTE O EXPERIMENTO EM MINUTOS

ESTUDO B: USO DO RINGER COM LACTATO

GRUPO	Hct0	Hct30	Hct60	Hct90	Hct105	Hct135	Hct150
1	42	30	30	25	.	.	.
1	40	24	24	25	.	.	.
1	41	25
1	42	30	25	27	25	24	.
1	40	25	25	27	25	25	.
1	40	27	25
1	40	25	25	24	.	.	.
1	40	28	25
1	38	22	22	22	20	.	.
1	39	22	22	25	.	.	.
2	40	25	23	25	20	27	30
2	40	25	26
2	41	30	25	25	27	32	32
2	39	25	25	21	25	27	29
2	41	25
2	38	25	22	20	24	32	30
2	41	24	24	22	.	.	.
2	40	24	24
2	40	26	25	26	23	32	30
2	41	30	23
3	38	22	20	17	21	30	29
3	39	25	15	13	15	25	28
3	38	22	22	22	20	26	29
3	41	25	18	18	24	32	30
3	40	27	24	20	22	32	30
3	40	27	25	22	28	35	30
3	38	24	22	22	26	32	30
3	40	25	15	15	16	25	28
3	38	25	15	12	15	25	28
3	41	24	24	25	25	30	30
4	41	22	5
4	40	23	8
4	40	23
4	43	27	4
4	39	20
4	40	25	7	3	.	.	.
4	42	22	5
4	40	24	5
4	38	23	6	5	15	28	28
4	39	24	7	7	7	.	.

Grupos: 1= controle / 2= não tratado na fase pré-hosp.
3= RL para PAM=40mmHg / 4= RL para PAM=80mmHg

ANEXO 7:

LISTA DOS VALORES DE EXCESSO DE BASE (BE) EM mmol/l
DURANTE O EXPERIMENTO EM MINUTOS

ESTUDO B: USO DO RINGER COM LACTATO

GRUPO	BE0	BE30	BE60	BE90	BE105	BE135	BE150
1	3.1	-15.1	-19.9	-28.8	.	.	.
1	2.9	-16.1	-15.5	-26.7	.	.	.
1	3.2	-18.1
1	1.8	-11.6	-10.9	-8.9	-12.4	-19.4	.
1	3.4	-14.2	-12.5	-10.9	-15.8	-24.1	.
1	.8	-12.4	-20.4
1	2.3	-7.3	-11.3	-25.9	.	.	.
1	2.5	-6.8	-8.6
1	-.2	-8.6	-8.8	-9.1	-16.1	.	.
1	.3	-7.1	-8.2	-21.8	.	.	.
2	3.2	-12.1	-10.0	-11.0	-13.0	-3.7	-1.8
2	3.0	-16.5	-17.3
2	1.6	-11.4	-9.3	-14.8	-16.5	-3.4	-.7
2	1.9	-14.7	-20.5	-19.7	-20.3	-9.1	-8.2
2	3.1	-22.5
2	-.4	-10.6	-10.1	-8.7	-10.6	-4.5	-4.2
2	-.4	-17.6	-18.8	-26.8	.	.	.
2	2.8	-10.1	-12.5
2	.6	-15.5	-18.8	-23.9	-28.1	-19.6	-12.5
2	-3.1	-11.7	-17.7
3	2.2	-15.0	-12.9	-7.6	-11.0	-4.1	-2.3
3	-1.3	-8.6	-3.2	-4.2	-5.2	3.2	2.5
3	-.2	-9.4	-7.2	-4.9	-9.5	-.5	-.5
3	1.5	-14.5	-14.9	-10.8	-12.4	-5.4	-1.2
3	-2.2	-10.4	-10.5	-9.5	-11.1	-3.5	-1.9
3	1.0	-11.2	-9.6	-9.1	-11.8	-5.6	-5.6
3	-2.7	-13.1	-12.7	-7.8	-8.6	-5.5	-2.1
3	2.0	-10.6	-6.8	-5.3	-8.7	-1.6	-2.3
3	.3	-10.3	-7.9	-8.5	-11.4	-3.8	-1.4
3	1.8	-8.6	-7.2	-5.8	-6.9	.6	-1.0
4	1.5	-17.1	-22.7
4	2.6	-12.2	-12.8
4	3.4	-21.9
4	1.3	-9.6	-19.1
4	2.6	-12.1
4	.6	-11.8	-13.4	-25.5	.	.	.
4	2.0	-12.7	-13.2
4	3.2	-15.3	-15.8
4	2.4	-12.2	-8.5	-10.4	-13.7	-5.1	-2.0
4	.8	-12.1	-15.5	-18.0	-25.8	.	.

Grupos: 1= controle / 2= não tratado na fase pré-hosp.
3= RL para PAM=40mmHg / 4= RL para PAM=80mmHg

ANEXO 8 :

 LISTA DOS VALORES DE PERDA SANGÜÍNEA (PSA) EM ml/100g
 DURANTE O EXPERIMENTO EM MINUTOS

 ESTUDO C: USO DE SOLUÇÕES COLÓIDES

GRUPO	PSA15	PSA40	PSA50	PSA60	PSA70	PSA80	PSA90
1	3.00	3.75	3.80	3.80	3.85	3.85	3.90
1	3.00	3.38	3.55	3.61	3.66	3.72	3.83
1	3.00	3.61	3.61	3.67	3.67	3.73	3.73
1	3.00	3.83	4.30	4.40	4.55	4.60	4.60
1	3.00	4.45	5.18	5.42	5.60	5.66	5.72
1	3.00	3.57	3.68	3.80	3.80	3.80	3.80
1	3.00	3.95	4.30	4.75	5.00	5.00	5.00
1	3.00	3.62	3.62	3.62	3.87	3.93	4.18
1	3.00	3.90	4.21	4.21	4.39	4.45	4.51
1	3.00	3.71	4.21	4.71	4.71	4.71	4.71
2	3.00	4.60	5.90	7.50	8.16	8.64	.
2	3.00	3.83	4.86	5.67	6.64	6.75	7.29
2	3.00	3.94	5.29	6.00	6.29	6.76	6.88
2	3.00	4.27	4.78	6.72	7.27	7.51	.
2	3.00	4.51	6.33	7.66	8.15	.	.
2	3.00	3.93	4.06	4.13	4.60	4.66	4.66
2	3.00	5.11	6.37	7.62	8.31	8.77	.
2	3.00	3.62	3.83	4.00	4.05	4.16	4.32
2	3.00	4.59	5.94	7.29	8.21	8.64	.
2	3.00	3.58	3.58	4.29	4.52	4.70	4.88
3	3.00	3.34	3.57	3.80	4.08	4.14	4.14
3	3.00	3.41	3.52	3.52	3.58	3.58	3.70
3	3.00	3.60	3.84	3.96	4.21	4.21	4.27
3	3.00	3.77	4.38	4.72	4.77	4.88	5.05
3	3.00	4.14	4.25	4.42	4.48	4.54	4.88
3	3.00	4.38	5.22	6.16	6.66	7.44	7.72
3	3.00	4.42	4.65	4.82	5.00	5.28	5.40
3	3.00	3.68	3.85	4.08	4.08	4.25	4.42
3	3.00	3.87	3.87	4.00	4.00	4.00	4.25
3	3.00	3.93	3.93	4.00	4.12	4.12	4.12

Grupos: 1= RL (PAM=40mmHg)
 2= HEA (PAM=40mmHg)
 3= RL+HEA (PAM=40mmHg)

ANEXO 9 :

 LISTA DOS VALORES DE HEMATÓCRITO (Hct) EM %
 DURANTE O EXPERIMENTO EM MINUTOS

 ESTUDO C: USO DE SOLUÇÕES COLÓIDES

GRUPO	Hct0	Hct30	Hct60	Hct90	Hct105	Hct135	Hct150
1	42	26	21	21	24	32	30
1	40	27	24	22	28	32	32
1	40	22	18	18	20	27	29
1	40	27	20	20	22	31	29
1	38	28	18	16	20	29	29
1	40	30	27	25	26	33	31
1	39	28	21	20	23	32	32
1	38	27	23	21	22	27	30
1	38	25	21	20	20	26	28
1	38	25	20	19	24	28	30
2	40	26	6
2	40	26	12	6	11	25	29
2	40	28	16	10	15	28	31
2	39	24	8
2	36	25	7
2	40	25	18	15	17	22	30
2	42	28	8
2	40	26	20	18	20	28	29
2	42	30	10
2	40	28	18	16	22	28	31
3	38	25	20	18	22	32	30
3	40	30	24	22	25	31	30
3	40	24	19	18	20	26	30
3	42	32	18	16	20	25	31
3	40	25	20	18	20	25	29
3	39	30	10	6	10	25	28
3	39	28	20	18	20	26	30
3	40	28	20	20	23	28	29
3	40	24	22	22	22	27	30
3	41	28	24	20	22	27	30

Grupos: 1= RL (PAM=40mmHg)
 2= HEA (PAM=40mmHg)
 3= RL+HEA (PAM=40mmHg)

ANEXO 10 :

 LISTA DOS VALORES DE EXCESSO DE BASE (BE) EM mmol/l
 DURANTE O EXPERIMENTO EM MINUTOS

ESTUDO C: USO DE SOLUÇÕES COLÓIDES

GRUPO	BE0	BE30	BE60	BE90	BE105	BE135	BE150
1	5.2	-11.8	-2.2	1.4	-2.0	5.3	-1.0
1	1.7	-5.2	-6.8	-6.5	-11.2	-6.8	-4.7
1	.1	-4.8	-3.9	-6.3	-6.9	-4.5	-5.2
1	4.4	-6.5	-7.2	-5.8	-7.3	5.2	2.4
1	4.5	1.8	-5.2	-9.7	-10.0	1.6	-2.1
1	5.2	-4.9	-7.9	-7.8	-12.0	-2.3	-5.3
1	4.0	-2.9	-9.0	-11.2	-14.8	-10.1	-3.6
1	3.9	-1.3	2.2	2.2	-.2	5.2	1.5
1	2.7	-.1	-.3	-2.3	-3.0	3.4	4.2
1	2.5	-2.0	-7.3	-8.9	-10.9	.3	1.2
2	3.2	-3.6	-11.6
2	4.0	-8.2	-13.1	-16.4	-18.2	-7.9	-7.2
2	2.1	-4.2	-6.8	-8.9	-11.4	-5.4	-.4
2	3.2	-1.5	-8.9
2	4.7	-1.6	-3.5
2	4.9	-7.4	-.7	-.5	-5.0	-1.3	.4
2	3.4	-2.7	-5.6
2	4.2	-8.6	-5.2	-4.8	-8.7	.3	2.0
2	2.2	-3.6	-8.2
2	3.5	-3.8	-2.5	-2.8	-4.4	.2	2.0
3	4.5	-5.6	-4.7	-2.6	-5.2	.5	.3
3	2.0	-4.7	-1.2	-1.2	-3.4	3.1	1.2
3	3.9	-3.8	-2.9	2.8	-4.5	4.1	1.2
3	4.3	-4.3	-3.0	-2.0	-4.8	3.0	2.8
3	3.8	-2.8	-1.0	.7	-1.2	3.8	3.1
3	4.0	-.2	-7.6	-11.2	-13.7	-2.4	2.2
3	.7	-5.1	-2.7	-2.9	-3.7	-.2	.1
3	4.6	-2.9	-3.4	2.3	-.5	5.2	3.8
3	4.1	-6.3	-3.6	-.9	-6.6	.3	2.1
3	2.3	-2.8	-3.0	-.5	-2.3	1.2	2.1

Grupos: 1= RL (PAM=40mmHg)
 2= HEA (PAM=40mmHg)
 3= RL+HEA (PAM=40mmHg)

ANEXO 11 :

 LISTA DOS VALORES DE VOLUME INFUNDIDO (VI) EM ml/100g
 DURANTE O EXPERIMENTO EM MINUTOS

ESTUDO C: USO DE SOLUÇÕES COLÓIDES

GRUPO	VI40	VI50	VI60	VI70	VI80	-VI90
1	2	3	3.75	4.75	5.5	6.25
1	0.8	1.38	1.9	2.2	3.8	4.4
1	1.7	3.22	4.03	4.5	5.16	5.8
1	1.66	3.05	3.72	4.16	4.72	4.72
1	1.8	3.3	4.24	4.8	5.45	6.06
1	0.68	1.42	2	2.28	2.85	3.14
1	1.15	1.75	2.3	3	4	4.75
1	0.62	0.62	0.62	0.62	0.93	1.25
1	1	1.8	2.42	2.72	2.72	2.84
1	0.5	1.42	1.57	1.78	2	2.5
2	1.12	1.77	2.58	2.9	3.22	.
2	0.67	1.21	1.62	2.16	2.43	2.97
2	0.58	1.17	1.84	2.05	2.11	2.47
2	0.9	1.66	2.27	3.03	3.33	.
2	1.27	1.8	3.03	3.93	.	.
2	0.66	0.66	0.66	1.06	1.13	1.13
2	1.31	1.77	2.17	2.45	3.25	.
2	0.32	0.54	0.54	0.54	0.59	0.70
2	0.8	1.35	2	2.43	3.13	.
2	0.58	0.64	1	1	1.17	1.41
3	0.57	0.85	1.14	1.42	1.42	1.42
3	0.58	0.73	0.88	0.88	0.88	1
3	0.9	1.21	1.21	1.51	1.51	1.51
3	0.61	1.1	1.38	1.44	1.66	1.66
3	0.85	1.14	1.42	1.42	1.42	1.7
3	1.38	1.66	2.5	3.6	4.16	5
3	1.2	1.48	1.77	1.82	1.94	1.94
3	0.8	0.85	1.14	1.2	1.31	1.48
3	0.8	0.8	0.93	0.93	0.93	0.93
3	0.87	0.93	1	1.25	1.31	1.31

Grupos: 1= RL (PAM=40mmHg)
 2= HEA (PAM=40mmHg)
 3= RL+HEA (PAM=40mmHg)

ANEXO 12:

LISTA DOS VALORES DO EXCESSO DE BASE (BE) EM mmol/l
E DO LACTATO (LAC) EM mg/dl
DURANTE O EXPERIMENTO EM MINUTOS

ESTUDO D: USO DE SANGUE TOTAL + RINGER COM LACTATO

GRUPO	BE0	BE30	BE90	BE135	LAC0	LAC30	LAC90	LAC135
1	1.9	-5.6	.	.	18.0	31.0	.	.
1	3.0	-11.2	-25.6	.	21.0	42.0	91.0	.
1	2.0	-4.0	-27.8	.	23.0	26.0	103.0	.
1	1.5	-10.6	.	.	8.5	36.0	.	.
1	.6	-7.8	-19.8	.	9.0	33.0	93.0	.
1	3.6	-4.5	.	.	12.5	28.0	.	.
1	-.4	-9.2	-29.4	.	17.0	38.0	98.0	.
1	2.5	-8.1	.	.	16.0	40.0	.	.
2	4.1	-4.8	-8.0	2.0	10.0	32.0	30.0	10.0
2	2.2	-6.9	-7.5	8.1	15.0	28.0	22.0	6.0
2	4.4	-8.5	-8.2	.5	15.0	30.0	24.0	13.0
2	3.0	-5.2	-6.4	5.4	9.0	26.0	24.0	17.0
2	1.1	-9.8	-6.8	6.6	18.0	33.0	20.0	12.0
2	3.4	-10.4	-9.0	9.7	16.0	40.0	28.0	18.0
2	.8	-7.6	-7.2	4.6	11.0	36.0	21.0	21.0
2	2.4	-6.7	-5.5	5.0	9.0	34.0	25.0	8.0
3	1.3	-11.0	-9.7	4.5	19.0	36.0	36.0	12.0
3	-.1	-8.9	-7.6	10.0	12.0	30.0	46.0	5.0
3	.4	-9.4	-9.5	10.0	21.0	25.0	50.0	28.0
3	3.0	-11.4	-11.8	3.4	18.0	40.0	68.0	41.0
3	2.0	-6.8	-10.7	2.6	14.0	34.0	63.0	32.0
3	3.3	-5.9	-6.8	6.7	12.0	32.0	52.0	38.0
3	2.5	-4.5	-12.2	11.0	17.0	28.0	72.0	4.0
3	1.0	-5.2	-8.5	5.8	16.0	27.0	45.0	16.0
4	.3	-6.9	-7.2	3.0	19.0	32.0	41.0	12.0
4	3.2	-7.7	-9.2	2.2	7.0	22.0	33.0	9.0
4	-.5	-10.0	-8.9	5.8	12.0	38.0	35.0	19.0
4	1.7	-9.4	-7.6	6.4	15.0	29.0	28.0	17.0
4	-.2	-7.3	-11.9	1.8	18.0	40.0	40.0	14.0
4	2.1	-4.6	-10.8	2.6	9.0	24.0	30.0	16.0
4	1.5	-5.4	-12.4	7.2	10.0	36.0	42.0	8.0
4	.7	-6.5	-11.2	5.0	16.0	35.0	47.0	10.0

Grupos:

1= RL p/ PAM=80mmHg / 2= ST + RL p/ PAM=80mmHg
3= RL p/ PAM=40mmHg / 4= ST + RL p/ PAM=40mmHg

ANEXO 13 :

LISTA DOS VALORES DA PERDA SANGÜÍNEA ACUMULADA (PSA) EM ml/100g, DO VOLUME INFUNDIDO (VI) EM ml/100g E DO HEMATÓCRITO (Hct) EM %, DURANTE O EXPERIMENTO EM MINUTOS

ESTUDO D: USO DE SANGUE TOTAL + RINGER COM LACTATO

GRUPO	PSA60	PSA90	VI60	VI90	Hct0	Hct30	Hct90	Hct135
1	5.2	7.3	32.5	38.4	45.0	22.0	.	.
1	5.8	6.2	22.0	27.0	40.0	26.0	5.6	.
1	4.5	6.7	19.5	25.4	35.0	21.0	4.2	.
1	5.2	6.0	29.2	36.2	45.0	25.0	.	.
1	4.4	6.6	22.0	32.4	41.0	19.0	3.8	.
1	6.0	7.1	24.8	31.0	39.0	30.0	.	.
1	4.8	6.3	21.0	27.2	42.0	29.0	3.6	.
1	6.2	7.0	31.0	41.0	40.0	28.0	.	.
2	7.0	11.0	10.2	27.4	40.0	26.0	23.0	26.0
2	5.6	10.9	8.4	23.8	38.0	22.0	20.0	28.0
2	6.0	10.7	9.8	25.8	42.0	24.0	19.0	28.0
2	7.4	11.4	15.0	29.8	40.0	29.0	17.0	33.0
2	6.6	10.2	12.4	24.4	44.0	21.0	15.0	30.0
2	5.8	9.8	9.6	21.5	42.0	30.0	20.0	24.0
2	5.6	9.8	8.4	19.6	39.0	27.0	18.0	26.0
2	6.2	9.5	9.0	17.5	45.0	29.0	21.0	30.0
3	3.8	4.3	3.5	8.4	42.0	26.0	13.0	30.0
3	3.5	4.4	4.5	9.1	42.0	21.0	10.0	30.0
3	3.2	4.8	5.8	12.0	45.0	24.0	16.0	25.0
3	3.5	4.6	5.2	9.9	44.0	30.0	19.0	31.0
3	4.0	5.0	8.3	15.5	38.0	27.0	11.0	29.0
3	4.0	4.8	6.0	11.6	45.0	28.0	14.0	33.0
3	3.6	4.4	3.2	6.4	39.0	26.0	15.0	27.0
3	4.1	4.5	4.7	7.8	40.0	30.0	11.0	28.0
4	3.9	4.8	3.0	5.2	42.0	29.0	22.0	31.0
4	4.2	6.1	6.8	11.6	44.0	22.0	16.0	29.0
4	5.0	5.4	4.2	5.8	38.0	31.0	25.0	28.0
4	3.8	5.0	4.0	6.4	35.0	25.0	20.0	30.0
4	4.0	5.1	3.8	5.5	40.0	20.0	20.0	32.0
4	4.2	5.2	4.7	6.0	41.0	26.0	23.0	35.0
4	4.2	5.6	5.3	8.0	40.0	30.0	18.0	25.0
4	4.6	5.4	5.1	7.2	35.0	25.0	22.0	31.0

Grupos :

1= RL p/ PAM=80mmHg / 2= ST + RL p/ PAM=80mmHg
 3= RL p/ PAM=40mmHg / 4= ST + RL p/ PAM=40mmHg

SUMMARY

7. SUMMARY

Prehospital guidelines for the treatment of hemorrhagic shock recommend rapid volume resuscitation to normal blood pressure. However, there is evidence that fluid resuscitation (FR) to normal blood pressure in the setting of uncontrolled hemorrhagic shock (UHS) causes increased bleeding, hemodilution and mortality. The purpose of this study was to examine the long-term effects of different FR regimens during UHS, using a outcome rat model. UHS was produced by preliminary bleed of 3ml/100g, followed by 75% tail amputation. Experimental design consisted of 3 phases: 1) a "prehospital phase" with UHS and resuscitation aimed at mean arterial pressure (MAP) of 40mmHg (hypotensive FR) or 80mmHg (normotensive FR). It was tested FR with lactated Ringer's (LR), Hydroxyethyl-starch 6% (HES) and whole blood (WB); 2) a "hospital phase" with control of the bleeding and continued resuscitation to MAP > 80mmHg and hematocrit near 30%; 3) a three day observation phase. This study demonstrates that attempts to achieve normal MAP with LR, during uncontrolled bleeding, increases blood loss, hemodilution and mortality. Infusion of only HES increases bleeding, hemodilution and mortality, even in hypotensive FR. The early use of blood in the treatment of UHS, avoiding severe hemodilution, may significantly improve survival in both normotensive and hypotensive resuscitation. When blood is unavailable in the prehospital setting, "hypotensive resuscitation" with LR may offer a survival benefit.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- ABERG, T.; STEEN, S.; al OTHMAN, K.; NORGREN, L.; BENGMARK, S. -
The effect of pneumatic antishock garments in the treatment of lethal
combined hepatic and caval injuries in rats. **J. Trauma** **26**:727-31,
1986.
- ALEXANDER, B.; ODAKE, K.; LAWLOR, D. - Coagulation, hemotasis and
plasma expanders: a quarter-century enigma. **Fed. Proc.** **34**:1429-36,
1975.
- AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS COMMITTEE ON TRAUMA. -
Advanced trauma life support course manual. Chicago, USA, 1993.
- ARCHIBALD, E.W. & McLEAN, W.S. - Observations upon shock with
particular reference to the condition as seen in war surgery.
Ann. Surg. **66**:281-9, 1917.
- BAUE, A.E.; TRAGUS, E.T.; WOLFSON, S.K. Jr.; CARY, A.L.; PARKINS,
W.M. - Hemodynamic and metabolic effects of Ringer's lactate
solution in hemorrhagic shock. **Ann. Surg.** **166**:29-38, 1967.
- BEECHER, H.K. - Preparation of battle casualties for surgery. **Ann. Surg.**
121:769-97, 1945.

- BELLAMY, R.F.; MANINGAS, P.A.; WENGER, B.A. - Current shock models and clinical correlations. **Ann. Emerg. Med.** **15**:1392-5, 1986.
- BICKELL, W.H.; BRUTTIG, S.P.; WADE, C.E. - Hemodynamic response to abdominal aortotomy in the anesthetized swine. **Circ. Shock** **28**: 321-32, 1989.
- BICKELL, W.H.; BRUTTIG, S.P.; MILLNAMOW, G.A.; O'BENAR, J.; WADE, C.E. - The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. **Surgery** **110**:529-36, 1991.
- BICKELL, W.H.; BRUTTIG, S.P.; MILLNAMOW, G.A.; O'BENAR, J.; WADE, C.E. - Use of hypertonic saline/dextran versus lactated Ringer's solution as a resuscitation fluid after uncontrolled aortic hemorrhage in anesthetized swine. **Ann. Emerg. Med.** **21**:1077-85, 1992
- BICKELL, W.H. - Are victims of injury sometimes victimized by attempts at fluid resuscitation? **Ann. Emerg. Med.** **22**: 225-6, 1993. [Editorial]
- BICKELL, W.H.; WALL, M.J.; PEPE, P.E.; MARTIN, R.R.; GINGER, V.F.; ALLEN, M.K.; MATTOX, K.L. - Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. **New Engl. J. Med.** **331**:1105-9, 1994.

- BILYNSKYJ, M.C.V.; ERRINGTON, M.L.; VELASCO, I.T.; ROCHA e SILVA, M. - Effect of hypertonic sodium chloride (7.5%) on uncontrolled hemorrhage in rats and its interaction with different anesthetic procedures. **Circ. Shock** 36:68-73, 1992.
- BLAIR, S.D.; JANVRIN, S.B.; McCOLLUM, C.N.; GREENHALGH, R.M. - Effect of early blood transfusion on gastrointestinal haemorrhage. **Br. J. Surg.** 73:783-5, 1986.
- BORDER, J.R.; LEWIS, F.R.; APRAHAMIAN, C.; HALLER, J.A.; JACOBS, L.M.; LUTERMAN, A. - Panel: Prehospital trauma care - stabilize or "scoop and run". **J. Trauma** 23:708-11, 1983.
- BRINKMEYER, S.; SAFAR, P.; MOTOYAMA, E.; STEZOSKI, W. - Superiority of colloid over electrolyte solution for fluid resuscitation (severe normovolemic hemodilution). **Crit. Care Med.** 9:369-70, 1981.
- CANNON, W.B.; FRASER, J.; COWELL, E.M. - The preventive treatment of wound shock. **J.A.M.A.** 70:618-21, 1918.
- CAPONE, A.; SAFAR, P.; STEZOSKI, W.; PEITZMAN, A.B.; TISHERMAN, S. - Uncontrolled hemorrhagic shock outcome model in rats. **Resuscitation** 29:143-52, 1995a.

CAPONE, A.; SAFAR, P.; STEZOSKI, W.; TISHERMAN, S.; PEITZMAN, A.B. - Improved outcome with fluid restriction in treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. **J. Am. Coll. Surg.** **180**:49-56, 1995b.

CHIU, C-J.; SHAFTAN, G.W.; DENNIS, C. - Control of experimental hemorrhage with Arfonad. **J. Trauma** **5**:392-7, 1965.

COLLINS, J.A.; BRAITBERG, A.; MARGRAF, H.W.; BUTCHER, H.R.; - Hemorrhagic shock in rats. **Arch. Surg.** **99**:484-8, 1969.

COOPER, A.; BARLOW, B.; DiSCALA, C. - Efficacy of prehospital volume resuscitation in children who present in hypotensive shock. **J. Trauma** **35**:160-7, 1993.

CRAIG, R.L. & POOLE, G.V. - Resuscitation in uncontrolled hemorrhage. **Am. Surg.** **60**:59-62, 1994.

CRAWFORD, E.S. - Ruptured abdominal aortic aneurysm. **J. Vasc. Surg.** **13**:348-50, 1991. [Editorial]

- CRIPPEN, D.; SAFAR, P.; SNYDER, C.; PORTER, L. - Dying pattern in volume-controlled hemorrhagic shock in awake rats. **Resuscitation** 21:259-70, 1991.
- DAHAN, M.S.; LUCAS, C.E.; LEDGERWOOD, A.M.; HIGGINS, R.F. - Negative inotropic effect of albumin resuscitation for shock. **Surgery** 86:235-41, 1979.
- DAVIDSON, I.; GELIN, L-E.; HAGLIND, E. - Plasma volume, intravascular protein content, hemodynamic and oxygen transport changes in dogs: comparison of the relative effectiveness of various plasma expanders. **Crit. Care Med.** 8:73-80, 1980
- DAVIS, J.W.; SHACKFORD, S.R.; MACKERSIE, R.C.; HOYT, D.B. - Base deficit as a guide to volume resuscitation. **J. Trauma** 28:1464-7, 1988.
- DAVIS, J.W. - The relationship of base deficit to lactate in porcine hemorrhagic shock and resuscitation. **J. Trauma** 36:168-72, 1994.
- DIAMOND, N.J.; SCHOFFERMAN, J.; ELLIOTT, J.W. - Factors in successful resuscitation by paramedics. **JACEP** 6:42-6, 1977.

- DILLON, J.; LYNCH, L.J.; MYERS, R.; BUTCHER, H.R.Jr.; MOYER, C.A. - Bioassay of treatment of hemorrhagic shock. **Arch. Surg.** **93**:537-55, 1963.
- DRONEN, S.C.; STERN, S.; BALDURSSON, J.; IRVIN, C.; SYVERUD, S. - Improved outcome with early blood administration in a near-fatal model of porcine hemorrhagic shock. **Am. J. Emerg. Med.** **10**:533-7, 1992.
- DRONEN, S.C.; STERN, S.H.; WANG, X. - A comparison of the response of near-fatal acute hemorrhage models with and without a vascular injury to rapid volume expansion. **Am. J. Emerg. Med.** **11**: 331-8, 1993.
- DUNHAM, C.M.; SIEGEL, J.H.; WEIRETER, L.; FABIAN, M.; GUADALUPI, P.; LINBERG, S.E.; VARY, T.C. - Oxygen debt and metabolic acidemia as quantitative predictors of mortality and the severity of the ischemic insult in hemorrhagic shock. **Crit. Care Med.** **19**:231-43, 1991.
- ELWYN, D.H.; BRYAN-BROWN, C.W.; SHOEMAKER, W.C. - Nutritional aspects of body water dislocations in postoperative and depleted patients. **Ann. Surg.** **182**:76-85, 1975.

- FLEISHER, G.; TEMPLETON, J.; DELGADO-PAREDES, C. - Fluid resuscitation following liver laceration: a comparison of fluid delivery above and below the diaphragm in a pediatric animal model. **Ann. Emerg. Med.** **16**:147-52, 1987.
- FRENCH, J.E.; MACFARLANE, R.G.; SANDERS, A.G. - The structure of haemostatic plugs and experimental thrombi in small arteries. **Br. J. Exp. Pathol.** **45**:467-74, 1964.
- GALA, G.J.; LILLY, M.P.; THOMAS, S.E.; GANN, D.S. - Interaction of sodium and volume in fluid resuscitation after hemorrhage. **J. Trauma** **31**:545-56, 1991.
- GERVIN, A.S. & FISCHER, R.P. - The importance of prompt transport in salvage of patients with penetrating heart wounds. **J. Trauma** **22**: 443-8, 1982.
- GOLLUB, S.; VANICHANAN, C.; SCHAEFER, C.; SCHECHTER, D.C. - A study of safer plasma substitutes. **Surg. Gynecol. Obstet.** **128**: 1235-43, 1969.

GROSS, E.; LANDAU, W.H.; ASSALIA, A.; KRAUSZ, M.M. - Is hypertonic saline resuscitation safe in uncontrolled hemorrhagic shock?

J. Trauma 28:751-6, 1988.

GROSS, D.; LANDAU, E.H.; KLIN, B.; KRAUSZ, M.M. - Quantitative measurement of bleeding following hypertonic saline therapy in "uncontrolled" hemorrhagic shock. **J. Trauma 29:79-83, 1989.**

GUMP, F.E.; BUTLER, H.; KINNEY, J.M. - Oxygen transport and consumption during acute hemodilution. **Ann. Surg. 168: 54-60, 1968.**

GUYTON, A.C. - **Textbook of medical physiology.** 7 ed. Philadelphia, PA, USA. WB Saunders Co., 1986.

HARRIS, B.H.; SHAFTAN, G.W.; CHIU, C.J.; LIMSON, A. - An experimental study of venous hemostasis. **Surgery 61:891-5, 1967.**

HAUSER, C.J. & SHOEMAKER, W.C. - Albumin resuscitation for shock. **Surgery, 88:183-4, 1980. [Letter]**

HAUSER, C.J.; SHOEMAKER, W.C.; TURPIN, I.; GOLDBERG, S.J.- Oxygen transport responses to colloids and crystalloids in critically ill surgical patients. **Surg. Gynecol. Obstet.** 150:811-6, 1980.

HOPKINS, R.W.; FRATIANNE, R.B.; ABRAMS, J.S.; SIMEONE, F.A. - Controlled hypotension for uncontrolled hemorrhage. **Arch. Surg.** 95:517-30, 1967.

HOPKINS, R.W.; FRATIANNE, R.B.; RAO, K.V.; DAMEWOOD, C.A. - Effects of hematocrit and viscosity on continuing hemorrhage. **J. Trauma** 14:482-92, 1974.

JELENKO, C.; WILLIAMS, J.B.; WHEELER, M.L.; CALLAWAY, B.D.; FACKLER, V.K.; ALBERS, C.A.; BARGER, A.A. - Studies in shock and resuscitation: use of a hypertonic, albumin containing, fluid demand regimen (HALFD) in resuscitation. **Crit. Care Med.** 7:157-67, 1979.

KAWESKI, S.M.; SISE, M.J.; VIRGILIO, R.W. - The effect of prehospital fluids on survival in trauma patients. **J. Trauma** 30:1215-9, 1990.

KIRKLIN, J.K.; LELL, W.A.; KOUCHOUKOS, N.T. - Hydroxyethyl starch versus albumin for colloid infusion following cardiopulmonary bypass in patients undergoing myocardial revascularization. **Ann. Thorac. Surg.** **37**: 40-6, 1984

KOWALENKO, T.; STERN, S.; DRONEN, S.; WANG, X. - Improved outcome with hypotensive resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock in a swine model. **J. Trauma** **33**:349-53, 1992.

KRAUSZ, M.M.; KABLAN, M.; RABINOVICI, R.; KLIN, B.; SHERMAN, Y.; GROSS, D. - Effect of injured vessel size on bleeding following hypertonic saline infusion in "uncontrolled" hemorrhagic shock in anesthetized rats. **Circ. Shock** **35**:9-13, 1991.

KRAUSZ, M.M.; MEITAL, B.Z.; RABINOVICI, R.; GROSS, D. - "Scoop and run" or stabilize hemorrhagic shock with normal saline or small-volume hypertonic saline ? **J. Trauma** **33**:6-10 , 1992a.

KRAUSZ, M.M.; LANDAU, E.H.; KLIN, B.; GROSS, D. - Hypertonic saline treatment of uncontrolled hemorrhagic shock at different periods from bleeding. **Arch. Surg.** **127**:93-6, 1992b.

LANDAU, E.H.; GROSS, S.; ASSALIA, A.; KRAUSZ, M.M. - Treatment of uncontrolled hemorrhagic shock by hypertonic saline and external counterpressure. **Ann. Emerg. Med.** **18**:1039-43, 1989.

LEWIS, F.R. - Prehospital intravenous fluid therapy: physiologic computer modelling. **J. Trauma** **26**:804-11, 1986.

LEWIS, J.H.; SZETO, I.L.F.; BAYER, W.L.; TAKAORI, M.; SAFAR, P. - Severe hemodilution with hydroxyethyl starch and dextrans. **Arch. Surg.** **93**:941-50, 1966.

LILLY, M.P.; GALA, G.J.; CARLSON, D.E.; SUTHERLAND, B.E.; GANN, D.S. - Saline resuscitation after fixed-volume hemorrhage: role of resuscitation volume and rate of infusion. **Ann. Surg.** **216**: 161-71, 1992.

LONGNECKER, D.E. & STURGILL, B.C. - Influence of anesthetic agent on survival following hemorrhage. **Anesthesiology** **45**:516-21, 1976.

LONGNECKER, D.E.; McCOY, S.; DRUCKER, W.R. - Anesthetic influence on response to hemorrhage in rats. **Circ. Shock** **6**: 55-60, 1979.

LOWE, R.J.; MOSS, G.S. JILEK, J.; LEVINE, H.D. - Crystalloid versus colloid in the etiology of pulmonary failure after trauma: a randomized trial in man. **Surgery** 81:676-83, 1977.

LUCAS, C.E.; WEAVER, D.W. HIGGINS, R.F.; LEDGERWOOD, A.M.; JOHNSON, S.D.; BOUWMAN, D.L. - Effects of albumin versus nonalbumin resuscitation on plasma volume and renal excretory function. **J. Trauma** 18:564-70, 1978.

LUCAS, C.E.; DENIS, R.; LEDGERWOOD, A.M.; GRABOW, D. - The effects of Hespan on serum and lymphatic albumin, globulin and coagulant protein. **Ann. Surg.** 207:416-20, 1988.

LUDEWIG, R.W. & WANGENSTEEN, S.L. - Aortic bleeding and the effect of external counterpressure. **Surg. Gynecol. Obstet.** 128: 252-8, 1969.

MARTIN, R.R.; BICKELL, W.H.; PEPE, P.E.; BURCH, J.M.; MATTOX, K.L. Prospective evaluation of preoperative fluid resuscitation in hypotensive patients with penetrating truncal injury: a preliminary report. **J. Trauma** 33:354-62, 1992.

MATTOX, K.L.; BICKELL, W.; PEPE, P.E. - Prospective MAST study in 911 patients. **J. Trauma** 29:1104-11, 1989.

McNAMARA, J.J.; SUEHIRO, G.T.; SUEHIRO, A. - Resuscitation from hemorrhagic shock. **J. Trauma** 23:552-8, 1983.

MILLES, G.; KOUCKY, C.J.; ZACHEIS, H.G. - Experimental uncontrolled arterial hemorrhage. **Surgery** 60:434-42, 1966.

MILLIKAN, J.S.; CAIN, T.L.; HASBROUGH, J. - Rapid volume replacement for hypovolemic shock: a comparison of techniques and equipment. **J. Trauma** 24:428-31, 1984.

MOORE, F.D.; OLESEN, K.H.; McMURRAY, J.P. - **Body cell mass and its supporting environment**. WB Saunders, Philadelphia, USA, 1963.

MOSS, G.S.; PROCTOR, H.J.; HORMER, L.D.; HERMAN, C.M.; LITT, B.D. - A comparison of asanguinous fluids and whole blood in the treatment of hemorrhagic shock. **Surg. Gynecol. Obstet.** 129:1247-57, 1969.

NAGY, K.K.; DAVIS, J.; DUDA, J.; FILDES, J.; ROBERTS, R.; BARRETT, J. - A comparison of pentastarch and lactated Ringer's solution in the resuscitation of patients with hemorrhagic shock. **Circ. Shock** 40: 289-94, 1993.

NEARMAN, H.S. & HERMAN, M.L. - Toxic effects of colloids in the intensive care unit. **Crit. Care Clinics** 7: 713-23, 1991.

OGSTON, D. - **The physiology of hemostasis**. 1 ed. Cambridge, MA, USA. Harvard University Press, 1983.

PEPE, P.E.; WYATT, C.H.; BICKELL, W.H.; BAILEY, M.L.; MATTOX, K.L. The relationship between total prehospital time and outcome in hypotensive victims of penetrating injuries. **Ann. Emerg. Med.** 16: 293-7, 1987.

PETERS, R.M. & HOGAN, J.S. - Mechanism of death in massive fluid infusion. **J. Trauma** 20:452-9, 1980.

POWERS, J.C.; SHAFTAN, G.W.; HERBSMAN, H. - Evaluation of various hypotensive agents in the control of experimental hemorrhage. **J. Surg. Res.** 18:17-20, 1975.

PRIST, R.; ROCHA e SILVA, M.; VELASCO, I.T.; LOUREIRO, M.I. -

Pressure-driven hemorrhage: a new experimental design for the study of crystalloid and small-volume hypertonic resuscitation in anesthetized dogs. **Circ. Shock** 36:13-20, 1992.

PURI, V.K.; HOWARD, M.; PAIDIPATY, B. - Do colloids cause

coagulopathy in critically ill patients? **Crit. Care Med.** 10: 229-35, 1982.

REPLOGLE, R.W.; MEISELMAN, H.J.; MERRIL, E.W. - Clinical implications

of blood rheology studies. **Circulation** 36: 148-60, 1967.

ROCHA e SILVA, M.; BRAGA, G.A.; PRIST, R.; VELASCO, I.T.; GRANÇA,

E.S.V. - Isochloremic hypertonic solutions for severe hemorrhage.

J. Trauma 35:200-5, 1993.

RUTHERFORD, E.J.; MORRIS, J.A., Jr.; REED, G.W.; HALL, K.S. - Base

deficit stratifies mortality and determines therapy. **J. Trauma** 33:

417-23, 1992.

SAMPALIS, J.S.; LAVOIE, A.; WILLIAMS, J.I.; MULDER, D.S.; KALINA, M.

Impact of on-site care, prehospital time, and level of in-hospital care

on survival in severely injured patients. **J. Trauma** 34: 252-60, 1993.

SCHULTZ, S.C.; HAMILTON, I.N., Jr.; MALCOLM, D.S. - Use of base deficit to compare resuscitation with lactated Ringer's solution, haemaccel, whole blood and diaspirin cross-linked hemoglobin following hemorrhage in rats. *J. Trauma* **35**:619-26, 1993.

SHAFTAN, G.W.; CHIU, C-J.; DENNIS, C.; HARRIS, B. - Fundamentals of physiologic control of arterial hemorrhage. *Surgery* **58**: 851-6, 1965.

SHATNEY, C.H.; DEEPIKA, K.; MILITELLO, P.R.; MAJERUS, T.C.;
DAWSON, R.B. - Efficacy of hetastarch in the resuscitation of patients with multisystem trauma and shock. *Arch. Surg.* **118**:804-9, 1983.

SHIRES, G.T.; WILLIAMS, J.; BROWN, F. - Acute changes in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann. Surg.* **154**:
803-10, 1961.

SHIRES, G.T.; COLN, D.; CARRICO, J.; LIGHTFOOT, S. - Fluid therapy in hemorrhagic shock. *Arch. Surg.* **88**:688-93, 1964.

SHOEMAKER, W.C.; BRYAN-BROWN, C.W.; QUIGLEY, L.; STAHR, L.;
ELWYN, D.H. - Body fluids shifts in depletion and poststress states and their correction with adequate nutrition. *Surg. Gynecol. Obst.* **136**:371-4, 1973

SHOEMAKER, W.C.; SCHLUCHTER, M.; HOPKINS, J.A.; APPEL, P.L.;
SCHWARTZ, M.S.; CHANG, P.C. - Fluid therapy in emergency
resuscitation: clinical evaluation of colloid and crystalloid regimens.

Crit. Care Med. 9:367-8, 1981a.

SHOEMAKER, W.C.; SCHLUCHTER, M.; HOPKINS, J.A.; APPEL, P.L.;
SCHWARTZ, M.S.; CHANG, P.C. - Comparison of the relative
effectiveness of colloids and crystalloids in emergency resuscitation.

Am. J. Surg. 142:73-84, 1981b.

SHOEMAKER, W.C.; APPEL, P.L.; BLAND, R.; HOPKINS, J.A.; CHANG, P.
Clinical trial of an algorithm for outcome prediction in acute circulatory
failure. **Crit. Care Med.** 10:390-7, 1982.

SIEGEL, J.H.; RIVKIND, A.I.; DALAL, S.; GOODARZI, S. - Early physiologic
predictors of injury severity and death in blunt multiple trauma.

Arch. Surg. 125:498-508, 1990.

SINDLINGER, J.F.; SOUCY, D.M.; GREENE, S.P.; BARBER, A.E.;
ILLNER, H.; SHIRES, G.T. - The effects of isotonic saline volume
resuscitation in uncontrolled hemorrhage. **Surg. Gyn. Obst.** 177:
545-50, 1993.

- SIXMA, J.J. & WESTER, J. - The hemostatic plug. **Semin. Hematol.** **14**:265-99, 1977.
- SMITH, J.P.; BODAI, B.I.; HILL, A.S.; FREY, C.F. - Prehospital stabilization of critically injured patients: a failed concept. **J. Trauma** **25**: 65-70, 1985.
- STERN, S.A.; DRONEN, S.C.; BIRRER, P.; WANG, X. - Effects of blood pressure on hemorrhage volume and survival in a near fatal hemorrhage model incorporating a vascular injury. **Ann. Emerg. Med.** **22**: 155-63, 1993.
- TAKAORI, M. & SAFAR, P. - Adaptation to acute severe hemodilution with dextran 75 in dogs. **Arch. Surg.** **92**: 743-8, 1966.
- TAKAORI, M. & SAFAR, P. - Treatment of massive hemorrhage with colloid and crystalloid solutions: study in dogs. **JAMA** **199**: 297-302, 1967a.
- TAKAORI, M. & SAFAR, P. - Acute, severe hemodilution with lactated Ringer's solution. **Arch. Surg.** **94**:67-73, 1967b.

- TAKAORI, M.; SAFAR, P.; GALLA, S.J. - Comparison of hydroxyethyl starch with plasma and dextrans in severe haemodilution.
Can. Anaes. Soc. J. 15:347-56, 1968.
- TAKAORI, M. & SAFAR, P. - Critical point in progressive hemodilution with hydroxyethyl starch. **Kawasaki Med. J.** 2: 211-22, 1976.
- THEYE, R.A.; PERRY, L.B.; BRZICA, S.M. - Influence of anesthetic agent on response to hemorrhagic hypotension. **Anesthesiology** 40: 32-40, 1974.
- TRAVERSO, L.W.; LEE, W.P.; LANGFORD, M.J. - Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: I - crystalloid solutions. **J. Trauma** 26: 168-75, 1986a.
- TRAVERSO, L.W.; HOLLENBACH, S.J.; BOLIN, R.B.; LANGFORD, M.J.; DeGUZMAN, L.R. - Fluid resuscitation after an otherwise fatal hemorrhage: II- colloid solutions. **J. Trauma** 26:176-82, 1986b.
- VIRGILIO, R.W.; SMITH, D.E.; ZARINS, C.K. - Balanced electrolyte solutions: experimental and clinical studies. **Crit. Care Med.** 7: 98-103, 1979.

WANGESNTEEN, S.L.; EDDY, D.M.; LUDEWIG, R.M. - The hydrodynamics of arterial hemorrhage. **Surgery 64**: 912-21, 1968.

WANGENSTEEN, S.L. & LUDEWIG, R.M. - Bleeding and blood pressure. **Am. J. Surg. 118**:413-4, 1969. [Editorial]

WELLS, R.E.Jr. & MERRIL, E.W. - Influence of flow properties of blood upon viscosity-hematocrit relations. **J. Clin. Invest. 41**:1591-8, 1962.

WESTER, J.; SIXMA, J.J.; GEUZE, J.J. - Morphology of the hemostatic plug in human skin wounds: transformation of the plug. **Lab. Invest. 41**:182-92, 1979

WIGGERS, C.J. - **Physiology of shock**. New York, USA, Commonwealth Publications, 1950.

WILKERSON, D.K.; ROSEN, A.L.; SEHGAL, L.R.; GOULD, S.A.; SEHGAL, H.L.; MOSS, G.S. - Limit of cardiac compensation in anemic baboons. **Surgery 103**:665-70, 1988.

ZWEIFACH, B.W.; FRONEK, A. - The interplay of central and peripheral factors in irreversible hemorrhagic shock. **Prog. Cardiovasc. Dis. 18**:147-80, 1975.