

ASPECTOS ESSENCIAIS DO CHOQUE HIPOVOLEMICO EM CIRURGIA

DR. JUAN ARMANDO NESI (*)

Esta é uma revisão da patogenia do choque hipovolemico baseada nos dados experimentais que mais se ajustam aos fatos comprovados na prática clínica. Existem muitas analogias entre o choque hemorrágico experimental e a hipovolemia causada por lesões traumáticas, intervenções cirúrgicas ou processos abdominais agudos, mas nestas circunstâncias somam-se a hemorragia outras formas de perdas de liquido e em certas ocasiões são estas as únicas causantes do choque. A tolerância a hipovolemia aguda é muito variável porque depende das condições fisiológicas de cada paciente, de sua própria patologia e das alterações causadas pela anestesia e operação.

A queda do débito cardíaco e da pressão arterial por diminuição do volume sanguíneo, junto com a vasoconstricção compensadora e os reajustes da microcirculação produzem variadas alterações funcionais por isquemia no setor entero-hepático, nos rins e nos pulmões, enquanto que a irrigação cerebral e miocárdica se mantêm em níveis compatíveis com a vida. No homem, ditas alterações se corrigem quase sempre ao se restabelecer o volume sanguíneo normal, mas se isto demora muito podem produzir-se lesões anóxicas que se manifestam como complicações do choque. As modificações físico-químicas relacionadas com a anóxia e o fluxo sanguíneo retardado nas redes capilares, podem produzir aglutinação de hemácias e plaquetas e as vezes, a formação de pequenos trombos, ainda que isto não seja comum nos pacientes que não chegaram as condições extremas que são provocadas intencionalmente no choque experimental.

O mecanismo mais provável de descompensação e irreversibilidade no choque experimental é a deterioração dos elementos reguladores da microcirculação; no homem, pode ocorrer o mesmo, mas o mais comum é o agravamento do choque por meio de fatores coincidentes com a hipovolemia. A irreversibilidade deve-se quase sempre a complicações intercorrentes, tais como infecção grave, insuficiência renal, complicações pulmonares, hemorragia incontrolável etc.

(*) Professor associado da cátedra de Anestesiologia da Faculdade de Medicina, Universidade Central da Venezuela, Caracas, VE.

AP 2-169

Durante pouco mais de 30 anos de atuação como anestesista-reanimador em cirurgia de grande risco, vimos cotejando os fatos reais da clínica com as interpretações mutantes e teóricas da fisiopatologia do choque. Durante esse tempo sucederam-se no mundo três Grandes Guerras, que foram outras tantas oportunidades para a investigação clínica em grande escala e para a avaliação prática dos conceitos provenientes da investigação em animais de laboratório.

Não obstante, e apesar dos progressos conseguidos, ainda hoje tropeçamos com muitos conceitos e dados discordantes, avaliados em sua maioria por fatos experimentais mas não suficientemente acreditados pelas evidências clínicas. É por isso que nesta revisão dos aspectos essenciais do choque hipovolêmico vamos nos referir unicamente as teorias e conclusões experimentais que acreditamos de valor e utilizáveis no terreno prático. Em outro artigo discutiremos com igual critério o tratamento do choque hipovolêmico.

IDENTIDADE NOSOGRAFICA

Nossos conhecimentos atuais em fisiopatologia cirúrgica, permitem-nos separar três síndromes que antes se mantinham confundidas dentro deste vasto e heterogêneo conjunto de alterações circulatórias designadas arbitrariamente com o nome genérico de choque. As síndromes a que nos referimos são, o choque cardiogênico, o choque hipovolêmico e o choque séptico, que diferem por sua etiologia mas que tem em comum alguns traços essenciais a saber:

- a — Sinais inconfundíveis de insuficiência circulatória aguda.
- b — Reação simpática intensa (*).
- c — Alterações importantes na circulação capilar.
- d — Irrigação deficiente de quase todos os tecidos.

O choque cardiogênico tem seu ponto de partida numa queda brusca e mantida do débito cardíaco, devida a uma lesão primária e aguda do coração (infarto agudo, coração pós-perfusão, etc.) ou por lesões vizinhas que influenciem sobre sua eficiência (hemopericárdio, trombose ou embolia pulmonar, etc.).

O choque hipovolêmico é o que se observa com maior frequência em cirurgia e consiste numa insuficiência circula-

(*) A anestesia geral e outras formas de depressão do sistema nervoso podem atenuar ou suprimir as manifestações simpáticas do choque.

tória aguda, provocada pela diminuição rápida do volume sanguíneo devida a uma doença, uma operação ou um trauma grave.

O choque séptico tem a miúdo um componente hipovolêmico, mas ainda sem haver diminuição importante do volume sanguíneo, configura um quadro de insuficiência circulatória muito semelhante ao anterior (14), cuja origem está então em alterações profundas dos elementos que regulam a perfusão capilar nos tecidos.

O choque cardiogênico e o séptico não podem ser estudados como entidades nosográficas independentes porque eles formam parte de outras entidades perfeitamente definidas as quais sobressaem no quadro clínico com caracteres próprios e constituem o principal ponto de ataque do tratamento. O choque hipovolêmico tão pouco é uma entidade independente mas sua relação com os diversos processos patológicos que podem dar-lhe origem se faz através da hipovolemia, entidade menos objetiva que as anteriores, ainda que mais fácil de tratar.

PATOGENIA

Tolerância a Hipovolemia — A forma mais típica de choque hipovolêmico é o produzido experimentalmente mediante o sangramento de um cão heparinizado até fazer com que sua pressão média arterial desça e se mantenha ao redor de 40 mmHg. O sangue extraído por cateterismo de uma artéria é recolhido num reservatório que se coloca a uma altura equivalente a da citada pressão arterial e desse modo, o sangramento se reiniciará cada vez que os mecanismos compensadores da circulação tendam a corrigir a hipotensão.

Se depois de 2 horas se reinjeta todo o sangue extraído (em geral cerca de 50% do volume sanguíneo) observa-se uma melhoria transitória da função circulatória mas logo est começará a piorar outra vez progressivamente até terminar, horas mais tarde com a morte da maioria dos animais. Alguns poderão sobreviver com auxílio de transfusões complementares mas também estas serão inúteis se a demora for muita (17,23,45,51,55).

A evolução do choque hipovolêmico por hemorragia no homem apresenta analogias notáveis com o choque experimental. Entre elas podemos assinalar, por exemplo:

- a — Os mecanismos compensadores da circulação são capazes para mantê-la dentro de limites compatíveis com a vida, sempre que a diminuição de volume sanguíneo não ultrapasse a certo nível crítico.

- b — Até certo tempo depois de uma hemorragia é possível restabelecer a normalidade circulatória transfundindo uma quantidade de sangue equivalente a que foi perdida, mas, mais tarde serão necessárias quantidades maiores para conseguir a recuperação.
- c — Quando a administração de uma quantidade adequada de sangue demorou excessivamente podem se produzir complicações de tal gravidade que podem causar a morte ao cabo de várias horas apesar de transfusões múltiplas adicionais.

A tolerância a hipovolemia no ser humano depende da rapidez da hemorragia, das condições prévias do sistema cardiovascular e da integridade de seus mecanismos compensadores. A perda de 15 a 20% do volume sanguíneo total determina em geral uma queda moderada de débito cardíaco e uma diminuição discreta da pressão arterial, efeitos que podem ser bem tolerados por um indivíduo sadio, deitado horizontalmente, sem anestesia e em completo repouso até que sua volemia normal se haja restabelecido espontaneamente num lapso variável entre 18 e 48 horas. Na maioria dos casos o quadro clínico do choque se torna evidente quando o deficit da volemia por hemorragia ultrapassa de 20%; e o quadro será decididamente grave se as perdas estão compreendidas entre 30 e 50%.

Desde logo, as cifras limiares do choque não podem ter um valor absoluto na prática clínica, porque os limites inferiores das perdas intoleráveis variam consideravelmente de acordo com as condições prévias dos pacientes ou pela influência de fatores adversos que poderiam acompanhar o agente causador da hemorragia. Algumas das condições desfavoráveis mais comuns renal, doenças metabólicas ou endócrinas, desidratação, anemia, hipoproteinemia, infecção, hipertermia, etc. Como fatores associados que podem diminuir a tolerância a hipovolemia, mencionaremos as lesões traumáticas ou cirúrgicas de órgãos vitais, a anestesia geral profunda, a anóxia, a acidose e os efeitos indesejáveis de algumas das drogas de uso comum durante a operação ou no pós-operatório imediato.

Então, de uma maneira geral, podemos dizer que o choque hipovolêmico no homem se inicia quando a diminuição aguda do volume sanguíneo ultrapassou a capacidade compensadora normal de seu sistema cardiovascular ou quando, sem que a hipovolemia seja exagerada, dita capacidade compensadora foi diminuída por algum efeito nocivo.

Causas de hipovolemia em cirurgia — A hemorragia, seja externa ou interna, constitui a forma mais típica e conhecida

de hipovolemia na clínica cirúrgica. Mas há outras formas de perda sanguínea que podem passar despercebidas ou cuja magnitude real pode escapar a apreciação clínica no primeiro momento. Bastará citar, como exemplos, os grandes hematomas lombares por fratura de coluna, por feridas penetrantes ou por simples contusões; os hematomas retroperitoniais por ruptura de rim e a infiltração equimóticas nos focos de fraturas fechadas. O sangue extravasado pode chegar até cerca de 2 litros nas fraturas de fêmur e cerca de 3, nas da pélvis (10). Em grupo a parte devemos mencionar as formas não hemorrágicas da hipovolemia cuja gravidade pode alcançar um grau igual que a das anteriores. Citaremos como exemplos a desidratação rápida, tão comum na cólera, na desintéria e nas oclusões intestinais; as grandes perdas de plasma, linfa e água, nas queimaduras e nas abrasões extensas de origem traumática ou cirúrgica; as perdas de igual natureza provocadas por manipulações cirúrgicas intraperitoniais ou por lesões traumáticas, trombóticas ou inflamatórias das vísceras abdominais, em que se associam a exudação com o edema das alças intestinais, do mesentério e da serosa parietal. A expoliação líquida produzida em poucas horas pela perfuração de uma víscera oca, sem perda de sangue, pode equiparar-se a de uma hemorragia interna, ruptura de fígado ou baço.

Costuma-se chamar terceiro espaço (os outros dois são o intra e o extra celular) ao volume total de líquido que fica retido nos tecidos traumatizados, na luz e parede do intestino no peritônio ou na pleura, como conseqüência de intervenções cirúrgicas, de lesões traumáticas ou de processos inflamatórios agudos. Esta fração já não forma parte do líquido extracelular, posto que resulta funcionalmente inútil para os intercâmbios com o intravascular. O terceiro espaço pode as vezes alcançar uma considerável magnitude e no entanto é o componente menos aparente do deficit volêmico em cirurgia. Durante as operações, ao somar-se as perdas de sangue, plasma e água, há dificuldade na apreciação empírica da importância real da hipovolemia (8,30,32,46,56).

Efeitos imediatos da hipovolemia e respostas compensadoras — Quando o volume sanguíneo se reduziu rapidamente até chegar a certo nível crítico fica ameaçada a irrigação de quase todos tecidos do corpo, por uma seqüência de causas e efeitos que pode ser esquematizada da seguinte maneira:

- a — Diminuição da pressão venosa central
- b — Diminuição do enchimento diastólico do coração
- c — Diminuição do débito cardíaco

- d — Diminuição da pressão arterial
- e — Diminuição da perfusão das redes capilares.

Estes transtornos são corrigidos parcialmente pelos servomecanismos conhecidos de regulação hemodinâmica, mediante um aumento rápido do tônus simpático e da produção de aminas adrenérgicas, de homônio antidiurético, cortisol e aldosterona, além de outros fatores bioquímicos de origem tissular. Assim se originam as principais respostas compensadoras da hipovolemia, algumas de cujas manifestações visíveis se confundem com os outros sinais do choque. Mencionaremos as mais importantes:

- a — Aumento da frequência e da contratilidade cardíaca
- b — Vasoconstrição arterial
- c — Venoesconstrição
- d — Redistribuição da corrente sanguínea capilar
- e — Migração do líquido intersticial para o espaço intravascular por via transcapilar e linfática
- f — Aumento da reabsorção de água e sódio ao nível dos tubulos renais.

Não podemos deixar de mencionar outras respostas neuroendócrinas de caráter metabólico e bioquímico, mas mais progressivas e menos aparentes a exploração clínica comum (48). Elas estão em parte relacionadas com o aumento das necessidades energéticas que tem lugar na "reação de alarme" mas, apesar de sua importância biológica indubitável elas não exercem um papel decisivo na evolução clínica do choque. O mesmo pode-se dizer de outras respostas mais sutis de índole imunológica.

Reajustes cardiovasculares — A vasoconstrição arterial, a venoesconstrição e a hiperatividade cardíaca (aumento de frequência e de contratilidade) são três respostas de origem adrenérgicas (9) que estão intimamente vinculadas entre si, já que a eficiência compensadora de cada uma delas depende da eficácia das outras e somente atuando simultaneamente as três podem manter na aorta a pressão necessária para que a irrigação cerebral e coronária não desçam a níveis incompatíveis com a vida.

As grandes veias e os plexos venosos viscerais, escalonados entre a aorta e veia cava, comportam-se como reservatório de sangue cuja capacidade pode variar consideravelmente de acordo com as variações do tônus venomotor. Dadas essas condições a venoesconstrição pode evitar que, apesar da

hipovolemia, diminua bastante o retorno venoso para a bomba cardíaca hiperativada pela ação adrenérgica.

Se o débito cardíaco não for muito baixo, o aumento da resistência periférica total por vasoconstricção arteriolar pode impedir que a queda da pressão aórtica por hipovolemia chegue a níveis perigosos. A vasoconstricção é uma resposta adrenérgica precoce que persiste até aos graus mais avançados de choque hipovolêmico, sempre que não intervenham fatores inibidores, tais como a anestesia geral ou certos agentes terapêuticos. A vasoconstricção é mais intensa nos locais em que predominam receptores adrenérgicos alfa, como são os vasos da pele, do rim, do leito espfínico e do pulmão. As artérias e arteríolas cerebrais, como regulação vasomotora autônoma, escapam a ação dos influxos simpático-adrenérgicos durante o choque. Por outro lado, estes mesmos influxos produzem vasodilatação no leito coronário, o qual está dotado de receptores adrenérgicos beta.

Comumente, a vasoconstricção arterial é corrigida tão logo se consiga restabelecer o volume sanguíneo real com infusão venosa de líquidos, a menos que se tenham administrado doses excessivas de drogas vasopressoras.

Reajustes na microcirculação — As arteríolas constituem os principais elementos de variação da resistência periférica no sistema circulatório. Elas influem tanto sobre a pressão arterial como sobre a entrada de sangue nas redes capilares dos tecidos. Ao lado deste elemento regulador funcionam outros elementos de controle mais fino que são as meta-arteríolas, os esfínteres precapilares e as vênulas contrateis pós-capilares. Todo este sistema do mesmo modo que as arteríolas, se encontra sob o domínio de impulsos simpáticos e adrenérgicos humorais (adrenalina, noradrenalina e outras catecolaminas) mas também é influenciado por fatores bioquímicos locais, tais como as modificações de pH, da tensão de oxigênio e do equilíbrio iônico, assim como pela presença de diversas substâncias vasoativas, nem todas bem conhecidas, liberadas in situ ou levadas pelo sangue ^(11,15,19-35). A interação de todos estes fatores regula a distribuição de sangue na rede capilar, de acordo com as necessidades metabólicas locais variáveis. Ademais, a repleção de toda a rede e a pressão intracapilar podem ser modificadas pela relação entre a constricção pré-capilar e a das vênulas ^(47,70). Nos processos inflamatórios dos tecidos, todos estes mecanismos desempenham um papel de primeira ordem sob a influência de outro grupo de substâncias vasoativas das quais não podemos nos ocupar aqui ⁽⁵⁰⁾.

Todas as particularidades da circulação capilar que apenas mosquejamos neste resumo, justificam o seu estudo sob

o nome de microcirculação ⁽²¹⁾ como uma entidade funcional independente do resto do sistema circulatório. Sua importância no estudo do choque hipovolêmico provém do fato de que tudo o que ocorre na microcirculação deve repercutir necessariamente não só no fluxo sanguíneo dos tecidos mas também nas condições hemodinâmicas de todo o sistema. Podemos acrescentar que os transtornos da microcirculação desempenham um papel ainda mais importante na patogenia do choque séptico ⁽¹⁴⁾.

Em condições normais, a corrente sanguínea é rápida e contínua nos chamados canais preferenciais de cada unidade funcional da rede, enquanto que o sangue flui em forma mais lenta, intermitente e desigual pelos chamados capilares verdadeiros. Em presença de uma hipovolemia considerável, a vasoconstrição arteriolar se acompanha do fechamento mais freqüente e prolongado de um maior número de esfínteres pré-capilares, com o que restringe-se a corrente sanguínea nos capilares verdadeiros e estas se desviam em maior proporção para os canais preferenciais. Estabelece-se assim na rede capilar um fluxo sanguíneo seletivo e econômico, apenas suficiente para as necessidades metabólicas mais elementares do tecido, em benefício de uma de uma repressão maior das artérias, posto que reduz-se a dispersão periférica do sangue. Estes fenômenos de adaptação da microcirculação a hipovolemia se desenvolvem em quase todos os tecidos do organismo, mas predominam principalmente no território esplânico. Os efeitos da anestesia geral sobre a microcirculação, conforme estudos de diversos investigadores, variam de acordo com a profundidade da anestesia e com os agentes empregados ⁽⁴⁴⁾.

Reajustes na distribuição dos líquidos do corpo — Depois de uma hemorragia ou de qualquer outra prova de redução rápida do volume sanguíneo, produz-se constantemente uma mobilização transcápilar de água e sais para o espaço intravascular. Este processo compensador é relativamente rápido nas primeiras horas ^(24,37,47) e logo se complementa com um afluxo transcápilar de proteínas e com um aumento do fluxo linfático pelo canal torácico para as grandes veias ^(2,12). Desde que uma parte da água intersticial se encontra fixada ao colágeno e a outros complexos protéicos da substância fundamental do tecido conjuntivo, somente a porção livre, conhecida com o nome de "líquido extracelular funcional" é a efetivamente útil para a compensação da hipovolemia. O equilíbrio entre a fração livre e a fração fixa é condicionado por fatores hormonais e iônicos.

A queda do hematócrito por hemodiluição é a expressão objetiva desta transferência de líquidos para o espaço intra-

vascular. Nos pacientes que não receberam transfusão de sangue depois de uma hemorragia, a hemodiluição se mantém aparente durante 24 e até 36 horas. Por outro lado, nas hemorragias de pacientes desidratados e nas hipovolemias não hemorrágicas, apesar da migração de água não se observa muita variação do hematócrito.

A reposição por síntese das frações protéicas do plasma e a reposição de glóbulos vermelhos por mobilização e eritropoiese, se desenvolvem de forma mais lenta e progressiva de modo que não se tornam aparentes na fase aguda do choque.

Compensação renal — A passagem da água intersticial para o espaço intravascular determina trocas osmolares, as quais por sua vez põem em jogo outros fenômenos compensadores com intervenção dos neurohormônios reguladores do equilíbrio hidrossalino. Tudo isto traduz-se por uma tendência a conservar a água extracelular mediante a diminuição da diurese. Em realidade há um duplo mecanismo renal de conservação, o mais simples e imediato não é mais do que a menor filtração glomerular devida a queda na pressão arterial e a vasoconstrição das artérias aferentes do glomerulo; o segundo é um aumento da reabsorção de água e sódio ao nível dos túbulos renais. A oligúria resultante desta dupla resposta é um dos elementos semiológicos mais constantes do choque hipovolêmico.

ANATOMIA E FISIOLOGIA PATOLÓGICAS

Significado anatomo-patológico da hipovolemia — Já vimos que toda perda de líquido intravascular se acompanha de uma perda proporcional de líquido intersticial por migração compensadora e que o seqüestro de líquido (terceiro espaço) quase nunca falta nas hipovolemias de origem traumática, operatória ou patológica. Por conseguinte no déficit volêmico está sempre incluída uma cota intersticial, fato já demonstrado de forma conclusiva (8,24,46). Pode-se dizer, então, que a reposição de líquido intravascular não será suficiente até que não se tenha completado com a reposição de líquido intersticial.

Outro conceito importante em relação com a quantidade de hipovolemia é o de "volume sanguíneo efetivo" (39). Se o estado de choque hipovolêmico se manteve durante certo tempo, o volume sanguíneo total que se necessita para restabelecer a normalidade hemodinâmica é quase sempre maior que o volume sanguíneo fisiológico. As razões dessa diferença, não estão ainda muito claras, mas talvez se relacionem com a necessidade de repor líquido intersticial além do in-

travascular. Também pode ser proveniente de uma ampliação anormal do leito vascular ao nível da microcirculação (ver mais adiante) em determinada fase da evolução do choque.

Lesões anóxicas gerais — Já vimos como a vasoconstrição periférica e o sreajustes na microcirculação podem resguardar o caudal de irrigação do miocárdio e do sistema nervoso central evitando assim a morte rápida do paciente que sofreu uma queda importante de sua volemia. Mas essa vasoconstrição de significado tão vital, pode resultar prejudicial para os tecidos do resto da economia quando coincide com um débito cardíaco baixo nas redes capilares nestas circunstâncias, significará para os tecidos um estado de anóxia isquêmica agravada por um aporte de elementos nutritivos e energéticos e por uma remoção incompleta dos produtos metabólicos. Tudo isto, configura o substrato principal da anatomia patológica do choque hipovolêmico e seu denominador comum com os outros dois tipos de choque circulatório que já mencionamos, o séptico e o cardiogênico.

A rapidez e a gravidade das alterações anóxicas derivadas da insuficiência circulatória e da perfusão capilar deficiente, variam de uma região para outra, porque dependem da intensidade desigual da isquemia, do grau de atividade metabólica de cada tecido, de suas reservas de material energético e das características de auto regulação em suas próprias redes vasculares. Em geral, as conseqüências mais graves se dão em todos os órgãos e tecidos que dependem da circulação esplânica.

Um dos efeitos mais característicos da anóxia tissular é a produção de um excesso de ácido láctico, por interrupção da fase aeróbica do metabolismo da glicose. O grau de acidose láctica dependerá naturalmente do grau e extensão da anóxia, mas também da rapidez com que o anion lactato é levado pela circulação e do grau em que possa estar afetada a capacidade de sua utilização metabólica no fígado, no miocárdio e nos músculos estriados (³²).

Outro efeito da anóxia tissular, especialmente nas vísceras abdominais, é a lise ou rutura de lisosomas citoplasmáticos com a conseqüente liberação de proteases e outras enzimas, capazes de produzir necrobiose local ou de converter determinadas globulinas do plasma em substâncias tóxicas para o miocárdio e para os elementos contráteis dos pequenos vasos da micro circulação. Disto falaremos mais adiante.

Alterações sanguíneas — A lentidão excessiva da circulação capilar no paciente hipovolêmico, junto com as alterações bioquímicas própria da anóxia tissular, podem alterar o equilíbrio molecular das grandes proteínas do plasma afetando

do desta forma a estabilidade das partículas em suspensão como as globulinas de alto peso molecular, certos lipídios, os eritrócitos e as plaquetas. A formação conseqüente de grumos eritrocitários, a aglutinação das plaquetas e sua fixação ao endotélio capilar, e a formação de floculados fibrinosos, vão diminuir ainda mais a circulação do sangue na rede capilar.

É muito provável que as mencionadas alterações sanguíneas na microcirculação, associadas a certo grau de hipercoagulabilidade, que é parte da "reação de alarme", sejam a origem de pequenas embolias e dos micro-infartos disseminados que podem ser encontrados nos pulmões, fígado e intestinos dos animais que morreram por choque hemorrágico experimental. Quando a microtrombose é muito extensa, o consumo de fatores de coagulação e a ativação de fibrinolimas podem explicar as hemorragias secundárias incontrolláveis que se observam com certa freqüência como complicação terminal do choque experimental (1,26).

Todas as alterações sanguíneas que mencionamos são achados relativamente comuns num animal de laboratório, mas raramente alcançam gravidade igual no paciente com choque hipovolêmico, podendo apresentar-se como complicações tardias nos estados de choque prolongado e nos associados com processos sépticos graves (29) ou com operações muito sangrantes, complicadas e prolongadas.

O setor entero-hepático — A pressão baixa na aorta e a vaso constricção das artérias mesentéricas produzem uma intensa isquemia do trato digestivo (3,20,36) e afetam seriamente a circulação do fígado (70% de sua irrigação depende da veia porta). Certas particularidades anatômicas e funcionais da microcirculação nas paredes do intestino delgado (19,42) podem dar razão ao predomínio das alterações isquêmicas a este nível. Em condições comparáveis de hipovolemia, a vasoconstricção mesentérica e a isquemia intestinal parecem ser mais intensas no cão que no homem, e se acompanham naquele de fenômenos vasomotores intra-hepáticos, cuja persistência após a reinfusão de sangue, vai provocar uma grande congestão em todo o leito esplânico. A anóxia por estagnação (51). Esta é uma complicação freqüente do choque experimental no cão e é também uma das causas importantes de agravamento e morte do animal depois das transfusões tardias. Por isso, é freqüente encontrar lesões mecróticas e hemorrágicas no trato digestivo dos cães que morreram por choque, lesões que são quase excepcionais no homem, descartando naturalmente as úlceras por "stress". De qualquer maneira, ainda sem alcançar gravidade excessiva a piora da circulação entero-hepática constitui a fonte mais impor-

tante dos transtornos bioquímicos e metabólicos que são habituais no choque hipovolêmico (48).

O rim — A vasoconstrição renal é constante, precoce e persistente no choque hipovolêmico, coincidindo em tempo e em intensidade com a vasoconstrição cutânea e aumentando, como esta, com a administração de drogas simpaticomiméticas. Associada com a pressão arterial baixa, a vasoconstrição renal reduz a filtração glomerular, até fazê-la cessar por completo se a pressão média na aorta não ultrapassa de 50 mmHg. A reabsorção tubular aumentada pelos fatores hormonais já conhecidos é outra causa de oligúria, mas somente quando a filtração glomerular está comprometida encontra-se retenção de corpos nitrogenados e anions ácidos.

Com o restabelecimento de uma volemia normal, obtém-se em geral uma normalização rápida da função renal, mas no choque muito prolongado com hipotensão mantida e com vasoconstrição exagerada das arteríolas aferentes do glomérulo, a anóxia isquêmica e o edema intersticial podem causar alterações do parênquima e prolongar a oligúria mesmo após o restabelecimento da volemia. A situação é mais grave quando a isquemia por vasoconstrição e hipotensão arterial provocou uma necrose tubular aguda. A insuficiência renal produzida desta maneira, com retenção nitrogenada, hiperkalemia e acidose, é uma das complicações mais frequentes do choque hipovolêmico quando não foi possível conter as perdas de sangue durante várias horas ou quando o choque não foi tratado devidamente no momento oportuno.

Glândulas suprarrenais — Os animais adrenalectomizados e os pacientes com doença de Addison são mais suscetíveis a hipovolemia e neles o choque assume caracteres graves desde o começo. Mas quando não existem antecedentes de patologia adrenal e se se descarta a possibilidade de uma lesão aguda, como por exemplo o infarto ou a hemorragia suprarrenal, pode-se afirmar que a claudicação da função desta glândula é uma eventualidade improvável no choque hipovolêmico. O nível sanguíneo de adrenalina do choque, tanto em condições clínicas como experimentais. Do mesmo modo, a dosagem dos corticóides do plasma mostra que a atividade hormonal da córtice não decai em momento algum.

Pulmões — Independente dos diversos graus de hipoventilação que a depressão dos centros bulbares possa ocasionar, a função respiratória pode ser atingida no paciente com choque hipovolêmico por um aumento do espaço morto funcional e dos "shunts" ou curto circuitos funcionais. alterações que estão relacionadas com a diminuição do fluxo sanguíneo na artéria pulmonar, o aumento quase constante da resistência vascular pulmonar e alterações regionais da rela-

ção ventilação-perfusão alveolar (6,7,10,54,57). Todos estes transtornos funcionais que agravam a anóxia do choque, corrigem-se espontaneamente ao ser corrigida a hipovolemia. Somente nos pacientes que sofrem de afecções broncopulmonares crônicas pode persistir um estado de insuficiência respiratória que necessita vários dias de tratamento. Por outro lado, nos casos de choque hipovolêmico prolongado pode permanecer depois do tratamento uma diminuição da complacência pulmonar, por edema intersticial do pulmão e por micro-atelectasias disseminadas, o que exigirá o uso de ventiladores automáticos durante 1 ou 2 dias. Alguns também relacionam isso com uma diminuição do surfactante pulmonar (16).

Nos pulmões de animais de laboratório que estiveram várias horas em choque hipovolêmico, observam-se com frequência lesões anatomo-patológicas mais importante que no homem, tais como focos disseminados de congestão e atelectasia, trombose de pequenos vasos com infartos hemorrágicos múltiplos, edema intersticial e exudato fibrino-leucocitário nos alvéolos, misturado as vezes com material hialino (16,51). Algumas destas alterações histológicas foram atribuídas a microembolias ou microtrombose disseminada (23). É difícil provar que estas mesmas lesões sejam no homem conseqüências diretas do choque e não complicações devidas a causas coincidentes, mas o certo é que somente se apresentam em pacientes que permaneceram em choque durante mais de 24 horas, ou bem são achados de autópsia nos que morreram 2 ou 3 dias depois de sofrer traumatismos múltiplos, grandes lesões infectadas ou graves complicações operatórias. Estão excluídas destas considerações as lesões pulmonares causadas por embolias gordurosas pós-traumáticas e as embolias de microtrombos após circulação extracorpórea ou transfusão de sangue sem filtração adequada.

Coração — A resposta simpático-adrenérgica induzida pela hipovolemia (9) aumenta, como já se disse, a força e a frequência das contrações cardíacas e melhora a irrigação do miocárdio já que produz ao mesmo tempo vasodilatação coronária. A diminuição do débito cardíaco no choque hipovolêmico não depende de uma falha primária do miocárdio, senão do enchimento diastólico insuficiente do coração (13,25). Mas nas hipovolemias graves, quando a compensação hemodinâmica não chega a manter na aorta a pressão requerida para uma perfusão coronária ajustada para o incremento de demandas metabólicas do miocárdio hiperativado, a anóxia do músculo pode conduzir rapidamente a uma hiposístolia grave ou uma fibrilação ventricular.

Além disso, o coração pode ser afetado pelos efeitos da anóxia geral e da acidose. Não é possível saber contudo, qual é a real importância clínica de certas substâncias depressoras do miocárdio que tem sido encontradas no plasma de animais de laboratório em estado de choque (34,38).

Sistema nervoso central — A irrigação do cérebro depende essencialmente da pressão arterial média e da resistência vascular cerebral (27). Esta última não é controlada pelo sistema nervoso autônomo mas por fatores bioquímicos locais, principalmente pela tensão de oxigênio e dióxido de carbono no tecido. Foi demonstrado em voluntários submetidos a sangrias experimentais (40), que o fluxo sanguíneo cerebral permanece quase invariável desde que a pressão arterial média não baixe de 6 mmHg, o que se deve a uma diminuição compensadora da resistência vascular cerebral simultânea com o aumento da resistência periférica total. Abaixo do mencionado nível, o fluxo sanguíneo cerebral passa a depender diretamente da pressão arterial e desce paralelamente com esta. Chega, por exemplo, a 26% do fluxo normal quando a pressão arterial baixou a 48 mmHg. É muito provável que os níveis de tolerância estejam diminuídos em presença de lesões degenerativas dos vasos cerebrais ou de aumento da pressão intracraniana.

Descomposição e irreversibilidade — Se a hipolemia hemorrágica experimental se manifestou durante mais de 2 horas, logo ao reinjetar no animal todo o sangue extraído se registrará um discreto aumento da pressão arterial e do débito cardíaco. No entanto, pouco depois, ambos parâmetros voltarão a declinar progressivamente enquanto que o estado aparente do animal vai piorando cada vez mais. Diz-nos então que o choque está descompensado. Mais tarde este se tornará "irreversível", ou seja, refratário a todo o tratamento e o animal terminará por sucumbir ao cabo de algumas horas. O processo de descompensação e irreversibilidade é tanto mais rápido quanto mais tempo se esperou antes de reinjetar o sangue.

Um fenômeno característico que pode indicar o começo da descompensação antes da reinversão, é o retorno espontâneo de certa quantidade de sangue heparinizado para o animal, quando o reservatório que o contém sempre em comunicação com a cânula arterial, foi suspenso a uma altura equivalente a pressão média que se tenha escolhido como limite do sangramento. por exemplo 54 a 68 cm de altura para uma pressão de 40 a 50 mmHg. Para os investigadores que desenvolveram este método experimental (33,54,62,67) o verdadeiro choque é este quadro de descompensação pós-reinfusão, enquanto que o estado precedente não é mais do que

uma insuficiência circulatória hipovolêmica. Ainda que se queira aceitar esse critério, deve reconhecer-se que na prática clínica não é tão fácil discernir entre estas duas situações, que não seja em retrospectiva e de acordo com os resultados do tratamento.

O processo da descompensação do choque experimental poderia depender de alguma dessas 3 causas:

- a — Produção de substâncias com propriedades inibidoras sobre o miocárdio e/ou sobre os menores vasos periféricos;
- b — Perda de plasma por aumento da permeabilidade capilar;
- c — Deterioração dos mecanismos reguladores da microcirculação.

Diversos investigadores demonstraram que durante o choque hipovolêmico podem passar para a circulação endotoxinas bacterianas provenientes do intestino isquêmico, enzimas lisosômicas liberadas pela anóxia em diferentes tecidos e polipeptídeos vaso-ativos originados pela ação dessas mesmas enzimas sobre certas globulinas do plasma. A anóxia do fígado, alterando sua função antitóxica, favoreceria a circulação de qualquer destes produtos cujos efeitos nocivos se exerceriam particularmente no miocárdio, nos elementos contráteis que regulam o fluxo na microcirculação e talvez também sobre os endotélios capilares. Algumas experiências muito convincentes (4,5,22,31,34,52) induzem a aceitar a participação destes ou doutros produtos semelhantes na agravação do choque nos animais de laboratório e talvez também no homem em certas condições muito especiais, mas é duvidoso que eles sejam fatores indispensáveis para que o choque se descompense, sendo mesmo duvidosos os resultados favoráveis que poderiam ter sido obtidos com o uso de agentes anti-enzimáticos no tratamento do choque hipovolêmico sem complicações sépticas ou lesões pancreáticas.

O aumento da permeabilidade capilar nos estados mais avançados do choque foi um conceito dominante no terreno teórico e no prático deste fins da primeira Guerra Mundial. Acreditou-se a princípio que isto se devia a uma alteração do endotélio capilar por anóxia ou pela ação citotóxica de diversas substâncias produzidas anormalmente durante o choque. A seguir pensou-se que poderiam atuar no mesmo sentido certas modificações físicoquímica do plasma. Mas mais recentemente se assinalou como fator determinante ao aumento da pressão intracapilar que seria provocado pela incoordenação entre a constrição venular e a pré-capilar.

óo entanto, há investigadores muito sérios que confirmam esse mecanismo de descompensação (18,41) mas não existem evidências que permitam admiti-lo como muito significativo na clínica humana a não ser como fenômeno local nos processos inflamatórios peritoniais, nas queimaduras e nas lesões infectadas.

Se a permeabilidade estivesse efetivamente aumentada nos extensos leitos capilares do organismo, a infusão de grandes volumes de soluções salinas resultará nefasta para o paciente com choque hipovolêmico grave e bem sabemos que não é assim na prática. Nos tecidos com processos inflamatórios a microcirculação experimenta fenômenos muitos complexos (50), alguns dos quais coincidem com a descrição dos que se atribuem ao choque hipovolêmico talvez por excessiva generalização.

Uma causa mais provável de descompensação é a perda da contratilidade coordenada dos esfíncteres pré-capilares, por efeitos da anóxia e da acidose, dando lugar a uma verdadeira "inundação" de toda a rede capilar e um retardo do fluxo sanguíneo. Este processo pôde ser observado repetidas vezes no epiplon do cão, no meso-apêndice da rata e em outros tecidos, mediante técnicas muito especiais (58).

É sabido que a capacidade reduzida que tem normalmente todo o sistema capilar humano (apenas 5 a 8% do volume sanguíneo total) deve-se aos mecanismos reguladores que limitam seletivamente a dispersão do sangue circulante na rede capilar. Também se sabe que a microcirculação influi quase tanto quanto o próprio coração sobre as condições da circulação geral. Compreender-se-á então a repercussão desfavorável que pode ter a demora e o seqüestro funcional do sangue, quando a capacidade do leito capilar aumentou da forma já mencionada. Isto poderia explicar o fenômeno de readmissão de sangue no animal de laboratório ao começar a descompensação e no caso clínico a necessidade de alcançar um volume sanguíneo superior ao fisiológico para corrigir um choque que já tem certo tempo de evolução.

Na verdade é excepcional encontrar no homem condições comparáveis as da etapa de descompensação do choque hemorrágico experimental, a não ser nas hipovolemias que se mantiveram muitas horas sem tratamento algum, e, quanto a irreversibilidade, esta não é em geral uma etapa evolutiva do choque, senão a consequência de um tratamento mal conduzido, de uma hemorragia incontrollável ou de uma complicação intecorrente. Podemos acrescentar que a falta de uma resposta favorável a uma reposição aparentemente justa da volemia, se deve muitas vezes a se ter deixado sem corri-

gir algum componente acessório do choque, como seja uma acidose metabólica, um transtorno eletrolítico sério ou uma insuficiência respiratória.

Segundo nossa própria experiência nas contingências habituais dos hospitais civis podem ocorrer duas formas de descompensação ou agravamento do choque hipovolêmico não complicado: uma, de evolução relativamente rápida, não é mais que uma insuficiência circulatória crítica e outra, de evolução mais lenta e com lesões anátomo-patológicas comparáveis as encontradas nos animais de experiência. A insuficiência circulatória aguda, na descompensação rápida, deve-se quase sempre a uma hipovolemia cuja magnitude sobrepassou os limites da compensação cardiovascular, mas também pode resultar da presença de fatores coincidentes que tenham diminuído a capacidade de compensação cardiovascular frente a uma hipovolemia não muito grave, por si mesma. Por outro lado, a descompensação lenta, de término freqüentemente fatal, obedece a processos patogênicos mais complexos que se desenvolvem habitualmente em situações como as que podemos representar nos seguintes exemplos:

- a — Operações muito cruentas e difíceis, acidentadas, excessivamente prolongadas, com hemostasia im-perfeita e com administração insuficiente de líquidos de reposição por via venosa.
- b — Pacientes com queimaduras graves ou com lesões traumáticas múltiplas, submetidos a operações complicadas e cujas perdas líquidas persistem durante muitas horas.
- c — Pacientes que ficaram abandonados a sua sorte por descuido ou por impossibilidade de assistência devida a circunstâncias excepcionais.
- d — Pacientes cuja hipovolemia se deve a lesões persistentes e graves por si mesmas, tais como peritonite, pancreatite, trombose mesentérica, hemorragia por hipertensão porta, fístulas e descências de sutura em vísceras ocas, etc.

Por tudo que acabamos de dizer, parece-nos preferível não usar em clínica cirúrgica os termos “choque hipovolêmico descompensado” ou “choque hipovolêmico irreversível” e substituí-los conforme seja o caso por “agravamento do choque” e “complicação do choque, ou, se se deseja, “choque complicado” ou “choque com complicações”. O conceito será melhor interpretado depois de analisar o seguinte quadro dos fatores mais comuns de agravamento:

- 1 — Impossibilidade de dominar a fonte de origem da hipovolemia aguda.
- 2 — Intervenção de fatores iatrogênicos relacionados com a anestesia ou com procedimentos terapêuticos.
- 3 — Presença de complicações graves que acompanham o choque mas que não dependem deste se não que da doença, da operação ou do trauma causador da hipovolemia.
- 4 — Hemorragias secundárias incontroláveis, devidas a defeitos de coagulação próprios do choque ou de transfusões maciças.
- 5 — Complicações pulmonares ou renais em pacientes que permaneceram muitas horas em estado de choque hipovolêmico sem tratamento ou com tratamento inadequado.

A morte por choque hipovolêmico no homem — Uma hemorragia grave pode ocasionar a morte por diminuição rápida do débito cardíaco e da pressão arterial até níveis incompatíveis com a vida, sem dar tempo a que se desenvolvam todos os outros eventos típicos do choque. Porém mais comum é a parada do coração como episódio final de um processo mais progressivo no qual se associam a irrigação coronária insuficiente como causa local e a anóxia e acidose metabólica como causa geral (3). A insuficiência respiratória aguda, tão comum nesses casos, é um fator contribuinte importante.

Para generalizar um pouco mais, pode-se dizer que a morte de um paciente com choque hipovolêmico e sem complicações coincidentes, é o resultado de uma seqüência de causas e efeitos que se inicia com uma queda acentuada do débito cardíaco e da pressão arterial, continuando-se com uma grave disfunção da microcirculação e termina com transtornos bioquímicos, metabólicos e energéticos incompatíveis com a vida.

Um outro quadro é o choque que se prolongou de forma inusitada, por intervirem diversos fatores que já foram assinalados anteriormente. A morte de um paciente nestas circunstâncias pode sobrevir um ou mais dias mais tarde, como consequência de alguma das seguintes complicações (28,29,43):

- 1 — Pneumonite obliterante (alveolite hemorrágica, fibrino-leucocitária ou serosa) com edema intersticial hiperplasia colágena, causando insuficiência respiratória grave que não pode ser corrigida com ventiladores automáticos.

- 2 — Insuficiência renal aguda.
- 3 — Infecção maciça com bacteriemia antibiótico-resistente.
- 4 — Hemorragas maciças em zonas cruentas ou no trato digestivo, por defeitos de coagulação, por "stress" ou por tratamento abusivo com córtico-esteróide.

SUMMARY

ESSENTIAL ASPECTS OF HYPOVOLEMIC SHOCK IN SURGERY

This is a review of the pathogenesis of hypovolemic shock, based on those experimental data that seem more consonant with our own clinical experience. Acute hypovolemia due to trauma, surgery or abdominal pathology, shows many analogies with experimental hemorrhagic shock in dogs. Immediate hemodynamic effects and cardiovascular compensatory responses are almost the same in both instances. However, in surgical patients other kinds of fluid losses are usually associated with hemorrhage or can be the only causes of hypovolemia. Tolerance to acute hypovolemia in man depends on physiological fitness, underlying pathology and other conditions related to anesthesia and surgical procedures. Thus it is impossible to establish definite threshold values for the initiation of shock.

Low cardiac output and decreased arterial blood pressure caused by hypovolemia, added to vasoconstriction, microcirculatory adjustments and the biochemical changes due to anoxia, lead to functional abnormalities in the entero-hepatic area, in kidneys and lungs, while myocardial and brain perfusion remain at levels that are compatible with life. All functional ischemic changes in man can be reverted to normality by a well timed restitution of the normal blood volume. Otherwise they may progress into anoxic injuries which should be viewed as complications of shock rather than a part of it. Anoxia and sluggish capillary blood flow may induce erythrocyte and thrombocyte aggregation and even the formation of microthrombi, although this latter event is less likely to occur in patients who are not exposed to the extreme conditions sought in experimental shock.

Several mechanisms could be responsible for decompensation and irreversibility of shock in laboratory animals, but only the terminal derangement of the regulatory elements of microcirculation seem to have some clinical significance. Nevertheless decompensation and irreversibility in man seem to depend mostly on the effects of contemporary aggravating factors or of intercurrent complications such as severe sepsis, renal failure, pulmonary complications or uncontrollable bleeding due to massive transfusions or late consumption coagulopathy.

BIBLIOGRAFIA

1. Attar S y col — Intravascular coagulation. Reality or myth? *Surgery*, 68:27, Jul. 1970.
2. Baez S y col — Mesenteric lymphatic adjustments during shock. *Fed Proc* 16:5, 1957.
3. Bashour F A y MacCtlland R — Splachnic circulation in shock. *Gastroenterology*, 53:461, 1967.
4. Bear E L y Hampton J R jr — Effect of trauma on rat serum proteolytic activity. *Am J Physiol* 204:405, 1963.
5. Bell M L y col — Role of lysosomal instability in development of refractory shock. *Surgery*, 70:341, Sept. 1971.
6. Blaisdell P W y col — The mechanism of pulmonary damage following traumatic shock. *Surg Gyneec Obst* 130:15, 1970.

7. Brendenberg C E y col — Respiratory failure in shock. *Ann Surg*, 169:392, 1969.
8. Breckner J y col — Blood-volume measurements before and after operation and determination of operative blood loss. *Acta Anaesth Scand* 13:29, 1969.
9. Chien S — Role of sympathetic nervous system in hemorrhage. *Physiol Rev* 47:214, 1967.
10. Clarke R y col — Extent and time of blood loss after civilian injury. *Lancet* 2:381, 1961.
11. Cobbold A y col — Nervous and local chemical control of precapillary sphincters in skeletal muscle as measured by changes in filtration coefficient. *Acta Physiol Scand* 57:180, 1963.
12. Cope O y Litwin S B — Contribution of the lymphatic system to the replenishment of the plasma volume following a hemorrhage. *Ann Surg* 156: 655, 1962.
13. Crowell J W y Guyton A C — Cardiac deterioration in shock. The irreversible stage. En: *Shock*. Ed Hershey, S G — Boston, L Brown, 1964, pág. 13.
14. Dedichen H — Hemodynamic changes in experimental endotoxin shock. *Acta Chir Scand* 138:215, 1972.
15. Donhorst A C — The local control of small vessels calibre. *Proc Roy Soc Med* 61:62, 1968.
16. Dowd Judith y Jenkins L C — The lung in shock: a review. *Canad Anaesth Soc J* 19:309, 1972.
17. Fine J — Comparison of various forms of experimental shock. en: «Shock. Pathogenesis and Therapy. An International Symposium» Ed K D Bock. Berlin. Springer-Verlag, 1962, pág. 25.
18. Folkow B y col — Studies on the relationship between resistance, capillary filtration coefficient and regional blood volume in the intestine of the cat. *Acta Physiol Scand* 57:270, 1963.
19. Folkow B — Regional adjustments of intestinal blood flow. *Gastroenterology* 52:435, 1967.
20. Frank E D y col — Hepatic blood flow in experimental hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 202:7, 1962.
21. Fulton G P y col — Innervation as a factor in control of microcirculation. *Physiol Rev* 40 (Suppl 4):57, 1960.
22. Glenn T M y Lefer A M — Significance of splanchnic proteases in production of a toxic factor in hemorrhagic shock. *Circulat Res* 29:338, 1971.
23. Goodman J R y col — Pulmonary microembolism in experimental shock: and electron microscope study. *Am J Pathol* 52:391, 1968.
24. Grenshaw C A y ol — Changes in extracellular fluid during acute hemorrhagic shock in man. *Surg Forum* 13:6, 1962.
25. Guyton A C y Crowell J W — Dynamics of the heart in shock. *Fed Proc* 20:51, 1961.
26. Hardaway R M y ol — Coagulation in shock in various species including man. *Acta Chir Scand* 130:157, 1965.
27. Harper A M — General physiology of cerebral circulation. *Int Anesthesia Clin* 7:473, 1969.
28. Henry J N y col — A study of the acute and chronic respiratory pathophysiology of hemorrhagic shock. *J Thor Cardiovasc Surg* 54:658, 1967.
29. Hirsch E F y col — Coagulation changes after combat trauma and sepsis. *Surg Gyn and Obst* 133:393, 1971.
30. Hoyer R C — Blood and fluid volume deficits following extensive surgery. *Surg Forum*, 17:55, 1966.
31. Janoff A y col — Studies on lysosomes in normal and tolerant animals subjected to lethal trauma and endotoxemia. *J Exp Med* 116:451, 1962.
32. Kragelund E — Loss of fluid and blood to the peritoneal cavity during abdominal surgery. *Surgery*, 69:284, 1971.

33. Lamson H C y De Turk W E — Studies on shock induced by hemorrhage. A method for the accurate control of blood pressure. *J Pharmacol Exp Therap* 83:250, 1945.
34. Lefler A M y Martin J B — Relationship of plasma peptides to the myocardial depressant factor in hemorrhagic shock in cats. *Circ Res* 26:56, 1970.
35. Lewis L A y Mellander S — Competitive effects of sympathetic control and tissue metabolites on resistance and capacitance vessels and capillary filtration in skeletal muscle. *Acta Physiol Scand* 56:162, 1962.
36. Lillehei R C y col — The visceral circulation in shock. *Gastroenterology*, 52: 468, 1967.
37. Lister J y col — Transcapillary refilling after hemorrhage in normal man. *Ann Surg* 158:698, 1963.
38. Lovett W L y col — Presence of myocardial depressant factor in patients with circulatory shock. *Surgery*, 70:223, 1971.
39. MacLean L D y col — Treatment of shock in man based on hemodynamics diagnosis. *Surg Gyn Obst* 120:1, 1965.
40. Mayerhoffer O y col — The genesis of pulmonary changes in the post-traumatic syndrome (shock lung). *Fifth World Congr Anaesth Kyoto*, Sept 1972, pág. 63.
41. Mellander S y Lewis D H — Effect of haemorrhagic shock on the reactivity of resistance and capacitance vessels and on capillary filtration transfer in cat skeletal muscle. *Circ Res* 23:105, 1963.
42. Messmer K — Intestinale Faktoren in Schock: Intestinales Kreislauf. *Arch Klin Chir* 319:890, 1967.
43. Moore F D — Terminal mechanisms in human injury. *Am J Surg* 110:317, 1965.
44. Ogata H y Yamamoto T — Effect of anesthesia on the microcirculation in hemorrhagic shock. *Fifth World Congr. Anaesth Kyoto*, Sept. 1972, pág. 67.
45. Selkurt E E y Rothe C F — Critical analysis of experimental hemorrhagic shock models. *Fed Proc Suppl* 9:30, 1961.
46. Shires G T y col — Fluid therapy in hemorrhagic shock. *Arch Surg* 88:688, 1964.
47. Skillman J J y col — Plasma protein kinetics of the early transcapillary refill after hemorrhage in man. *Surg Gyn and Obst* 125:983, 1967.
48. Skillman, J J y col — Cardiorespiratory, metabolic and endocrine changes after hemorrhage in man. *Ann Surg* 174:911, 1971.
49. Stone H H y col — The effect of induced hemorrhagic shock on cerebral circulation and metabolism in man. *Surg Forum* 5:789, 1954.
50. Strukov A I — Several modern aspects in the theory of inflammation. *C Rend XXIV Congr Soc Internat Chir Moscu* 1971, pág. 103.
51. Vinuesa Rojas M O — Blood volume and hemorrhagic shock. Tesis Univ de Nijmegen, Holanda, 1969.
52. Vitek V y Cowley P A — Blood lactate in the prognosis of various forms of shock. *Ann Surg* 173:308, 1971.
53. Wangesteen S R y col — Relationship between splanchnic blood flow and myocardial depressant factor in endotoxin shock. *Surgery*, 69:410, 1971.
54. Wahrenbrock E A y col — Increased pulmonary shunt during hemorrhagic shock in dogs. *J Appl Physiol* 29:615, 1970.
55. Wiggers C J y Werle J B — Observations on hemorrhagic hypotension and hemorrhagic shock. *Am J Physiol* 136:401, 1972.
56. Williams J A y col — Blood losses and plasma volume shifts. *Ann Surg* 156:648, 1962.
57. Wyche M Q y Marshall B E — Lung function, pulmonary extravascular water volume and hemodynamics in early hemorrhagic shock in anesthetized dogs. *Ann Surg* 174:296, 1971.
58. Zweifach B W — Functional behavior of the Microcirculation. Springfield, Ch C Thomas, 1961.