

Reposição Volêmica nos Estados de Choque Hemorrágico e Séptico *

José Otávio Costa Auler Júnior, TSA¹; Denise Tabacchi Fantoni²

Auler Jr JOC, Fantoni DT - Reposição Volêmica nos Estados de Choque Hemorrágico e Séptico

Auler Jr JOC, Fantoni DT - Fluid Administration during Hemorrhagic and Septic Shock

UNITERMOS - COMPLICAÇÕES, Choque: hemorrágico, séptico

KEY WORDS - COMPLICATIONS, Shock: hemorrhagic, septic

A administração de diferentes tipos de fluidos é de capital importância no tratamento da hipovolemia, frequentemente observada no período perioperatório, bem como nos pacientes gravemente enfermos. As soluções isotônicas foram, durante muitos anos, o principal fluido utilizado na reposição volêmica. Entretanto, nem sempre seu emprego promoveu resultados satisfatórios sobretudo no tratamento do choque grave. A despeito dos diferentes tipos de choque, seja hemorrágico, anafilático, séptico ou neurogênico, o evento final comum a todos eles é a falência generalizada da perfusão tecidual. Neste sentido, a fluidoterapia tem como objetivo principal restaurar a perfusão tecidual a fim de normalizar as funções orgânicas como um todo¹.

Grande variedade de fluidos pode ser administrada para reposição volêmica. Os fluidos empregados atualmente compreendem as soluções cristalóides, o plasma, a albumina ou as soluções de colóides sintéticos como as gelatinas, a dextrana e mais recentemente o hidroxietil amido. Normalmente a escolha é realizada frente a concentração de sódio de cada solução ou a pressão oncótica que cada fluido possui. As soluções cristalóides isotônicas, como por exemplo a solução fisiológica e o Ringer com lactato, possuem concentração de sódio que se assemelham a do plasma e são desprovidas de proteína, não possuindo, portanto, pressão oncótica². A manutenção ou mesmo a restauração hemodinâmica necessita volumes

de infusão de aproximadamente duas a seis vezes superiores aos das soluções colóides para se alcançar o mesmo resultado. Além do fato de se necessitar grandes volumes de infusão, a expansão do volume plasmático que se obtém com estas soluções é de curta duração. Mesmo assim os cristalóides isotônicos continuam a primeira escolha na reposição volêmica dos diferentes estados de choque.

Os colóides, em contrapartida, possuem alta pressão oncótica, são efetivos em pequenos volumes e promovem expansão volêmica de longa duração. A princípio estas soluções seriam então a melhor escolha quando, entre outros objetivos, almeja-se, sobretudo, a expansão da volemia. No entanto, quanto ao custo a utilização dos colóides é dispendiosa, e além disto estas substâncias podem promover reações alérgicas ou distúrbios da hemostasia, fato que não se observa com o emprego das soluções cristalóides. Outro aspecto que certamente dificulta a escolha é a existência na literatura de inúmeras controvérsias acerca do uso de colóides ou cristalóides. A principal delas ainda focaliza a maior ou menor incidência de edema pulmonar como resultado da fluidoterapia. Autores que acreditavam que a utilização das soluções cristalóides, diminuindo a pressão oncótica e aumentando a pressão hidrostática, obrigatoriamente causariam aumento do líquido pulmonar fracassaram em provar de forma consistente esta hipótese. O mesmo ocorreu com os defensores das soluções de colóides que imaginavam que, por se tratar de soluções compostas de macromoléculas, dificilmente atravessariam a membrana endotelial, não carregando, portanto, água para o compartimento intersticial³.

ASPECTOS CONCEITUAIS RELACIONADOS A REPOSIÇÃO DE FLUIDOS

Dois terços da água de todo o organismo estão contidos no compartimento intracelular enquanto que o restante no compartimento extracelular. Os fatores que mantêm este equilíbrio são os solutos que se encontram dissolvi-

* Trabalho realizado na Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, SP

1. Professor Titular do Departamento de Cirurgia - Disciplina de Anestesiologia FMUSP

2. Professora Doutora do Departamento de Cirurgia da Disciplina de Anestesiologia da Faculdade de Medicina, Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, SP

Apresentado em 17 de agosto de 1998

Aceito para publicação em 13 de novembro de 1998

Correspondência para Dr. José Otávio Costa Auler Júnior
Rua Guarará, 538/151 - Jardim Paulista
01425-001 - São Paulo - SP

© 1999, Sociedade Brasileira de Anestesiologia

dos nestes compartimentos ou a manutenção de osmolaridade semelhante entre os meios. Os solutos podem ser caracterizados em dois tipos: os difusíveis como, por exemplo, a uréia, que não promove movimento de água através dos diferentes compartimentos independentemente de haver diversidade de concentração entre os meios, e os não difusíveis, como o sódio e a glicose que alteram a pressão osmótica, ocasionando movimento de água através das membranas celulares. Osmose é o movimento de moléculas de água de uma região de baixa concentração de solutos para uma de alta concentração. Pressão osmótica pode ser definida como a pressão que deve ser aplicada a uma solução concentrada, suficiente para interromper o movimento da água em seu sentido, através de uma membrana semipermeável.

A osmolaridade diz respeito à concentração de um soluto em termos de número de moléculas ou íons dissolvidos no meio, sendo expressa em mOsm.kg^{-1} . Já a tonicidade é conceituada como osmolaridade efetiva. Por exemplo, se determinada solução é hipertônica ela é capaz de promover translocação de água de um compartimento para o outro. A solução será considerada hipertônica se nela existirem solutos não difusíveis como, por exemplo, o sódio. Isto é importante de ser considerado porque nem toda solução hiperosmótica é uma solução hipertônica, mas a hipertonicidade sempre implica em hiperosmolaridade. Se um agente difusível como a uréia está presente no plasma em altas concentrações, ele se difunde pelas membranas celulares, sendo distribuído em todos os compartimentos orgânicos. Apesar disto, não há translocação de água e assim esta solução promove hiperosmolaridade e não hipertonicidade. No estado de equilíbrio, tanto a tonicidade quanto a osmolaridade do compartimento extra e intracelular são semelhantes, pois a água é capaz de se mover livremente de um compartimento para o outro. No equilíbrio, a osmolaridade do plasma (PosOm) varia de 280 a 295 mOsm.kg^{-1} . A PosOm pode ser estimada pela concentração dos três principais solutos: sódio, glicose e uréia, através da seguinte fórmula: $\text{PosOm} = 2 [\text{Na}^+] + [\text{glicose}]/18 + [\text{uréia}]/2,8$. Sódio, cloretos e o bicarbonato colaboram com 93% do efeito osmótico ou tonicidade do fluido extracelular, enquanto potássio e fosfatos representam os principais íons no meio intracelular. A solução será considerada hipertônica se possuir osmolaridade maior que a do plasma o mesmo ocorrendo com a solução hiperosmolar. O principal fator que rege o movimento de fluido entre os compartimentos é a relação entre o volume de fluido intracelular e a tonicidade no meio extracelular. Como o sódio é o principal soluto no meio extracelular, a quantidade total de sódio é a responsável pelo volume de fluido encontrado neste compartimento. De acordo com este conceito, os estados de hipertonicidade são caracterizados por altas concentrações de solutos não difusíveis no extracelular e depleção do volume

de fluido do meio intracelular. Ingestão inadequada de água e perda excessiva de água livre pela urina no caso de diabetes insipidus podem ocasionar hipertonicidade. No entanto, a hipertonicidade é decorrente de aumento plasmático dos solutos não difusíveis, como a glicose e o sódio. A administração de solução hipertônica de cloreto de sódio promove aumento da tonicidade e osmolaridade, movimentando líquido entre os compartimentos⁴.

EXPANSORES PLASMÁTICOS

Cristalóides

Os cristalóides são soluções isotônicas, compreendendo a solução salina e as soluções eletrolíticas balanceadas, como por exemplo a solução de Ringer com lactato ou solução de Hartmann⁵.

As soluções cristalóides mais utilizadas rotineiramente são as de cloreto de sódio a 0,9%, também conhecida como solução fisiológica, a solução de Ringer com lactato e a solução de glicose associada ao cloreto de sódio, ou solução glicofisiológica. Quando isenta de eletrólitos, a solução de glicose possui osmolaridade de 277 mOsm.L^{-1} e fornece sobretudo água livre, uma vez que é rapidamente metabolizada. Por não possuir eletrólitos, a água é distribuída para todos os compartimentos, incluindo o intracelular, sendo que apenas 10% do total administrado permanece no compartimento intravascular³. Assim sendo, esta solução promove pouca alteração do volume plasmático, não sendo indicada como fluido para expansão ou reposição volêmica, mas somente como agente de manutenção⁶. A solução fisiológica ou soro fisiológico, por outro lado, contém 154 mEq.L^{-1} de sódio e 154 mEq.L^{-1} de cloreto, apresentando osmolaridade de 308 mOsm.L^{-1} , sendo totalmente distribuída no plasma e no espaço intersticial conseqüente a sua osmolaridade. Com esta solução, nenhuma troca de fluido ocorre entre espaço intracelular e extracelular. Após administração de um litro de soro fisiológico observa-se acréscimo de apenas 180 ml no volume plasmático⁷. Também hiperclorêmia e hipernatremia podem ser verificadas após a administração de solução fisiológica³. A solução de Ringer com lactato, por sua vez, contém 130 mEq.L^{-1} de sódio, 109 mEq.L^{-1} de cloreto, 3 mEq.L^{-1} de cálcio, 4 mEq.L^{-1} de potássio e 28 mEq.L^{-1} de lactato com osmolaridade de aproximadamente 273 mOsm.L^{-1} . O fato de possuir 45 mEq.L^{-1} a menos de íon cloreto que a solução fisiológica, menor quantidade de sódio, conter cálcio e potássio, a tornam a solução que mais se assemelha ao plasma. Também pelo risco de acidose hiperclorêmica praticamente não existir com a solução de Ringer com lactato, normalmente ela é a solução cristalóide de escolha, quando grandes volumes de fluidos são necessários^{3,8}.

No que concerne a capacidade de expansão volêmica da solução de Ringer com lactato, não se observam diferenças significativas quando esta solução é comparada à solução fisiológica. De fato, após infusão de um litro de Ringer com lactato observa-se expansão plasmática da ordem de 175 ml⁹.

Colóides

Os colóides compreendem derivados do plasma ou substâncias sintéticas de alto peso molecular. Acredita-se que o emprego de moléculas desta ordem seja extremamente útil, principalmente nos casos de sepse e falência de múltiplos órgãos, onde a ocorrência de anormalidades da permeabilidade vascular são freqüentes¹⁰. Grandes moléculas ganham o espaço intersticial com maior dificuldade, além de aumentarem a pressão coloidosmótica, mantendo por mais tempo o fluido no espaço intravascular. Os colóides sintéticos mais utilizados rotineiramente são as dextranas, constituídos por moléculas lineares de polissacarídeos com alto peso molecular⁵. A conversão de sucrose em dextrana é realizada normalmente pela ação de lactobacilos através da enzima dextrana-sucrase. As dextranas possuem meia vida plasmática e ação como expansores muito superiores aos das gelatinas. Dois tipos de dextranas podem ser encontrados para uso clínico: dextrana 70 e dextrana 40. A dextrana 70 é comercializada a 6% em solução fisiológica, possuindo peso molecular de aproximadamente 70.000 Daltons, sendo considerado eficiente expansor plasmático^{5,6}. Lanke e Liljedahl⁷ verificaram que após infusão de um litro de dextrana 70, ocorre expansão plasmática em torno de 800 ml. Entretanto, após a infusão de volumes superiores a 20 ml.kg⁻¹ em 24 horas a dextrana 70 pode interferir com o sistema de coagulação, promovendo diátese hemorrágica quando a administração é feita de forma muito rápida ou em volumes excessivos. A dextrana 70, quando comparada ao sangue, ocasiona aumentos exacerbados da pressão coloidosmótica, espoliando o líquido do espaço extracelular. A dextrana 40 é preparada a 10% em solução fisiológica ou glicosada a 5%, possuindo peso molecular de aproximadamente 40.000 Daltons. A dextrana 40, por sua vez, foi empregada principalmente com o intuito de se reduzir a viscosidade do sangue e agregação celular, melhorando a microcirculação durante estados de baixo fluxo⁵. O emprego da dextrana 40, assim como o da dextrana 70, também está associado a maior incidência de distúrbios da coagulação⁶. A taxa de eliminação das dextranas é estritamente relacionada com seu peso molecular, sendo que as frações de dextrana com peso molecular inferior a 55.000 Daltons são eliminadas livremente pelos rins⁶. A meia vida das dextranas com peso molecular entre 44.000 e 55.000 Daltons é de aproximadamente 7,5 horas enquanto que para a dextrana 70 a

meia vida plasmática alcança valores superiores a 12 horas¹¹. Outro colóide sintético, já disponível no mercado nacional é o hidroxietil amido, derivado da amilopectina, um polímero de polissacarídeo. As soluções de hidroxietil amido são lentamente metabolizadas no espaço intravascular pelas amilases. A principal via de eliminação é através do rins, mas os intestinos também desempenham esta função. O peso molecular desta substância é de aproximadamente 450.000 Daltons. Efeitos adversos são relativamente limitados e compreendem basicamente reações anafiláticas e alterações da hemostasia¹². Estes agentes surgem com grande expectativa na substituição de colóides sintéticos como a dextrana e mesmo a albumina.

Tanto a administração de colóides quanto a de cristalóides durante a reposição volêmica pode promover uma série de efeitos adversos. A principal controvérsia em relação à escolha dos dois tipos de fluido refere-se a maior ou menor possibilidade de aumentar a água extravascular pulmonar^{13,18}. Diminuição da oferta de oxigênio aos tecidos, diferenças no tempo de restabelecimento do paciente após traumatismo, bem como taxa de sobrevivência são ainda outros pontos amplamente discutidos na literatura^{12,14-17}. O edema pulmonar pode ser causado por: (1) fatores cardíacos, como disfunção aguda do ventrículo esquerdo com ou sem administração excessiva de fluidos e na presença ou não de pressão oncótica reduzida; (2) fatores não cardíacos, como insuficiência respiratória aguda com ou sem alterações da permeabilidade da membrana capilar-alveolar; (3) várias combinações destas condições¹⁸. A premissa de que a manutenção da equação proposta por Starling, que descreve o fluxo transvascular de líquido no pulmão, poderia predizer menor incidência de edema pulmonar quando a pressão hidrostática fosse reduzida ou quando a pressão coloidosmótica fosse aumentada, vem orientando a reposição volêmica, sobretudo, na direção dos colóides. Os defensores destes agentes alegam que os cristalóides diluem o plasma, reduzindo a pressão coloidosmótica. A redução da pressão coloidosmótica favorece a filtração de fluido do espaço intravascular para o intersticial, criando situação propícia para a formação de edema¹³. Baseando-se nestas alegações, muitos investigadores recomendaram e defenderam o uso dos colóides na reposição volêmica em inúmeras situações clínicas onde a incidência de edema agudo de pulmão após a fluidoterapia pudesse ser alta^{19,20}. Os que defendem o uso de cristalóides alegam que as moléculas de colóides penetram no espaço intersticial de forma relativamente livre, sendo removidas pelo sistema linfático e recolocadas na circulação^{15,16,21,22}. A adição de albumina ao fluido de reposição apenas aumenta a quantidade sua no espaço intersticial, que deverá ser removida pelos linfáticos²³. No entanto, se as proteínas plasmáticas e a água se direcionam para o espaço inters-

ticial em uma quantidade maior que aquela que os linfáticos podem drenar, pode advir edema pulmonar intersticial¹⁸. Após procedimentos cirúrgicos de grande porte, observa-se translocação de albumina do plasma para o compartimento intersticial, o que está confirmado pela diminuição de fluido do ducto torácico, redução da pressão oncótica do plasma e hipovolemia²⁴. Neste contexto, alguns autores consideram que a adição de albumina ou outras substâncias colóides seria de grande valia na reposição volêmica. Lowe e col¹³ compararam as soluções de Ringer com lactato ou Ringer com lactato e albumina em seres humanos em choque hipovolêmico submetidos a laparotomia pós traumatismo. Não houve qualquer diferença na taxa de sobrevivência, incidência de insuficiência respiratória aguda ou no pós-operatório com os dois tipos de tratamento. Moss e col²² obtiveram resultados semelhantes, concluindo que o emprego de colóide nesta situação, qual seja, no choque traumático, não é essencial. Em modelo de edema agudo de pulmão em cães, com baixa pressão de capilar pulmonar, induzido com administração venosa de ácido oléico, a administração de albumina, na tentativa de aumento da pressão coloidosmótica não reduziu o edema²⁵. Em pós-operatório de cirurgia cardíaca com o emprego de Ringer acetato ou de dextrana 70 verificou-se maior estabilidade cardiovascular no grupo tratado com dextrana, mas também maior número de complicações de origem pulmonar, tais como derrame pleural e hipoxemia²⁶. A respeito do emprego de colóides na vigência de choque e hipovolemia, Haljamäe²⁰ observou que os colóides não parecem favorecer a formação de edema pulmonar, mesmo em situações de choque, nas quais há aumento da permeabilidade capilar. Verificou-se, inclusive, menor número de complicações resultantes da formação de microtrombos. O que vem corroborar parcialmente com as afirmações de Haljamäe²⁰ é o estudo de Velanovich¹⁶ que, avaliando inúmeros estudos clínicos que compararam os colóides e cristalóides na reposição volêmica de pacientes em choque traumático ou não, pode concluir que os colóides são de fato superiores nas situações que não cursam com traumatismo. Em relação aos pacientes que apresentam a Síndrome de aumento de permeabilidade capilar, quais sejam, os traumatizados com sepse, a terapêutica com colóides não apresentou resultados favoráveis quando comparada com cristalóides.

Solução Hipertônica

As soluções hipertônicas têm sido utilizadas no tratamento do choque hipovolêmico, desde o início do século. Rogers²⁷ apud Schertel e Tobias²⁹, relatou aumento da sobrevivência em pacientes com cólera submetidos a tratamento com solução hipertônica de cloreto de sódio a 1,5%. Na década de vinte, outros estudos realizados em animais

submetidos a choque também demonstraram as ações benéficas das soluções hiperosmolares²⁹. Danowski e col²⁸ apud Shertel e Tobias²⁹ compararam os efeitos da solução hipertônica de cloreto de sódio a 5%, solução fisiológica e glicose a 5% no tratamento do choque experimental, promovido por depleção do sódio, verificando que a administração de NaCl a 5% restabelecia os parâmetros hemodinâmicos, do transporte de oxigênio bem como do volume plasmático, aos valores basais. O volume de solução utilizado para promover tais efeitos era uma pequena fração daquele correspondente ao da solução fisiológica para se obter resultados semelhantes. Mofano e col³⁰ avaliaram os efeitos de uma solução hipertônica de cloreto de sódio e lactato (300 mEq.L⁻¹ de sódio, 150 mEq.L⁻¹ de cloreto e 100 mEq.L⁻¹ de lactato) em pacientes na vigência de choque hipovolêmico resultante de queimaduras, demonstrando que o tratamento com a solução hipertônica foi efetivo e seguro. Em 1980, Velasco e col³¹ avaliaram os efeitos da administração de solução hiperosmolar de cloreto de sódio a 7,5% (2.400 mOsm.L⁻¹) em cães submetidos a choque hemorrágico, sendo o volume de solução empregado correspondente a 10% do total de sangue retirado. Os autores observaram aumento significativo da pressão arterial, débito cardíaco e fluxo mesentérico. Quanto a taxa de sobrevivência, verificaram 100% de sobrevivência nos animais tratados com a solução hipertônica, enquanto que aqueles tratados com soro fisiológico vieram a óbito nas primeiras 6,5 horas após o período de sangramento. Como mecanismo de ação sugeriu-se aumento da contratilidade com conseqüente aumento da eficiência cardíaca, dilatação de vasos pré-capilares e constrição dos vasos de capacitância. Inicialmente acreditava-se que a resposta hemodinâmica obtida com a solução hipertônica de cloreto de sódio somente ocorria se sua administração fosse realizada por via venosa, ou na artéria pulmonar, ou seja, que a primeira passagem da solução pelo pulmão é de vital importância no desencadeamento de seus efeitos hemodinâmicos³¹⁻³³. Como conseqüência a esta observação, vários investigadores dedicaram-se a estudar qual o mecanismo oriundo desta região que pudesse explicar parte do mecanismo de ação da solução hipertônica de cloreto de sódio. Lopes e col³² demonstraram em cães que a condução efetiva dos impulsos no tronco cervical vagal seria essencial para se obter resposta hemodinâmica satisfatória. Younes e col³⁴, em estudo realizado em cães submetidos a desnervação total do pulmão, não observaram aumento da pressão arterial após a infusão de solução hipertônica, sugerindo que a presença de osmorreceptores no leito vascular pulmonar contribuiriam na resposta hemodinâmica. Lopes e col³⁵ relataram que soluções hiperosmolares que não contêm sódio são incapazes de restaurar a pressão de suplência do sistema circulatório. Rocha e Silva e col³⁶ cotejaram as ações da solução hipertô-

nica de cloreto de sódio com as da glicose a 50% em cães com inervação vagal intata e também em cães com bloqueio vagal. Os autores puderam verificar que o território vascular femoral dilatou em resposta à glicose hipertônica, mas se contraiu frente à solução hipertônica de cloreto de sódio nos animais com vago intato e com a inervação do membro preservada. Esta resposta não foi observada nos animais com bloqueio vagal e membro desnervado. Allen e col³⁷ também avaliaram os efeitos da solução hipertônica em cães submetidos a desnervação total do pulmão ou com inervação intata e observaram semelhantes respostas da solução hipertônica, tanto nos animais com inervação intacta quanto naqueles desnervados. Hasser e col¹⁴ demonstraram em cães, submetidos a choque hemorrágico e tratados com antagonista da vasopressina após a administração de solução hipertônica, que a resposta hemodinâmica desencadeada por esta solução é atenuada ou bloqueada quando o antagonista foi administrado previamente. Neste mesmo estudo mostrou-se que a desnervação do seio carotídeo não influencia a resposta. Ainda no sentido de investigar o papel do sistema da angiotensina durante o tratamento do choque hemorrágico pela solução hipertônica de cloreto de sódio, Velasco e col³⁸ verificaram que tanto a saralasin quanto a morfina inibiram completamente a resposta hemodinâmica da solução hipertônica, enquanto que o inibidor da arginina-vasopressina não interferiu com sua resposta. No entanto, a saralasin não bloqueou a resposta desencadeada pela expansão promovida pelo soro fisiológico.

Segundo Kien e Kramer³⁹ a solução de cloreto de sódio aumenta a contratilidade, provavelmente por efeito direto no miocárdio. O aumento da contratilidade desencadeada pela solução hipertônica não parece estar relacionado à inervação simpática. Já o aumento do cronotropismo pode ser abolido pelo bloqueio da inervação simpática, sugerindo que esta resposta é mediada por este sistema. Verificaram ainda que tanto a infusão venosa ou arterial promovem o mesmo tipo de resposta hemodinâmica, e que a secção completa do nervo ciático também não influencia a resposta, concluindo que a ação da solução hipertônica não está relacionada a estimulação de osmorreceptores no pulmão ou leito vascular periférico. Relacionar o estímulo de osmorreceptores com o mecanismo de ação da solução hipertônica foi um dos mais polêmicos relatos sobre esta solução. Mais recentemente, Crystal e col⁴⁰ sugeriram a presença deste mecanismo como responsável pelos efeitos cardiovasculares da solução hipertônica. Estes autores avaliaram os efeitos da administração coronariana da solução hipertônica de cloreto de sódio em cães, verificando aumento significativo do fluxo coronariano e vasodilatação. Estas ações foram transitórias e embora ocorra incremento no encurtamento segmentar e no consumo de oxigênio pelo miocárdio, indi-

cando efeito inotrópico direto, a ausência de efeitos hemodinâmicos verificados com a infusão coronariana de solução de cloreto de sódio a 2,5% sugerem que o aumento da contratilidade miocárdica não parece ser o principal mecanismo envolvido com os efeitos da reanimação promovidos pela solução hipertônica durante o choque hemorrágico. Há evidências de que o íon sódio é a peça fundamental no aumento da contratilidade miocárdica, sendo esta ação mediada por mecanismo específico que envolve a troca de sódio e cálcio^{41,42}. O aumento da concentração intracelular de sódio, decorrente de altas concentrações no meio extracelular, induzem o aporte de cálcio e estimulam a liberação deste íon do retículo sarcoplasmático^{43,44}. Mouren e col⁴² demonstraram o envolvimento da troca sódio/cálcio na ação da solução hipertônica em preparação de músculo de coelho perfundido em outra com concentração equivalente a 160 mmol de sódio. A esta solução foi adicionado o amiloride, diurético inibidor do aporte de sódio nas membranas celulares. Verificou-se então inibição do efeito inotrópico positivo da solução de sódio, comprovando que de fato ela possui efeitos diretos sobre a contratilidade cardíaca por interagir com a troca sódio/cálcio.

Na tentativa de comprovar a participação do íon sódio na resposta hemodinâmica desencadeada pela solução hipertônica, Rocha e Silva e col⁴¹ estudaram a taxa de sobrevivência em cães submetidos a hemorragia grave, bem como os efeitos metabólicos e hemodinâmicos promovidos por diferentes soluções. Utilizaram soluções de sais de sódio, tais como o acetato, bicarbonato e nitrato, sais de cloreto como o de lítio e o tris, hidroximetil aminometano, e de soluções não eletrolíticas como a glicose, o manitol e a uréia, sendo que todas as soluções possuíam osmolaridade de 2.400 mOsm.L⁻¹. Verificou-se que os animais tratados com as soluções contendo sais de sódio concentrado apresentaram alta taxa de sobrevivência.

Com a administração da solução hipertônica, a diminuição da resistência pré-capilar poderia determinar aumento da pressão hidrostática nestes vasos, com conseqüente aumento do fluxo transvascular e maior propensão ao desenvolvimento de edema no pulmão e em outros sistemas orgânicos. Neste sentido, Nerlich e col⁴⁵ compararam solução hipertônica de cloreto de sódio (300 mEq.L⁻¹) com o Ringer com lactato, como fluidos para reanimação inicial em choque hemorrágico. Para isso utilizaram modelo clássico de fístula linfática crônica em ovelhas para estudar o fluxo transvascular e de proteínas no pulmão e tecidos moles. Neste trabalho os autores mostraram que a solução hipertônica promoveu aumento do débito cardíaco, diminuição da resistência vascular pulmonar, com menor formação de edema nos tecidos, quando comparada ao Ringer com lactato. Estes achados vêm ao encontro dos resultados de Layon e col⁴⁶, que estudaram os efeitos da solução de cloreto de sódio a 3%

na ressuscitação de ovelhas em choque hemorrágico, não evidenciando aumento da água extravascular pulmonar ou qualquer comprometimento da função deste órgão, uma vez que tanto a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial quanto os valores de curto-circuito se mantiveram dentro dos limites fisiológicos. Outra ação importante da solução hipertônica, que provavelmente seja um dos fatores que muito contribui com a melhora hemodinâmica observada nos quadros de choque, é a diminuição do edema das células endoteliais. Os quadros de choque determinam isquemia e ocasionam edema celular, fato que ocorrendo na microcirculação, promove estreitamento da luz dos vasos e diminuição do fluxo sangüíneo. Mazzoni e col⁴⁷ demonstraram em coelhos que durante o choque hemorrágico verifica-se diminuição do fluxo sangüíneo e deformação das hemácias, que tem seu comprimento aumentado e largura diminuída. O tratamento com solução hipertônica de cloreto de sódio e dextrana foi capaz de restaurar a dimensão das hemácias, o diâmetro dos vasos da microcirculação e por conseguinte o fluxo sangüíneo. Já a solução de Ringer com lactato restaura parcialmente e temporariamente o fluxo, não atuando de forma pronunciada no tamanho das hemácias ou dos vasos.

Em relação a pressão arterial, a solução hipertônica de cloreto de sódio pode promover uma resposta bifásica, com hipotensão inicial e posterior recuperação progressiva e duradoura³⁸ sobretudo quando a infusão é feita rapidamente. Kien e col⁴⁸ demonstraram que esta hipotensão inicial, ao contrário do que se acreditava, não ocorre por depressão da contratilidade e sim por diminuição da resistência vascular sistêmica, que diminui em até 60% dos valores basais, quando a solução hipertônica é administrada em um minuto.

Inúmeros estudos nas mais variadas espécies animais e seres humanos, envolvendo o emprego da solução hipertônica de cloreto de sódio no choque hemorrágico, ressaltaram suas ações benéficas^{45,49-53}. Por não promover aumento da pressão intracraniana, a solução hipertônica na terapêutica do choque hipovolêmico pode ser alternativa na reanimação de pacientes nos quais existe risco de edema cerebral, como ocorre, por exemplo, na vigência de traumatismo crânio-encefálico⁵⁴. Não obstante a diminuição da pressão intracraniana, a terapêutica com a solução hipertônica não ocasiona restabelecimento do transporte de oxigênio cerebral⁵⁵. No tratamento do choque hemorrágico em suínos, na presença de massa peridural, observou-se que o emprego de solução hipertônica de cloreto de sódio a 6%, mas não a solução fisiológica ou o hidroxietil amido, normaliza a pressão de perfusão cerebral diminuindo-a e a elastância intracraniana⁵³. Estes fatos denotam o efeito benéfico da solução hipertônica de cloreto de sódio no choque hemorrágico acompanhado de hipertensão intracraniana.

Outro aspecto polêmico da reposição volêmica agressiva nas fases iniciais do choque hemorrágico está relacionado ao aumento da pressão arterial, de tal maneira que isto pudesse aumentar a taxa de sangramento e influenciar negativamente a sobrevivência. Bickell e col⁵⁶ observaram que, a administração de grandes volumes de Ringer com lactato durante o curso de hemorragia em suínos, submetidos a aortotomia, aumentou sobremaneira a taxa de sangramento, levando todos os animais a óbito. Em contrapartida, o grupo de animais controle, que não recebeu tratamento algum, apresentou 100% de sobrevivência e taxa de sangramento significativamente mais baixa do que aquela apresentada pelos animais tratados.

Esta mesma discussão relacionando aumento de sangramento com aumento da pressão arterial estendeu-se a reanimação do choque hemorrágico com a solução hipertônica de cloreto de sódio. No sentido de elucidar este aspecto, Prist e col⁵⁷ estabeleceram modelo experimental de choque hemorrágico injetando solução hipertônica de cloreto de sódio em cães esplenectomizados. Neste modelo a taxa de sangramento é diretamente proporcional à pressão arterial vigente. Os autores verificaram que invariavelmente ocorre aumento da perda sangüínea durante a reposição volêmica, tanto com a solução hipertônica de cloreto de sódio como com o soro fisiológico. No entanto, como o tratamento resulta em hemodiluição, o que acontece é a perda de menos hemácias nos animais tratados, em relação aos não tratados, ou seja, a reposição volêmica provavelmente não agrava o quadro de hemorragia. Outra verificação neste estudo foi que a taxa de translocação de fluido contribui com mais de 75% do volume plasmático no estágio pré-terminal do choque, sendo que a solução hipertônica é capaz de aumentá-la, enquanto a solução fisiológica pode revertê-la.

O efeito hiperosmolar, promovendo translocação de fluido para o espaço intravascular com conseqüente expansão volêmica, de fato parece ser um dos fatores que colaboram de forma substancial na resposta hemodinâmica da solução hipertônica. Velasco e col³¹ e Nakayama e col⁵⁰ relataram que inicialmente ocorre uma discreta e transitória expansão plasmática. Mazzoni e col⁵⁸ mostraram que a infusão de solução hipertônica de cloreto de sódio a 7,5% em 10 segundos, para o tratamento de hemorragia ocasionada por perda de 20% do volume total de sangue, em coelhos, foi capaz de restabelecer a volemia em apenas um minuto. A dose da solução empregada neste estudo foi equivalente a 1/7 do volume de sangue retirado. Segundo estes autores, a restituição quase que instantânea do volume sangüíneo deve-se ao rápido aporte de água proveniente do endotélio da microcirculação, das hemácias e do interstício. O fato de as soluções hipertônicas de cloreto de sódio promoverem inicialmente expansão plasmática moderada e por curto intervalo de tempo, pode ser explicado da seguinte forma: a rápida alteração

da hipertonicidade do plasma em decorrência da adição de altas concentrações do sal ocasionam a translocação de fluido do espaço intracelular para o espaço intravascular. Observa-se então diluição dos constituintes do plasma até que o equilíbrio osmótico seja atingido novamente. Porém, durante todo este processo, os íons sódio continuamente se dirigem para o interstício no intuito de equilibrar o gradiente de concentração. O que ocorre, então, é outro movimento de água, agora para o interstício, na tentativa de manter o equilíbrio osmótico. Assim sendo, quando a concentração de sódio se equilibrar, pouco volume de fluido é mantido no vaso. A idéia de se adicionar dextrana ou qualquer outra solução hiperoncótica à solução hipertônica é justamente limitar o movimento da água de volta para o interstício e aumentar o tempo de expansão volêmica. Neste aspecto, inúmeros relatos vieram comprovar a hipótese de que a associação de substâncias hiperoncóticas à solução hipertônica poderia melhorar seu desempenho, aumentando a magnitude e duração de seus efeitos hemodinâmicos. Smith e col⁵⁹ compararam o efeito de diferentes soluções hiperosmolares (2.400 mOsm.L⁻¹) em ovelhas submetidas a choque hemorrágico. Os autores puderam concluir que a melhora inicial na função cardiovascular, verificada pela elevação da pressão arterial e do débito cardíaco, ocorre devido à hipertonicidade da solução e que o tipo do soluto não influencia a resposta inicial. Nakayama e col⁵⁰, utilizando soro fisiológico não verificaram variação importante da pressão ou débito cardíaco. No entanto, para que a resposta seja duradoura, o tipo do soluto é de fundamental importância, visto que solução hipertônica composta por glicose, manitol ou bicarbonato de sódio não conseguem manter a pressão arterial ou o débito cardíaco. Pelo exposto, a adição de dextrana à solução hipertônica de cloreto de sódio parece aumentar a duração bem como a intensidade de sua resposta na reanimação do choque. Kramer e col⁶⁰ constataram que a administração de solução hipertônica e dextrana efetivamente restauraram o volume plasmático. Maningas⁶¹, em modelo de choque hemorrágico em suínos, relatou que a associação de dextrana 70 a 6% à solução de cloreto de sódio a 7,5% promovia efeitos hemodinâmicos superiores quando comparada à solução de cloreto de sódio a 7,5% isolada. Wade e col⁶² verificaram que a solução hipertônica com dextrana é mais efetiva em aumentar a sobrevivência tardia, quando comparada à solução fisiológica ou à dextrana em porcos submetidos ao choque hemorrágico. Kramer e col⁶³, comparando solução hipertônica e dextrana ou solução hipertônica e hidroxietil amido em ovelhas, na vigência de choque hemorrágico, obtiveram valores de pressão arterial e volume plasmático significativamente mais altos na solução contendo a dextrana, atribuindo estes resultados à maior pressão oncótica ocasionada pelo emprego da dextrana. Em cães, submetidos a hemorragia de 30 ou 60

minutos de duração, Velasco e col⁶⁴ obtiveram melhores resultados com a solução hipertônica e a dextrana do que com a solução hipertônica isolada ou a dextrana na reposição volêmica, sobretudo no que concerne à taxa de sobrevivência. Horton e col⁶⁵, estudando cobaias submetidas a traumatismo térmico, demonstraram que a solução hipertônica associada a dextrana também foi mais efetiva que o Ringer com lactato na manutenção da estabilidade da função cardiovascular. Ainda neste estudo os autores sugeriram que o incremento da função contrátil que ocorre após a reanimação com a hipertônica pode estar associado ao aumento do cálcio intracelular. Trabalhando com ovelhas, Walsh e Kramer⁶⁶ também comprovaram que a solução hipertônica associada a dextrana ocasionou melhores resultados em relação à solução hipertônica isolada no que tange à expansão do volume plasmático e duração dos efeitos hemodinâmicos. Neste mesmo experimento, os autores empregaram a dextrana a 24% e obtiveram maior taxa de expansão plasmática e débito cardíaco em relação à solução hipertônica isolada ou solução hipertônica e dextrana a 6%.

Em relação a restauração do fluxo sangüíneo em diferentes órgãos de animais submetidos a hemorragia, a solução hipertônica de cloreto de sódio e dextrana parece ser superior quando comparada à solução fisiológica. Maningas⁶¹ verificou que a solução hipertônica de cloreto de sódio e dextrana foi capaz de aumentar significativamente o fluxo sangüíneo para o miocárdio, rins, fígado e intestino a valores superiores aos obtidos imediatamente após a hemorragia, sendo este aumento significativamente maior que aquele promovido pela solução fisiológica. Estes achados não estão em conformidade com os resultados obtidos por Prough e col⁶⁷ em cães com choque hemorrágico, onde verificaram que a solução hipertônica e o hidroxietil amido promoveram mínimos aumentos do fluxo arterial hepático enquanto que a solução fisiológica aumentou acentuadamente o fluxo neste território. O restabelecimento do fluxo sangüíneo para diferentes tecidos, por diminuição da constrição arteriolar na microcirculação, é outro importante efeito da solução hipertônica de cloreto de sódio associada a dextrana. Scalia e col⁶⁸ demonstraram esta propriedade especificamente na porção terminal do íleo de ratos.

Em pacientes vítimas de traumatismos tratados ainda durante a fase de transporte, a administração de solução hipertônica de cloreto de sódio e dextrana determinou incremento da pressão arterial da ordem de 49 mmHg, enquanto o emprego de Ringer com lactato ocasionou aumento de 19 mmHg⁶⁹. Ainda neste estudo os autores verificaram que a administração da solução de cloreto de sódio a 3% durante o período transoperatório de pacientes vítimas de traumatismo, apresentando hipotensão, normalizou a pressão arterial, pH e o débito cardíaco. Para tal resposta foi necessário aproximadamente metade do

volume de fluido necessário para se obter o mesmos resultados no grupo de pacientes tratados com Ringer com lactato. Em continuação a este estudo, Holcroft e col⁷⁰ avaliaram a solução hipertônica em um grupo de 60 pacientes, obtendo como resultados valores de pressão arterial superiores no grupo tratado com solução hipertônica de cloreto de sódio em relação ao Ringer com lactato, assim como sobrevida de 69% ao fim de trinta dias, comparada a 29%. Horton e col⁷¹ demonstraram que no choque hipovolêmico induzido por pancreatite aguda em cães, a infusão de 4 ml.kg⁻¹ de solução hipertônica de cloreto de sódio e dextrana reduziu de forma significativa a quantidade de Ringer lactato necessária para manter o débito cardíaco e a pressão arterial próxima dos valores basais. Ainda neste estudo, os autores sugeriram também que este tipo de solução seria útil para preservar a função respiratória, visto que impediria a instalação de edema pulmonar agudo.

Pascual e col⁷² estudaram o comportamento da solução hipertônica associada a dextrana em suínos submetidos a toracotomia e hemorragia por 60 minutos e observaram, assim como Holcroft e col⁶⁹, que os animais tratados com a solução hipertônica e dextrana necessitaram quantidade de fluido muito inferior que o grupo tratado com solução fisiológica para a reanimação volêmica. Boldt e col (1991) compararam os efeitos da solução hipertônica de cloreto de sódio a 7,2% associada ao hidroxietil amido ou do hidroxietil amido isolado em pacientes submetidos a revascularização do miocárdio. Verificaram valores de índice cardíaco e da oferta de oxigênio significativamente mais altos no grupo que recebeu a solução hipertônica-amido em relação ao grupo do hidroxietil amido isolado, assim como parâmetros de trocas gasosas pulmonares menos comprometidos, sugerindo que a utilização de hipertônicas durante a cirurgia cardíaca pode ser uma opção na reposição volêmica.

O choque pode promover distúrbios do equilíbrio ácido-base e importantes alterações dos gases sanguíneos. Nestas circunstâncias, a administração da solução hipertônica de cloreto de sódio pode acarretar, inicialmente, exacerbação do quadro de acidose metabólica, com diminuição do pH e aumento da PaCO₂ e do déficit de bases. No entanto, à medida que a função cardiovascular se estabiliza, estes parâmetros tendem a se normalizar gradativamente, demonstrando as ações benéficas desta terapêutica no sentido de melhorar os distúrbios ácido-base e dos gases sanguíneos durante o choque⁷³.

Em porcos submetidos a choque hemorrágico, a solução hipertônica de cloreto de sódio a 7,5% associada a dextrana 70 a 6% promove diminuição da resposta neuroendócrina⁷⁴. Estes autores verificaram que após o choque hemorrágico, o tratamento com solução hipertônica promove diminuição do hormônio corticotrófico (ACTH), cortisol, atividade da renina plasmática, norepinefrina, epi-

nefrina, vasopressina e aldosterona. A diminuição do ACTH, cortisol e aldosterona pode estar associada apenas à hemodiluição; porém, os autores acreditam que em relação aos demais hormônios, outros mecanismos possam estar envolvidos. Possivelmente a diminuição da vasopressina, epinefrina e norepinefrina resultem da normalização da função cardiovascular e metabólica e que esta diminuição contribui, também, na resposta global da solução hipertônica e dextrana.

A concentração de sódio na composição da solução sempre suscitou controvérsias. Os melhores resultados obtidos com a solução hipertônica de cloreto de sódio a 7,5% referendaram esta concentração como a mais adequada. Questionou-se também se uma solução com maior concentração de sódio não seria mais efetiva, visto ser este íon o responsável pelos efeitos hemodinâmicos benéficos da solução hipertônica além do emprego de menores quantidades da solução na reposição volêmica, aliás uma de suas principais qualidades. Com este intuito, Rocha e Silva e col⁷⁵ compararam in vivo em cães e in vitro em hemácias de cães e seres humanos as ações de três diferentes concentrações de cloreto de sódio associado a dextrana: a 7,5%, 15% e a 25%. No que tange a respostas hemodinâmicas e a sobrevida, os resultados foram muito semelhantes; no entanto, observou-se que as soluções a 15 ou 25% promoveram hemólise de grau acentuado, in vivo e in vitro, contra-indicando seu uso clínico.

SEPSE

Os mecanismos patogênicos que levam ao choque séptico são extremamente complexos. Acredita-se que, a partir de determinado foco de infecção, ocorra a produção de endotoxinas por microorganismos, as quais, invadindo a corrente sanguínea, levam a profundos efeitos na circulação periférica e no coração^{76,77}. A vasodilatação característica dos quadros de sepse é resultante da ativação do complemento, liberação de citocinas, histamina, bradicipina e óxido nítrico¹⁰. Recentemente demonstrou-se que a endotoxina é capaz de ativar enzima que promove a formação do fator de relaxamento do endotélio, o óxido nítrico, que em grandes concentrações ocasiona redução da resposta vascular com conseqüente vasodilatação⁷⁸. Verifica-se também depressão da contratilidade miocárdica e acentuada queda do débito cardíaco⁷⁹. A transudação capilar, decorrente de alterações do endotélio, promove importante comprometimento pulmonar⁸⁰. Os distúrbios da oxigenação celular, e a depressão generalizada da função cardíaca, conduzem ao estado hemodinâmico onde o componente hipovolêmico é uma constante e a escolha dos fluidos de reposição é ainda controversa^{81,82}. Paralelamente ao emprego de fluidos convencionais para reposição no choque séptico, as soluções hipertônicas até então se restringiam à utilização de glico-

se hipertônica, insulina e potássio, no intuito de corrigir os distúrbios metabólicos e a instabilidade cardiovascular^{83,84}. O extravasamento pulmonar de líquidos parece ser o grande obstáculo na reposição volêmica de pacientes em sepse, na tentativa de adequar as deficiências de volume intravascular. Neste sentido, Kohler e col⁸⁵ pesquisaram o valor da pressão oncótica e o aumento da permeabilidade capilar por sepse, na incidência de edema pulmonar. Estes autores estudaram 20 babuínos, aleatoriamente alocados em quatro grupos: controle; um grupo submetido a infusão de *Escherichia coli*; um grupo submetido a plasmaferese para promover diminuição da pressão oncótica, e o último grupo submetido a plasmaferese e infusão de *Escherichia coli*. Os resultados indicam que apenas a sepse leva à disfunção pulmonar por aumento da permeabilidade e que parece não depender do valor das forças oncóticas. Estudando 26 pacientes humanos que receberam albumina, hidroxietil amido ou solução fisiológica, Rackow e col⁸⁶ verificaram que a incidência de edema pulmonar foi superior no grupo tratado com soro fisiológico, por diminuição da relação pressão coloidosmótica/pressão de capilar pulmonar. Os autores concluíram também que as três soluções restauram a função cardiovascular, mas que o volume de solução fisiológica necessário é equivalente a duas ou quatro vezes o volume de albumina ou hidroxietil amido. A hipótese de que a reanimação com fluídos isotônicos no tratamento do choque endotóxico pudesse produzir no pulmão aumento do fluxo protéico transvascular, fluxo linfático e de água intersticial foi testado por Mullins e col⁸⁷. Estes autores se valeram de ovelhas preparadas para estudo do fluxo linfático e que receberam elevada dose de *Escherichia coli*. O aumento da água pulmonar intersticial e fluxo linfático foi atribuído a hipertensão pulmonar causada pela endotoxina e a aumento transitório da permeabilidade capilar. A infusão de Ringer com lactato em volume equivalente a 8% do peso corporal contribuiu para o aumento do volume de água no interstício pulmonar e fluxo linfático. Mais recentemente, em protocolo experimental utilizando suínos submetidos a choque endotóxico, Kreimer e col⁸⁸ compararam os efeitos da reanimação com dextrana 60 e Ringer com lactato na hemodinâmica central, fluxo sanguíneo regional e reologia sanguínea. Estes autores concluíram que a reposição volêmica vigorosa é obrigatória na fase aguda do choque endotóxico para compensar a hipovolemia decorrente da vasodilatação periférica e perda transcapilar de fluídos. Neste sentido foi necessário volume três vezes maior de Ringer com lactato do que a dextrana para manter a pressão de oclusão da artéria pulmonar. Também a dextrana foi significativamente superior ao Ringer em preservar a hemodinâmica central, bem como em manter o fluxo sanguíneo nutricional para o rim e mucosa gastrointestinal, favorecendo ainda as propriedades reológicas do sangue. Morisaki e col⁸⁹ demons-

traram que a administração de colóides para o tratamento do choque séptico em ovelhas diminui a formação de edema tecidual quando comparado às soluções cristalóides. Neste sentido, a possibilidade de substituir grandes volumes de solução isotônica por bolo (infusão rápida e concentrada) de uma solução hipertônica que produzisse efeitos semelhantes introduziu o conceito de reanimação com pequenos volumes. Devido às ações da solução hipertônica de cloreto de sódio, no que tange ao tratamento do choque hemorrágico, pensou-se também em empregar esta solução nos distúrbios volêmicos que acompanham os estados de sepse.

Prough e col⁵⁴, em cães com choque endotóxico, tanto a solução hipertônica de cloreto de sódio (6 ml.kg^{-1}) quanto o Ringer com lactato (60 ml.kg^{-1}) não foram capazes de restaurar o fluxo sanguíneo cerebral, a despeito de verificar-se incremento da pressão arterial e do débito cardíaco com ambas as soluções. O único efeito benéfico da solução hipertônica em relação ao Ringer com lactato foi o fato de ocorrer queda da pressão intracraniana, devendo-se, no entanto, levar em consideração que o volume de Ringer com lactato empregado para se obter a melhora hemodinâmica foi 10 vezes superior ao volume da solução hipertônica de cloreto de sódio. Em cães com choque endotóxico, Luypaert e col⁹⁰ verificaram incremento da pressão arterial e débito cardíaco a valores superiores aos basais com o emprego da solução hipertônica de cloreto de sódio (1200 mOsm.L^{-1}), assim como notável elevação do consumo de oxigênio em relação à solução fisiológica. A solução hipertônica, bem como a fisiológica, foi administrada até que a pressão de oclusão da artéria pulmonar atingisse os valores basais. Neste estudo a infusão da solução hipertônica resultou em acentuada hipernatremia e hiperosmolaridade, não se observando diferenças na taxa de sobrevivência. Mullins e Hudgens⁹¹ obtiveram resultados semelhantes ao avaliarem a solução hipertônica de cloreto de sódio e o Ringer com lactato, sendo que se necessitou de volume inferior de solução hipertônica para restaurar a pressão arterial, quando comparada ao Ringer com lactato. Segundo estes autores, o aumento do volume sanguíneo provavelmente é decorrente do desvio de fluido do compartimento intracelular da musculatura esquelética e intestinos, que ocorre em resposta ao aumento da osmolaridade no compartimento extracelular, por ocasião da administração da solução hipertônica. Entretanto, o aumento da resistência arteriolar cutânea, que é mais acentuado após a solução hipertônica em relação ao Ringer com lactato, também pode contribuir para o tratamento da hipotensão. Usando modelo de choque endotóxico em cães, Armistead e col⁹² relataram que a solução hipertônica de cloreto de sódio a 7,5% em 6% de hidroxietil amido melhorou a pressão arterial, débito cardíaco e a contratilidade miocárdica, quando comparada à solução fisiológica e a solução de hidroxietil amido. O

total de fluido administrado bem como a taxa de sobrevivência não apresentaram diferenças significativas entre os dois grupos e, embora os efeitos hemodinâmicos tenham sido transitórios, o aumento da volemia foi persistente. Bertone e col⁹³ estabeleceram modelo de choque endotoxêmico em eqüinos. Ao infundir o mesmo volume de solução hipertônica e fisiológica puderam observar que o débito cardíaco se elevou e a resistência periférica permaneceu em valores mais baixos no grupo que recebeu a solução hipertônica. O lactato sérico elevou-se nos dois grupos, sendo o aumento mais importante e duradouro no grupo que recebeu solução fisiológica. Em modelo de choque experimental, no qual suínos permaneceram três horas sem instituição de qualquer terapêutica, Kristensen e Modig⁹⁴ compararam os efeitos da administração de quatro soluções: dextrana 70, dextrana 70 e solução hipertônica de cloreto de sódio, solução hipertônica de cloreto de sódio, Ringer acetato. Verificaram que a administração de dextrana 70 é superior ao Ringer acetato, pois os animais tratados com o colóide apresentaram maiores valores de índice cardíaco, oferta de oxigênio e taxa de sobrevivência. Com respeito ao emprego de solução hipertônica de cloreto de sódio, os autores observaram que a despeito de valores superiores de índice cardíaco e pressão arterial obtidos 10 minutos após a infusão, a administração desta solução não promoveu resultados hemodinâmicos duradouros que fossem superiores aos obtidos pela dextrana isoladamente. Estas observações demonstram que neste modelo de choque endotoxêmico prolongado, a dextrana é superior ao Ringer acetato e que a hipertonidade não influencia positivamente a resposta hemodinâmica. No entanto, deve-se ressaltar que apenas o grupo que recebeu a solução hipertônica não foi tratado de forma contínua até o momento que se alcançasse a pressão média do átrio esquerdo desejada, como foi feito para os demais grupos experimentais. Assim sendo, na verdade, não foi comparado, como em tantos outros estudos, a fluidoterapia em termos quantitativos, no que diz respeito a concentração de sódio administrada, ou a um total pré-determinado de volume das soluções em teste, o que leva a crer que neste ponto os resultados relatados devem ser reconsiderados. Constable e col⁹⁵ avaliaram comparativamente a solução hipertônica de cloreto de sódio (4 ml.kg⁻¹) e soro fisiológico (32 ml.kg⁻¹) em modelo experimental de choque endotoxêmico em bezerros. Os autores demonstraram que a infusão da solução hipertônica promoveu aumento do índice sistólico e pressão venosa central, com diminuição da resistência vascular pulmonar, sendo que estes efeitos perduraram por 60 minutos. Já a solução fisiológica promoveu aumento do índice cardíaco, volume sistólico, fluxo sanguíneo na artéria femoral e produção de urina por período de 120 minutos. Comparativamente, a administração da solução fisiológica promoveu resultados mais favoráveis. Em continua-

ção a este estudo, Constable e col⁹⁶ estudaram os efeitos respiratórios, renais, hematológicos e sobre a bioquímica plasmática da solução hipertônica de cloreto de sódio e da solução fisiológica. Em relação aos efeitos respiratórios, ambas as soluções foram incapazes de reverter os distúrbios respiratórios desencadeados pela endotoxemia, entretanto, notou-se aumento da oferta de oxigênio. A administração da solução hipertônica ocasionou aumento da concentração de sódio e cloreto, assim como da osmolalidade. Em contrapartida, a solução fisiológica promoveu aumento apenas da concentração de cloreto e diminuição significativamente a de fósforo. A função renal retornou ao normal após a infusão de ambas as soluções. Estes autores concluíram que o emprego de solução hipertônica em bezerros com choque endotoxêmico é desprovido de efeitos adversos.

Horton e Walker⁹⁷ avaliaram os efeitos da reanimação em cães com choque endotóxico provocado por infusão de endotoxina, utilizando solução de cloreto de sódio a 7,5% associada a dextrana 70, comparada ao grupo que recebeu somente Ringer com lactato. Ambas as soluções foram igualmente efetivas em manter a perfusão dos tecidos e corrigir os distúrbios ácido-base. Entretanto, o grupo que não recebeu hipertônica necessitou cinco vezes mais volume, apresentando maior taxa de mortalidade (10%). A solução hipertônica e dextrana melhorou todos os índices de função cardiovascular, incluindo índices de contração e relaxamento ventricular comparado ao grupo que recebeu apenas Ringer com lactato. Kreimeier e col⁹⁸ avaliaram os efeitos da administração da solução hipertônica de cloreto de sódio associada ou não a dextrana 60 (solução a 10%) em ovelhas submetidas a infusão contínua de *Salmonella abortus equi*. A administração das soluções foi realizada ainda durante a infusão da bactéria quando a pressão de oclusão da artéria pulmonar começou a diminuir, entre 43 a 52 minutos do início do experimento. Os autores constataram que a associação de solução hipertônica com a dextrana na microcirculação leva à manutenção do fluxo regional e, portanto, maior oferta de oxigênio aos tecidos, promovendo efeitos superiores àqueles observados frente à utilização da solução hipertônica isolada ou dextrana. Kreimeier e col⁹⁸ obtiveram resultados semelhantes em modelo de choque traumático no cão.

Em bezerros em choque endotoxêmico, a administração de solução hipertônica contendo cloreto de sódio, bicarbonato de sódio, cloreto de potássio, glicose, cloreto magnésio e citrato de sódio, totalizando 1600 mOsm.kg⁻¹, foi eficaz no que concerne à restauração do débito cardíaco, melhora do transporte de oxigênio, correção da acido-se metabólica e estimulação da função renal (Dupe e col 1993).

Avaliando os efeitos da solução hipertônica em pacientes humanos na vigência de choque séptico, Hannemann e

col⁹⁹ verificaram aumento do curto-circuito pulmonar e aumento do fluxo pulmonar enquanto que Constable e col⁹⁶ não verificaram aumento do curto-circuito pulmonar. Em preparação de coração isolado de ratos, Ing e col¹⁰⁰ avaliaram os efeitos na contratilidade da solução hipertônica de cloreto de sódio associada a dextrana, em situação de sepse ou não. A perfusão com solução hipertônica e dextrana promoveu efeitos mínimos sobre a contratilidade ou relaxamento no grupo controle. No entanto, no grupo da sepse, a perfusão com solução hipertônica e dextrana ocasionou aumento de 150% da contratilidade em relação aos controles e de 134% da relação dp/dt (índice de contratilidade relacionando a pressão e o tempo), sendo que este aumento no desempenho miocárdico não está relacionado ao aumento do fluxo coronariano ou consumo de oxigênio. Estes dados vêm ao encontro das observações de Crystal e col⁴⁰ que também não notaram aumento do fluxo coronariano após infusão de solução hipertônica em cães.

Em pacientes humanos com choque séptico, a infusão de 4 ml.kg⁻¹ de solução hipertônica de cloreto de sódio, associada ao hidroxietil amido, promoveu significativa elevação do débito cardíaco e da pressão de oclusão da artéria pulmonar, imediatamente após a infusão, mantendo-se estes parâmetros ainda elevados, mas não de forma significativa, nos 90 minutos subseqüentes. Aos 30 minutos notou-se elevação significativa do curto-circuito pulmonar sem repercussão importante na oxigenação. Em recente revisão sobre tratamento do choque séptico em adultos e crianças, Carcillo e Cunnion¹⁰¹ enfatizaram que o mais importante não é o tipo de fluido, mas qualquer fluido colóide ou cristalóide que estabilize a circulação.

CONCLUSÃO

Reposição de líquido nos espaços intravascular e intersticial é meta prioritária no tratamento do choque causado por hemorragia, desidratação grave, queimaduras, cirurgia, sepse, e uma grande variedade de traumatismos. Entretanto, a escolha do fluido ideal a ser administrado durante o processo de reposição volêmica ainda permanece controverso. A discussão persiste em relação ao emprego de cristalóides, colóides, associação de ambos, incluindo-se o adequado valor do hematócrito que assegure eficiente transporte de oxigênio. Há também os que consideram que não existe diferença quanto a sobrevida em relação ao tipo de solução utilizada^{16,12,20,22,86}. Muitos dos argumentos que favorecem um ou outro tipo de fluido baseiam-se em parâmetros cardiorrespiratórios, coletados durante ou após a reposição volêmica.

Outro aspecto que dificulta a avaliação da eficácia dos diferentes fluidos diz respeito aos resultados obtidos em trabalhos clínicos, uma vez que os dados analisados são provenientes de métodos e objetivos distintos.

Para o adequado emprego de diferentes soluções atualmente utilizadas na reposição volêmica é de fundamental importância que os princípios que regem o movimento dos fluidos, entre os distintos compartimentos orgânicos, sejam compreendidos, bem como monitorização completa seja utilizada em momentos oportunos durante a reposição.

REFERÊNCIAS

01. Boldt J, Muller M, Mentges D et al - Volume therapy in critically ill: is there difference? *Intensive Care Med.* 1998;24:28-36.
02. Moss GS, Gould SA - Plasma expanders: an update. *Am J Surg.* 1988;155:425-434
03. Vincent JL - Fluids for resuscitation. *Brit J Anaesth.* 1991;67:2:185-193.
04. Auler JOC, Rocha e Silva M - Hyperosmolar and hypoosmolar states, em: Gullo A - *Anaesthesia Pain Intensive Care and Emergency.* Trieste, A.P.I.C.E., 1993;56.
05. Giesecke AH, Egbert LD - Perioperative therapy - crystalloids, em: Miller RD - *Anesthesia.* 2nd Ed, New York, Churchill Livingstone, 1986;1313-1328.
06. Falk JL, Rackow EC, Astiz MA et al - Fluid resuscitation in shock. *Cardiothoracic Anesthesia.* 1988;2:6:33-38.
07. Lamke LO, Liljedahl SO - Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. *Resuscitation.* 1976;5:93-98.
08. Shackford SR - Hypertonic saline and dextran for intraoperative fluid therapy: more for less. *Crit Care Med.* 1992;20:2:160-161.
09. Shoemaker WC - Comparison of the relative effectiveness of whole blood transfusion and various types of fluid therapy in resuscitation. *Crit Care Med.* 1976;4:71-76.
10. Beutler B, Cytokines shock: 1992, em: Lamy M, Thijs LG - *Update in Intensive Care and Emergency Medicine - Mediators of Sepsis.* Berlin, Springer-Verlag, 1992;67.
11. Ware WA - Shock, em: Murtaugh RJ, Kaplan, PM - *Veterinary Emergence and Critical Care Medicine.* St. Louis, Mosby Year Book, 1992;75.
12. Traylor RJ, Pearl RG - Crystalloid versus colloid versus colloid: all colloids are not created equal. *Anesth Analg.* 1996;83:209-212.
13. Lowe RJ, Moss GS, Jilek J et al - Crystalloid versus colloid in the etiology of pulmonary failure after trauma - a randomized trial in man. *Crit Care Med.* 1979;7:3:107-112.
14. Hasser EM, Haywood JR, Bishop VS - Role of vasopressin and sympathetic nervous system during hypertonic NaCl infusion in conscious dogs. *Am J Physiol.* 1985;248:H652-657.
15. Virgilio RW, Smith DE, Zarins CK et al - Crystalloid vs. colloid resuscitation: is one better? *Surgery.* 1979;85:2:129-139.
16. Velanovich V - Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery.* 1989;105:1:65-71.
17. Boldt J, Kling D, Weidler B et al - Acute preoperative hemodilution in cardiac surgery: volume replacement with a hypertonic saline-hydroxyethyl starch. *J Card Vasc Anesth.* 1991;5:1:23-28
18. Shoemaker WC, Hauser CJ - Critique of crystalloid versus colloid therapy in shock and shock lung. *Crit Care Med.* 1979;7:3:117-124.
19. Skillman JJ - The role of albumin and oncologically active fluids in shock. *Crit Care Med.* 1976;4:2:55-61.
20. Haljamäe H - Rationale for the use of colloids in the treatment of shock and hypovolemia. *Act Anaesth Scand.* 1985;29:48-54.

21. Carrico CJ, Canizaro PC, Shires GT - Fluid resuscitation following injury: rationale for the use of balanced salt solutions. *Crit Care Med*, 1976;4:2:46-54.
22. Moss GS, Lowe RJ, Jilek J et al - Colloid or crystalloid in the resuscitation of hemorrhagic shock: a controlled clinical trial. *Surgery*, 1981;89:4:434-438.
23. Siegel DC, Moss GS, Cochin A - Pulmonary changes following treatment for hemorrhagic shock: saline versus colloid infusion. *Surg Forum*, 1970;21:17.
24. Hoye RC, Ketchas AS - Shifts in body fluids during radical surgery. *Cancer*, 1967;20:1827-1831.
25. Prewitt RM, McCarthy J, Wood DH - Treatment of acute low pressure pulmonary edema in dogs. *J Clin Invest*, 1981;67:409-418.
26. Karanko MS, Klossner JA, Laaksonen VO - Restoration of volume by crystalloid versus colloid after coronary artery bypass: hemodynamics, lung water, oxygenation, and outcome. *Cri Care Med*, 1987;15:6:559-566.
27. Rogers, 1909; apud Schertel ER, Tobias TA - Hypertonic fluid therapy. em: Di Bartola SP - Fluid therapy in small animal practice. Philadelphia, W.B. Saunders, 1992;471.
28. Danowski et al, 1946 apud Schertel ER, Tobias TA - Hypertonic fluid therapy. em: Di Bartola SP - Fluid therapy in small animal practice. Philadelphia, W.B. Saunders, 1992;471.
29. Schertel ER, Tobias TA - Hypertonic fluid therapy. em: Di Bartola SP - Fluid therapy in small animal practice. Philadelphia, W.B. Saunders, 1992;85.
30. Monafa WW, Chuntrasakul C, Ayzavian VH - Hypertonic sodium solutions in the treatment of burn shock. *Am J Surg*, 1973;126:778-783.
31. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M et al - Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol*, 1980;238:H2664-673.
32. Lopes OU, Pontieri V, Rocha e Silva M et al - Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock: role of the innervated lung. *Am J Physiol*, 1981;241:H883-890.
33. Rocha e Silva M - Hyperosmotic infusions and the treatment of hypovolemic shock. *Trends in Pharm Scien*, v.29, 1981;29:252-255.
34. Younes RN, Aun F, Tomida RM et al - The role of lung innervation in the hemodynamic response to hypertonic sodium chloride solutions in hemorrhagic shock. *Surgery*, 1985;98:5:900-906.
35. Lopes OU, Velasco IT, Guertzenstein PG et al - Hypertonic Sodium Chloride restores mean circulatory filling pressure in severely hypovolemic dogs. *Hypertension*, 1986;8:4:195-199.
36. Rocha e Silva M, Negraes GA, Pontieri V et al - Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock; patterns of regional circulation. *Circ Shock*, 1986;19:165-175.
37. Allem DA, Schertel ER, Schmall LM et al - Lung innervation and the hemodynamic response to 7% sodium chloride in hypovolemic dogs. *Circ Shock*, 1992;38:189-194.
38. Velasco IT, Baena RC, Rocha e Silva M et al - Central angiotensinergic system and hypertonic resuscitation from severe hemorrhage. *Am J Physiol*, 1990;259:H1752-758.
39. Kien ND, Kramer GC - Cardiac performance following hypertonic saline - *Braz J Med Biol Res*, 1989;22: 245-248.
40. Crystal GJ, Gurevicius J, Kim SJ et al - Effects of hypertonic saline solutions in the coronary circulation. *Circ Shock*, 1994;42:27-38.
41. Rocha e Silva M, Velasco IT, Nogueira da Silva RI et al - Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: others solutes do not. *Am J Physiol*, 1987;253:H751-762.
42. Mouren S, Delayance S, Mion G et al - Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic solutions in isolated blood-perfused rabbit hearts. *Cardiovasc Anesth*, 1995;81:777-782.
43. Tillisch JH, Langer GA - Myocardial Mechanical Responses and ionic exchange in high-sodium perfusate. *Circ Res*, 1974;34: 40-50.
44. Nuss BH, Houser SR - Sodium-calcium exchange mediated contractions in feline ventricular myocytes. *Am J Physiol*, 1992;263:H1161-1169.
45. Nerlich M, Gunther R, Demling RH - Resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline or lactated Ringer's (effect on the pulmonary and systemic microcirculations). *Circ Shock*, 1983;10:179-188.
46. Layon J, Duncan D, Gallagher J et al - Hypertonic saline as a resuscitation solution in hemorrhagic shock: effects on extravascular lung water and cardiopulmonary function. *Anesth Analg*, 1987;66:154-158.
47. Mazzoni MC, Borgstrom P, Intaglietta M et al - Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock*, 1990;31:407-418.
48. Kien ND, Kramer GC, White DA - Acute hypotension caused by rapid hypertonic saline infusion in anesthetized dogs. *Anesth Analg*, 1991;73:597-602.
49. De Felipe Jr, Timoner J, Velasco IT et al - Treatment of refractory hypovolemic shock by 7,5% sodium chloride injections. *Lancet*, 1980;2:1002-1004.
50. Nakayama SI, Sibley L, Gunther RA et al - Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2400 mOsm.L⁻¹) during hemorrhagic shock. *Circ Shock*, 1984;13:149-159.
51. Auler Jr JOC, Pereira MHC, Gomide Amaral RV et al - Hemodynamic effects of hypertonic sodium chloride during surgical treatment of aortic aneurysms. *Surgery*, 1987;101:5: 594-601.
52. Traverso LW, Bellamy RF, Hollenbach SJ et al - Hypertonic sodium chloride solutions: effects on hemodynamics and survival after hemorrhage in swine. *J Trauma*, 1987;27:1:32-39.
53. Ducey JP, Mozingo DW, Lamiell JM et al - A comparison of the cerebral and cardiovascular effects of complete resuscitation with isotonic and hypertonic saline, hetastarch, and whole blood following hemorrhage. *J Trauma*, 1989;29:11:1510-1518.
54. Prough DS, Johnson JC, Stullken EH et al - Effects on cerebral hemodynamics of resuscitation from endotoxic shock with hypertonic saline versus lactated Ringer's solution. *Crit Care Med*, 1985;13:12:1040-1044.
55. Prough DS, Johnson JC, Stump DA et al - Effects of hypertonic saline versus lactated Ringer's solution on cerebral oxygen transport during resuscitation from hemorrhagic shock. *J Neurosurg*, 1986;64:627-632.
56. Bickell WH, Bruttig SP, Millnamow GA et al - The detrimental effects of intravenous crystalloid after aortotomy in swine. *Surgery*, 1991;110:3:529-536.
57. Prist R, Rocha e Silva M, Scalabrini A et al - A quantitative analysis of transcapillary refill in severe hemorrhagic hypotension in dogs. *Shock*, 1994;1:3:188-195.
58. Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE et al - Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am J Physiol*, 1988;255:H629-637.
59. Smith GJ, Kramer GC, Perron P et al - A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J Surg Res*, 1985;39:517-528.
60. Kramer GG, Perron PR, Lindsey DC et al - Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery*, 1986;100:239-247.
61. Maningas PA - Resuscitation with 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: effects on organ blood flow. *Crit Care Med*, 1987;15:12:1121-1126.
62. Wade CE, Hannon JP, Bossone CA et al - Resuscitation of conscious pigs following hemorrhage: comparative efficacy of small-volume resuscitation. *Circ Shock*, 1989;29:193-204.

63. Kramer GC, Walsh JC, Perron PR et al - Comparison of hypertonic saline/dextran versus hypertonic saline/hetastarch for resuscitation of hypovolemia. *Braz J Med Biol Res*, 1989;22:279-282.
64. Velasco IT, Rocha e Silva M, Oliveira MA et al - Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs: a comparative study. *Crit Care Med*, 1989;17:3:261-264.
65. Horton JW, White DJ, Baxter CR - Hypertonic saline dextran resuscitation of thermal injury. - *Ann Surgery*, 1990;211:3: 301-311.
66. Walsh, JC, Kramer, GC - Resuscitation of hypovolemic sheep with hypertonic saline/dextran; the role of dextran. *Circ Shock*, 1991;34:336-343.
67. Prough DS, Whitley JM, Taylor CL et al - Small-volume resuscitation from hemorrhagic shock in dogs: effects on systemic hemodynamics and systemic blood flow. *Crit Care Med*, 1991;19:3:364-372.
68. Scalia S, Burton H, Wylen DV et al - Persistent arteriolar constriction in microcirculation of the terminal ileum following moderate hemorrhagic hypovolemia and volume restoration. *J Trauma*, 1990;30:6:713-718.
69. Holcroft JW, Vassar MJ, Turner JE et al - 3% NaCl and 7.5% NaCl/dextran in the resuscitation of severely injured patients. *Ann Surg*, 1987;206:3:279-288.
70. Holcroft JW, Vassar MJ, Perry CA et al - Perspectives on clinical trials for the treatment of traumatic shock. *Braz J Med Biol Res*, 1989;22:291-293.
71. Horton JW, Dunn CW, Burnweit CA et al - Hypertonic saline-dextran resuscitation of acute canine bile-induced pancreatitis. *Am J Surg*, 1989;158:48-56.
72. Pascual JMS, Watson JM, Runyon AE et al - Resuscitation of intraoperative hypovolemia: a comparison of normal saline and hyperosmotic/hyperoncotic solutions in swine. *Crit Care Med*, 1992;20:2:200-210.
73. Hannon JP, Wade CE, Bossone CA et al - Blood gas and acid base status of conscious pigs subjected to fixed-volume hemorrhage and resuscitated with hypertonic saline dextran. *Circ Shock*, 1990;32:19-29.
74. Wade CE, Hannon JP, Bossone CA et al - Neuroendocrine responses to hypertonic saline/dextran resuscitation following hemorrhage. *Circ Shock*, 1991;35:37-43.
75. Rocha e Silva M, Velasco IT, Porfírio MF - Hypertonic saline resuscitation: saturated salt-dextran solutions are equally effective, but induce hemolysis in dogs. *Crit Care Med*, 1990;18:2: 203-207.
76. Réa Neto A - Fisiopatologia e manifestações clínicas da sepse. *Clín Bras Med Int*, 1996;1:1-9.
77. Borges LAA, Choque séptico. *Clín Bras Med Int*, 1996;1: 101-106.
78. Parrat JR, Stoclet JC - Nitric oxide as a mediator of the vascular derangements of sepsis and endotoxemia. em: Lamy M, Thijs LG - Update in Intensive Care and Emergency Medicine - Mediators of Sepsis. Berlin, Springer-Verlag, 1992;89.
79. Parker JL, Adans HR - Development of myocardial dysfunction in endotoxin shock. *Am J Physiol*, 1985;248:H818-26.
80. Hill J, Lindsay TF, Hechtman HB - Mediators of lung injury following ischemia and reperfusion, em: Lalmay M, Thijs LG - Update in Intensive Care and Emergency Medicine - Mediators of Sepsis. Berlin, Springer-Verlag, 1992;50.
81. Bone RC - Sepsis and multiple organ failure: consensus and controversy. em: Lamy M, Thijs LG - Update in Intensive Care and Emergency Medicine - Mediators of Sepsis. Berlin, Springer-Verlag, 1992;12.
82. Kreimeir U, Frey L - Small volume hypertonic resuscitation: the conceptual basis for volume therapy in septic shock, em: Vincent JL - Update in intensive care and emergency medicine - update. Berlin, Springer-Verlag, 1991;32.
83. Bronsveld W, Van Den Bos G, Thijis LGL- Use of glucose-insulin-potassium (gik) in canine endotoxin shock. *Crit Care Med*, 1985;9:145-154.
84. Mauritz W, Schindler I, Zadrobilek E et al - Glucose-kalium -insulin in hypodynamen septischen schock. *Anaesthesist*, 1986;35: 623-627.
85. Kohler JP, Rice CL, Zarins CK et al - Does reduce colloid oncotic pressure increase pulmonary dysfunction in sepsis? *Crit Care Med*, 1981;9:2:90-93.
86. Rackow EC, Falk JY, Fein A et al - Fluid resuscitation in circulatory shock: a comparison of the cardiorespiratory effects of albumin, hetastarch and saline solutions in patients with hypovolemic and septic shock. *Crit Care Med*, 1983;11:11: 839-850.
87. Mullins RJ, Tahamont MV, Bell DR et al - Effect of fluid resuscitation from endotoxin shock on lung transvascular fluid and protein exchange. *Am J Physiol*, 1991;260:H1415-423.
88. Kreimeir U, Ruiz-Morales M, Messmer K - Comparison of the effects of volume resuscitation with dextran 60 vs. Ringer's lactate on central hemodynamics, regional blood flow, pulmonary function, blood composition during hyperdynamic endotoxemia. *Circ Shock*, 1993;39:89-99.
89. Morisaki H, Bloos F, Keys J et al - Compared with crystalloid, colloid therapy slows progression of extrapulmonary tissue injury in septic sheep. *J Appl of Physiol*, 1994;77:3:1507-1518.
90. Luypaert P, Vincent JL, Domb M et al - Fluid resuscitation with hypertonic saline in endotoxic shock. *Circ Shock*, 1986;20: 311-320.
91. Mullins RJ, Hudgens RW - Hypertonic saline resuscitates dogs in endotoxin shock. *J Surg Res*, 1987;43:37-44.
92. Armistead CW, Vincent JL, Preiser JC et al - Hypertonic saline solution-hetastarch for fluid resuscitation in experimental septic shock. *Anesth Analg*, 1989;69:714-720.
93. Bertone JJ, Gossett KA, Shoemaker KE et al - Effect of hypertonic vs isotonic saline solution on responses to sublethal *Escherichia coli* endotoxemia in horses. *Am J Vet Res*, 1990;51: 7:999-1007.
94. Kristensen J, Modig J - Ringer's acetate and dextran-70 with or without hypertonic saline in endotoxin-induced shock in pigs. *Crit Care Med*, 1990;18:11:1261-1268.
95. Constable PC, Schmall M, Muir WW et al - Hemodynamic response of endotoxin calves to treatment with small-volume hypertonic saline solution. *Am J Vet Res*, 1991a;52:981-989.
96. Constable PC, Sshmall M, Muir WW et al - Respiratory renal, hematologic, and serum biochemical effects of hypertonic solution in endotoxemic calves. *Am J Vet Res*, 1991b;52:7:990-998.
97. Horton JW, Walker PB - Small-volume hypertonic saline dextran resuscitation from canine endotoxin shock. *Ann Surg*, 1991;214:1:64-73.
98. Kreimeir U, Bruckner UB, Niemczyk S et al - Hyperosmotic saline dextran for resuscitation from traumatic-hemorrhagic hypotension: effect on regional blood flow. *Circ Shock*, 1990;32:83-99.
99. Hannemann L, Schaffartzik W, Meier-Hellmann A et al - Effects of hypertonic saline on the pulmonary gas exchange. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 1994;345:101-105.
100. Ing RD, Nazeeri MN, Zeldes S et al - Hypertonic saline/dextran improves septic myocardial performance. *Am Surg*, 1994;60: 505-507.
101. Carcillo AJ, Cunnion ER - Septic Shock. *Crit. Care Clin*, 1997;13:3:553- 569.