

Índice

Resumo	1
Abstract.....	3
Introdução	5
Definição	5
Classificação.....	5
Epidemiologia.....	6
Etiopatogenia	7
Apresentação e diagnóstico	10
Metodologia.....	11
Resultados.....	12
Discussão	13
Reposição de volume.....	13
Transfusão sanguínea	16
Hemoglobin-based oxygen carriers (HBOCs).....	19
Conclusão	22
Referências:	23
Anexos.....	26

Resumo

Introdução e Objectivos: Trauma é uma das principais causas de mortalidade e morbidade por todo o mundo. De acordo com a OMS, cerca de 5 milhões de pessoas morreram por trauma no ano 2000 (9% da mortalidade global). É especialmente importante nas idades jovens, sendo que 50% das mortes por trauma ocorrem entre os 15 e 44 anos. O presente trabalho tem como objetivo determinar e caracterizar os principais tipos de fluidoterapia e transfusão que são utilizados em contexto de choque hemorrágico.

Métodos: Foi criada uma query com os termos “blood transfusion”, “fluid therapy”, “ressuscitation” e “hemorrhagic shock”. Essa query foi utilizada na Pubmed, sendo que os artigos foram selecionados de acordo com critérios de inclusão e exclusão.

Resultados e Discussão: No choque hemorrágico, os principais objetivos do tratamento são assegurar a oxigenação tecidual e restabelecer o volume intravascular de forma a evitar o colapso circulatório. Para tal, são utilizados fluidos expansores de volume e transfusão de componentes sanguíneos. A estratégia ideal para tratamento de doentes em choque hemorrágico ainda hoje é alvo de debate. Existem duas correntes no tratamento inicial com fluidoterapia em doentes com choque hemorrágico: fluidoterapia agressiva e hipotensão permissiva. Enquanto a primeira utiliza grandes volumes de forma a normalizar os valores de tensão arterial, a segunda utiliza pequenos volumes de forma a permitir a oxigenação adequada, apesar de não repor a tensão arterial normal, durante períodos de tempo reduzidos. As principais formas de transfusão utilizadas no choque hemorrágico são transfusão de sangue total, concentrado de hemácias, plasma fresco congelado e transfusão de plaquetas.

Conclusões: A elaboração de protocolos adaptados ao conhecimento atual e às condições e meios do local onde são empregados é fundamental para assegurar o melhor tratamento possível.

Palavras-chave: “Transfusão sanguínea”, “Fluidoterapia”, “Ressuscitação” e “Choque Hemorrágico”

Abstract

Introduction and Aim: Trauma is one of the leading causes of morbidity and mortality throughout the world. According to World Health Organization, about 5 million people died due to trauma in 2000 (9% of total mortality). It is specially important in teenagers and young adults, since 50% of trauma deaths occur between 15 and 44 years of age. This study aims at determining and characterizing the major types of fluid resuscitation and transfusion used in the treatment of hemorrhagic shock.

Methods: A query with the terms “blood transfusion”, “fluid therapy”, “ressuscitation” and “hemorrhagic shock” was used on Pubmed. Articles were selected according to inclusion and exclusion criteria.

Results and Discussion: In hemorrhagic shock, the main goals of treatment are to maintain tissue oxygenation and restore intravascular volume to prevent circulatory collapse. For this purpose, volume expanders and transfusion of blood components are administered. The ideal strategy for treating patients in hemorrhagic shock today is still a matter of discussion. There are two main strategies in the initial treatment with fluid resuscitation in patients with hemorrhagic shock: aggressive fluid resuscitation and permissive hypotension. While the first uses large volumes in order to normalize the blood pressure values, the second uses small volumes in order to allow adequate oxygenation, although not restoring normal blood pressure, during short periods of time. The main forms of transfusion that are used in hemorrhagic shock are whole blood, packed red cells, fresh frozen plasma and platelet transfusion.

Conclusions: The development of protocols adapted to current knowledge and to the conditions of the institution where they are deployed is essential to ensure the best possible treatment.

Key-words: "Blood Transfusion", "fluid therapy", "ressuscitation" e
"hemorrhagic shock"

Introdução

Definição

O choque consiste numa situação clínica caracterizada por perfusão tecidual insuficiente que afeta múltiplos sistemas de órgãos simultaneamente. A redução no aporte de oxigénio e nutrientes a nível celular compromete o seu metabolismo normal, levando a disfunção e dano celular. Com o agravar da situação clínica, as células acabam por morrer, provocando falência multiorgânica progressiva e finalmente morte [1].

Classificação

A classificação do choque é feita de acordo com o mecanismo desencadeante. Apesar de existirem vários sistemas de classificação do choque, o sistema de Hinshaw e Cox criado em 1972 é o mais aceite pela comunidade médica [2]. Este sistema cria 4 subgrupos: choque hipovolémico, cardiogénico, obstrutivo e distributivo ou vasogénico [3]. Apesar de ser a classificação mais utilizada, a inserção de um quadro de choque num destes quatro grupos é quase sempre impossível, uma vez que um mesmo quadro pode ter características dos vários grupos [2].

O choque cardiogénico caracteriza-se por hipoperfusão secundária a quadro de falência de bomba. A diminuição dos índices cardíacos pode dever-se a miocardiopatia, alterações mecânicas valvulares ou septais, ou arritmias [3].

O choque extracardíaco obstrutivo consiste numa obstrução mecânica extracardíaca que condiciona o output cardíaco. Pode ocorrer por redução da pré-carga (obstrução venosa direta, aumento da pressão intratorácica como no pneumotórax

hipertensivo ou redução da compliance cardíaca, como no tamponamento cardíaco), ou aumento da pós-carga (embolia pulmonar, hipertensão pulmonar aguda, dissecção aórtica) [3].

O choque distributivo está associado a redução do tónus vascular periférico e má-distribuição do fluxo sanguíneo pelos vários órgãos. Este grupo engloba o choque séptico, neurogénico, endócrino, anafilático e tóxico [3].

O choque hipovolémico ocorre por perda de volume plasmático. Pode ser do tipo hemorrágico quando a perda de volume se deve a hemorragia, ou não hemorrágico quando se deve a perdas insensíveis pelo trato gastrointestinal ou urinário ou sequestro para o meio intersticial [3].

Epidemiologia

O choque hemorrágico, que vai ser discutido no presente trabalho, ocorre quando há perda maciça, interna ou externa, de sangue. Surge essencialmente em contexto de trauma acidental ou em contexto cirúrgico [4].

Em contexto cirúrgico, o choque hemorrágico encontra-se mais frequentemente nas áreas de ginecologia e obstetrícia. As principais situações de risco são hemorragia pós-parto, rutura de gravidez ectópica e neoplasia [4].

O trauma é uma das principais causas de mortalidade e morbidade por todo o mundo. De acordo com a OMS, cerca de 5 milhões de pessoas morreram por trauma no ano 2000 (9% da mortalidade global). É especialmente importante nas idades jovens, sendo que 50% das mortes por trauma ocorrem entre os 15 e 44 anos [5].

O choque em contexto de hemorragia é responsável por cerca de 30 a 40% das mortes associadas ao trauma. No entanto, o trauma também pode levar a outros tipos de choque, tais como o obstrutivo, cardiogénico ou neurogénico [6].

Um estudo de 1998 da Universidade de Washington concluiu que em 208 pacientes em choque hemorrágico, cerca de 31% morreram nas primeiras 2 horas após chegada ao serviço de urgência, 12% morreram entre as 2 e 24 horas, 11% morreram após as 24 horas e 46% sobreviveram. A mortalidade global associada à hipotensão por hemorragia é superior a 50% [7].

Percebe-se assim que as primeiras horas são críticas no doente em choque hemorrágico, sendo que o diagnóstico rápido e tratamento adequado são fundamentais para garantir a sobrevivência.

Etiopatogenia

O choque hemorrágico ocorre por perdas sanguíneas internas ou externas [8]. Em termos gerais, a perda de sangue aguda desencadeia uma resposta compensatória inicial com a ativação do sistema simpático e subsequente taquicardia e contração da vasculatura periférica [1, 8]. Para além de aumentarem os níveis séricos de noradrenalina e adrenalina, outras substâncias vasoconstritoras como angiotensina, vasopressina, endotelina e tromboxano A2 aumentam em resposta à hipovolemia [1]. Esta vasoconstrição é seletiva de forma a manter o fluxo sanguíneo para o coração e cérebro, em detrimento do músculo, pele e trato gastrointestinal [8]. Este mecanismo torna-se desregulado em estádios mais tardios do choque pela lesão celular isquémica [1].

A nível celular, a queda no aporte de nutrientes e oxigénio provoca disfunção mitocondrial e diminuição da fosforilação oxidativa [1, 9]. Como tal, a célula altera o seu

metabolismo para anaeróbio, levando à acumulação de lactatos, íões hidrogénio e radicais livres que não só causam lesão direta da célula como também suprimem o tónus vascular simpático local, levando ao agravamento da isquemia tecidual ^[1, 9]. Por outro lado, a disfunção de membrana provoca aumento do sódio e água intracelular, levando a uma diminuição ainda maior no volume intravascular e a compressão vascular por edema celular. Num estadio mais avançado ocorre acumulação de cálcio por disfunção dos canais de cálcio que leva a hipocalcemia ^[1, 9].

As células em stress hipóxico libertam mediadores (prostaglandinas, leucotrienos, tromboxano, TNF, etc.) que vão promover e amplificar a resposta inflamatória levando a lesão e disfunção de múltiplos órgãos ^[1]. Os principais mecanismos inflamatórios ativados são:

- Cascata do complemento – ativada principalmente pelo contacto com os tecidos lesados, provoca episódios de trombose microvascular e reperfusão, causando lesão por hipoxia e acumulação de radicais livres. Para além disso, provoca ativação de neutrófilos, linfócitos e sistema macrófago/monócito ^[1].

- Macrófagos – são ativados via Toll-like receptor (TLR) e produzem vários mediadores inflamatórios tais como: FNT- α , responsável por apoptose e amplificação da resposta inflamatória; IL-6, importante na resposta tardia e fator de prognóstico a longo prazo importante; IL-8, quimiotáxico e ativador de neutrófilos ^[1].

- Neutrófilos – libertam espécies radicais tóxicos, lípases e proteases, levando a lesão tecidual local e sistémica ^[1].

Após o estado pró-inflamatório observado durante o choque, surge uma resposta anti-inflamatória prolongada que, quando desregulada, facilita a colonização e infeção do doente ^[1].

Graças à resposta microcirculatória, o CNS resiste à hipoperfusão até as tensões arteriais médias atingirem valores 60/70 mmHg ^[1, 9]. A partir deste ponto surgem sintomas como confusão e agitação que evoluem com o agravamento do quadro para letargia e afundamento do estado de consciência. Estas lesões tornam-se irreversíveis com o prolongar do quadro isquémico ^[1, 9].

O coração responde inicialmente à hipovolemia com taquicardia de forma a manter o débito cardíaco ^[1, 9]. No entanto, esta resposta provoca um aumento das necessidades de oxigénio e nutrientes a nível miocárdio. A hipoperfusão cardíaca torna-se evidente em estádios avançados de choque e leva a morte de cardiomiócitos e disfunção cardíaca ^[1].

O rim e as glândulas suprarrenais são órgãos fundamentais na resposta ao choque. A nível renal ocorre ativação do eixo renina-angiotensina-aldosterona e produção de eritropoetina ^[1, 9]. As glândulas suprarrenais produzem catecolaminas e cortisol. Ocorre desta forma retenção de sódio e água por contração das arteríolas e descida da TFG. O prolongar da isquemia leva a morte celular, com necrose tubular e falência renal ^[1, 9].

A nível pulmonar ocorre acumulação de produtos celulares, bem como complexos inflamatórios que levam à ativação e agregação plaquetar ^[1, 9]. Por outro lado, a vasoconstrição pulmonar leva à diminuição do fluxo sanguíneo, agravando a hipoxia. A taquipneia provoca aumento das necessidades de oxigénio, a lesão celular leva a perda de surfactante, diminuição da complacência pulmonar e aumento da permeabilidade vascular, com edema pulmonar. Estes fatores levam ao desenvolvimento de Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda e falência pulmonar progressiva^[1, 9].

O intestino é um dos primeiros órgãos a ser afetados. A hipoxemia e vasoconstrição local provocam lesão celular, levando à diminuição da função de barreira protetora contra flora intestinal. A entrada de microrganismos para a corrente vai agravar o quadro de disfunção orgânica sistêmica ^[1,9].

Apresentação e diagnóstico

O choque hemorrágico é um síndrome de diagnóstico clínico complexo ^[8, 10]. Vários fatores como idade, gênero, comorbilidades, variabilidade individual na reserva orgânica bem como de capacidade compensatória podem levar a variações nos sintomas e sinais que se apresentam ^[8]. No entanto, os principais sinais que devem ser pesquisados na suspeita de choque são hipotensão, sinais associados à resposta compensatória (taquicardia, taquipneia, palidez e hipersudorese) e sinais associados ao atingimento multiorgânico (afundamento do estado de consciência, oligúria) ^[8, 10]. Com frequência os primeiros a surgir são a taquicardia e vasoconstrição cutânea, uma vez que a hipotensão se encontra atenuada pelos mecanismos compensatórios ^[11]. Assim, traumatismos associados a taquicardia e arrefecimento cutâneo devem ser tratados como choque até prova em contrário ^[11].

Metodologia

O presente trabalho tem como objetivo determinar e caracterizar os principais tipos de fluidoterapia e transfusão que são utilizados em contexto de choque hemorrágico. Para tal, foi criada uma query de pesquisa que combina os termos “blood transfusion”, “fluid therapy” e “ressuscitation” dentro do tema “hemorrhagic shock” e aplicado um filtro que restringe os artigos aos últimos 10 anos.

```
("Blood Transfusion"[Mesh] OR "Blood Transfusion"[All Fields] OR "Fluid Therapy"[Mesh] OR "Fluid Therapy"[All Fields] OR "Resuscitation"[Mesh]) AND (("haemorrhagic shock"[All Fields] OR "shock, hemorrhagic"[MeSH Terms] OR ("shock"[All Fields] AND "hemorrhagic"[All Fields]) OR "hemorrhagic shock"[All Fields] OR ("hemorrhagic"[All Fields] AND "shock"[All Fields])) OR "Shock, Hemorrhagic"[Mesh]) AND ("2004/02/16"[PDat] : "2014/02/12"[PDat])
```

Esta query foi utilizada na base de dados Pubmed, sendo que, aos artigos resultantes foram aplicados critérios de inclusão e exclusão, primeiro ao título e, em caso de dúvida, ao abstract. Com o grupo de artigos resultante, foi feita a pesquisa de Full Text utilizando o EndNote. Os artigos incluídos e com Full Text foram analisados na íntegra e utilizados na escrita da discussão.

Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Estudo que descreve características de um único fluido de ressuscitação ou de comparação entre diferentes fluidos de ressuscitação em contexto de choque hemorrágico.	Estudo não se reporta ao choque hemorrágico
	Estudo que não se refere à fluidoterapia ou transfusão
	Estudos de apresentação de caso único
	Estudos publicados há mais de 10 anos
	Estudo que não Inglês ou Português

Tabela 1 – Critérios de Inclusão e Exclusão

Resultados

Após a pesquisa na Pubmed, foram obtidos 1120 artigos. Destes, de acordo com a metodologia descrita, 387 foram incluídos e 733 foram excluídos. Feita a pesquisa do Full Text, um conjunto de 87 artigos foram lidos na íntegra. Aqueles considerados relevantes foram utilizados na escrita da discussão.

Discussão

No choque hemorrágico, os principais objetivos do tratamento são assegurar a oxigenação tecidual e restabelecer o volume intravascular de forma a evitar o colapso circulatório ^[12]. Para além de ser capaz de atingir ambos estes objetivos, o fluido ideal teria que ser bem tolerado, facilmente produzido e armazenado e universalmente compatível ^[12].

Os fluidos utilizados classicamente no tratamento do choque hemorrágico são cristaloides, os coloides e componentes sanguíneos ^[12]. De forma geral, os coloides e cristaloides são utilizados numa fase mais precoce, de forma a assegurar a restituição de volume, sendo que apenas se procede à transfusão sanguínea em casos mais graves, em que haja défice grave de oxigenação tecidual ^[13]. De acordo com a American College of Surgeons, a necessidade de transfusão sanguínea deve basear-se na estimativa de perda sanguínea e resposta do doente à terapia de reposição de volume ^[13]. Em perdas superiores a 30% a necessidade de transfusão é significativa, sendo que se a perda atingir 40% do volume sanguíneo a transfusão torna-se fundamental ^[10, 13].

Reposição de volume

Existem duas correntes no tratamento inicial com fluidoterapia em doentes com choque hemorrágico: fluidoterapia agressiva e hipotensão permissiva ^[14, 15]. Enquanto a primeira utiliza grandes volumes de forma a normalizar os valores de tensão arterial, a segunda utiliza pequenos volumes de forma a permitir a oxigenação adequada, apesar de não repor a tensão arterial normal, durante períodos de tempo reduzidos ^[14, 15]. Efeitos adversos como o aumento da pressão hidrostática na ferida, aumento do

sangramento, coagulopatia por diluição de fatores do complemento, síndrome compartimental abdominal, hipotermia e embolismo são complicações associadas à administração de grandes volumes ^[14, 15]. O regime de hipotensão permissiva reduz o risco destas complicações, mantendo a tensão arterial média em valores à volta de 60mmHg ^[15]. Vários estudos apontam para uma melhor sobrevida quando se utiliza este sistema ^[16, 17]. No entanto, este método encontra-se contraindicado em situações de suspeita de lesão do SNC, uma vez que a oxigenação destes tecidos varia muito com a pressão de perfusão ^[16].

Existem dois tipos de fluidos utilizados na reposição de volume: coloides e cristaloides ^[13]. O tipo de fluido que deve ser utilizado no choque hemorrágico ainda é um assunto de debate, não havendo consenso na comunidade científica ^[16]. As principais vantagens dos coloides são exercerem pressão oncótica e não se difundirem para o espaço extravascular ^[18]. Assim, consegue-se restabelecer o volume intravascular de forma mais rápida, mais sustentada e com administração de menores volumes do que com cristaloides ^[18]. Desta forma, compreende-se que os cristaloides estejam teoricamente associados a maior incidência de complicações secundárias à diluição sanguínea e edema tecidual ^[19]. Vários estudos de comparação foram feitos entre os dois grupos, sendo que a meta-análise mais recente concluiu que não havia diferença significativa na mortalidade global associada ao uso de cristaloides ou coloides ^[16].

Dentro dos cristaloides, os principais fluidos utilizados são o lactato de Ringer e soro fisiológico ^[20]. Um estudo em modelos animais mostrou que, apesar de terem efeitos semelhantes na oxigenação tecidual, o Lactato de Ringer, quando comparado com soro fisiológico isotónico, parece levar a uma menor incidência de edema pulmonar ^[21]. No entanto, diversas meta-análises concluíram que parece não haver diferença na mortalidade global associada à escolha de um ou de outro ^[15].

Os principais coloides utilizados são a albumina, dextrose e hidroxietilamido. A albumina, o coloide mais antigo, apesar de ser eficaz na recuperação da perfusão microvascular [22], está associada a um aumento da incidência de lesões renais e pulmonares [19]. O hidroxietilamido não apresenta vantagem relativamente aos cristaloides no que se refere a proteção renal [23], mas parece ser aquele que, quando é seguido de transfusão sanguínea, apresenta maior efeito protetor pulmonar e intestinal em modelos animais, através da modulação da resposta inflamatória e stress oxidativo [24, 25]. Dos vários estudos de comparação entre os vários coloides apenas um obteve melhores resultados com a utilização de hidroxietilamido, sendo que os restantes não detetaram diferenças [15].

Mais recentemente surgiu o conceito de fluidoterapia com solução salina hipertónica. Este tipo de fluidoterapia apresenta várias vantagens: não necessita de grandes volumes, reduzindo o risco de complicações por diluição [19], promove apoptose dos PMN, tendo, desta forma, uma ação anti-inflamatória sem provocar um aumento do risco infeccioso [26-29] e reverte o edema dos glóbulos rubros e endotélio, promovendo o aumento de perfusão microvascular [19, 30]. No entanto, este aumento da perfusão microvascular parece estar associado a um agravamento da hemorragia em modelos animais [19]. Através da adição de um coloide foram criadas as soluções hipersalinas/hiperoncóticas, com eficácia de restituição de volume ainda superior [19]. Para além disso, esta combinação promove a diminuição do edema cerebral e pressão intracraniana, mantendo, ao mesmo tempo, um bom nível de oxigenação do SNC. Assim, parece ser especialmente benéfica no tratamento de indivíduos com suspeita de lesão do SNC [19, 31]. No entanto não há evidência de que obtenha taxas de mortalidade inferiores à utilização de soluções isotónicas [32, 33]

Existe pouca evidência que fundamente a utilização de fluidoterapia no tratamento de choque hemorrágico em crianças. Em modelos animais jovens, fluido hipertónico com albumina parece ser aquele que obtém melhores e mais prolongados resultados a nível de frequência cardíaca, pressão arterial, oxigenação cerebral e níveis de lactato ^[34].

Transfusão sanguínea

O principal objetivo da transfusão é restaurar a capacidade de transporte de oxigénio do volume intravascular ^[15]. As indicações para escolha dos doentes que recebem transfusão tem sido um tema de debate, sendo que diferentes protocolos optam por diferentes cutoffs ^[35]. Como já foi referido anteriormente, a American College of Surgeons baseia-se na estimativa de sangue perdido e resposta a fluidoterapia. No entanto, outros estudos apontam para o valor de hemoglobina como fator de decisão. O estudo “Transfusion requirements in critical care” demonstrou que o cutoff restritivo de Hb<7mg/dl obtém resultados semelhantes ao cutoff de Hb<10mg/dl ^[35]. As guidelines Europeias do Critical Care também apontam o valor de Hb<7mg/dl como o mais adequado para iniciar transfusão ^[15].

As principais formas de transfusão utilizadas no choque hemorrágico são transfusão de sangue total, concentrado de hemácias, plasma fresco congelado e transfusão de plaquetas ^[36]. O estudo do tipo de sangue do doente é fundamental para evitar reações adversas durante a transfusão e deve ser realizado em todos os doentes o mais rapidamente possível ^[37]. Em situações emergentes nas quais não haja tempo para determinar o tipo de sangue do doente, pode administrar-se sangue tipo O- até o estudo estar concluído ^[37].

A transfusão de sangue total foi progressivamente abandonada à medida que surgiram as transfusões de componentes sanguíneos ^[36]. Visto ter níveis elevados de amônia, potássio e hidrogeniões, encontra-se associado a risco superior de desequilíbrios eletrolíticos e agravamento da acidose ^[36].

O concentrado de hemácias é o principal componente da transfusão no choque hemorrágico ^[36]. Apesar de ser o método mais eficaz a restabelecer a oxigenação tecidual, apresenta algumas complicações dose-dependentes importantes, tais como: infecção, coagulopatia, acidose, hipotermia, desequilíbrios eletrolíticos, lesão renal e pulmonar ^[15, 38]. Para além disso, sabe-se que o tempo de armazenamento do concentrado de hemácias afeta negativamente os resultados no doente transfundido ^[39, 40]. Apesar de não se conhecerem bem os mecanismos que levam a esta interação, pensa-se que o aumento da afinidade da hemoglobina para o oxigénio, lesões adquiridas pelos próprios glóbulos rubros ^[40] e produção de micropartículas pelos glóbulos rubros com propriedades pró-inflamatórias possam contribuir para este efeito ^[39].

O plasma fresco congelado é utilizado devido ao seu elevado conteúdo em fatores de coagulação para tratar a coagulopatia associada ao trauma e diluição sanguínea após fluidoterapia ^[36]. A coagulopatia é uma complicação comum que afeta cerca de 25% dos doentes com trauma ^[41]. As principais causas apontadas para este distúrbio são coagulação excessiva com depleção de fatores da coagulação, fibrinólise secundária à coagulação excessiva, acidose e hipotermia, que parecem diminuir a atividade plaquetária ^[14, 41]. Assim, a administração de plasma fresco congelado deve apenas ser feita em indivíduos hipocoagulados e deve ser sempre acompanhada da monitorização dos parâmetros da coagulação (PT, APTT, fibrinogénio e plaquetas) ^[14, 36].

A transfusão de plaquetas está indicada para tratamento de trombocitopenia. O cutoff para transfusão de plaquetas também tem sido muito debatido, sendo que o modelo Europeu da Critical Care Society recomenda transfusão profilática quando a contagem é menor que 50.000/l e transfusão em caso de hemorragia ativa ou história de traumatismo quando a contagem é inferior a 100.000/l [36].

Damage Control Resuscitation:

O Damage Control Resuscitation consiste num método de tratamento do choque hemorrágico no qual não é utilizada fluidoterapia [42]. Este método utiliza o conceito de ressuscitação hemostática, sendo que, se opta por iniciar o tratamento com transfusões em fases mais precoces [42]. O principal objetivo deste modelo é evitar e tratar o ciclo vicioso que se desenvolve com o trauma: a acidose metabólica secundária à hipoxemia leva a uma redução da função do miocárdio que, por sua vez, piora a hipotermia; a hipotermia trava a cascata da coagulação levando à perpetuação da hemorragia; a perda sanguínea agrava a hipoperfusão, levando a acidose metabólica [42, 43]. Neste método a transfusão é feita de forma precoce com concentrado de hemácias, plasma fresco congelado e plaquetas num ratio de 1:1:1, de forma a prevenir o aparecimento de coagulopatia [43]. Outros agentes farmacológicos como factor VIIa, ácido tranexâmico ou concentrado de fibrinogénio podem ser administrados em situações específicas [43].

Hemoglobin-based oxygen carriers (HBOCs)

As principais desvantagens associadas à transfusão sanguínea podem ser agrupadas em 4 grupos: disponibilidade, efeitos adversos associados ao armazenamento, risco de transmissão de infecção e imunomodulação [12].

Os HBOCs são moléculas de Hb quimicamente alteradas que são administradas por diluição num fluido cristalóide ou coloide [44, 45]. Foram criados com o objetivo de serem alternativas viáveis ao uso de transfusão sanguínea [12, 46]. As principais vantagens dos HBOCs são a ausência de antígenos de superfície, risco de infecção nulo, maior disponibilidade e maior estabilidade durante o armazenamento [46].

No entanto, verificou-se que estes componentes desencadeiam efeitos tóxicos que dificultam a sua utilização. Os principais efeitos tóxicos conhecidos dos HBOCs são: lesão renal, vasoconstrição e lesão do miocárdio [12, 46].

A lesão renal ocorre por filtração de hemoglobina dissociada que provoca lesão tubular direta e pode levar a falência renal [12, 46]. Métodos de dimerização como cross-linking permitem reduzir a filtração da HBOC, reduzindo assim a lesão renal associada [44].

A vasoconstrição é resultante de 2 fenómenos: depleção de NO endotelial e aumento da tensão de O₂ arteriolar [12, 44].

- A depleção de NO endotelial ocorre por reação direta com hemoglobina livre que difundiu para o citoplasma das células endoteliais. O produto desta reação é meta-hemoglobina, uma forma de hemoglobina com Fe³⁺ e baixa afinidade para oxigénio. Por outro lado, a reduzida viscosidade dos HBOCs reduz a tensão de cisalhamento a nível vascular, reduzindo desta forma a síntese de NO [12, 44].

- Moléculas acelulares de hemoglobina ou aquelas com menor afinidade para o oxigénio facilitam a sua difusão para os tecidos. Estes mecanismos provocam hiperoxia tecidual que leva a vasoconstrição compensatória [12, 44].

Os mecanismos pelos quais os HBOCs provocam lesão do miocárdio não são totalmente conhecidos, embora se pense que possa estar associada à redução de NO, visto este ter efeito protetor do miocárdio e antiagregante plaquetário. A lesão do miocárdio parece ser o principal fator responsável pelo aumento de mortalidade verificada com a utilização de HBOCs, em comparação com transfusão de sangue [12, 44].

HBOCs de primeira geração

Os HBOCs de primeira geração consistem num dímero de Hb obtido por cross-link ou Hb polimerizada [12].

Os HBOCs obtidos por cross-link (HemAssist) são moléculas obtidas por ligação covalente entre duas hemoglobinas e, como tal, provocam menor de lesão renal [44]. Têm tamanho reduzido, baixa afinidade para o oxigénio e com baixa viscosidade. Apesar de permitirem restabelecer volémia e a oxigenação tecidual em animais [47], verificou-se que a sua utilização levou a uma mortalidade de 56% em seres humanos [12].

O Hemopure (ou HBOC-201) e PolyHeme são HBOCs obtidos por polimerização e cross-linking de hemoglobina bovina e humana, respetivamente [12]. O processo de polimerização atenua o efeito de vasoconstrição e coagulopatia de diluição [48, 49]. No entanto, estes HBOCs estão associados a alterações no ECG, aumento dos níveis de troponina e creatinina quinase e, portanto, de enfarte agudo do miocárdio [12,

^{50]}. Pensa-se que estas hemoglobinas possam ser utilizadas em baixas doses em situações em que não há sangue disponível de imediato ^[12].

HBOCS de segunda geração

A principal HBOC de segunda geração é o MP4 que consiste em hemoglobina humana conjugada com polietilenoglicol ^[12]. Dado que o MP4 tem um tamanho superior às HBOCs de primeira geração evita complicações decorrentes da difusão e baixa viscosidade observadas nestas e cria uma maior pressão oncótica, funcionando também como expansor de volume ^[12]. Apesar de ainda estar em estudo atualmente, o MP4 parece estar associado a lesões pancreáticas e hepáticas, apesar de se associar a menor risco de edema pulmonar ^[12].

Conclusão

Apesar de todo o conhecimento científico adquirido nas últimas décadas sobre a fisiopatologia e tratamento do choque hemorrágico, esta entidade clínica continua associada a altas taxas de mortalidade e morbidade. A correta atuação médica neste contexto pode ser a diferença entre a sobrevivência ou a morte do doente. Assim, conclui-se que a elaboração de protocolos adaptados ao conhecimento atual e às condições e meios do local onde são empregados é fundamental para assegurar o melhor tratamento possível.

A estratégia ideal para tratamento de doentes em choque hemorrágico ainda hoje é alvo de debate. Não existe consenso na escolha de fluidoterapia inicial. O debate cristalóide vs colóide permanece em aberto, não havendo evidência que fundamente a escolha de um ou outro. Os próprios volumes de administração são discutidos, havendo, no presente, uma mudança da terapia agressiva para a hipotensiva. Novas correntes defendem, até, a substituição da fluidoterapia inicial por transfusão de componentes sanguíneos, visto o risco elevado de complicações associadas com diluição sanguínea e hipotermia. Por outro lado, hemoglobinas sintéticas em constante desenvolvimento poderão, um dia, obter resultados semelhantes ou até superiores aos componentes sanguíneos, acabando com complicações associadas à tipagem do sangue, armazenamento e disponibilidade.

Concluindo, é necessária maior quantidade e qualidade na investigação do tratamento do choque hemorrágico para que se chegue a um consenso na comunidade científica e se otimize o tratamento destes doentes.

Referências:

1. Dan Longo, A.F., Dennis Kasper, Stephen Hauser, J. Jameson, Joseph Loscalzo, *Harrison's Principles of Internal Medicine*. 18th ed. 2011.
2. Tyagi, D.A.K.S.D.P.S.D.M.M.D.A., *SHOCK – A SHORT REVIEW*. Indian J. Anaesth, 2003. **47 (5)**: p. 345-359.
3. Michael L. Cheatham, M.E.F.J.B., MD; Howard G. Smith, MD; John T. Promes, MD *Shock: An Overview* Surgical Critical Care Service Department of Surgical Education Orlando Regional Medical Center Orlando, Florida
4. Marie-Jocelyne Martel, M.C.J.M., MD; Marc-Yvon Arsenault, MD; Elias Bartellas, MD; Michael C. Klein, MD; Carolyn A. Lane, MD; Marie-Jocelyne Martel, MD; Ann E. Sprague; Ann Kathleen Wilson, *HEMORRHAGIC SHOCK*. J Obstet Gynaecol Can, 2002. **24**: p. 504-11.
5. Cocchi MN1, K.E., Walsh M, Donnino MW., *Identification and resuscitation of the trauma patient in shock*. Emerg Med Clin North Am., 2007. **25(3)**: p. 623-42.
6. Kauvar, D.S., R. Lefering, and C.E. Wade, *Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations*. J Trauma, 2006. **60(6 Suppl)**: p. S3-11.
7. Heckbert, S.R., et al., *Outcome after hemorrhagic shock in trauma patients*. J Trauma, 1998. **45(3)**: p. 545-9.
8. Trauma, A.C.o.S.C.o., *Advanced Truma Life Support for Doctors*. 8th ed. 2008.
9. Wasnick, J.F.B.D.C.M.J.D., *Morgan and Mikhail's Clinical Anesthesiology*. 5th ed.
10. Gutierrez, G., H.D. Reines, and M.E. Wulf-Gutierrez, *Clinical review: hemorrhagic shock*. Crit Care, 2004. **8(5)**: p. 373-81.
11. Michael Wilson, M., Daniel P Davis, MD, Raul Coimbra, MD, *Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review*. The Journal of Emergency Medicine, 2002. **24(4)**: p. 413-422.
12. Elmer, J., H.B. Alam, and S.R. Wilcox, *Hemoglobin-based oxygen carriers for hemorrhagic shock*. Resuscitation, 2012. **83(3)**: p. 285-92.
13. Stainsby, D., et al., *Guidelines on the management of massive blood loss*. Br J Haematol, 2006. **135(5)**: p. 634-41.
14. Bougle, A., A. Harrois, and J. Duranteau, *Resuscitative strategies in traumatic hemorrhagic shock*. Ann Intensive Care, 2013. **3(1)**: p. 1.
15. Spahn, D.R., et al., *Management of bleeding and coagulopathy following major trauma: an updated European guideline*. Crit Care, 2013. **17(2)**: p. R76.
16. Spahn, D.R., et al., *Management of bleeding following major trauma: a European guideline*. Crit Care, 2007. **11(1)**: p. R17.
17. Roberts, K., et al., *Hypotensive resuscitation in patients with ruptured abdominal aortic aneurysm*. Eur J Vasc Endovasc Surg, 2006. **31(4)**: p. 339-44.
18. Almac, E., et al., *The acute effects of acetate-balanced colloid and crystalloid resuscitation on renal oxygenation in a rat model of hemorrhagic shock*. Resuscitation, 2012. **83(9)**: p. 1166-72.
19. Moore, F.A., B.A. McKinley, and E.E. Moore, *The next generation in shock resuscitation*. Lancet, 2004. **363(9425)**: p. 1988-96.
20. Shires, G.T., et al., *The effect of shock resuscitation fluids on apoptosis*. Am J Surg, 2005. **189(1)**: p. 85-91.
21. Sakka, S.G., *Resuscitation of hemorrhagic shock with normal saline versus lactated Ringer's: effects on oxygenation, extravascular lung water, and hemodynamics*. Crit Care, 2009. **13(2)**: p. 128.

22. Hightower, C.M., et al., *Plasma expander and blood storage effects on capillary perfusion in transfusion after hemorrhage*. *Transfusion*, 2013. **53**(1): p. 49-59.
23. Simon, T.P., et al., *Impairment of renal function using hyperoncotic colloids in a two hit model of shock: a prospective randomized study*. *Crit Care*, 2012. **16**(1): p. R16.
24. Wang, P., Y. Li, and J. Li, *Hydroxyethyl starch 130/0.4 prevents the early pulmonary inflammatory response and oxidative stress after hemorrhagic shock and resuscitation in rats*. *Int Immunopharmacol*, 2009. **9**(3): p. 347-53.
25. Wang, P., Y. Li, and J. Li, *Protective roles of hydroxyethyl starch 130/0.4 in intestinal inflammatory response and oxidative stress after hemorrhagic shock and resuscitation in rats*. *Inflammation*, 2009. **32**(2): p. 71-82.
26. Kim, J.Y., et al., *Effect of hypertonic saline on apoptosis of polymorphonuclear cells*. *J Surg Res*, 2012. **178**(1): p. 401-8.
27. Vincenzi, R., et al., *Small volume resuscitation with 3% hypertonic saline solution decrease inflammatory response and attenuates end organ damage after controlled hemorrhagic shock*. *Am J Surg*, 2009. **198**(3): p. 407-14.
28. Papia, G., et al., *Hypertonic saline resuscitation from hemorrhagic shock does not impair the neutrophil response to intraabdominal infection*. *Surgery*, 2008. **144**(5): p. 814-21.
29. Lu, Y.Q., et al., *Hypertonic saline resuscitation maintains a more balanced profile of T-lymphocyte subpopulations in a rat model of hemorrhagic shock*. *J Zhejiang Univ Sci B*, 2007. **8**(1): p. 70-5.
30. Zakaria el, R., N.L. Tsakadze, and R.N. Garrison, *Hypertonic saline resuscitation improves intestinal microcirculation in a rat model of hemorrhagic shock*. *Surgery*, 2006. **140**(4): p. 579-87; discussion 587-8.
31. Cavus, E., et al., *Cerebral effects of three resuscitation protocols in uncontrolled haemorrhagic shock: a randomised controlled experimental study*. *Resuscitation*, 2009. **80**(5): p. 567-72.
32. Roch, A., et al., *Comparison of lung injury after normal or small volume optimized resuscitation in a model of hemorrhagic shock*. *Intensive Care Med*, 2007. **33**(9): p. 1645-54.
33. Nascimento, P., Jr., et al., *Early hemodynamic and renal effects of hemorrhagic shock resuscitation with lactated Ringer's solution, hydroxyethyl starch, and hypertonic saline with or without 6% dextran-70*. *J Surg Res*, 2006. **136**(1): p. 98-105.
34. Urbano, J., et al., *Comparison of normal saline, hypertonic saline and hypertonic saline colloid resuscitation fluids in an infant animal model of hypovolemic shock*. *Resuscitation*, 2012. **83**(9): p. 1159-65.
35. Stahel, P.F., W.R. Smith, and E.E. Moore, *Current trends in resuscitation strategy for the multiply injured patient*. *Injury*, 2009. **40 Suppl 4**: p. S27-35.
36. Kaur, P., et al., *Transfusion protocol in trauma*. *J Emerg Trauma Shock*, 2011. **4**(1): p. 103-8.
37. Tien, H., et al., *An approach to transfusion and hemorrhage in trauma: current perspectives on restrictive transfusion strategies*. *Can J Surg*, 2007. **50**(3): p. 202-9.
38. Elmer, J., S.R. Wilcox, and A.S. Raja, *Massive transfusion in traumatic shock*. *J Emerg Med*, 2013. **44**(4): p. 829-38.
39. Belizaire, R.M., et al., *Microparticles from stored red blood cells activate neutrophils and cause lung injury after hemorrhage and resuscitation*. *J Am Coll Surg*, 2012. **214**(4): p. 648-55; discussion 656-7.
40. Tsai, A.G., et al., *Perfusion vs. oxygen delivery in transfusion with "fresh" and "old" red blood cells: the experimental evidence*. *Transfus Apher Sci*, 2010. **43**(1): p. 69-78.
41. Dries, D.J., *The contemporary role of blood products and components used in trauma resuscitation*. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med*, 2010. **18**: p. 63.

42. Makley, A.T., et al., *Damage control resuscitation decreases systemic inflammation after hemorrhage*. J Surg Res, 2012. **175**(2): p. e75-82.
43. Brooks, J.O.J.R.T.M.A.L.A., *Damage Control Resuscitation for Patients with Major Trauma*. BMJ, 2008.
44. Ortiz, D., et al., *Resuscitation from hemorrhagic shock using polymerized hemoglobin compared to blood*. Am J Emerg Med, 2013.
45. Philbin, N., et al., *A hemoglobin-based oxygen carrier, bovine polymerized hemoglobin (HBOC-201) versus hetastarch (HEX) in a moderate severity hemorrhagic shock swine model with delayed evacuation*. Resuscitation, 2005. **66**(3): p. 367-78.
46. Sakai, H., et al., *Review of hemoglobin-vesicles as artificial oxygen carriers*. Artif Organs, 2009. **33**(2): p. 139-45.
47. Pape, A., et al., *Fluid resuscitation from severe hemorrhagic shock using diaspirin cross-linked hemoglobin fails to improve pancreatic and renal perfusion*. Acta Anaesthesiol Scand, 2004. **48**(10): p. 1328-37.
48. Arnaud, F., et al., *Coagulation patterns following haemoglobin-based oxygen carrier resuscitation in severe uncontrolled haemorrhagic shock in swine*. Transfus Med, 2006. **16**(4): p. 290-302.
49. Arnaud, F., et al., *Hematology patterns after hemoglobin-based oxygen carrier resuscitation from severe controlled hemorrhage with prolonged delayed definitive care*. Transfusion, 2007. **47**(11): p. 2098-109.
50. Moore, E.E., et al., *Human polymerized hemoglobin for the treatment of hemorrhagic shock when blood is unavailable: the USA multicenter trial*. J Am Coll Surg, 2009. **208**(1): p. 1-13.

Anexos