FERNANDO CAMPOS GOMES PINTO

**Estudo da reposição volêmica inicial em modelo
experimental de choque hemorrágico associado ao
traumatismo craniencefálico : comparação entre as soluções
de ringer lactato e salina hipertônica 3%**

Tese apresentada a Faculdade de Medicina da
Universidade de São Paulo para obtenção do título
de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Fisiopatologia Experimental

Orientador: Prof. Dr. Maurício Rocha e Silva

**São Paulo
2007**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Pinto, Fernando Campos Gomes

Estudo da reposição volêmica inicial em modelo experimental de choque hemorrágico associado ao traumatismo craniencefálico : comparação entre as soluções de ringer lactato e salina hipertônica 3% / Fernando Campos Gomes Pinto. -- São Paulo, 2007.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Doutor em Ciências.

Área de concentração: Fisiopatologia Experimental.

Orientador: Maurício Rocha e Silva.

Descritores: 1.Choque hemorrágico 2.Traumatismos cerebrais 3.Solução salina hipertônica 4.Soluções isotônicas 5.Tromboxanos 6.Prostaglandinas 7.Experimentação animal

USP/FM/SBD-060/07

Aos meus filhos Fernando & Amanda

AGRADECIMENTO

A Deus pela oportunidade que me foi dada de contribuir com a Ciência dos Homens e de ter utilizado, com muito respeito, seres da natureza, os cães, para chegar aos resultados apresentados neste trabalho.

Aos meus pais, Alzerino Gomes Pinto e Eli Campos Gomes Pinto, por terem me dado as ferramentas necessárias para demonstrar o meu talento.

À minha irmã Renata, por sempre estar ao meu lado.

À minha Flávia, por ser quem ela é.

Ao Dr. Antônio Capone Neto pela orientação, organização e participação intensa neste trabalho.

Ao Prof. Dr. Maurício Rocha e Silva, Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo, Prof^a. Dra. Paulínia Sannomiya, Dr. Ricardo Prist, por toda orientação e participação nesta tese. À Sra. Eliete Barbosa, por todo apoio e confiança.

Ao Prof. Dr. Sérgio Rosemberg e ao Dr. Luiz Fernando Ferraz da Silva pelo processamento e análise histológica desta tese.

Aos acadêmicos, Edson Zaparoli, Edno Tales, Leandro Valliengo e Tatiana Tanaka pelo trabalho em equipe e por toda a motivação jovem. Agradeço à Elaine Cristina, à Cristiane, à Wanda e ao Richard pela assistência nos experimentos.

Ao Prof. Dr. Almir Ferreira de Andrade e ao Dr. José Marcus Rotta, por acreditarem e investirem na minha capacidade.

Ao Dr. Hamilton Matushita, ao Dr. Octávio Velasco, à Sra. Maria Inês Braconi, ao meu amigo Dr. Pedro Paulo Mariani Lima Santos, pela oportunidade de trabalharmos juntos, exercendo a Neurocirurgia com muito respeito, empenho e dignidade.

NORMATIZAÇÃO ADOTADA

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Júlia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Sousa Aragão, Sueli Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas, símbolos e siglas

Lista de tabelas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVO.....	9
3. REVISÃO DA LITERATURA.....	11
3.1 A lógica da utilização de SSH para o tratamento do TCE associado ao CH....	12
3.1.1 Efeitos Hemodinâmicos.....	12
3.1.2 Efeitos Osmóticos.....	13
3.1.3 Efeitos Vaso regulatórios.....	17
3.1.4 Efeitos Imunomodulatórios.....	19
3.1.5 Efeitos Neuroquímicos.....	20
3.2 Estudos animais com solução salina hipertônica e pressão intracraniana.....	22
4. MÉTODOS.....	28
4.1 Anestesia dos animais.....	30
4.2 Preparação Experimental.....	31
4.2.1 Monitorização Cardiovascular.....	31
4.2.2 Monitorização renal e esplâncnica.....	34
4.2.3 Monitorização Neurológica.....	35
4.2.4 Lesão encefálica traumática.....	38
4.2.5 Choque Hemorrágico.....	39
4.3 Dosagens laboratoriais.....	39
4.3.1 Dosagem de Tromboxane B ₂ e 6-Ceto Prostaglandina F _{1α}	40
4.4 Protocolo Experimental.....	43
4.5 Variáveis Estudadas.....	45
4.6 Avaliação Anátomo-Patológica.....	46
4.6.1 Macroscopia.....	46
4.6.2 Microscopia.....	48

4.7	Avaliação do Padrão Pupilar	49
4.8	Análise Estatística	50
5.	RESULTADOS	51
5.1	Comportamento Hemodinâmico e de Oxigenação Sistêmica e Cerebral.....	52
5.1.1	Controles	52
5.1.2	Efeitos da Solução de Ringer Lactato	53
5.1.3	Efeitos da Solução Salina Hipertônica 3%	53
5.2	Resposta Inflamatória Sistêmica e Cerebral – Liberação de Tromboxane (Tromboxane B ₂) e Prostaglandina (6-Ceto Prostaglandina F _{1α}).....	61
5.2.1	Controles	61
5.2.2	Efeitos da Solução de Ringer Lactato	62
5.2.3	Efeitos da Solução Salina Hipertônica.....	62
5.3	Macroscopia do Cérebro	65
5.4	Microscopia do Cérebro	68
5.5	Pupilas.....	70
6.	DISCUSSÕES.....	72
6.1	Aspectos Hemodinâmicos Sistêmicos e Cerebrais.....	73
6.2	Resposta Inflamatória Sistêmica e Cerebral – Liberação de Tromboxane (Tromboxane B ₂) e Prostaglandina (6-Ceto Prostaglandina F _{1α}).....	79
6.3	Macroscopia Cerebral	83
6.4	Microscopia Cerebral	84
6.5	Padrão Neurológico Pupilar	84
7.	CONCLUSÃO.....	86
8.	ANEXOS.....	88
9.	REFERÊNCIAS	122

Apêndice

LISTA DE ABREVIATURAS

Dr.	doutor
Ed.	edição
<i>Et al.</i>	e outros
Ex.	exemplos
Fig.	figura
P.	página
Rev.	revista
V.	volume

LISTA DE SÍMBOLOS

PIC	pressão intracraniana
PAM	pressão arterial média
PPC	pressão de perfusão cerebral
=	igual a
>	maior que
<	menor que
pg/ml	picograma por mililitro
mmol/L	milimol por litro
IC	índice cardíaco
DC	débito cardíaco

TX	tromboxane
PGs	prostaglandinas
mm	milímetros
mmHg	milímetros de mercúrio
TCE	traumatismo craniencefálico
RL	ringer lactato
SSH 3%	solução salina hipertônica a 3%
mOsm/L	miliomóis por litro
PPC	pressão de perfusão cerebral
PVC	pressão venosa central
IOT	intubação oro-traqueal
TXA ₂	tromboxano A ₂
TXB ₂	tromboxano B ₂
PGI ₂	prostaglandina I ₂
mEq/L	miliequivalente por litro
FSC	fluxo sanguíneo cerebral

LISTA DE SIGLAS

ATLS	Advanced Trauma Life Support
INCOR	Instituto do Coração
SUS	Sistema Único de Saúde
USP	Universidade de São Paulo

LISTA DE TABELA

Tabela 1 - Relação entre o agente osmótico, o peso molecular e o coeficiente de reflexão.....	14
Tabela 2 - Diferentes soluções, seus conteúdos de sódio e osmolaridade correspondente	14
Tabela 3 - Os três grupos e suas relações com os achados macroscópicos.	65
Tabela 4 - Os grupos SSH, RL e ST (sem tratamento), as alterações pupilares e a evolução temporal.	71

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Dispositivo de Fluido-Percussão.	30
Figura 2 -	Esquema ilustrativo da Monitorização Cardiovascular..	33
Figura 3 -	Sensores doppler de fluxo sanguíneo locados na veia renal portal.....	34
Figura 4 -	Perfurador manual de crânio.....	36
Figura 5 -	Calibração do Monitor de Pressão Intracraniana.....	36
Figura 6 -	Cateter com transdutor de fibra óptica para monitorização de pressão intracraniana com sensor intraparenquimatoso.....	37
Figura 7 -	Foto da preparação da calota craniana.....	37
Figura 8 -	Foto do aspecto final da preparação antes do início do experimento. ..	38
Figura 9 -	Esquema do enzimaimunoensaio para dosagem do TXB ₂	42
Figura 10 -	Esquema do enzimaimunoensaio para dosagem do 6-Ceto Prostaglandina F _{1α}	42
Figura 11 -	Desenho Experimental.....	44
Figura 12 -	Técnica utilizada para avaliação macroscópica dos encéfalos caninos pós-sacrifício.	47
Figura 13 -	Padrões de pupila observados.....	49
Figura 14 -	Pressão Arterial Média.....	55
Figura 15 -	Índice Cardíaco.....	55
Figura 16 -	Pressão Intracraniana.....	56
Figura 17 -	Pressão de Perfusão Cerebral.....	56
Figura 18 -	Extração Sistêmica de Oxigênio.....	57
Figura 19 -	Extração Cerebral de Oxigênio.....	57
Figura 20 -	Lactato Arterial Sistêmico.....	58
Figura 21 -	Lactato Venoso Cerebral.....	58
Figura 22 -	Concentração Plasmática de Sódio.....	59

Figura 23 - Osmolaridade Plasmática.....	59
Figura 24 - Fluxo sanguíneo venoso renal.....	60
Figura 25 - Fluxo sanguíneo venoso portal.	60
Figura 26 - Tromboxane venoso cerebral.....	63
Figura 27 - Tromboxane sistêmico.....	63
Figura 28 - Prostaglandina cerebral.....	64
Figura 29 - Prostaglandina Sistêmica.	64
Figura 30 - Vista superior de dois encéfalos caninos.	66
Figura 31 - Petéquias subcorticais.....	66
Figura 32 - Hematoma subdural	67
Figura 33 - Contusão cerebral fronto-temporal esquerda.....	67
Figura 34 - Análise histológica do hipocampo direito.	69
Figura 35 - Análise histológico hipocampo esquerdo.	69
Figura 36 - Cão nº 9, um exemplo de anisocoria com pupila E > D.....	70

RESUMO

Pinto FCG. *Estudo da reposição volêmica inicial em modelo experimental de choque hemorrágico associado ao traumatismo craniencefálico: comparação entre as soluções de ringer lactato e salina hipertônica 3% [tese]*. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 147p.

O efeito devastador da hipotensão na mortalidade relacionada ao trauma de crânio é bem estabelecido. Este estudo avalia a resposta hemodinâmica sistêmica e cerebral à reposição volêmica com Solução de Ringer Lactato (RL) ou Salina Hipertônica a 3% (SSH 3%), o comportamento da liberação de prostanoídes encefálicos, aspectos anátomo-patológicos encefálicos e aspectos neurológicos, durante a fase aguda do choque hemorrágico (CH) associado ao traumatismo craniencefálico (TCE). MÉTODOS: Quinze cães foram distribuídos em três grupos (n=5, cada), após randomização, de acordo com o protocolo de reposição volêmica, realizada após TCE (fluido-percussão cerebral, 4 atm) e balão epidural para induzir hipertensão intracraniana (HIC) a 20-25 mmHg e CH, induzido por remoção sanguínea até pressão arterial média (PAM) de 40 mmHg em 5 minutos: grupo CH+TCE+HSS 3% (8ml/kg), CH+TCE+RL (16ml/kg) e grupo CH+TCE (controle, sem tratamento). Simulamos o tratamento durante a fase pré-hospitalar e hospitalar precoce. Os grupos tratados receberam infusão sanguínea para atingir hematócrito de 30%. As medidas incluíram volume sanguíneo removido, volume de cristalóide infundido para restabelecer PAM, PAM, índice cardíaco (IC), pressão intracraniana (PIC), pressão de perfusão cerebral (PPC), lactato sistêmico e cerebral, taxas de extração de oxigênio, concentração plasmática de tromboxane e prostaciclina. Avaliamos o padrão pupilar dos animais e realizamos análise anátomo-patológica dos encéfalos. RESULTADOS: A reposição volêmica com RL ou SSH 3% promoveu maior benefício hemodinâmico que o grupo controle sem tratamento. A pressão de perfusão cerebral foi maior que no grupo controle e similar entre os grupos tratados; entretanto, a infusão de SSH 3% foi associada com valores mais baixos de PIC durante a fase “hospitalar precoce” e com maior osmolaridade e concentração de sódio plasmático. Não houve diferença nos valores da concentração venosa cerebral de prostaciclina e tromboxane. Os encéfalos do grupo tratado com SSH 3% não demonstraram edema e os hipocampus dos cães do grupo controle se mostraram isquêmicos em relação ao grupo tratado com SSH 3%. A reversão pupilar após alteração pupilar estabelecida ocorreu mais precocemente no grupo tratado com SSH 3% que RL. CONCLUSÕES: No evento de um trauma de crânio grave e choque hemorrágico, o uso de SSH 3% ou o dobro do volume de RL promoveram benefícios hemodinâmicos sistêmicos e cerebrais. Entretanto, valores mais baixos de PIC foram observados após SSH 3%.

Descritores: 1.Choque hemorrágico 2.Traumatismos cerebrais 3.Solução salina hipertônica 4.Soluções isotônicas 5.Tromboxanos 6.Prostaglandinas 7.Experimentação animal

SUMMARY

Pinto FCG. *Volume replacement with lactated ringer's or 3% hypertonic saline solution during combined experimental hemorrhagic shock and traumatic brain injury* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 147p.

The devastating effects of hypotension on head-trauma-related mortality are well known. This study evaluates the systemic and cerebral hemodynamic responses to volume replacement with 3% hypertonic saline (HSS) or lactated Ringer's solution (LR), during the acute phase of hemorrhagic shock (HS) associated with traumatic brain injury (TBI). **METHODS:** Fifteen mongrel dogs were assigned to one of three groups (n=5, each) according to the volume replacement protocol, infused after TBI (brain fluid percussion, 4atm) and epidural balloon to an intracranial pressure (ICP) higher than 20 mm Hg and HS, induced by blood removal to a mean arterial pressure (MAP) of 40 mm Hg in 5 minutes: Group HS+TBI+HSS (8 mL/kg of 3% HSS), HS+TBI+LR (16 mL/kg LR) and Group HS+TBI (controls, no fluids). We simulated treatment during prehospital and early hospital admission. Groups HS+TBI+HSS and HS+TBI+LR received shed blood infusion to a target hematocrit of 30%. Measurements included shed blood volume, fluid volume infused to restore MAP, MAP, cardiac output, cerebral perfusion pressure, cerebral and systemic lactate, and oxygen extraction ratios, thromboxane and prostacilin. We evaluated the dog's pupil pattern and the anatomopathological study of the brain. **RESULTS:** Fluid replacement with HSS or LR promoted major hemodynamic benefits over control animals without fluids. Cerebral perfusion pressure was higher than controls and similar between treated groups; however, HSS infusion was associated with lower ICP during the "early hospital phase" and a higher serum sodium and osmolarity. There were no differences between groups in cerebral venous concentration of thromboxane and prostacilin. There was no edema in brains of HSS group, the hippocampi of control's group showed ischemia comparing to HSS group. The pupils reverted early in HSS than LR group. **CONCLUSION:** In the event of severe head trauma and hemorrhagic shock, the use of HSS and larger volumes of LR promote similar systemic and cerebral hemodynamic benefits. However, a lower ICP was observed after HSS 3% than after LR.

Descriptors: 1.Hemorrhagic shock 2.Traumatic brain injury 3.Hypertonic saline solution 4.Lactated Ringer's solution 5.Thromboxane 6.Prostaglandin.

1. INTRODUÇÃO

No Brasil, em 2004, 12,5% dos óbitos ocorreram por causas externas. Cerca de 36.000 óbitos, ocorreram por acidentes de transporte, sendo 81,5 % do sexo masculino e 44,2 % dos 20 aos 39 anos de idade (Ministério da Saúde, 2006). Considerando que quase metade das vítimas situa-se na faixa etária dos 20 aos 39 anos e que mais de 80% são do sexo masculino, pode-se estimar o grande custo em termos da força de trabalho nacional. O custo estimado com gastos hospitalares em relação a esses pacientes é de aproximadamente um bilhão de reais (Birolini, 1996).

A principal causa de óbito entre as vítimas de trauma nos Estados Unidos é o traumatismo cranioencefálico (TCE), ocorrendo em cerca de 60% de todas as mortes relatadas (Baxt e Moody, 1987; Shackford *et al.*, 1989; Shackford *et al.*, 1993).

O TCE representa importante causa de morbi-mortalidade mundial. Nas últimas décadas, houve melhora dos resultados do atendimento ao paciente com TCE, através de campanhas de conscientização populacional, normatização do atendimento inicial pré-hospitalar e hospitalar (ATLS, 1996), introdução da tomografia computadorizada de crânio, desenvolvimento da neuroanestesia, aprimoramento de equipamentos cirúrgicos e monitores de pressão intracraniana, bem como criação de unidades de terapia intensiva especializada em neurotraumatologia. Entretanto, principalmente no período do atendimento pré-hospitalar e hospitalar inicial, o paciente está mais sujeito a hipotensão e à hipóxia que podem acarretar lesão

cerebral secundária, piorando o prognóstico relacionado inicialmente apenas com a lesão cerebral traumática primária.

Em 1993, Chestnut *et al.* estudaram, prospectivamente, a evolução clínica de 717 pacientes com TCE grave (8 pontos ou menos na escala de coma de Glasgow) e identificaram a hipóxia ($\text{PaO}_2 < \text{ou} = 60 \text{ mmHg}$, apnea ou cianose) e a hipotensão arterial ($\text{PAM} < 90 \text{ mmHg}$) como fatores independentes associados com significativo aumento da morbidade e mortalidade no trauma de crânio grave. A hipotensão foi identificada como principal fator orgânico extracraniano no aumento da morbidade e mortalidade destes pacientes, ocorrendo em 34,6% dos casos e associada ao aumento de 150% da mortalidade.

O paciente com TCE grave tem incidência de 50% de lesão sistêmica associada, quando então o choque hemorrágico (CH) pode coexistir. Atualmente, para o tratamento do CH é preconizado rápida e vigorosa expansão volêmica, que pode ser realizada com soluções cristalóides, soluções colóides, sangue e hemoderivados (Holcroft *et al.*, 1987; Gunnar *et al.*, 1988; Velanovich, 1989). A reposição volêmica mais utilizada no atendimento pré-hospitalar ao paciente politraumatizado é a solução cristalóide isotônica (Guidelines – Journal of Neurotrauma, 2002).

O soro fisiológico 0,9% com osmolaridade de 308 mOsm/L e a solução de ringer lactato (RL) com osmolaridade de 275 mOsm/L são as soluções habitualmente utilizadas. Estas soluções promovem uma distribuição compartimental para o espaço extracelular, ficando apenas cerca de um terço do volume administrado no compartimento intravascular (Vincent, 1991). A solução de ringer lactato, uma solução eletrolítica balanceada, por conter menos íons cloreto e íons sódio que a

solução salina 0,9% e ainda, por conter cálcio e potássio que a torna mais semelhante ao plasma, tem sido a escolha preferencial, quando a infusão de grandes volumes é necessária (Vincent, 1991; Shackford, 1992). Contudo, no tratamento inicial da hipotensão, a reposição volêmica pode causar aumento secundário da PIC, piorando o prognóstico, quando há TCE associado. A osmolaridade da solução utilizada relaciona-se com o comportamento da complacência cerebral, sendo que a diminuição da pressão osmótica plasmática, após terapia com solução cristalóide isotônica, promove passagem de água livre do intravascular para o interstício cerebral, principalmente quando há disfunção da barreira hematoencefálica, provocando edema cerebral e aumentando a PIC.

O desafio, nesta situação, é tratar a hipotensão arterial, evitando a exacerbação do edema cerebral, com soluções que restaurem a pressão de perfusão cerebral (PPC), sem causar aumento da PIC (Walsh *et al.*, 1991). Como em até dois terços dos casos de TCE há prejuízo na auto-regulação do fluxo sanguíneo cerebral (FSC), a hipotensão arterial que não alteraria o FSC em situações normais, passa a ser desastrosa nos pacientes com auto-regulação deficitária (Zornow *et al.*; Prough *et al.*, 1995).

Em modelos experimentais combinando TCE e CH, não houve diferença quanto à resposta cardiovascular entre os grupos ressuscitados com RL ou com solução salina 7,5%, mas a PIC foi menor nos grupos que receberam solução hipertônica (Battistella e Wisner, 1991; Mizumoto, 1996; Prist, 1999). Em estudos em humanos e experimentais com cães, a utilização de solução salina hipertônica (SSH) restaurou a hemodinâmica sistêmica após choque hemorrágico, mas diferente da utilização de RL, não aumentou a PIC (Prough *et al.*, 1985; Velasco *et al.*, 1980;

Balbino, 2001). O efeito da SSH é explicado pela diminuição da água tissular encefálica e sistemicamente: venoconstricção, dilatação arterial e, possivelmente, aumento da contratilidade miocárdica (Lopes *et al.*, 1981).

A reposição volêmica no TCE associado com trauma sistêmico e choque hemorrágico deveria ser feita com atenção à resposta hemodinâmica, evitando a hipervolemia e a hipovolemia. Isto é factível com a utilização de medidas de pressão venosa central (PVC) Swan-Ganz com suas variáveis medidas e calculadas, porém sua utilização é inviável nos Pronto-Socorros que fazem o atendimento hospitalar inicial ao paciente politraumatizado.

Quanto à hipoxia, o tratamento inicial visa garantir a perviabilidade das vias aéreas associada à oferta de oxigênio, o que usualmente é conseguido com intubação oro-traqueal (IOT) e ventilação mecânica, bem como drenagem de tórax nos casos de hemotórax e/ou pneumotórax. Ainda assim, a dificuldade de troca gasosa pulmonar pode existir, muitas vezes atribuída à broncoaspiração de sangue e vômito ou contusão pulmonar (ATLS, 1996).

Há evidências de que a SSH e o RL não restauram o fluxo sanguíneo cerebral, e tampouco o transporte cerebral de oxigênio aos níveis prévios ao choque hemorrágico experimental em cães, este, secundário à redução hemodilucional da hemoglobina (Prough *et al.*, 1985).

No TCE, a hipotensão hemorrágica, associada à HIC, acarreta queda do FSC e isquemia cerebral, alterando a síntese, ativação e liberação de potentes substâncias vasoativas – os prostanóides vasoativos, como a prostaciclina (PGI₂) e o tromboxane (TXA₂), podendo causar prejuízo à reatividade vascular cerebral (Al-Turki, 1998).

As prostaglandinas (PGs) e tromboxane (TX) são membros de um grande grupo, composto por substâncias biologicamente ativas chamado eicosanóides que são derivados do metabolismo do ácido aracdônico. A síntese das PGs inicia com ação enzimática no ácido aracdônico clivado de membranas celulares pelas enzimas fosfolipases A₂, C ou D. A principal via de síntese é dada pelas ciclooxigenases (COX 1 ou COX 2), mas há evidências que a ação de radicais livres no ácido aracdônico pode produzir também prostanóides vasoativos. As ciclooxigenases (COX 1 e COX 2) são capazes de produzir endoperóxidos cíclicos de vida curta (PGG₂ e PGH₂), além dos fisiologicamente relevantes PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ (prostaciclina) e TXA₂ (tromboxane). Os receptores para tais substâncias, localizadas na vasculatura cerebral, estão relacionados com FSC e reatividade vascular cerebral (Leffer, 1997).

O tromboxano A₂ (TXA₂) e a prostaglandina I₂ (PGI₂) têm efeitos vasoativos potentes na circulação cerebral: vasoconstrição/agregação plaquetária e vasodilatação, respectivamente, permitindo que tais prostanóides desempenhem papel importante na manutenção do FSC em um nível constante.

A lesão do sistema nervoso central induz à produção tissular maior de TXA₂ que PGI₂, resultando desbalanço de TXB₂ e 6-ceto prostaglandina F_{1α}, metabólitos estáveis do TXA₂ e PGI₂ respectivamente. Essas alterações podem danificar a microcirculação e produzir mediadores neurotóxicos, causando lesão neuronal subsequente, pois a excessiva produção de TX provoca vasoconstrição e/ou trombogênese.

A lesão cerebral causa produção de TXA₂ a partir de células da glia e neurônios, possivelmente resultando da ativação direta da membrana fosfolipídica (Dewitt, 1988). O aumento das citocinas cerebrais induzidas pela lesão, como IL-1 e/ou IL-6, pode ativar a liberação de prostanóides das células gliais. Citocinas como

IL-6, rompem a barreira hemato-encefálica *in vitro*, provavelmente mediada pela ativação da ciclooxigenase das células endoteliais (De Vries, 1995). Receptores de TXA₂ foram identificados em células endoteliais humanas e a estimulação desses receptores podem estar envolvidos na disfunção da barreira hemato-encefálica (Kent, 1993). O incremento da síntese das PGs pós-TCE relaciona-se também com a bradicinina produzida pelo aumento dos níveis de concentração de cininogênio e com os radicais livres que contribuem para a disfunção vascular cerebral (Kontos, 1985; Ellis, 1989).

Em humanos, a PGI₂ é liberada principalmente de células endoteliais cerebrais e representa um potente vasodilatador prostanóide; liberada também pelo plexo coróide inibe a agregação plaquetária e a formação de coágulo intratecal. Em cães, é descrito que a isquemia cerebral eleva o TXA₂ e PGI₂ no sangue venoso cerebral. A isquemia cerebral completa provoca liberação para a circulação venosa encefálica do TXB₂, o principal metabólito do TXA₂. O aumento do TXB₂ venoso encefálico, que persiste por pelo menos duas horas após reperfusão, é temporalmente associado com hipoperfusão cerebral. Pré-tratamento com inibidor da ciclooxigenase, ibuprofeno, diminui os níveis de TBXA₂ venoso encefálico e melhora o FSC após isquemia cerebral global (Grice, 1987).

Estudos de lesão cerebral isquêmica e traumática em gatos, ratos, porcos, cães e humanos demonstram incremento dos níveis de eicosanóides no tecido cerebral, líquido e sangue venoso cerebral. Em estudos experimentais, o pré-tratamento com bloqueadores da ciclooxigenase, como indometacina, bem como em humanos, a utilização de hipotermia moderada, melhora o desbalanço de TXA₂ e PGI₂ após TCE (Kong, 1991; Aibiki, 2000).

São descritos os benefícios da utilização da SSH na reposição volêmica no CH associado ao TCE, principalmente quanto ao controle da HIC. Interessa saber se o emprego da SSH em tal situação relaciona-se também com um menor desbalanço na liberação do TXA_2 / PGI_2 ; o que corroboraria com a idéia de que a reposição volêmica para CH associado ao TCE seria mais indicada com SSH que RL.

2. OBJETIVO

Avaliar na fase aguda, em modelo experimental de choque hemorrágico associado ao traumatismo craniencefálico, cursando com hipertensão intracraniana, o tratamento inicial utilizando a reposição volêmica com RL ou SSH 3% quanto à resposta hemodinâmica e metabólica sistêmico-cerebral, quanto à liberação encefálica de prostanóides vasoativos – prostaglandina (PGI_2) e tromboxano (TXA_2).

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1 A lógica da utilização de SSH para o tratamento do TCE associado ao CH

Estudos em modelos animais e humanos, sugerem cinco mecanismos de ação da solução salina hipertônica no tratamento do traumatismo craniencefálico:

- hemodinâmicos
- osmóticos
- vasorregulatórios
- imunomodulatórios
- neuroquímicos

3.1.1 Efeitos Hemodinâmicos

O objetivo principal, em ressuscitar pacientes com TCE associado ao choque hemorrágico, é evitar a hipotensão e a hipóxia (Chestnut, 1997). Ambos, insultos secundários (hipotensão e hipóxia), afetam negativamente o prognóstico, particularmente a hipotensão, que associa-se com o dobro da mortalidade em diversos ensaios clínicos (Kokoska *et al.*, 1998; Chestnut *et al.*, 1993; Miller, *et al.*, 1978; Pigula *et al.*, 1993). O mecanismo envolvido relaciona-se com isquemia

secundária, resultante da hipoperfusão da área cerebral lesada e adjascências (Schroder *et al.*, 1994; Graham *et al.*, 1985).

Modelos animais, têm demonstrado aumento da permeabilidade da barreira hemato-encefálica, durante a associação do CH com TCE (Ito *et al.*, 1996).

O neurotrauma isolado, pode alterar as respostas fisiopatológicas compensatórias e aumentar a suscetibilidade ao choque e à síndrome de falência de múltiplos órgãos (Fulton *et al.*, 1993; Chestnut *et al.*, 1998).

A capacidade da SSH de melhorar e manter a PAM é bem documentada em modelos animais e humanos de choque cardiogênico, séptico e hemorrágico (Riou *et al.*, 1990; Walsh *et al.*, 1991; Schmall *et al.*, 1990; Bertone *et al.*, 1990; Allen *et al.*, 1991; Constable *et al.*, 1991; Kien *et al.*, 1991; Hjelmqvist *et al.*, 1992; Ramires *et al.*, 1992; Spiers *et al.*, 1993; Landau *et al.*, 1993; Poli de Figueiredo *et al.*, 1995; De Barros *et al.*, 1993; Ogata *et al.*, 1993; Holcroft *et al.*, 1987).

3.1.2 Efeitos Osmóticos

O mecanismo primário de atuação da SSH, sobre o cérebro lesado, ocorre por efeitos osmóticos. Ao desidratar os tecidos, a SSH pode, simultaneamente, melhorar a perfusão ao levar volume adicional ao compartimento intravascular e diminuir o edema em áreas críticas como o cérebro (Sheikh *et al.*, 1996; Battistella *et al.*, 1991; Berger *et al.*, 1995; Ducey *et al.*, 1989; Prough *et al.*, 1985; Zornow *et al.*, 1989; Bacher *et al.*, 1998; Freshman *et al.*, 1993; Worthley *et al.*, 1994; Qureshi *et al.*, 1998).

O edema cerebral ocorre como resultado do extravazamento em áreas de lesão microvascular, disfunção vasorregulatória e acúmulo intersticial e intracelular de substâncias osmoticamente ativas (Cardin *et al.*, 1999; Nonaka *et al.*, 1998; Jones *et al.*, 1998; Olson *et al.*, 1997).

Diversos modelos animais de TCE mostram diminuição do conteúdo cerebral de água, com o uso de SSH, usualmente através da desidratação do hemisfério não lesado (Sheikh *et al.*, 1996; Battistella *et al.*, 1991; Berger *et al.*, 1995; Ducey *et al.*, 1989; Prough *et al.*, 1985; Zornow *et al.*, 1989; Bacher *et al.*, 1998).

Outros agentes osmóticos como manitol, têm também a capacidade de desidratar tecidos edemaciados, entretanto, a barreira hemato-encefálica tem mais capacidade de excluir o sódio devido à “tight gap junctions” e sua alta polaridade, o que resulta num coeficiente de reflexão de 1,0 para o cloreto de sódio e 0,9 para o manitol, o que implica numa retenção tissular de moléculas de manitol (Favre *et al.*, 1996).

A tabela 1 mostra agentes osmóticos, peso molecular e coeficiente de reflexão quanto à barreira hematoencefálica. A tabela 2 mostra as diferentes soluções, seus conteúdos de sódio e osmolaridade correspondente.

Tabela 1 - Relação entre o agente osmótico, o peso molecular e o coeficiente de reflexão

AGENTE	PESO MOLECULAR	COEF. DE REFLEXÃO
Uréia	60,06	0,48
Glicerol	92,09	0,59
Manitol	182,17	0,90
NaCl	58,45	1,00

Tabela 2 - Diferentes soluções, seus conteúdos de sódio e osmolaridade correspondente

SOLUÇÃO	CONTEÚDO Na (mmol/L)	OSMOLARIDADE (mosm/L)
Salina 0,9%	154	308
RL	130	275
Manitol 25%	-	1375
SSH 3%	513	1026
SSH 7,5%	1283	2565
SSH 23,4%	4004	8008

A SSH não apresenta propriedades osmóticas diuréticas do manitol, e, portanto, problemas subsequentes como depleções de volume por diurese aumentada e hipotensão são evitadas (Ostensen *et al.*, 1989).

Tanto estudos em animais, como em humanos, têm demonstrado a propriedade da SSH, em reduzir a pressão intracraniana, tanto em terapia em bolus, como em infusão contínua (Sheikh *et al.*, 1996; Vassar *et al.*, 1990; Novak *et al.*, 1999; Battistella *et al.*, 1991; Qureshi *et al.*, 1999; Khanna *et al.*, 2000; Suarez *et al.*, 1998; Simma *et al.*, 1998; Schatzmann *et al.*, 1998)

Nos estudos em que após o “bolus” inicial de SSH empregou-se soluções isotônicas, relatou-se duração limitada da redução da PIC com retorno da mesma para os valores basais (Qureshi *et al.*, 1999; Suarez *et al.*, 1998; Schatzmann *et al.*, 1998).

Entretanto, mesmo com a hipernatremia prolongada, a tolerância para a eficácia da SSH ocorre após vários dias (Khanna *et al.*, 2000; Suarez *et al.*, 1998; Simma *et al.*, 1998). Isto é melhor explicado pelo comportamento dos osmólitos

cerebrais no TCE e a mudança no “stress” osmolar. Por definição, osmólitos são substâncias de um grupo de solutos orgânicos, que podem ser liberados pelas células ou transportados dentro das células em resposta às mudanças da osmolaridade extracelular (Law *et al.*, 1994; Trachtman *et al.*, 1991, 1992; 1993). Os osmólitos incluem certos aminoácidos (glutamato, glutamina, ácido gama-aminobutírico, N-acetilaspártato, alanina, aspártato e taurina), álcool polihídrico (mioinositol) e metilaminas (creatina e glicerofosforil-colina) (Videen *et al.*, 1995; Heaussinger *et al.*, 1994; Lien *et al.*, 1991; Osion *et al.*, 1990).

Vários modelos animais de lesão cerebral documentam a extrusão destes osmólitos para o espaço extracelular através de diversos mecanismos incluindo despolarização celular, fístula pela membrana celular e reverterio de cotransportadores sódio-dependentes que, fisiologicamente, trazem sódio e osmólitos para dentro das células (Olson *et al.*, 1997; Nonaka *et al.*, 1998; Carlson *et al.*, 1998; Yamashita *et al.*, 1996, 1997; Lien, 1995).

Osmólitos cerebrais devem ser considerados importantes no mecanismo de ação da SSH. O aumento extracelular de sódio ajuda restaurar os cotransportadores e reestabelecer a polaridade da membrana celular normal (Yamashita *et al.*, 1997).

A SSH ajuda extrair volume do tecido cerebral edemaciado, que contém estes osmólitos extrusos, para o compartimento intravascular para evitar a hipertensão intracraniana (Pascual *et al.*, 1992; Onarheim *et al.*, 1990). O entendimento do movimento dos osmólitos ajuda explicar o desenvolvimento da tolerância à SSH (Trachtman *et al.*, 1995).

A célula responde ao aumento da osmolaridade extracelular, através do direcionamento dos osmólitos para o intracelular, um processo que ocorre via

transporte ativo (co-transporte osmólito-sódio) e despende cerca de 70 horas ou mais nesta ação (Lien *et al.*, 1991; Nose *et al.*, 1992; Kadekaro *et al.*, 1992). Isto é consistente nos “trials” humanos em que os efeitos do aumento de 10 a 15 mEq/l no sódio sérico diminui a PIC, por aproximadamente, 72 horas (Fresman *et al.*, 1993; Khanna *et al.*, 2000).

Receptores sensíveis, tanto ao sódio sérico quanto a osmolaridade, tem sido isolado nas regiões de substância branca profunda periventricular como a *lâmina terminalis*, na qual a barreira hemato-encefálica é ausente, com projeções para o hipotálamo, que influencia tanto a liberação de vasopressina como a sensação de sede (Bie, 1976; Dyball *et al.*, 1981; Wade *et al.*, 1982; Trasher *et al.*, 1982, 1987; Negoro *et al.*, 1988; Oldfield *et al.*, 1994; Kobashi *et al.*, 1993; Iitake *et al.*, 1989; Carlson *et al.*, 1998; Ross *et al.*, 1995)

3.1.3 Efeitos Vasorregulatórios

A disfunção vasomotora é bem documentada no TCE, e a isquemia cerebral resultante é conhecida como lesão cerebral secundária (Schroder *et al.*, 1998; Soustiel *et al.*, 1998; Ter Minassian *et al.*, 1998; Hadani *et al.*, 1997; Dickman *et al.*, 1991; Lee *et al.*, 1997; Kordestani *et al.*, 1997; Zurynski *et al.*, 1995).

A hipoperfusão, causada pelo edema e vasoespasmo, e o aumento do FSC, levam à HIC que tem sido descrita nas primeiras duas semanas após o TCE (Martin *et al.*, 1997; Steiger *et al.*, 1994; Bouma *et al.*, 1992; Gomez *et al.*, 1991; Weber *et al.*, 1990; Compton *et al.*, 1987; Unterberg *et al.*, 1993; Hirano *et al.*, 1997; Romner *et*

al., 1996; Martin *et al.*, 1992; Taneda *et al.*, 1996; Raozsa *et al.*, 1989; Martin *et al.*, 1995; Pasqualin *et al.*, 1984).

A SSH parece combater a hipoperfusão e o vasoespasma através do aumento do diâmetro do vaso e através da expansão do volume plasmático. Em adição, a SSH pode atenuar o aumento da PIC que cursa com a hiperemia (Kien *et al.*, 1991; Poli De Figueiredo *et al.*, 1995; Moon *et al.*, 1991; Boldt *et al.*, 1991; Constable *et al.*, 1995; Mazzoni *et al.*, 1995).

Num modelo animal de lesão medular traumática, demonstrou-se aumento do fluxo sanguíneo correlacionado, com melhora da função neurológica com uso de SSH (Young *et al.*, 1994).

Um dos primeiros alvos da SSH parece ser o endotélio vascular da microcirculação. O edema da célula endotelial é bem documentado após o TCE ou durante o CH. Os efeitos vasodilatadores da SSH devem ocorrer, parcialmente, como resultado da reversão deste processo, melhorando a perfusão de múltiplos órgãos incluindo o cérebro (Schmoker *et al.*, 1991; Shackford *et al.*, 1992, 1994; Mazzoni *et al.*, 1990; Corso *et al.*, 1998; Diebel *et al.*, 1993).

Em adição, a reversão do edema da célula endotelial pode prevenir a adesão leucocitária e modular a resposta inflamatória ao TCE (Bauer *et al.*, 1993). O fator de relaxamento derivado do endotélio e várias endotelinas, pode ser liberado após a infusão de SSH (Kraus *et al.*, 1991; steenbergen *et al.*, 1993; Vacca *et al.*, 1996).

Finalmente, a SSH atua em vias neurovasculares, um modelo animal demonstra a diminuição da resistência vascular renal com a utilização da SSH, um efeito que era atenuado após a vagotomia (Fujita *et al.*, 1991).

3.1.4 Efeitos Imunomodulatórios

É bem estabelecida, a capacidade do trauma grave em ativar a cascata inflamatória e induzir a síndrome da resposta inflamatória sistêmica.

A inflamação parece ser um componente importante da fisiopatologia do TCE, como a migração de leucócitos para áreas cerebrais lesadas, levando à morte celular mediada pelas peroxidases e proteases.

A liberação de determinados mediadores inflamatórios, como os eicosanóides, pode mediar a formação tanto de vasoespasma, como edema intersticial (Hariri *et al.*, 1989).

O uso de agentes imunomodulatórios no TCE é polêmico. Sucesso demonstrado em estudos animais não é comprovado nos “trials” humanos (Dearden *et al.*, 1986; Bracken *et al.*, 1990; McIntosh *et al.*, 1992; Marshall *et al.*, 1998; Liu *et al.*, 1989; Muizelaar *et al.*, 1993).

Modelos animais sugerem que, a SSH diminui a aderência leucocitária e migração, podendo alterar a produção de certas prostaglandinas. A SSH tem demonstrado aumento dos níveis de cortisol e hormônio adrenocorticotrófico (Cudd *et al.*, 1998; Rabinovici *et al.*, 1992; Mazzoni *et al.*, 1995; Bauer *et al.*, 1993; Corso *et al.*, 1999).

Apesar dos efeitos da SSH na ativação de neutrófilos não ter sido totalmente elucidados, a SSH diminui o tráfego e a migração de neutrófilos, possivelmente alterando a produção de quimiotáticos (Angle *et al.*, 1998; Junger *et al.*, 1998; Patrick *et al.*, 1998; Coimbra *et al.*, 1996).

A SSH parece oferecer algum grau de proteção contra doença bacteriana grave (Bertone *et al.*, 1990; Allen *et al.*, 1991; Simma *et al.*, 1998; Diebel *et al.*, 1993; Tokyay *et al.*, 1992; Coimbra *et al.*, 1997).

Coimbra *et al.* (1997) observaram diminuição das complicações relacionadas à sepsis no modelo de choque hemorrágico em ratos, com diminuição da positividade de culturas no pulmão e no fígado, e significativo benefício, na redução da mortalidade com uso da SSH.

Simma *et al.* (1998) documentaram diminuição da síndrome da angústia respiratória em crianças com TCE tratadas com SSH.

3.1.5 Efeitos Neuroquímicos

Imediatamente, após a lesão encefálica, diversos processos levam ao acúmulo de aminoácidos excitatórios extracelulares (Phillis *et al.*, 1999). O impacto inicial acompanha despolarização neuronal difusa, com concomitante aumento do glutamato extracelular.

A isquemia cerebral leva à queda da adenosina trifosfato, diminuindo o montante de substrato disponível para os trocadores de sódio/potássio (Nicholls *et al.*, 1990; Nilsson *et al.*, 1996; Obrenovitch *et al.*, 1997; Koizumi *et al.*, 1997; Koura *et al.*, 1998; Vespa *et al.*, 1998; Bullock *et al.*, 1998; Stover *et al.*, 1999; Brown *et al.*, 1998). Isto resulta numa diminuição dos níveis extracelulares de sódio, revertendo o cotransporte normal sódio/glutamato e ainda aumentando o glutamato extracelular (Choi *et al.*, 1988, 1995).

A despolarização celular e a diminuição do sódio extracelular também levam ao acúmulo de cálcio intracelular, que aumenta a atividade da fosfolipase e a permeabilidade da membrana, permitindo o glutamato extravazar por “fistula” na membrana celular para fora das células (Choi *et al.*, 1988, 1995).

Finalmente, como os neurônios se tornam edemaciados, o glutamato adicional passa para o espaço extracelular através de canais estiramento-sensíveis (Choi *et al.*, 1988). Esse acúmulo de glutamato extracelular resulta em mais despolarização celular, resultando numa alça de “feedback” positivo que pode acabar em morte celular maciça (Gwag *et al.*, 1997; Alessandri *et al.*, 1999).

Muitos pesquisadores têm buscado bloquear os efeitos do glutamato após TCE e isquemia. Muitos agentes tem parecido promissores em animais e “trials” humanos preliminares, geralmente agindo no receptor n-metil-d-aspartato (Lee *et al.*, 1999; Albers *et al.*, 1999).

A SSH, pode também ter efeito interligado, diminuindo a influência do glutamato pós TCE. Ao aumentar o sódio extracelular pode interromper a alça de “feedback”, ajudando a reestabelecer a direção normal dos co-transportadores e ajudando a restaurar os níveis intracelulares de glutamato (Yamashita *et al.*, 1997; Phillis *et al.*, 1999).

O aumento do sódio extracelular também ajuda remover o cálcio intracelular, via trocadores sódio/cálcio, interrompendo o processo de hiperestimulação celular e morte celular (Choi *et al.*, 1988).

3.2 Estudos animais com solução salina hipertônica e pressão intracraniana

A capacidade da SSH em reduzir a PIC é bem descrita, tanto para as causas traumáticas, como para as atraumáticas de HIC (Shackford, 1997; Walsh *et al.*, 1991; Prough *et al.*, 1985; Zornow *et al.*, 1989, 1995; Freshman *et al.*, 1993; Worthley *et al.*, 1994; Simma *et al.*, 1998; Shackford *et al.*, 1992; Zornow *et al.*, 1996; Worthley *et al.*, 1988; Prough *et al.*, 1985; Gunnar *et al.*, 1986, 1988; Kirkpatrick *et al.*, 1996).

Modelos animais de CH têm documentado a habilidade da SSH em prevenir o edema cerebral e HIC em animais neurologicamente intactos, até então a questão era como seria no pós TCE (Prough *et al.*, 1985; Gunnar *et al.*, 1988; Todd *et al.*, 1985).

Vários pesquisadores examinaram os efeitos da SSH, versus soluções isotônicas, com atenção no conteúdo de água no cérebro em diversos modelos de TCE.

Zornow *et al.* (1989) usou modelo de lesão criogênica em coelhos, para demonstrar a diminuição do conteúdo de água cortical contralateral à lesão, com a utilização da SSH no hemisfério ipsilateral não se detectou diferença.

Wisner *et al.* (1990) usou modelo de lesão criogênica em ratos, associado ao choque hemorrágico e observou diminuição do conteúdo de água cortical no hemisfério contralateral, mas sem diferença no hemisfério ipsilateral.

Sheikh *et al.* (1996) usou modelo de lesão criogênica em carneiros, associado ao choque hemorrágico e observou que o conteúdo de água cerebral foi menor em ambos os hemisférios (lesado e não lesado), em animais que receberam

SSH, quando comparado com ringer lactato ou com solução sintética de SSH/glicose/aminoácidos.

Bacher *et al.* (1998) usou ressonância magnética encefálica seriada para examinar o conteúdo de água cerebral, em modelo de lesão criogênica e em coelhos, e observou um declínio rápido do edema cerebral após administração de SSH.

Outros modelos animais de TCE não têm permitido tais observações, provavelmente, porque a lesão criogênica gera uma lesão focal encefálica com disfunção de barreira hemato-encefálica loco-regional imediata, com edema vasogênico subsequente, porém com hemisfério contralateral intacto.

Gunnar *et al.* (1988) usou modelo com cães de TCE com balão extradural insuflado, associado ao choque hemorrágico e observou a diminuição da PIC e do conteúdo de água cerebral, bem como a diminuição da incidência de herniação cerebral, com emprego da SSH versus solução salina isotônica ou dextran. Com a solução azul de Evans, para avaliar a integridade da barreira hemato-encefálica, observou-se incremento da mancha encefálica nos animais que receberam SSH, interpretada de forma especulativa como resultado do aumento da perfusão de “luxo” nas áreas lesadas.

Estes achados foram confirmados por Battistella e Wisner (1991) em modelo de lesão criogênica em carneiros associado ao choque hemorrágico. Observou-se melhora da perfusão cerebral, valores mais baixos de PIC e menor conteúdo de água cerebral no hemisfério contralateral ao se comparar SSH e RL.

Anderson *et al.* (1997) usou modelo de lesão criogênica em carneiros associado ao CH e observaram valores iniciais de PIC mais baixos nos animais que receberam SSH em comparação ao emprego do RL. Após a ressuscitação inicial com

SSH ou RL, RL foi utilizado para manter PAM, com menos necessidade de volume adicional nos grupos que receberam SSH no bolus inicial. Nenhuma diferença no conteúdo de água cerebral foi observada entre os grupos. O uso da solução isotônica para manutenção da PAM, parece ter confundido a análise dos resultados deste estudo, pois SSH constituiu apenas 11% e 4% do volume total, após 2 e 24 horas, respectivamente.

Dois estudos avaliaram a eficácia da SSH como solução para ressuscitação e como solução de manutenção. Walsh *et al.* (1991) usou modelo de lesão criogênica e associado à CH em porcos, para examinar a eficácia da SSH em comparação com RL. Os animais foram randomizados para receber bolus inicial de RL ou SSH 7,5% e depois foram novamente randomizados, quanto à solução para infusão contínua de manutenção, fazendo deste um dos primeiros estudos a usar SSH como solução para ressuscitação e para manutenção. Encontrou-se que, o bolus inicial de SSH preveniu o aumento da PIC, observado com o emprego da solução isotônica, bem como nos animais que receberam SSH em bolus e manutenção, observou-se aumento do FSC e diminuição do conteúdo cortical de água. Shackford (1997) usou o mesmo modelo em porcos e observou que, os animais ressuscitados com SSH apresentaram melhora da PAM, mais altos valores de FSC e mais baixos valores de PIC, sendo que o efeito sobre a PIC durou cerca de 6 horas, mesmo quando RL foi usado para manutenção. Apenas os animais que receberam SSH em bolus e na manutenção tiveram as medidas da PIC menor que 20 mmHg em 24 horas, e neste mesmo grupo teve também os mais altos valores de PPC. Não houve diferença significativa entre os grupos em relação ao conteúdo de água cerebral.

Ao passo que a maior parte dos estudos demonstrou efeito favorável da SSH, Prough *et al.* (1999) observou uma duração limitada do controle da PIC com SSH em modelo com cães de associação de insuflação de balão subdural e CH. Os animais receberam bolus único de solução salina isotônica, SSH, HES (goma coloidal de hidroxietil) ou associação de SSH e HES. Apesar dos valores de PIC serem significativamente mais baixos nos 30 minutos iniciais, tal benefício desapareceu até a primeira e segunda hora de observação. Similarmente, o FSC foi maior após a ressuscitação com SSH, efeito este não mantido no decorrer do experimento. O uso de HES ou HES com SSH foi pior em relação ao uso de RL, cujos valores de PIC foram comparativamente menores. Os autores especularam que o aumento tardio da PIC pudesse ser resultado da disfunção isquêmica da barreira hemato-encefálica, da combinação de edema cerebral e CH. É também possível que os animais tenham sido sub-ressuscitados neste estudo, pois após o bolus, nenhuma solução foi administrada e, portanto, o aumento tardio da PIC simplesmente reflita a meia-vida da SSH.

Os parâmetros de evolução para análise da SSH mais usualmente empregados, são a PIC e o conteúdo de água cerebral. Outros parâmetros para avaliar a eficiência da SSH foram utilizados. Prough *et al.* (1985) compararam SSH e RL em modelo de cães ressuscitados de choque séptico induzido por endotoxina e utilizaram o clearance de xenônio¹³³ para medir o FSC e também no CH.

Gunnar *et al.* (1989) usaram modelo de cães e balão epidural associado ao CH e comparou SSH com solução isotônica, empregando a mensuração do FSC como parâmetro para evolução. Apesar de ambas as soluções terem restaurado o FSC próximo do normal, os animais que receberam SSH tiveram PIC significativamente menores.

DeWitt *et al.* (1996) usaram modelo de gatos com lesão cerebral por fluido-percussão com e sem hemorragia e compararam SSH com HES, usando FSC e CDO₂ como medidas primárias de evolução. Observaram que, independente do tipo de solução empregada, o FSC ficou abaixo dos valores de base e o aumento do FSC e CDO₂ com SSH não tiveram diferença estatística.

Prought *et al.* (1991) usaram modelo de cães, insuflação de balão subdural e hemorragia para comparar SSH e solução isotônica; empregando fluxo sanguíneo regional e PIC como medidas de evolução primária. Observaram aumento de fluxo sanguíneo nas áreas lesadas e redução da PIC com SSH; além de aumento da oferta de oxigênio cerebral particularmente próximo ao balão subdural.

Schurer *et al.* (1992) demonstraram melhores valores de PIC, FSC e oferta de O₂ com uso de SSH/dextran num modelo de coelhos com lesão criogênica e balão epidural insuflado associado ao CH.

Taylor *et al.* (1996) usando modelo de porcos com lesão criogênica e CH comparou SSH com RL usando saturação cerebral de oxigênio por espectroscopia infravermelha como medida de avaliação primária. Demonstraram normalização da saturação de O₂ com uso de SSH, mas não observado com RL.

Schmoker *et al.* (1991) usaram modelo de porcos com choque hemorrágico para avaliar FSC e oferta de O₂ após ressuscitação com SSH ou RL. Observaram significativo incremento da PAM, FSC, oferta de O₂ e significativo redução da PIC quando a SSH foi empregada. Os autores especularam que isto poderia ser atribuído à desidratação do parênquima cerebral e do endotélio vascular. Os animais receberam volume de ressuscitação e manutenção com SSH ou RL, que poderia ter contribuído para a melhora de todos os parâmetros estudados. Estes

mesmos pesquisadores, usando modelo de porcos com lesão criogênica, compararam o efeito da SSH e RL na manutenção dos parâmetros hemodinâmicos cerebrais (Shackford *et al.*, 1992) e observaram redução da PIC, aumento do FSC e oferta de O₂ quando a SSH foi empregada, em adição ao conteúdo de água cortical, era menor no hemisfério não lesado nestes mesmos animais.

4. MÉTODOS

Este estudo foi desenvolvido na Divisão de Experimentação do Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, de acordo com as normas internacionais para a utilização de animais de experimentação (Eliastam *et al*, 1984), após ser aprovado pela Comissão Científica e Comitê de Ética do Instituto do Coração do HC FMUSP.

Para a viabilização e adequação do método, foi realizado um projeto piloto com dez cães, no segundo semestre de 2002, estudando-se as variáveis, a técnica anestésica, a técnica cirúrgica, a monitorização e o dispositivo de fluido-percussão (Millen, 1985; Gennarelli, 1994) desenvolvido na Bioengenharia do Incor (2002) e a monitorização, para então iniciar o projeto em 2003. Um dos animais foi apenas anestesiado e sacrificado. Utilizamos este encéfalo para comparação macroscópica, com os cães que fizeram parte desta tese.

Figura 1 - Dispositivo de Fluido-Percussão (Bioengenharia, Incor, São Paulo, SP, 2002). Este equipamento é composto pelo pêndulo, pistão com conectores plásticos tubulares e marcador de pressão em Atmosferas (ATM). É possível variar a pressão a ser produzida no sistema, alterando-se o peso e a angulação pré-impacto no pêndulo. Antes de sua utilização, o sistema pistão-tubos plásticos é preenchido com água natural e o marcador calibrado.

4.1 Anestesia dos animais

Os cães foram submetidos a doze horas de jejum, com livre acesso à água, até uma hora antes do experimento. Foram sedados com Cloridrato de Cetamina (Ketalar, Parke Davis – Achè Laboratórios Farmacêuticos S.A., Guarulhos, SP, Brasil), via intramuscular, na dose de 10 mg/Kg. Foram pesados e tricotomizados nas regiões: craniana, abdominal e inguinal. A anestesia foi induzida com halotano a 2% (Fluotane, Zeneca Farmacêutica do Brasil Ltda., Cotia, SP, Brasil), administrado por

máscara; a seguir, procedeu-se a intubação orotraqueal (IOT) com cânula de 7,5 mm de diâmetro.

Após IOT, os animais foram mantidos em ventilação mecânica controlada, utilizando-se ventilador Harvard Apparatus, modelo 708 (South Natick, MA, USA), em ar ambiente, com volume corrente de 10 ml/ kg, recebendo halotano através de vaporizador de halotano Ohmeda Fluotec 3 (West Yorkshire, England).

O nível anestésico foi verificado através de reflexos protetores e da ocorrência de respirações espontâneas, procurando-se a mínima concentração possível de halotano, entre 0,5% a 1%. O gás carbônico, no final da expiração, foi continuamente monitorizado por capnógrafo Dixtal, modelo DX 1265 (AM, Brasil), e mantida em aproximadamente em 35 mmHg. A temperatura dos animais foi controlada, utilizando-se colchão aquecido acoplado a um circulador de água aquecida (Bioengenharia, Incor, São Paulo, SP), para que a temperatura central fosse mantida entre 36° a 38°C.

4.2 Preparação Experimental

4.2.1 Monitorização Cardiovascular

Com o cão em decúbito dorsal, através de inguinotomia longitudinal bilateral, as veias e artérias femorais foram expostas. Na veia femoral direita, foi introduzido cateter de polietileno, p-240, com sua extremidade distal posicionada na veia cava inferior e utilizado para a infusão de soluções e tratamentos propostos. Na artéria

femoral direita, foi introduzido cateter de polietileno, p-240, com sua extremidade distal posicionada na aorta descendente e utilizada para indução do choque hemorrágico e coleta das amostras arteriais.

Na veia femoral esquerda, foi introduzido cateter de polietileno, p-240, com sua extremidade distal posicionada na veia cava inferior e utilizado para coleta de amostras de sangue. Na artéria femoral esquerda, foi introduzido cateter de polietileno, p-240, com sua extremidade distal posicionada na aorta ascendente, para monitorização da pressão arterial média. Através de cervicotomia transversal á direita, foi introduzido na veia jugular externa direita, cateter de Swan-Ganz, modelo 93A-131H-7F (Baxter Healthcare Corporation, CA, USA), posicionado em ramo da artéria pulmonar e conectado a um medidor de débito cardíaco modelo 9520A - American Edwards Lab. (CA,USA). Estes últimos dois cateteres foram conectados a transdutores de pressão, P23XL Viggo-Spectramed Statham (CA, USA), ligados a um sistema multicanal de aquisição de dados biológicos modelo MP100, Biopac System Inc. (Goleta, CA, USA). As variáveis medidas foram analisadas em computador PC, por intermédio do programa “Acknowledge 3.0” para Windows.

Figura 2 - Esquema ilustrativo da Monitorização Cardiovascular. (A) Swan-Ganz através da veia jugular externa direita. (B) Cateter para infusão de soluções e tratamentos propostos através da veia femoral direita. (C) Cateter para retirada de sangue através da artéria femoral direita (hemorragia controlada) e coleta de amostras. (D) Cateter para aferição da Pressão Arterial Média através da artéria femoral esquerda. (E) Cateter para coleta de amostras através da veia femoral esquerda.

4.2.2 Monitorização renal e esplâncnica

Em decúbito dorsal, foi realizada laparotomia mediana com bisturi elétrico Valleylab, modelo Force 1C (Pfizer Hospital Products Group, Boulder, Colorado, USA) e locado sensores de fluxo sanguíneo na veia renal direita e veia porta com cabos conectores ao Fluxômetro (Transonic Systems Inc., modelo T206, Ithaca, New York, USA). O fechamento foi realizado em plano único, com fio de algodão 1-0 e os cabos dos sensores exteriorizados pela extremidade superior da laparotomia.

Figura 3 - Sensores doppler de fluxo sanguíneo locados na veia renal direita (sensor e cabo azuis) e na veia porta (sensor azul e cabo branco).

4.2.3 Monitorização Neurológica

Após monitorização cardiovascular, renal e esplâncnica, o cão foi posicionado em decúbito ventral, com o crânio fixado na mesa cirúrgica (posição de esfinge). Realizou-se a exposição completa da calota craniana, pela incisão no couro cabeludo e afastamento dos músculos temporais lateralmente, à direita e à esquerda, a partir da crista sagital, com bisturi elétrico Valleylab, modelo Force 1C (Pfizer Hospital Products Group, Boulder, Colorado, USA). Através de trepanação frontoparietal direita, com broca de dois mm de diâmetro, foi instalado transdutor de fibra óptica para monitorização de PIC (modelo 110-4B, Camino NeuroCare Inc. San Diego, CA, USA) conectado após calibração a um monitor contínuo de PIC modelo V420-7 (Camino Laboratories, San Diego, CA, USA).

Através de trepanação na topografia do ponto médio do seio transversal esquerdo, foi posicionado cateter de polietileno, para coleta de sangue venoso cerebral.

Figura 4 - Perfurador manual de crânio do KIT Camino para monitorização da Pressão Intracraniana com broca de 2 mm de diâmetro.

Figura 5 - Calibração do Monitor de Pressão Intracraniana. (A) Ajuste manual com chave de fenda específica do KIT após conexão do cateter e do monitor. (B) Monitor contínuo de Pressão Intracraniana calibrado para o experimento.

Figura 6 - Cateter com transdutor de fibra óptica para monitorização de pressão intracraniana com sensor intraparenquimatoso.

Figura 7 - Foto da preparação da calota craniana. (A) Trepanação frontal direita de dois mm de diâmetro para monitorização da PIC. (B) Trepanação de dois mm de diâmetro para cateterização do seio transversal esquerdo e coleta de amostras de sangue venoso cerebral. (C) Trepanação fronto-parietal esquerda de 10 mm de diâmetro para Fluido-Percussão e locação de sonda no espaço epidural.

4.2.4 Lesão encefálica traumática

Na região parietal esquerda, foi realizada trepanação de 10 mm de diâmetro com manutenção da dura-máter íntegra e parafusado adaptador do dispositivo de fluido-percussão (Bioengenharia, Incor, São Paulo, SP, 2002) vedado com metilmetacrilato e preenchido com água previamente à adaptação final; quando então através da liberação do pêndulo do dispositivo (3 kg a 47°), por ação da gravidade foi produzido fluido-percussão de 4 atm registrado em medidor específico.

Após a fluido-percussão, utilizou-se a mesma trepanação fronto-parietal esquerda, mantendo a dura-máter íntegra e introduzida extremidade de sonda de Foley nº 5 permitindo insuflação de ± 5 ml no espaço extra-dural até a PIC mensurar 20 - 25 mmHg.

Figura 8 - Foto do aspecto final da preparação antes do início do experimento. (A) Cateter no seio transversal esquerdo. (B) Dispositivo de Fluido-Percussão conectado e armado com 3 Kg a 47° para trauma de crânio com 4 atm. (C) Monitorização da Pressão Intracraniana. (D) Tubos para ventilação mecânica.

4.2.5 Choque Hemorrágico

Simultaneamente à lesão cerebral traumática, procedeu-se o choque hemorrágico controlado.

A hemorragia foi realizada por meio do cateter introduzido na artéria femoral direita, coletando-se o sangue para o interior de uma proveta graduada com 0,5 ml de heparina, até a redução da PAM para valores próximos a 40 mmHg. Este procedimento provocou a queda da PAM ao valor-alvo, num período máximo de 10 minutos (indução do choque). Atingida a PAM 40 mmHg, esta foi mantida por reinfusões e novos sangramentos, quando necessários, perfazendo o período de dez minutos de hipotensão controlada.

4.3 Dosagens laboratoriais

Os tempos T 0, T 20', T 40', T 60', T 90', T 120', T 150' e T 180' foram considerados marcos para mensuração das variáveis de aferição intermitente. Nestes oito tempos distintos, coletou-se amostras de sangue venoso cerebral, sangue venoso central (intra-cardíaco através do Swan-Ganz) e sangue arterial central (aorta) para dosagem de pO₂, pCO₂, pH, HCO₃⁻, “Base Excess”, Saturação de O₂, hematócrito, lactato, sódio plasmático, osmolaridade plasmática. A análise bioquímica e gasimétrica das amostras foi realizada, utilizando-se o aparelho Stat Profile Ultra (Nova Biomedical Waltham, MA, USA).

4.3.1 Dosagem de Tromboxane B₂ e 6-Ceto Prostaglandina F_{1α}

No decorrer do experimento, em três instantes distintos: T 0 (basal), T 40' (final do período de tratamento pré-hospitalar) e T 90' (30' após final do período de tratamento hospitalar) foram coletadas amostras de sangue venoso cerebral e sangue arterial central para dosagem por elisaimunoensaio dos metabólitos estáveis do tromboxano (TXA₂) e prostaglandina (PGI₂); o tromboxane B₂ (TXB₂) e 6-Ceto Prostaglandina F_{1α}, respectivamente.

As amostras (10 ml de sangue, cada) foram coletadas em tubos secos e submetidas à centrifugação 3000 rpm por 15 minutos. O volume de dois ml de soro foi então pipetado em tubo específico (ependorf®) e estocado a - 70° Celsius.

Oportunamente, as amostras foram descongeladas e submetidas ao processo químico de extração em colunas específicas dos Kits (Thromboxane B₂ Enzymeimmunoassay Biotrak System – code RPN221, 6-Keto_Prostaglandin F_{1α} Enzymeimmunoassay Biotrak System – code RPN220; Amersham Biosciences UK Limited). Após eluição com Acetato de Etila, as amostras foram secas pelo sistema de centrifugação a vácuo (SPEED-VAC, modelo SC 210a, Marca Savant Institut Inc., Holbrook, New York, USA) por 60 minutos; estando então prontas para realização do Enzimaimunoensaio.

O ensaio utilizado é baseado na competição entre o prostanóide específico a ser dosado (TXB₂ ou 6-ceto prostaglandina F_{1α}, Kits específicos) não marcado e uma quantidade fixa do prostanóide em questão marcada com peroxidase para um número limitado de sítios de ligação num anticorpo

específico para tal prostanóide. Com uma quantidade fixa de anticorpo e peroxidase marcada com prostanóide, a quantidade de peroxidase marcada ligada ao anticorpo se torna inversamente proporcional à concentração de ligante não marcado adicionado. A peroxidase que reage com o anticorpo é imobilizada nos poços pré-cobertos com um segundo anticorpo. Dessa forma, nenhum ligante que se ligue a esses anticorpos podem ser removidos dos poços com simples procedimento de lavagem. O montante de peroxidase marcada com prostanóide ligada ao anticorpo é determinado pela adição de tetrametilbenzidina. A reação é parada com adição de solução ácida e a cor resultante é lida em placa de espectrofotômetro a 450nm (Multiskan EX, Labsystems, USA). A concentração do prostanóide não marcado de uma amostra é determinada pela análise na curva padrão feita para cada Kit.

Os dados de absorbância adquiridos foram aplicados à fórmula específica e os valores de concentração em pg/ml foram adquiridos após conversão gráfica.

Figura 9 - Esquema do ensaio imunoenzimático para dosagem do TXB_2 .

Figura 10 - Esquema do ensaio imunoenzimático para dosagem do 6-Ceto Prostaglandina $\text{F}_{1\alpha}$. O processo de incubação é 30 minutos mais demorado neste Kit em relação ao do ensaio imunoenzimático para dosagem do TXB_2 .

4.4 Protocolo Experimental

O experimento procurou simular uma situação real de TCE, com HIC associado ao CH. O enfoque é dado às três horas iniciais e ao atendimento pré-hospitalar e hospitalar inicial, considerando até mesmo uma abordagem neurocirúrgica para controle da PIC.

Quinze cães, machos, 15-20 Kg; sob anestesia, IOT e ventilação mecânica, foram submetidos ao experimento. De forma randomizada, três grupos de cinco cães foram submetidos ao trauma de crânio por dispositivo de fluido-percussão (4 atm) e enchimento de sonda de folley nº5 no espaço extradural, mantendo a PIC entre 20 - 25 mmHg associado à hemorragia controlada, segundo protocolo. Cinco cães receberam RL para reposição volêmica, cinco receberam SSH 3% e cinco foram apenas observados.

Os intervalos de tempo abaixo explicam o protocolo:

0' (T0) – 20'(T1) : CH e TCE

20'(T1) – 40'(T2) :

Grupo (1) TCE + CH (n=5) - recebe em 10 minutos, 8 ml/Kg de NaCl a 3%

Grupo (2) TCE + CH (n=5) – recebe em 10 minutos, 16 ml/Kg de solução Ringer Lactato

Grupo (3) TCE + CH (n=5) – não recebe fluidos

40' (T2) – 60' (T3) :

Grupo (1) TCE + CH (n=5) - recebe VOLUME SANGUÍNEO perdido para restaurar Hematócrito 30% + NaCl a 3% para manter PAM > 70mmHg

Grupo (2) TCE + CH (n=5) – recebe VOLUME SANGUÍNEO perdido para restaurar Hematócrito 30% + RL para manter PAM > 70mmHg

Grupo (3) TCE + CH (n=5) – não recebe fluidos

60'(T3): desinsulflada sonda de folley extradural

90'(T4) - 120' - 150' - 180' (T5): OBSERVAÇÃO

Após 180 minutos, os cães foram sacrificados com injeção de 10 ml de KCl 19,1% e uma ampola de thionembutal sódico aplicados endovenosamente. Foi realizada ampla craniotomia e o cérebro foi retirado para análise de lesões cerebrais traumáticas macroscópicas e microscópicas.

A figura 11 ilustra o desenho do protocolo.

Figura 11 - Desenho Experimental. T0-T1: período de lesão – TCE e CH (0-20'). T1-T2: período de tratamento pré-hospitalar – RL, SSH 3% ou sem tratamento dependendo do grupo (20' - 40'). T2-T3: período de tratamento hospitalar precoce – mesma solução usada no período pré-hospitalar em cada grupo e reposição de metade do montante sangue retirado; esvaziamento do balão extradural (40'-60'). T3 -T5: período de observação. T5: sacrifício (60'-180').

4.5 Variáveis Estudadas

- VARIÁVEIS MEDIDAS:

Pressão Arterial Média

Frequência Cardíaca

Pressão Venosa Central

Débito Cardíaco

Temperatura Central

Pressão Intracraniana

Fluxo Sanguíneo da Veia Renal

Fluxo Sanguíneo da Veia Porta

- VARIÁVEIS CALCULADAS:

Índice Cardíaco

Pressão de Perfusão Cerebral

- VARIÁVEIS LABORATORIAIS SANGUÍNEAS:

(arterial central, venoso central misto e venoso encefálico)

pO₂, pCO₂, pH, HCO₃⁻, BE, Sat O₂

Hematócrito

Lactato

Na⁺ Plasmático

Osmolaridade Plasmática

TXB₂

6-ceto prostaglandina F_{1α}

4.6 Avaliação Anátomo-Patológica

4.6.1 Macroscopia

Após o sacrifício, através de ampla calvarectomia, a dura-máter foi aberta e cuidadosamente a porção supratentorial do encéfalo foi retirado em bloco até o nível do mesencéfalo; o cerebelo não foi removido.

Procedeu-se avaliação macroscópica, anotando-se o observado. Consideramos edema cerebral macroscópico o aspecto nacarado e inchado do parênquima cerebral. Observou-se a presença de hemorragia meníngea traumática (HMT), hematoma subdural agudo (HSDA), contusão cerebral e petéquias parenquimatosas, anotando-se a presença ou ausência caso a caso.

Através de corte coronal biparietal até o nível dos ventrículos laterais observou-se além do córtex cerebral, a substância branca e o interior dos ventrículos. Avaliou-se a presença ou ausência de hemoventrículo.

Figura 12 - Técnica utilizada para avaliação macroscópica dos encéfalos caninos pós-sacrifício. (A) Vista superior lateral esquerda após ampla calvarectomia, nota-se a dura-máter íntegra. (B) Vista superior lateral esquerda com abertura da dura-máter expondo superfície cortical do hemisfério esquerdo. (C) Vista superior e posterior da base do crânio canino após retirada da porção supratentorial do encéfalo. (D) Vista superior e posterior do encéfalo retirado e com corte bicoronal transparietal até o nível dos ventrículos. Neste exemplo nota-se contusão cerebral fronto-parietal esquerda, pontos hemorrágicos corticais e subcorticais e em corpo caloso, e hemorragia meníngea traumática.

4.6.2 Microscopia

Após a retirada os encéfalos, foram fixados em solução de formalina a 10%, por um período de 20 dias. Para identificação das estruturas encefálicas, foram realizados cortes vértico-frontais seqüenciais em toda a extensão do encéfalo. Foram mapeados os seguintes segmentos: Córtex frontal direito e esquerdo, córtex parietal direito e esquerdo, córtex temporal direito e esquerdo, córtex occipital direito e esquerdo, gânglios da base (putâmen, caudado e tálamo) direito e esquerdo, hipocampo direito e esquerdo.

Os segmentos mapeados foram embebidos em parafina e submetidos a cortes histológicos de quatro micrômetros de espessura e corados pela técnica de Hematoxilina e Eosina.

Para avaliar o sofrimento isquêmico das diversas regiões mapeadas, foi feita uma análise semiquantitativa, por dois patologistas cegos, para os grupos de estudo. Para a graduação, foram levadas em conta a retrações neuronais, presença de neurônios vermelhos e rarefação do neuropilo. A pontuação variou de zero a quatro, conforme mais características isquêmicas foram detectadas.

A avaliação das diferenças entre as médias de graduação dos grupos, foi feita utilizando Análise de Variância (ANOVA) seguida do teste pós-hoc Tukey's B.

4.7 Avaliação do Padrão Pupilar

Antes do início do experimento, todos os cães foram avaliados e apresentavam pupilas isocóricas e reflexo fotomotor presentes e simétricos. Durante o experimento, as pupilas foram avaliadas a cada dez minutos e anotadas as diferenças observadas.

Considerou-se, significativa, a existência de anisocoria ou midríase bilateral e a evolução durante o experimento com relação à reversão da alteração pupilar para o padrão normal. A figura abaixo exemplifica os padrões de pupila observados.

Figura 13 - Padrões de pupila observados. RFM + = reflexo fotomotor presente.

4.8 Análise Estatística

Os resultados foram expressos como média $\pm$ desvio padrão. As médias, foram comparadas pela ANOVA (análise de variância), com correção para medidas repetidas pelo método Tukey's B. As diferenças encontradas foram avaliadas pelo Teste t de Student e foram aceitos como estatisticamente significantivos os valores de $p < 0,05$.

O *software* estatístico empregado foi o *SPSS for Windows*, versão 10.0.

5. RESULTADOS

5.1 Comportamento Hemodinâmico e de Oxigenação Sistêmica e Cerebral

Não houve diferenças, estatisticamente significativas, nos valores basais entre os grupos. Após o TCE e o CH (0 a 20°), todos os grupos apresentaram comportamentos hemodinâmico e cerebral semelhantes. Não houve diferença no volume sanguíneo retirado entre os grupos ($25,7 \pm 9,7$; $22,5 \pm 8,1$; $21,3 \pm 7,7$ ml/kg para CH+TCE+SSH3%, CH+TCE+RL, CH+TCE, respectivamente). Conforme estabelecido, a PAM atingiu 40 mmHg e o débito cardíaco também diminuiu. A PIC aumentou para valores entre 20 e 25 mmHg, como planejado. O lactato cerebral e sistêmico, bem como a extração de oxigênio aumentou em todos os grupos. (Anexos 1 – 32)

5.1.1 Controles

O grupo controle sem tratamento permaneceu hipotenso e com baixo débito cardíaco durante o experimento. O fluxo sanguíneo renal e portal apresentaram diminuição na indução do CH e permaneceram em níveis baixos durante todo experimento. A PIC apresentou queda progressiva, apesar da manutenção do balão epidural insuflado. O lactato sistêmico e cerebral e a extração de oxigênio aumentaram progressivamente. A concentração de sódio plasmático e a osmolaridade sérica permaneceram estáveis durante todo experimento. (Figuras 14 – 25)

5.1.2 Efeitos da Solução de Ringer Lactato

Nos animais tratados com RL, a PAM e o IC foram restabelecidos aos valores basais. Durante a fase hospitalar precoce (40' - 60'), o volume reinfundido de sangue foi $12,9 \pm 4,8$ ml/kg. Na fase hospitalar, o montante de RL foi $5,9 \pm 9,6$ ml/kg, correspondendo a uma carga de sódio de $0,8 \pm 1,2$ mmol/Kg. O fluxo sanguíneo renal e portal apresentaram diminuição na indução do CH e restabeleceram aos valores basais após tratamento, porém sem diferenças estatisticamente significativas. A PIC apresentou aumento progressivo e foi maior que no grupo controle e no grupo tratado com SSH 3%. Quando o balão epidural foi desinsuflado, a PIC diminuiu e se tornou estável em torno de 20 mmHg. A PPC aumentou e se estabilizou após a infusão inicial de RL, com valores próximos a 50 mmHg. A extração sistêmica e cerebral de oxigênio diminuiu após a infusão inicial de RL até os 60 minutos; depois, apresentaram diminuição progressiva no decorrer do experimento. O lactato cerebral e sistêmico aumentou após a infusão inicial de RL até os 40 minutos, diminuindo até os valores basais. A concentração de sódio plasmática e osmolaridade plasmática permaneceram estáveis durante todo experimento. (Figuras 14 – 25)

5.1.3 Efeitos da Solução Salina Hipertônica 3%

Após tratamento com SSH3%, a PAM aumentou progressivamente, atingindo valores maiores que os observados nos outros grupos, para níveis próximos a 80 mmHg, no final do experimento. O IC aumentou e permaneceu em valores similares ao basal. O volume de sangue infundido durante a fase hospitalar

precoce (40' - 60') foi de $11,3 \pm 4,0$ ml/kg, e não houve diferença em comparação ao grupo tratado com RL. Durante a fase hospitalar precoce, foi infundido $3,8 \pm 4,3$ ml/kg de SSH 3%, correspondendo a uma carga de $2,0 \pm 2,2$ mmol/Kg. Diferenças no volume de sangue infundido e de cristalóides entre os grupos tratados não apresentaram significância estatística. O fluxo sanguíneo renal e portal apresentaram diminuição na indução do CH e restabeleceram aos valores basais após tratamento, porém sem diferenças estatisticamente significativas. A PIC após SSH 3% foi a mais baixa nos 60 minutos iniciais. Quando o balão foi desinsuflado, a PIC aumentou progressivamente, permanecendo estável em 20 mmHg. A PPC tornou-se estável após a infusão inicial de SSH 3% durante todo experimento, com valores próximos a 60 mmHg. A extração sistêmica e cerebral de oxigênio diminuiu enquanto o lactato sistêmico e cerebral após a infusão inicial de SSH 3% aumentou até 60 minutos, permanecendo estável aos valores basais durante o resto do experimento. Como esperado, a osmolaridade e a concentração de sódio foram significativamente maiores após SSH 3%. Os valores de pico ocorreram aos 60 minutos, com o sódio plasmático de $158,2 \pm 2,2$ mmol/L e a osmolaridade plasmática de $315,0 \pm 9,0$ mOsm/L. (Figuras 14 – 25)

Figura 14 - Pressão Arterial Média. (* = diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$)

Figura 15 - Índice Cardíaco (* = diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$)

Figura 16 - Pressão Intracraniana. (* = diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$)

Figura 17 - Pressão de Perfusão Cerebral. (* = diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$)

Figura 18 - Extração Sistêmica de Oxigênio. (* = diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$)

Figura 19 - Extração Cerebral de Oxigênio.

Figura 20 - Lactato Arterial Sistêmico.

Figura 21 - Lactato Venoso Cerebral.

Figura 22 - Concentração Plasmática de Sódio. (* = diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$)

Figura 23 - Osmolaridade Plasmática. (* = diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$)

Figura 24 - Fluxo sanguíneo venoso renal.

Figura 25 - Fluxo sanguíneo venoso portal.

5.2 Resposta Inflamatória Sistêmica e Cerebral – Liberação de Tromboxane (Tromboxane B₂) e Prostaglandina (6-Ceto Prostaglandina F_{1α})

Não houve diferenças, estatisticamente significativas, nos valores basais entre os grupos. A concentração plasmática de prostaglandina é maior na circulação venosa cerebral que a nível sistêmico (arterial central). A concentração plasmática de tromboxane é maior a nível sistêmico que na circulação venosa cerebral.

A relação tromboxane/prostaglandina cerebral, nos tempos e grupos, estudados não evidenciou diferenças estatisticamente significativa. (Anexo 32)

5.2.1 Controles

Neste grupo, os níveis de tromboxane sistêmico aumentaram progressivamente, apresentando diferença estatisticamente significativa aos 90', com o maior valor (1800 pg/ml) em relação aos grupos tratados. Os níveis de prostaglandina sistêmica permaneceram estáveis no decorrer do experimento, apresentando diferença estatisticamente significativa aos 90', com o maior valor (600 pg/ml) em relação aos grupos tratados.

Os níveis de tromboxane cerebral diminuíram progressivamente, porém sem diferença em relação aos demais grupos. Os níveis de prostaglandina cerebral aumentaram até os 40' e depois diminuíram até os 90'; sem diferenças em relação aos demais grupos. (Figuras 26 – 29)

5.2.2 Efeitos da Solução de Ringer Lactato

Neste grupo, os níveis de tromboxane sistêmico diminuíram progressivamente, bem como os níveis de prostaglandina sistêmica.

Os níveis de tromboxane cerebral aumentaram e os níveis de prostaglandina cerebral diminuíram, porém sem diferenças estatisticamente significativas. (Figuras 26 – 29)

5.2.3 Efeitos da Solução Salina Hipertônica

Neste grupo, os níveis de tromboxane sistêmico apresentaram discreto aumento até os 40' e depois diminuíram; tal comportamento foi semelhante quanto aos níveis de prostaglandina sistêmica, porém com aumento e diminuição mais pronunciadas.

Os níveis de tromboxane cerebral diminuíram progressivamente e os níveis de prostaglandina cerebral apresentaram discreto aumento até os 40' e depois diminuíram, sem diferenças estatisticamente significativas. (Figuras 26 – 29)

Figura 26 - Tromboxane venoso cerebral.

Figura 27 - Tromboxane sistêmico. (* = diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$)

Figura 28 - Prostaglandina cerebral.

Figura 29 - Prostaglandina Sistêmica. (* = diferença estatisticamente significativa, $p < 0,05$)

5.3 Macroscopia do Cérebro

O resultado mais marcante foi a identificação de edema bi-hemisférico em todos os encéfalos do grupo controle (sem tratamento) e do grupo tratado com RL; no grupo tratado com SSH 3% não se identificou edema. Os demais achados à macroscopia foram semelhantes nos três grupos: hemorragia meníngea traumática (HMT), dois casos de hematoma subdural agudo (HSDA), três casos de contusão fronto-temporal esquerda (FT e), petéquias subcorticais e em corpo caloso, dois casos de hemoventrículo (Figura 30 -33). Segue a tabela 3 ilustrando os resultados.

Tabela 3 - Os três grupos e suas relações com os achados macroscópicos. SSH = solução salina hipertônica, RL = ringer lactato, ST = sem tratamento, n = não há, HMT = hemorragia meníngea traumática, HSDA = hematoma subdural agudo, FT ESQ = fronto-temporal esquerdo

GRUPO	EDEMA	HMT	HSDA	CONTUSÃO	PETÉQUIAS	HEMOVENTRÍCULO
SSH (2)	Não	HMT	Não	Não	Subcortical	Não
SSH (7)	Não	HMT	Não	FT ESQ.	Não	Não
SSH (9)	Não	HMT	Não	Não	Subcortical	Não
SSH (11)	Não	HMT	Não	Não	Subcortical	Não
SSH (13)	Não	HMT	FT ESQ.	Não	Subcortical	Não
RL (5)	Edema	Não	Não	Não	Subcortical	Hemoventrículo
RL (14)	Edema	HMT	Não	Não	Subcortical	Não
RL (16)	Edema	HMT	Não	Não	Não	Não
RL (17)	Edema	HMT	Não	Não	Não	Hemoventrículo
RL (22)	Edema	HMT	Não	Não	Subcortical	Não
ST (4)	Edema	HMT	Não	Não	Subcortical	Não
ST (6)	Edema	HMT	Não	FT ESQ.	Corpo Caloso	Não
ST (12)	Edema	Não	Não	Não	Subcortical	Não
ST (15)	Edema	HMT	Bilateral	Não	Subcortical	Não
ST (21)	Edema	HMT	Não	FT ESQ.	Não	Não

Figura 30 - Vista superior de dois encéfalos caninos. Em (A) um exemplo de um encéfalo canino normal (cão não submetido a CH nem TCE). Em (B) um exemplo de edema bi-hemisférico, com áreas nacaradas difusas (isquemia cortical) e hemorragia meníngea traumática (cão 14, grupo CH+TCE+RL).

Figura 31 - Petéquias subcorticais. Vista frontal de dois encéfalos caninos cortados no plano coronal na topografia do lobo frontal. Em (A) um exemplo de um encéfalo canino normal (cão não submetido a CH nem TCE). Em (B) um exemplo de petéquias subcorticais apontadas pela seta branca (cão 13, grupo CH+TCE+SSH3%).

Figura 32 - Hematoma subdural agudo bilateral evidenciado após ampla calvarectomia e abertura dural bilateral. A seta branca aponta a foice na linha mediana, E = esquerda, D = direita (cão 15, grupo TCE+CH).

Figura 33 - Contusão cerebral fronto-temporal esquerda. Em (A) vista lateral esquerda do encéfalo com contusão cerebral. Em (B) vista superior do encéfalo seccionado no plano coronal evidenciando a contusão cerebral na profundidade do encéfalo (cão 6, grupo CH+TCE).

5.4 Microscopia do Cérebro

A análise microscópica do encéfalo evidenciou diferença, estatisticamente significativa, quanto a presença de lesão isquêmica nos hipocampus direito e esquerdo ao comparar o grupo tratado com SSH 3% e o grupo sem tratamento; sendo tais lesões mais evidentes no grupo sem tratamento.

Figura 34 - Análise histológica do hipocampo direito. Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) quanto a graduação semiquantitativa para isquemia nesta topografia neuroanatômica entre o grupos SSH3% e o grupo controle.

Figura 35 - Análise histológico hipocampo esquerdo. Houve diferença estatisticamente significativa ($p < 0,05$) quanto a graduação semiquantitativa para isquemia nesta topografia neuroanatômica entre o grupos SSH3% e o grupo controle.

5.5 Pupilas

A maioria dos cães apresentou alterações pupilares (11 dos 15 cães); sendo anisocoria com pupila esquerda maior que direita (7 dos 11 cães) ou midríase bilateral (4 dos 11 cães) as alterações que ocorreram. A maioria das alterações pupilares se manifestou aos 20', imediatamente antes do início do tratamento pré-hospitalar. A figura a seguir ilustra um caso de anisocoria.

Figura 36 - Cão nº 9, um exemplo de anisocoria com pupila E > D.

No grupo tratado com SSH 3%, em dois dos quatro casos dentro deste grupo em que houve anisocoria, a reversão da anisocoria ocorreu precocemente aos 40'. Em contrapartida, no grupo tratado com RL, nos dois casos em que houve reversão da midríase bilateral, isto ocorreu aos 90'. Segue a tabela abaixo com dados sobre tal sinal neurológico:

Tabela 4 - Os grupos SSH, RL e ST (sem tratamento), as alterações pupilares e a evolução temporal. Ao lado da sigla de cada grupo, entre parênteses, o numero do experimento

GRUPO	ANISOCORIA	REVERSÃO
SSH (2)	Não	
SSH (7)	E>D desde 20'	Não
SSH (9)	E>D desde 20'	Sim aos 40'
SSH (11)	E>D desde 20'	Sim aos 40'
SSH (13)	E>D desde 20'	Não
RL (5)	Não	
RL (14)	Midríase Bilateral desde 20'	90'
RL (16)	Midríase Bilateral desde 15'	90'
RL (17)	E>D aos 180'	Não
RL (22)	Não	
ST (4)	Midríase Bilateral desde 20'	Não
ST (6)	Não	
ST (12)	Midríase Bilateral desde 90'	Não
ST (15)	E>D desde 15'	Midríase Bilateral desde 20'
ST (21)	E>D desde 20'	Sim aos 60'

6. DISCUSSÕES

6.1 Aspectos Hemodinâmicos Sistêmicos e Cerebrais

A reposição volêmica rápida pode reduzir a morbidade e a mortalidade em vítimas de trauma, como recomendado pelo Colégio Americano de Cirurgiões (ATLS, 1996). Tem sido sugerido que a reposição volêmica pré-hospitalar com Solução Salina Hipertônica (SSH) pode melhorar resultados quanto à morbidade, mortalidade e parâmetros fisiológicos em pacientes que sofreram grandes hemorragias (Zornow, 1996; Rocha-e-Silva & Poli-De-Figueiredo, 2005).

A resposta hemodinâmica benéfica, associada à reposição volêmica com SSH, tem sido documentada, através de muitos estudos animais e clínicos (Rocha-e-Silva & Poli-De-Figueiredo, 2005). Gunnar *et al.* (1986) num modelo canino de choque hemorrágico, comparando SSH 3% com solução salina isotônica e Shackford *et al.* (1988) num modelo em suínos comparando Ringer Lactato com SSH 3% encontraram que a PIC reduz durante o choque hemorrágico e, subsequentemente, eleva para níveis acima do basal em animais com reposição volêmica isotônica, enquanto nos animais submetidos à reposição volêmica com SSH 3% houve retorno da PIC para os níveis basais. Em estudo similar, Prough *et al.* (1985) comparou SSH 7,5% com RL num modelo canino de choque hemorrágico e encontrou que a PIC permaneceu abaixo do nível basal em animais com reposição volêmica com SSH, enquanto a PIC elevou significativamente naqueles com reposição volêmica com RL.

Múltiplos estudos têm investigado os efeitos da reposição volêmica com SSH em modelos animais, combinando choque hemorrágico e lesão intracraniana com efeito de massa (Gunnar *et al.*, 1988, 1989; Prough *et al.*, 1991; Anderson *et al.*, 1997; Battistela *et al.*, 1991; Dewitt *et al.*, 1996; Fulton *et al.*, 1993; Sheikh *et al.*, 1996; Taylor *et al.*, 1996; Walsh *et al.*, 1991; Wisner *et al.*, 1990; Ducey *et al.*, 1989).

Três principais modelos de traumatismo craniencefálico têm sido utilizados, como lesão intracraniana com efeito de massa com balão epidural ou subdural (Gunnar *et al.*, 1988, 1989; Prough *et al.*, 1991), lesão criogênica (Anderson *et al.*, 1997; Battistela *et al.*, 1991; Sheikh *et al.*, 1996; Taylor *et al.*) e lesão com mecanismo de fluido-percussão (Dewitt *et al.*, 1996; Fulton *et al.*, 1993).

O efeito benéfico da SSH na PIC foi mais notório em animais com lesão cerebral criogênica onde o efeito da redução da PIC durou por duas ou mais horas, após uma única dose em “bolus” da solução (Gunnar *et al.*, 1988, 1989; Sheikh *et al.*, 1996). O conteúdo de água estava significativamente menor no hemisfério cerebral não lesionado (Battistela *et al.*, 1991) e no cerebelo (Sheikh *et al.*, 1996).

Anderson *et al.* (1997) avaliaram, a curto e a longo prazo, os efeitos iniciais da reposição volêmica em “bolus” da solução de NaCl 7.5% ou solução de RL, seguido por infusão de solução de RL num modelo com ovelhas de lesão criogênica e choque hemorrágico. A PIC ficou mais baixa nos primeiros 90 minutos nos animais que receberam “bolus” de SSH. O conteúdo de água cerebral ficou similar nas 24 horas em ambos os grupos.

Walsh *et al.* (1991) estudaram, a longo prazo, os efeitos da SSH (7.5% com dextran) em modelo suíno com lesão cerebral criogênica com choque hemorrágico

(PAM de 50 mmHg). A administração da SSH em “bolus”, seguida por infusão de SSH, foi mais eficaz para restabelecer PAM e débito cardíaco, quando comparada com o uso da SSH em “bolus”, seguida de infusão de solução de RL. A PIC foi também mais baixa neste grupo nas 24 horas do período de observação, com restauração do fluxo sanguíneo cerebral regional no hemisfério lesionado e não lesionado. O conteúdo de água na substância branca (mas não no córtex) foi também menor neste grupo. Este estudo indicou que a infusão contínua de SSH, depois do “bolus” inicial pode prolongar os efeitos hemodinâmicos e cerebrais.

Em modelos experimentais de trauma de crânio que utilizaram a percussão mecânica e insuflação de micro-balões, os resultados não foram muito impressionantes. DeWitt *et al.* (1996) avaliaram o efeito da reposição volêmica com NaCl 3%, NaCl 0.9% e hidroxil etil starch 10% em gatos que foram submetidos a fluido-percussão e hipotensão hemorrágica. Não houve diferenças significativas na PIC, oxigenação cerebral ou no fluxo sanguíneo cerebral regional nos 60 e 120 minutos após a administração de soluções em “bolus”. Além disso, a atividade eletroencefalográfica durante este período foi pior nos animais tratados com SSH.

Prough *et al.* (1991) compararam os efeitos do NaCl 7.2% com NaCl 0.8% em cães com balões subdural submetidos a hipotensão hemorrágica (PAM de 55 mmHg). Embora a PIC tenha sido mais baixa nos grupos tratados imediatamente com SSH após concluída a infusão, não houve diferenças significativas na PIC, uma ou duas horas após infusão. Uma mínima melhora no fluxo sanguíneo cerebral regional foi documentada em animais tratados com SSH.

Fulton *et al.* (1993) não observaram diferenças na PIC na primeira ou segunda hora após o início da reposição volêmica, ao comparar os efeitos entre os

tratamentos com solução salina a 1,8% ou solução salina a 0.9% em porcos com lesão cerebral por fluido-percussão e hipotensão (PAM de 60 mmHg). O grupo SH 1,8% apresentou menor PIC em três horas. Não houve diferença no conteúdo de água cerebral também. Um impressionante benefício foi demonstrado por Ducey *et al.* (1989) em porcos submetidos à hemorragia (PAM de 30mmHg), com ausência ou presença de balão epidural, com a reposição volêmica até restabelecer a oferta de oxigênio usando soluções de NaCl 6%, NaCl 0.9%, hetastarch 6% e sangue total. A reposição volêmica hipertônica promoveu redução da PIC e a normalização da PPC durante toda reposição volêmica.

O desenho do nosso experimento tentou simular o cenário clínico de um paciente politraumatizado, nas fases pré-hospitalar e hospitalar precoce. Diferente dos modelos experimentais com mecanismo único de trauma de crânio (Gennarelli, 1994; Millen *et al.*, 1985; Laurer *et al.*, 1999; Cernak, 2005), nosso modelo reuniu a fluído-percussão e o balão epidural e produziu lesão cerebral traumática com os componentes difuso e focal. Também nos permitiu ter o controle mais homogêneo da PIC.

A duração da fase pré-hospitalar foi mais longa do que o tempo pré-hospitalar, nas grandes cidades dos Estados Unidos, mas todo o período do tratamento inicial foi compatível com o cenário clínico. Nós observamos ausência de diferenças estatisticamente significativas entre os grupos tratados quanto a muitas variáveis hemodinâmicas e de oxigenação.

O grupo tratado com SSH 3% na fase hospitalar precoce evoluiu com melhor controle da PIC, quando comparado com o grupo tratado com RL. Este resultado foi similar aos resultados obtidos em muitos estudos experimentais nos quais se tem

demonstrado que o tratamento do choque hemorrágico, com soluções hipertônicas, é melhor do que com a solução de RL, para o controle do aumento da PIC (Gunnar *et al.*, 1986; Prough *et al.*, 1985; Gunnar *et al.*, 1988; Battistella *et al.*, 1991; Ducey *et al.*, 1989; Velasco *et al.*, 1980).

Após o esvaziamento do balão, simulando a drenagem de hematoma, a PIC nos grupos SSH 3% começou elevar, alcançando valores similares daqueles grupos tratados com RL. Conseguimos especular que a solução hipertônica é mais eficiente no controle da hipertensão intracraniana secundária a um “hematoma intracraniano” ou lesão focal, do que em hipertensão intracraniana secundária a uma lesão difusa que aumentou incidiosamente. Outra hipótese é a de que SSH controla PIC apenas quando a hiperosmolaridade plasmática está presente. Observamos que após o esvaziamento do balão, a osmolaridade plasmática e a concentração plasmática de sódio reduziram progressivamente.

O alvo da osmoterapia para edema cerebral está em manter um estado euvolêmico e de normosmolaridade ou hiperosmolaridade (Bhardwaj *et al.*, 1999; Harukuni *et al.*, 2002). A osmolaridade plasmática entre 300 e 320 mOsm/L tem sido recomendado para pacientes com diminuição da complacência/elastância cerebral (Ropper *et al.*, 1993). De qualquer modo, na tentativa de obter o benefício máximo da osmoterapia numa lesão cerebral, o emprego da osmolaridade plasmática mais alta que 320 mOsm/L precisa ser cuidadoso, para evitar efeitos desfavoráveis (Bhardwaj *et al.*, 1999).

Em nosso estudo, a osmolaridade plasmática acompanhou a concentração plasmática de sódio e foram significativamente altas no grupo tratado com SSH 3%. Quando PIC esteve mais baixa neste grupo, a osmolaridade estava próxima de 315

mOsm/L. Ao término deste experimento os valores reduziram progressivamente a 300 mOsm/L. É esperado que a osmolaridade deva ser mantida por volta de 320 mOsm/L para ser efetiva no controle da PIC.

No entanto, muitos aspectos dos agentes osmóticos devem ser considerados. Entre eles, o benefício relativo que a SSH apresenta nas condições disfunção da barreira hemato-encefálica, porque o gradiente osmótico reverso poderia ocorrer, permitindo o extravazamento de substâncias osmoticamente ativas para o tecido cerebral lesado (Zornow *et al.*, 1996; Paczynski, 1997; Schell *et al.*, 1996). Este mecanismo poderia ter feito o papel mais importante, porque infundimos SSH continuamente durante o experimento.

Quanto a PPC, não detectamos diferença estatística entre os grupos tratados. Embora a PIC estivesse mais alta no grupo tratado com RL, a PAM foi também mais alta neste grupo, resultando em PPC similar. No fim do experimento, o grupo tratado com SSH apresentou uma PAM mais alta e uma PPC melhor. Tal diferença parece ser relacionada a uma resposta imediata de aumento da PAM para uma quantidade maior de volume na reposição volêmica (RL 16 mL/kg versus SSH 3% 8 mL/kg). Volume reduzido de solução salina hipertônica pareceu ser tão eficaz quanto o dobro do volume de RL para restabelecer a PAM e a PPC.

6.2 Resposta Inflamatória Sistêmica e Cerebral – Liberação de Tromboxane (Tromboxane B₂) e Prostaglandina (6-Ceto Prostaglandina F_{1α})

Diversas células e tecidos de mamíferos oxidam enzimaticamente o ácido aracdônico da membrana celular em componentes fisiologicamente ativos. Esses componentes incluem prostaciclina, tromboxanos, prostaglandinas e leucotrienos.

Independentemente da etiologia, a isquemia cerebral estimula a síntese, ativação e liberação de substâncias vasoativas e imunologicamente ativas (Chen *et al.*, 1986; Leffler *et al.*, 1989; Armstead *et al.*, 1988, 1989).

A síntese das prostaglandinas inicia-se primariamente com duas enzimas, atuando no ácido aracdônico clivado da membrana celular pelas fosfolipases A₂, C ou D (Leffler, 1997). Os caminhos de síntese predominantes são iniciados pelas enzimas ciclooxigenase 1 (COX 1) e ciclooxigenase 2 (COX 2), mas também há evidências da produção a partir de radicais livres. Ambas, COX 1 e COX 2, são capazes de produzir endoperóxidos cíclicos de vida curta, PGG₂ e PGH₂, e os fisiologicamente relevantes, PGD₂, PGE₂, PGF_{2α}, PGI₂ (prostaciclina) e TXA₂ (tromboxane).

A prostaciclina e o tromboxane atuam em receptores específicos, IP e TP, respectivamente. São receptores transmembrana, ligados à proteína G, que existem em quase todos os tecidos, incluindo a célula muscular lisa (Leffler, 1997). O segundo mensageiro para tais receptores prostanóides são usualmente o cálcio e AMP cíclico. O aumento dos níveis de concentração das prostaglandinas após o traumatismo craniencefálico ocorre devido o aumento da atividade da fosfolipase C e

A₂, bem como pela bradicinina produzida pelo aumento do nível de cininogênio e pelos radicais livres (De Witt *et al.*, 1998).

A prostaciclina tem propriedades biológicas opostas aos efeitos do tromboxane A₂. Prostaciclina é um vasodilatador e um potente inibidor da agregação plaquetária, enquanto o tromboxane A₂ é um vasoconstritor e promotor da agregação plaquetária (moncada *et al.*, 1979; Hamberg *et al.*, 1975; Svensson *et al.*, 1975). O equilíbrio fisiológico entre as atividades da prostaciclina e tromboxane A₂ é provavelmente importante para a manutenção do leito vascular saudável.

A isquemia cerebral generalizada acarreta liberação de tromboxane B₂ (Tx B₂), o metabólito principal do tromboxane A₂ (Tx A₂), um eicosanóide com propriedades vasoconstrictivas e potente agregante plaquetário (Prough *et al.*, 1986; Grice *et al.*, 1987). Este aumento do Tx B₂ na circulação venosa cerebral, que persiste por até 2 horas após reperfusão é associado com a hipoperfusão cerebral (Prough *et al.*, 1986).

O pré-tratamento com inibidor da cicloxigenase, ibuprofeno, diminui os níveis de Tx B₂ no sangue venoso cerebral e melhora o fluxo sangüíneo cerebral global, após isquemia cerebral generalizada (Grice *et al.*, 1987). O Tx A₂ é um mediador ativo de alterações patológicas observadas na lesão neuronal isquêmica.

Estudos das lesões cerebrais isquêmicas e traumáticas em gatos (Ellis *et al.*, 1981), ratos (De Witt *et al.*, 1988), porcos (Armstead *et al.*, 1988), cães (Prough *et al.*, 1986; Grice *et al.*, 1987) e humanos (Westcott *et al.*, 1987) demonstraram aumento dos níveis de eicosanóides no tecido cerebral (De Witt *et al.*, 1988), líquido (Westcott *et al.*, 1987) e sangue venoso cerebral (Prough *et al.*, 1986; Grice *et al.*, 1987).

O CH associado à HIC (20 mmHg) causa diminuição do fluxo sanguíneo cerebral e aumento significativo da liberação de TxB_2 na circulação venosa cerebral. O CH isolado, suficiente para reduzir a PPC aos níveis da associação CH e TCE, não aumentam o TxB_2 venoso cerebral. Tal dado sugere que tanto na isquemia cerebral incompleta ou completa, existe a geração de TxA_2 cerebral; entretanto não elucida se o aumento do TxA_2 é um fenômeno secundário ou se através de seus efeitos vasoconstrictores, o TxA_2 produz isquemia cerebral (KONG *et al.*, 1991).

A isquemia cerebral global resulta na liberação de TxB_2 na circulação venosa cerebral (Prough *et al.*, 1986; Grice *et al.*, 1987). O TCE também estimula a produção de eicosanóides pelo tecido cerebral (De Witt *et al.*, 1988; Westcott *et al.*, 1987).

Como o TxB_2 é produzido em leitos vasculares isquêmicos; a detecção do aumento em amostra sanguínea venosa implica em isquemia do tecido proximal ao sítio venoso de coleta das amostras (Chen *et al.*, 1986; De Witt *et al.*, 1988; Westcott *et al.*, 1987; Hales *et al.*, 1981).

Prostaciclina, também conhecida como prostaglandina I_2 (PGI_2), é um éter vinil instável formado a partir do endoperóxido de prostaglandina, prostaglandina H_2 (PGH_2). A conversão da PGH_2 para prostaglandina é catalizada pela prostaciclina sintetase, sendo as veias e artérias os dois sítios primários de síntese. A prostaciclina é instável e é hidrolisada espontaneamente a 6-ceto-prostaglandina $\text{F}_{1\alpha}$. Estudo da reação *in vitro* estabeleceu que a prostaciclina tem meia-vida de aproximadamente três minutos (Cho *et al.*, 1978). Esta meia-vida aumenta para 9 a 23 minutos no plasma com plaquetas depletadas. (Orchard *et al.*, 1981). Devido a hidrólise espontânea da prostaciclina, a quantificação da 6-ceto-prostaglandina $\text{F}_{1\alpha}$ é

aceita por muitos pesquisadores como uma medida da formação de prostaciclina (Fitzpatrick *et al.*, 1979).

No nosso experimento, notou-se que a concentração plasmática arterial central de tromboxane sempre esteve maior que a concentração venosa cerebral de tromboxane, independente do grupo analisado. O inverso notamos quanto à concentração plasmática da prostaglandina, que sempre esteve maior na circulação venosa cerebral do que a nível arterial central, independente do grupo analisado. Isto sugere a existência de certo equilíbrio entre as concentrações de prostaglandina e tromboxane venosa cerebral e arterial sistêmica.

Os grupos tratados (RL ou SSH3%) não mostraram diferenças, estatisticamente significativa, entre si, quanto às concentrações plasmáticas sistêmicas e cerebrais de tromboxane e prostaglandina; porém o grupo controle (sem tratamento) apresentou valores de concentração plasmáticos sistêmicas significativamente mais altos aos 90 minutos de tromboxane e prostaglandina. O aumento progressivo da concentração plasmática arterial central de tromboxane no grupo controle nos mostra a influência do choque hemorrágico não tratado quanto à isquemia sistêmica e da circulação pulmonar no aumento de tal substância. A manutenção da concentração plasmática de prostaglandina arterial central no grupo controle nos mostra a característica fisiopatológica de se utilizar as propriedades vasodilatadoras da PGI_2 na microcirculação pulmonar ou a carência de solvente no plasma para diminuir a concentração como ocorrido nos grupos tratados.

Uzan *et al.* (2003) mostraram a relação entre o aumento da taxa $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$ cerebral líquido intraventricular com a severidade do TCE e que esta taxa pode

ser um importante indicador de lesão cerebral secundária. No nosso estudo não obtivemos diferença estatisticamente significativa entre os grupos, mas notamos em todos os grupos o aumento do valor da taxa $\text{TXA}_2/\text{PGI}_2$. Talvez, o reduzido número de animais associado com as perdas de dados, o curto tempo de observação e o fato de termos valores de TXA_2 e PGI_2 a partir do sangue venoso cerebral e não do intraventricular, expliquem a ausência de diferenças entre os grupos tratados e o grupo controle.

6.3 Macroscopia Cerebral

A presença de edema bi-hemisférico em todos os cérebros dos cães do grupo controle e do grupo tratado com RL e a ausência de edema em todos os cérebros do grupo tratado com SSH 3%, permite afirmar que a SSH 3% previniu a formação do edema cerebral macroscopicamente detectável.

Os demais achados, como hemorragia meníngea traumática, hematoma subdural agudo, contusão cerebral, hematoma intraventricular, pontos hemorrágicos subcorticais e no corpo caloso, simplesmente confirmam a existência das lesões cerebrais, focal e difusa, neste modelo experimental.

6.4 Microscopia Cerebral

Considerando-se a vulnerabilidade seletiva de áreas do sistema nervoso central para isquemia, notamos, em nosso experimento, a diferença, estatisticamente significativa, entre o grupo controle e o grupo tratado com SSH 3% quanto à presença de isquemia nos hipocampus direito e esquerdo.

Provavelmente, uma casuística maior possibilitaria também confirmação estatística de uma possível diferença entre RL e SSH 3%.

6.5 Padrão Neurológico Pupilar

O exame neurológico, preconizado para o socorrista segundo as normas do ATLS, implica na pontuação pela escala de coma de Glasgow, avaliação das pupilas e avaliação de déficits motores. Neste experimento, todos os animais podem ser considerados vítimas de um trauma grave, sobretudo com traumatismo craniencefálico grave. Daí então a importância desse dado neurológico isolado que é a alteração da motricidade ocular intrínseca.

Sabe-se que o choque, por si só, pode acarretar alterações pupilares, sobretudo midríase bilateral pela resposta adrenérgica vigorosa que culmina na dilatação pupilar. Entretanto lesões com efeito de massa intracraniana, que acarretem herniação lateral (uncus do lobo temporal), podem provocar o surgimento da anisocoria, com dilatação pupilar ipsilateral secundária a compressão de fibras parassimpáticas no III nervo craniano contra a tenda do cerebelo. O

restabelecimento do choque com a reposição volêmica poderia ser capaz de reverter a alteração pupilar, gerada por este mecanismo adrenérgico (Andrade *et al.*, 2007), porém a desidratação cerebral precoce pela SSH 3% é que seria capaz de reverter a alteração pupilar devido herniação encefálica.

O que notamos foi uma reversão do padrão pupilar patológico mais precoce no grupo tratado com SSH 3% (aos 40 minutos) em comparação com uma reversão tardia, aos 90 minutos, no grupo tratado com RL. Isto nos leva a crer que o emprego da SSH 3% traz benefícios precoces de reversão de herniação cerebral, se utilizada já no atendimento pré-hospitalar.

7. CONCLUSÃO

Na fase aguda, em modelo experimental de choque hemorrágico associado ao traumatismo cranioencefálico, cursando com hipertensão intracraniana, ao avaliar o tratamento inicial utilizando a reposição volêmica com RL ou SSH 3% quanto à resposta hemodinâmica e metabólica sistêmico-cerebral, quanto à liberação encefálica de prostanóides vasoativos – prostaglandina (PGI_2) e tromboxano (TXA_2) foi possível concluir:

1. Na fase imediata após CH e TCE, o uso de SSH 3% (8ml/kg) ou o dobro do volume de RL (16ml/kg) promoveram benefícios hemodinâmicos sistêmicos e cerebrais semelhantes.
2. O uso da SSH 3% é associado a menores valores de PIC, durante a fase precoce após CH e TCE.
3. Os grupos tratados (RL ou SSH3%) não mostraram diferenças, estatisticamente significativas, quanto às concentrações plasmáticas sistêmicas e cerebrais de tromboxane e prostaglandina, porém o grupo controle (sem tratamento) apresentou valores de concentrações plasmáticas sistêmicas de tromboxane e prostaglandina significativamente mais altas aos 90 minutos.

8. ANEXOS

PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA

[illegible]

DÉBITO CARDÍACO

	T0		T1		T2		T3		T4			T5
Tempos	0	10	20	30	40	50	60	75	90	120	150	180
1	1,57	0,56	0,58	0,66	0,67	0,79	0,67	0,56	0,48	0,50	0,65	0,56
2	1,55	0,45	0,80	0,95	0,92	1,01	0,89	1,10	0,88	0,83	0,78	0,69
3	2,23	0,70	0,83	1,02	0,89	1,04	0,86		0,95		1,24	1,50
4	1,55	0,80	0,70	1,00	0,88	0,77	0,62	0,40	0,44	0,38	0,40	
5	1,65	0,66	0,67	0,50	0,56	0,60	0,62	0,64	0,59	0,60	0,63	0,58
MEDIA	1,71	0,63	0,72	0,83	0,78	0,84	0,73	0,68	0,67	0,58	0,74	0,83
MEDIANA	1,57	0,66	0,70	0,95	0,88	0,79	0,67	0,60	0,59	0,55	0,65	0,64
ERR PAD	0,12	0,05	0,04	0,09	0,06	0,07	0,05	0,13	0,09	0,08	0,12	0,19
NUMERO	5	5	5	5	5	5	5	4	5	4	5	4

[illegible][illegible]

Índice Cardíaco

[illegible][illegible][illegible]

Pressão Intracraniana

[illegible][illegible]

1	7	18	16	13	10	8	6	4	2	2	2	5	11	13	17	21	24	25
2	10	8	31	15	11	9	9	12	11	8	9	10	10	2	4	6	3	2
3	15	17	13	9	5	2	1				3	1	0	0		2	9	13
4	11	36	26	18	13	9	10	8	7	6	7	8	10	11	14	20	24	23
5	19	37	25	23	22	23	21	19	16	17	17	23	26	28	43	48	59	59
MEDIA	12	23	22	16	12	10	9	11	9	8	8	9	11	11	20	19	24	24
MEDIANA	11	18	25	15	11	9	9	10	9	7	7	8	10	11	16	20	24	23
ERR PAD	2	5	3	2	2	3	3	3	3	3	2	3	4	4	7	7	9	9
NUMERO	5	5	5	5	5	5	5	4	4	4	5	5	5	5	4	5	5	5

Pressão de Perfusão Cerebral

[illegible][illegible][illegible]

Fluxo Sanguíneo da Veia Renal

[illegible][illegible][illegible]

Fluxo Sanguíneo da Veia Porta

[illegible][illegible][illegible]

Anexo 9 – Saturação Arterial de Oxigênio em %.

Saturação Arterial de Oxigênio**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
SAT ART	0	20	40	60	90	180
1	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	97,1
2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
3	99,0	98,0	99,0	98,8	97,8	93,5
4	100,0	97,9	96,6	95,9	95,4	95,0
5	98,0	96,7	95,7	96,4	95,9	92,5
SAT ART						
MEDIA	99,4	98,5	98,3	98,2	97,8	95,6
MEDIANA	100,0	98,0	99,0	98,8	97,8	95,0
ERR PAD	0,4	0,6	0,8	0,8	0,9	1,2
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
SAT ART	0	20	40	60	90	180
1	97,7	95,4	100,0	98,3	100,0	97,7
2	99,6	99,7	96,3	95,3	96,7	97,1
3	98,1	98,2	97,3	94,7	97,9	97,3
4	100,0	100,0	97,9	100,0	100,0	100,0
5	100,0	96,1	94,5	84,0	92,8	100,0
SAT ART						
MEDIA	99,1	97,9	97,2	94,5	97,5	98,4
MEDIANA	99,6	98,2	97,3	95,3	97,9	97,7
ERR PAD	0,4	0,8	0,8	2,5	1,2	0,6
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
SAT ART	0	20	40	60	90	180
1		100,0	98,8	98,8	99,5	98,0
2	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0	100,0
3	100,0	99,7	100,0	100,0	100,0	99,1
4	97,6	98,9	100,0	98,2	96,7	98,8
5	98,5	96,1	97,6	97,2	96,2	93,3
SAT ART						
MEDIA	99,0	98,9	99,3	98,8	98,5	97,8
MEDIANA	99,3	99,7	100,0	98,8	99,5	98,8
ERR PAD	0,5	0,7	0,4	0,5	0,7	1,1
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 10 – Saturação Venosa de Oxigênio em %.

Saturação Venosa de Oxigênio**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
SAT VEN	0	20	40	60	90	180
1	88,1	63,7	71,0	63,8	45,2	30,5
2	71,5	70,5	72,3	69,8	67,9	60,3
3	84,7	65,1	71,4	68,6	67,0	38,3
4	85,2	52,6	53,8	30,3	10,0	7,8
5	78,6	42,6	36,4	36,4	33,9	24,4
SAT VEN						
MEDIA	81,6	58,9	61,0	53,8	44,8	32,3
MEDIANA	84,7	63,7	71,0	63,8	45,2	30,5
ERR PAD	2,7	4,5	6,3	7,6	9,7	7,7
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
SAT VEN	0	20	40	60	90	180
1	84,7	38,5	60,9	75,1	80,3	86,0
2	77,0	9,7	52,2	79,3	66,3	10,1
3		37,4	57,5	67,0	36,0	23,1
4	76,9	34,1	64,2	73,8	73,4	61,2
5	77,1	51,5	67,4	49,9	59,9	60,9
SAT VEN						
MEDIA	78,9	34,2	60,4	69,0	63,2	48,3
MEDIANA	77,1	37,4	60,9	73,8	66,3	60,9
ERR PAD	1,7	6,1	2,4	4,6	6,8	12,4
NUMERO	4	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
SAT VEN	0	20	40	60	90	180
1		66,9	77,0	86,1	81,7	78,5
2	75,8	32,1	62,2	81,2	75,1	54,9
3	77,6	47,5	67,8	78,1	80,8	53,1
4	79,9	68,7	75,6	81,0	83,6	78,7
5	76,4	46,9	65,2	72,4	65,0	60,9
SAT VEN						
MEDIA	77,4	52,4	69,6	79,8	77,2	65,2
MEDIANA	77,0	47,5	67,8	81,0	80,8	60,9
ERR PAD	0,8	6,1	2,6	2,0	3,0	5,0
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 11 – Saturação Venosa Cerebral de Oxigênio em %.

Saturação Cerebral de Oxigênio**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
SAT CER	0	20	40	60	90	180
1	83,2	54,8	64,3	70,0	65,7	
2	74,6	68,5	68,1	64,4	73,0	62,0
3	76,0	48,0	53,9	54,7	52,4	87,9
4	77,9	68,9	71,8	50,0	38,3	98,7
5	88,5	66,9	69,3	69,3	66,0	51,3
MEDIA	80,0	61,4	65,5	61,7	59,1	75,0
MEDIANA	77,9	66,9	68,1	64,4	65,7	75,0
ERR PAD	2,3	3,8	2,8	3,6	5,5	9,5
NUMERO	5	5	5	5	5	4

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
SAT CER	0	20	40	60	90	180
1	91,7	44,7	78,1	78,1	80,4	74,2
2	79,8	20,7	66,4	83,4	89,7	36,7
3	77,5	59,5	81,1	80,7	68,6	35,9
4	65,4		67,2	72,6	65,8	59,6
5	66,4	38,7	57,6	38,3	65,2	50,1
MEDIA	76,2	40,9	70,1	70,6	73,9	51,3
MEDIANA	77,5	41,7	67,2	78,1	68,6	50,1
ERR PAD	4,3	7,0	3,8	7,4	4,3	6,5
NUMERO	5	4	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
SAT CER	0	20	40	60	90	180
1		44,6	42,7	58,1	70,5	74,2
2	67,6	30,6	59,6	75,8	83,9	90,2
3	68,7	55,9	62,7	66,7	80,0	57,1
4	87,1	70,9	83,1	83,1	83,2	83,1
5	62,7	60,4	69,6	65,8	58,8	67,9
MEDIA	71,5	52,5	63,5	69,9	75,3	74,5
MEDIANA	68,2	55,9	62,7	66,7	80,0	74,2
ERR PAD	4,6	6,2	5,9	3,9	4,3	5,2
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 12 – PO₂ arterial em mmHg.**PO₂ arterial****GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
PO2 ART	0	20	40	60	90	180
1	115,7	91,3	101,0	90,1	90,1	97,1
2	117,8	91,6	90,4	104,1	88,0	118,1
3	124,3	107,5	134,1	126,7	109,4	86,0
4	107,1	92,3	90,9	87,4	95,6	104,7
5	101,0	90,2	86,5	92,3	90,0	78,0
MEDIA	113,2	94,6	100,6	100,1	94,6	96,8
MEDIANA	115,7	91,6	90,9	92,3	90,1	97,1
ERR PAD	3,7	2,9	7,8	6,5	3,5	6,3
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
PO2 ART	0	20	40	60	90	180
1	98,2	82,4	106,2	106,4	105,6	98,4
2	105,0	96,9	102,1	98,2	104,5	116,2
3	101,5	103,6	102,7	89,3	103,5	102,1
4	97,3	91,8	89,7	92,3	92,1	88,2
5	99,1	85,5	82,5	60,1	78,6	98,2
MEDIA	100,2	92,0	96,6	89,3	96,9	100,6
MEDIANA	99,1	91,8	102,1	92,3	103,5	98,4
ERR PAD	1,2	3,4	4,0	7,0	4,6	4,0
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
PO2 ART	0	20	40	60	90	180
1		120,2	124,8	127,8	127,1	107,2
2	132,8	122,7	128,7	138,6	127,8	105,6
3	100,9	90,4	95,1	112,6	107,7	98,6
4	97,4	94,7	103,8	102,1	95,1	118,1
5	88,1	66,6	89,2	91,7	85,1	78,3
MEDIA	104,8	98,9	108,3	114,6	108,6	101,6
MEDIANA	99,2	94,7	103,8	112,6	107,7	105,6
ERR PAD	8,4	9,3	7,1	7,6	7,6	5,9
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 13 – PO₂ venoso em mmHg.**PO₂ venoso****GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
PO2 VEN	0	20	40	60	90	180
1	53,3	38,9	41,6	37,3	30,8	26,3
2	36,0	39,2	41,1	37,3	39,5	32,8
3	51,3	40,9	44,4	43,0	43,8	32,6
4	51,6	35,5	37,5	30,1	29,3	32,1
5	46,2	29,8	30,0	30,4	30,0	27,4
MEDIA	47,7	36,9	38,9	35,6	34,7	30,2
MEDIANA	51,3	38,9	41,1	37,3	30,8	32,1
ERR PAD	2,8	1,8	2,2	2,2	2,6	1,3
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
PO2 VEN	0	20	40	60	90	180
1	55,5	29,2	37,7	46,6	48,5	57,2
2	45,1	19,8	46,5	63,4	50,2	27,0
3	38,8	28,4	42,2	48,7	30,1	28,0
4	43,3	28,6	40,0	43,6	42,5	37,4
5	46,4	35,7	45,0	38,9	43,0	37,5
MEDIA	45,8	28,3	42,3	48,2	42,9	37,4
MEDIANA	45,1	28,6	42,2	46,6	43,0	37,4
ERR PAD	2,5	2,3	1,4	3,7	3,2	4,9
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
PO2 VEN	0	20	40	60	90	180
1		41,8	46,8	57,6	49,2	50,3
2	35,3	22,5	38,7	49,3	45,2	35,2
3	38,8	27,0	37,4	45,4	47,2	34,7
4	47,6	29,7	42,5	50,1	52,4	42,0
5	35,2	26,0	36,0	41,7	40,5	42,2
MEDIA	39,2	29,4	40,3	48,8	46,9	40,9
MEDIANA	37,1	27,0	38,7	49,3	47,2	42,0
ERR PAD	2,5	3,0	1,7	2,4	1,8	2,5
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 14 – PO₂ cerebral em mmHg.**PO₂ cerebral****GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
PO2 CER	0	20	40	60	90	180
1	50,2	37,0	40,1	40,7	38,9	72,8
2	40,9	39,5	39,9	35,7	44,0	34,1
3	45,1	34,1	36,9	37,1	38,5	70,7
4	45,5	44,1	47,2	38,0	38,1	164,2
5	58,2	42,4	45,7	47,0	45,3	40,6
MEDIA	48,0	39,4	42,0	39,7	41,0	76,5
MEDIANA	45,5	39,5	40,1	38,0	38,9	70,7
ERR PAD	2,6	1,6	1,7	1,8	1,4	20,8
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
PO2 CER	0	20	40	60	90	180
1	68,0	33,1	48,9	49,6	49,4	44,4
2	47,9	22,3	53,1	67,2	75,1	38,3
3	45,6	36,7	57,4	60,2	43,3	33,3
4	37,6		41,2	42,8	39,5	36,5
5	40,1	32,4	41,7	35,5	47,1	34,2
MEDIA	47,8	31,1	48,5	51,1	50,9	37,3
MEDIANA	45,6	32,8	48,9	49,6	47,1	36,5
ERR PAD	4,8	2,7	2,8	5,1	5,6	1,8
NUMERO	5	4	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
PO2 CER	0	20	40	60	90	180
1		33,8	32,1	38,5	42,0	48,2
2	32,1	22,6	38,1	45,6	53,6	63,5
3	34,8	31,9	36,2	40,2	47,4	37,1
4	54,5	34,5	53,6	53,8	53,6	47,9
5	32,0	32,9	41,5	39,5	39,3	47,4
MEDIA	38,4	31,1	40,3	43,5	47,2	48,8
MEDIANA	33,5	32,9	38,1	40,2	47,4	47,9
ERR PAD	4,7	1,9	3,3	2,5	2,6	3,8
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 15 – Hemoglobina em g/dl.

Hemoglobina**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
HB	0	20	40	60	90	180
1	12,8	14,1	13,3	13,4	11,6	13,1
2	13,1	12,9	12,9	13,1	13,5	13,8
3	8,4	10,2	11,0	11,0	11,9	12,3
4	12,9	11,1	9,4	10,1	9,2	9,3
5	12,9	13,4	12,7	12,7	13,4	13,5
MEDIA	12,0	12,3	11,9	12,1	11,9	12,4
MEDIANA	12,9	12,9	12,7	12,7	11,9	13,1
ERR PAD	0,8	0,7	0,7	0,6	0,7	0,7
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
HB	0	20	40	60	90	180
1	12,2	12,9	10,4	8,1	9,2	8,7
2	13,5	15,5	9,5	11,9	11,8	12,6
3	10,5	12,6	10,1	11,7	11,9	12,1
4	11,8	11,3	9,1	10,1	10,5	11,4
5	13,7	12,7	9,6	10,2	11,6	11,1
MEDIA	12,3	13,0	9,7	10,4	11,0	11,2
MEDIANA	12,2	12,7	9,6	10,2	11,6	11,4
ERR PAD	0,5	0,6	0,2	0,6	0,5	0,6
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
HB	0	20	40	60	90	180
1		8,5	6,8	6,8	7,6	8,8
2	12,5	13,7	10,8	12,0	12,6	13,3
3	14,3	14,8	12,1	9,4	11,3	13,4
4	13,5	13,4	11,2	12,0	12,5	12,1
5	9,2	8,9	11,4	7,8	8,5	10,6
MEDIA	12,4	11,9	10,5	9,6	10,5	11,6
MEDIANA	13,0	13,4	11,2	9,4	11,3	12,1
ERR PAD	1,0	1,2	0,8	1,0	0,9	0,8
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 16 – Conteúdo Arterial de Oxigênio.

Conteúdo Arterial de O₂**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
CONT ART	0	20	40	60	90	180
1	17,5	19,2	18,1	18,2	15,8	17,3
2	17,9	17,6	17,6	17,9	18,4	18,9
3	11,5	13,7	15,0	15,0	15,9	15,7
4	17,6	14,8	12,4	13,3	12,1	12,2
5	17,3	17,6	16,6	16,7	17,5	17,0
MEDIA	16,4	16,6	15,9	16,2	15,9	16,2
MEDIANA	17,5	17,6	16,6	16,7	15,9	17,0
ERR PAD	1,1	0,9	0,9	0,8	1,0	1,0
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
CONT ART	0	20	40	60	90	180
1	16,3	16,7	14,3	11,0	12,7	11,7
2	18,3	21,0	12,6	15,5	15,6	
3	14,1	16,9	13,5	15,1	15,9	16,1
4	16,1	15,4	12,2	13,8	14,4	15,5
5	18,7	16,6	12,4	11,7	14,7	15,2
MEDIA	16,7	17,3	13,0	13,4	14,6	14,6
MEDIANA	16,3	16,7	12,6	13,8	14,7	15,4
ERR PAD	0,7	0,9	0,3	0,8	0,5	0,9
NUMERO	5	5	5	5	5	4

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
CONT ART	0	20	40	60	90	180
1		11,8	9,4	9,4	10,5	11,9
2	17,2	18,7	14,9	16,5	17,3	18,1
3	19,5	20,1	16,5	12,9	15,5	18,1
4	18,0	18,1	15,3	16,1	16,5	16,4
5	12,4	11,7	15,2	10,4	11,2	13,5
MEDIA	16,8	16,1	14,3	13,1	14,2	15,6
MEDIANA	17,6	18,1	15,2	12,9	15,5	16,4
ERR PAD	1,3	1,6	1,1	1,3	1,2	1,1
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 17 – Conteúdo Venoso de Oxigênio.

Conteúdo de O₂ venoso**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
CONT VEN	0	20	40	60	90	180
1	15,3	12,2	12,8	11,6	7,1	5,4
2	12,7	12,3	12,6	12,4	12,4	11,3
3	9,7	9,0	10,7	10,2	10,8	6,4
4	14,9	7,9	6,9	4,2	1,3	1,1
5	13,7	7,7	6,3	6,3	6,2	4,5
MEDIA	13,2	9,8	9,9	8,9	7,6	5,7
MEDIANA	13,7	9,0	10,7	10,2	7,1	5,4
ERR PAD	0,9	0,9	1,2	1,4	1,7	1,5
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
CONT VEN	0	20	40	60	90	180
1	14,0	6,7	8,6	8,3	10,0	10,2
2	14,1	2,1	6,8	12,8	10,6	1,8
3	0,1	6,4	7,9	10,7	5,8	3,8
4	12,3	5,3	8,0	10,1	10,5	9,5
5	14,3	8,9	8,8	6,9	9,4	9,2
MEDIA	11,0	5,9	8,0	9,8	9,3	6,9
MEDIANA	14,0	6,4	8,0	10,1	10,0	9,2
ERR PAD	2,4	1,0	0,3	0,9	0,8	1,5
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
CONT VEN	0	20	40	60	90	180
1		7,7	7,2	8,0	8,5	9,4
2	12,8	6,0	9,1	13,2	12,8	9,9
3	15,0	9,5	11,1	10,0	12,4	9,6
4	14,6	12,4	11,5	13,2	14,2	12,9
5	9,5	5,7	10,1	7,7	7,5	8,8
MEDIA	13,0	8,3	9,8	10,4	11,1	10,1
MEDIANA	13,7	7,7	10,1	10,0	12,4	9,6
ERR PAD	1,1	1,1	0,7	1,1	1,2	0,6
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 18 – Conteúdo venoso cerebral de Oxigênio.

Conteúdo de O₂ Cerebral

GRUPO		Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento					
		T0	T1	T2	T3	T4	T5
CONT CER		0	20	40	60	90	180
1		14,4	10,5	11,6	12,7	10,3	0,2
2		13,2	12,0	11,9	11,4	13,3	11,6
3		8,7	6,7	8,1	8,2	8,5	14,7
4		13,6	10,4	9,2	6,9	4,8	12,8
5		15,5	12,1	11,9	11,9	12,0	9,4
MEDIA		13,1	10,3	10,5	10,2	9,8	9,7
MEDIANA		13,6	10,5	11,6	11,4	10,3	11,6
ERR PAD		1,0	0,9	0,7	1,0	1,3	2,3
NUMERO		5	5	5	5	5	5

GRUPO		Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato					
		T0	T1	T2	T3	T4	T5
CONT CER		0	20	40	60	90	180
1		15,2	7,8	11,0	8,6	10,1	8,8
2		14,6	4,4	8,6	13,5	14,4	6,3
3		11,0	10,2	11,2	12,8	11,1	5,9
4		10,5	0,0	8,3	10,0	9,4	9,2
5		12,3	6,7	7,5	5,3	10,3	7,6
MEDIA		12,7	5,8	9,3	10,1	11,0	7,6
MEDIANA		12,3	6,7	8,6	10,0	10,3	7,6
ERR PAD		0,8	1,5	0,7	1,3	0,8	0,6
NUMERO		5	5	5	5	5	5

GRUPO		Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica					
		T0	T1	T2	T3	T4	T5
CONT CER		0	20	40	60	90	180
1			5,2	4,0	5,4	7,3	8,9
2		11,4	5,7	8,7	12,3	14,3	16,3
3		13,3	11,2	10,3	8,5	12,3	10,4
4		15,9	12,8	12,6	13,5	14,1	13,6
5		7,8	7,3	10,8	7,0	6,8	9,8
MEDIA		12,1	8,4	9,3	9,4	11,0	11,8
MEDIANA		12,3	7,3	10,3	8,5	12,3	10,4
ERR PAD		1,5	1,4	1,3	1,4	1,5	1,2
NUMERO		4	5	5	5	5	5

Anexo 19 – Extração Sistêmica de Oxigênio em%.

Extração Sistêmica de O₂**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

Extração Sistêmica	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	0	20	40	60	90	180
1	11,9	36,3	29,0	36,2	54,8	66,6
2	28,5	29,5	27,7	30,2	32,1	39,7
3	14,3	32,9	27,6	30,2	30,8	55,2
4	14,8	45,3	42,8	65,6	85,4	87,2
5	19,4	54,1	59,3	60,0	62,0	68,1
MEDIA	17,8	39,6	37,3	44,4	53,0	63,4
MEDIANA	14,8	36,3	29,0	36,2	54,8	66,6
ERR PAD	2,6	4,0	5,5	6,8	9,1	7,0
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

Extração Sistêmica	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	0	20	40	60	90	180
1	13,0	56,9	39,1	23,2	19,7	11,7
2	22,6	90,0	44,1	16,0	30,4	87,0
3	98,1	60,8	39,8	27,7	61,9	74,2
4	23,1	65,9	33,7	26,2	26,6	38,8
5	22,9	44,6	27,1	34,1	32,9	39,1
MEDIA	35,9	63,6	36,8	25,4	34,3	50,2
MEDIANA	22,9	60,8	39,1	26,2	30,4	39,1
ERR PAD	14,0	6,7	2,6	2,6	6,5	12,1
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

Extração Sistêmica	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	0	20	40	60	90	180
1		33,1	21,8	12,7	17,8	19,5
2	24,2	67,9	37,8	18,8	24,9	45,1
3	22,4	52,2	32,2	21,9	19,2	46,0
4	17,7	30,2	24,4	17,2	13,1	20,1
5	22,1	49,2	32,4	24,8	31,2	32,4
MEDIA	21,6	46,5	29,7	19,1	21,2	32,6
MEDIANA	22,3	49,2	32,2	18,8	19,2	32,4
ERR PAD	1,2	6,1	2,6	1,8	2,8	5,2
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 20 – Extração Cerebral de Oxigênio em %.

Extração Cerebral de O₂

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento						
Extração Cerebral	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	0	20	40	60	90	180
1	16,8	45,2	35,7	30,0	34,3	97,1
2	25,4	31,5	31,9	35,6	27,0	38,0
3	23,0	50,0	45,1	44,1	45,4	5,6
4	22,1	29,0	24,8	45,9	57,1	
5	9,5	29,8	26,4	27,1	29,9	41,2
MEDIA	19,4	37,1	32,8	36,5	38,7	45,5
MEDIANA	22,1	31,5	31,9	35,6	34,3	39,6
ERR PAD	2,5	3,9	3,3	3,3	5,0	16,4
NUMERO	5	5	5	5	5	4

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato						
Extração Cerebral	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	0	20	40	60	90	180
1	6,0	50,7	21,9	20,2	19,6	23,5
2	19,8	79,0	29,9	11,9	7,0	60,4
3	20,6	38,7	16,2	14,0	29,3	61,4
4	34,6	100,0	30,7	27,4	34,2	40,4
5	33,6	57,4	36,9	45,7	27,6	49,9
MEDIA	22,9	65,2	27,1	23,8	23,5	47,1
MEDIANA	20,6	57,4	29,9	20,2	27,6	49,9
ERR PAD	4,7	9,7	3,2	5,5	4,3	6,3
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica						
Extração Cerebral	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	0	20	40	60	90	180
1		55,4	56,1	40,7	29,0	23,8
2	32,4	69,4	40,4	24,2	16,1	9,8
3	31,3	43,8	37,3	33,3	20,0	42,0
4	10,5	28,0	16,9	15,1	13,5	15,7
5	35,8	35,7	28,0	31,4	37,4	25,4
MEDIA	27,5	46,5	35,7	28,9	23,2	23,3
MEDIANA	31,9	43,8	37,3	31,4	20,0	23,8
ERR PAD	5,0	6,5	5,8	3,9	3,9	4,9
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 21 – Lactato Arterial Sistêmico em mmol/L.

Lactato Sistêmico**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

Lactato Sistêmico	T0 0	T1 20	T2 40	T3 60	T4 90	T5 180
1						
2						
3	1,30	2,6	2,6	2,5	2,6	3,4
4	3,80	5,4	5,2	6	9,7	14,4
5	4,60	4,1	5,7	5,5	5,5	6,2
MEDIA	3,2	4,0	4,5	4,7	5,9	8,0
MEDIANA	3,8	4,1	5,2	5,5	5,5	6,2
ERR PAD	0,8	0,7	0,8	0,9	1,7	2,7
NUMERO	3	3	3	3	3	3

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

Lactato Sistêmico	T0 0	T1 20	T2 40	T3 60	T4 90	T5 180
1	2,8	2	4,2	5,7	4	4,7
2	3,00	7,1	13,6	12,3	10,2	15,5
3	4,90	7,4	10,5	10,2	8,9	
4	2,30	2,8	4	3,3	2,4	2,7
5	3,30	3,8	6,4	4,4	2,8	4,2
MEDIA	3,3	4,6	7,7	7,2	5,7	6,8
MEDIANA	3,0	3,8	6,4	5,7	4,0	4,5
ERR PAD	0,4	1,0	1,7	1,6	1,5	2,5
NUMERO	5	5	5	5	5	4

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

Lactato Sistêmico	T0 0	T1 20	T2 40	T3 60	T4 90	T5 180
1						
2	4,90	5,4	7,7	8,7	8,1	6,6
3	4,20	6	6,2	6,1	6,3	5,8
4	3,00	3,7	4	4,3	3,1	4,3
5	1,70	2,7	3,6	3,7	3,3	2,6
6						
MEDIA	3,5	4,5	5,4	5,7	5,2	4,8
MEDIANA	3,6	4,6	5,1	5,2	4,8	5,1
ERR PAD	0,6	0,7	0,8	1,0	1,1	0,8
NUMERO	4	4	4	4	4	4

Anexo 22 – Lactato Venoso Sistêmico em mmol/L.

Lactato Venoso**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

Lactato Venoso	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	0	20	40	60	90	180
1						
2						
3	1,5	1,9	2,3	2,3	2,4	3,2
4	3,9	5,4	5,4	6,0	9,7	15,2
5	4,5	4,3	5,1	5,2	5,2	6,0
MEDIA	3,3	3,9	4,3	4,5	5,8	8,1
MEDIANA	3,9	4,3	5,1	5,2	5,2	6,0
ERR PAD	0,7	0,8	0,8	0,9	1,7	3,0
NUMERO	3	3	3	3	3	3

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

Lactato Venoso	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	0	20	40	60	90	180
1	2,6	2,0	3,5	5,8	3,6	4,6
2	3,3	6,7	13,7	11,5	9,3	13,9
3	5,2	7,9	10,5	10,6	8,4	
4	2,2	2,7	4,2	3,1	2,7	2,8
5	3,4	3,6	5,5	4,5	2,6	4,0
MEDIA	3,3	4,6	7,5	7,1	5,3	6,3
MEDIANA	3,3	3,6	5,5	5,8	3,6	4,3
ERR PAD	0,5	1,0	1,8	1,5	1,3	2,2
NUMERO	5	5	5	5	5	4

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

Lactato Venoso	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	0	20	40	60	90	180
1						
2	4,6	5,0	7,0	7,6	7,3	6,0
3	4,3	5,6	6,0	6,1	6,1	5,7
4	3,2	3,4	3,7	4,0	3,1	4,2
5	1,70	2,8	3,3	3,7	3,3	2,7
MEDIA	3,5	4,2	5,0	5,4	5,0	4,7
MEDIANA	3,8	4,2	4,9	5,1	4,7	5,0
ERR PAD	0,6	0,6	0,8	0,8	0,9	0,7
NUMERO	4	4	4	4	4	4

Anexo 23 – Lactato Venoso Cerebral em mmol/L.

Lactato Cerebral**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

Lactato Cerebral	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	0	20	40	60	90	180
1						
2						
3	1,6	2,5	3,0	2,9	3,1	3,8
4	4,3	6,0	5,8	6,6	8,8	11,7
5	5,4	4,9	5,7	5,7	5,8	6,3
MEDIA	3,8	4,5	4,8	5,1	5,9	7,3
MEDIANA	4,3	4,9	5,7	5,7	5,8	6,3
ERR PAD	0,9	0,8	0,7	0,9	1,3	1,9
NUMERO	3	3	3	3	3	3

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

Lactato Cerebral	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	0	20	40	60	90	180
1	2,6	2,3	5,3	5,9	3,9	3,8
2	3,4	6,2	13,5	11,8	10,8	14,0
3	5,4	7,8	11,0	10,1	8,9	
4	2,1		4,4	3,1	2,4	3,0
5	3,8	4,3	5,4	4,7	2,4	4,3
MEDIA	3,5	5,2	7,9	7,1	5,7	6,3
MEDIANA	3,4	5,3	5,4	5,9	3,9	4,1
ERR PAD	0,5	1,0	1,6	1,5	1,6	2,2
NUMERO	5	4	5	5	5	4

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

Lactato Cerebral	T0	T1	T2	T3	T4	T5
	0	20	40	60	90	180
1						
2	5,0	5,7	6,9	7,4	7,5	7,2
3	4,8	5,8	6,3	6,1	6,0	6,2
4	3,1	4,1	4,4	4,4	3,7	4,6
5	2,0	2,9	3,9	4,1	3,8	2,9
MEDIA	3,7	4,6	5,4	5,5	5,3	5,2
MEDIANA	4,0	4,9	5,4	5,3	4,9	5,4
ERR PAD	0,6	0,6	0,6	0,7	0,8	0,8
NUMERO	4	4	4	4	4	4

Anexo 24 – Pressão Arterial de CO₂ em mmHg.**Pa CO₂****GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Pa CO2	0	20	40	60	90	180
1	27,6	27,8	24,8	25,3	17,5	16,4
2	19,8	26,6	27,8	19,2	30,2	14,6
3	28,4	33,7	31,4	31,3	35,7	42,7
4	27,6	28,1	26,7	28,1	31,1	21,7
5	32,8	36,0	41,2	39,3	38,0	39,1
MEDIA	27,2	30,4	30,4	28,6	30,5	26,9
MEDIANA	27,6	28,1	27,8	28,1	31,1	21,7
ERR PAD	1,9	1,7	2,6	3,0	3,2	5,2
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Pa CO2	0	20	40	60	90	180
1	35,1	34,1	26,7	28,9	28,5	29,2
2	28,3	17,0	31,0	37,4	28,8	18,6
3	32,3	27,1	33,8	41,7	24,7	19,8
4	30,0	30,1	34,3	32,7	33,3	32,3
5	36,7	33,8	49,4	56,8	61,9	32,2
MEDIA	32,5	28,4	35,0	39,5	35,4	26,4
MEDIANA	32,3	30,1	33,8	37,4	28,8	29,2
ERR PAD	1,4	2,8	3,4	4,3	6,0	2,7
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Pa CO2	0	20	40	60	90	180
1		27,5	29,2	31	28,4	32,4
2	14,0	12,2	18,5	15,7	17,2	19,7
3	21,5	23,4	22,6	22,0	25,3	24,7
4	36,0	34,1	36,9	39,7	40,6	25,8
5	13,6	12,4	20,1	22,8	24,2	32,6
MEDIA	21,3	21,9	25,5	26,2	27,1	27,0
MEDIANA	17,8	23,4	22,6	22,8	25,3	25,8
ERR PAD	4,5	3,8	3,0	3,7	3,4	2,2
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 25 – Pressão Venosa de CO₂ em mmHg.**Pv CO₂****GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Pv CO2	0	20	40	60	90	180
1	30,2	33,7	34,5	35,3	34,0	35,1
2	23,1	35,2	34,8	29,6	39,4	29,9
3	31,4	40,0	37,5	39,8	44,7	62,3
4	30,2	38,7	37,9	43,8	57,7	54,7
5	34,3	45,6	51,3	52,9	51,3	56,8
MEDIA	29,8	38,6	39,2	40,3	45,4	47,8
MEDIANA	30,2	38,7	37,5	39,8	44,7	54,7
ERR PAD	1,6	1,9	2,8	3,5	3,8	5,7
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Pv CO2	0	20	40	60	90	180
1	38,8	43,5	29,4	32,8	35,5	34,1
2	33,8	42,3	48,6	44,3	38,9	52,3
3	5,2	7,9	10,5	10,6	8,4	
4	33,7	38,7	38,0	38,1	37,7	38,6
5	41,8	53,8	54,0	64,2	73,6	39,4
MEDIA	30,7	37,2	36,1	38,0	38,8	41,1
MEDIANA	33,8	42,3	38,0	38,1	37,7	39,0
ERR PAD	5,9	6,9	6,9	7,8	9,3	3,4
NUMERO	5	5	5	5	5	4

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Pv CO2	0	20	40	60	90	180
1		31,5	32,6	34,1	33,1	35,9
2	17,2	22,9	25,0	22,8	24,5	27,9
3	24,7	30,2	26,4	27,2	28,2	34,5
4	40,3	46,3	45,4	44,5	38,5	30,0
5	14,4	17,6	22,1	24,9	25,8	37,9
MEDIA	24,2	29,7	30,3	30,7	30,0	33,2
MEDIANA	21,0	30,2	26,4	27,2	28,2	34,5
ERR PAD	5,0	4,3	3,7	3,5	2,3	1,7
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 26 – Pressão Venosa Cerebral de CO₂.**Pcer CO₂****GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Pcer CO2	0	20	40	60	90	180
1	33,1	42,3	39,8	38,2	34,6	
2	34,2	42,3	43,4	33,1	40,2	31,4
3	34,7	47,8	46,3	46,7	52,9	44,2
4	33,9	39,2	40,1	42,7	49,7	15,9
5	33,5	48,0	51,2	49,8	49,0	56,6
MEDIA	33,9	43,9	44,2	42,1	45,3	37,0
MEDIANA	33,9	42,3	43,4	42,7	49,0	37,8
ERR PAD	0,2	1,5	1,9	2,7	3,0	7,6
NUMERO	5	5	5	5	5	4

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Pcer CO2	0	20	40	60	90	180
1	33,6	47,5	33,2	34,6	36,0	28,7
2	35,2	47,6	44,9	43,0	34,6	47,6
3	38,2	39,9	40,7	46,7	31,9	42,4
4	34,9		36,5	37,4	42,5	45,6
5	44,5	61,0	60,9	72,0	79,3	43,0
MEDIA	37,3	49,0	43,2	46,7	44,9	41,5
MEDIANA	35,2	47,6	40,7	43,0	36,0	43,0
ERR PAD	1,7	3,8	4,3	6,0	7,9	3,0
NUMERO	5	4	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Pcer CO2	0	20	40	60	90	180
1		39,7	38,7	40,3	34,9	40,4
2	20,0	29,4	27,5	24,6	23,4	23,2
3	29,6	36,8	30,5	31,9	30,0	39,4
4	40,3	50,8	44,7	48,3	45,4	32,0
5	19,3	22,3	25,1	28,5	30,5	42,1
MEDIA	27,3	35,8	33,3	34,7	32,8	35,4
MEDIANA	24,8	36,8	30,5	31,9	30,5	39,4
ERR PAD	4,3	4,3	3,3	3,8	3,3	3,1
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 27 – Concentração Plasmática de Sódio em mmol/L.

Sódio Plasmático**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Na⁺	0	20	40	60	90	180
1	148	148	148	150	149	149
2	151	152	152	151	151	152
3	151	153	152	151	153	152
4	149	148	150	150	150	146
5	147	149	149	150	151	152
MEDIA	149	150	150	150	151	150
MEDIANA	149	149	150	150	151	152
ERR PAD	1	1	1	0	1	1
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Na⁺	0	20	40	60	90	180
1	147	147	147	143	146	145
2	150	150	148	150	148	151
3	148	149	150	152	152	156
4	146	146	148	145	148	148
5	146	149	149	148	146	146
MEDIA	147	148	148	148	148	149
MEDIANA	147	149	148	148	148	148
ERR PAD	1	1	0	1	1	2
NUMERO	5	5	5	5	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T1	T2	T3	T4	T5
Na⁺	0	20	40	60	90	180
1		149	158	156	157	154
2	147	148	157	155	155	153
3	151	152	162	168	163	165
4	146	148	155	156	156	154
5	145	143	152	156	154	154
MEDIA	147,3	148,0	156,8	158,2	157,0	156,0
MEDIANA	146,5	148,0	157,0	156,0	156,0	154,0
ERR PAD	1,1	1,3	1,5	2,2	1,4	2,0
NUMERO	4	5	5	5	5	5

Anexo 28 – Concentração Venosa Cerebral de Tromboxane em pg/ml.

TROMBOXANE CEREBRAL**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T2	T4
TXC	0	40	90
1	1480	920	420
2	900	460	
3	400	440	196
4	400	240	460
5	144	400	
MEDIA	664,8	492,0	358,7
MEDIANA	400,0	440,0	420,0
ERR PAD	212,7	101,8	67,1
NUMERO	5	5	3

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T2	T4
TXC	0	40	90
1	400	420	560
2	420	480	480
3	360	660	680
4	430	340	480
5	460		
MEDIA	414,0	475,0	550,0
MEDIANA	420,0	450,0	520,0
ERR PAD	14,9	58,9	40,9
NUMERO	5	4	4

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T2	T4
TXC	0	40	90
1	1600	680	300
2	320	300	640
3			600
4	480		
5		880	460
MEDIA	800,0	620,0	500,0
MEDIANA	480,0	680,0	530,0
ERR PAD	328,8	138,9	66,7
NUMERO	3	3	4

Anexo 29 – Concentração Arterial Central de Tromboxane em pg/ml.

Tromboxane Sistêmico**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

TXA	T0 0	T2 40	T4 90
1	1060	1620	1560
2	1240	1440	1880
3	1920		1680
4	400	540	1880
5	2000	2000	2000
MEDIA	1.324,0	1.400,0	1.800,0
MEDIANA	1.240,0	1.530,0	1.880,0
ERR PAD	264,0	268,0	70,7
NUMERO	5	4	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

TXA	T0 0	T2 40	T4 90
1	1480	1840	
2	1800	1560	800
3	1260	1600	1360
4	1960	1960	420
5	2000	1000	1000
MEDIA	1.700,0	1.592,0	895,0
MEDIANA	1.800,0	1.600,0	900,0
ERR PAD	128,0	148,1	169,9
NUMERO	5	5	4

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

TXA	T0 0	T2 40	T4 90
1	1440	1820	950
2	1800	1440	
3		1860	1560
4	1600	2000	1520
5	1800	1920	
MEDIA	1.660,0	1.808,0	1.343,3
MEDIANA	1.700,0	1.860,0	1.520,0
ERR PAD	75,5	86,6	160,9
NUMERO	4	5	3

Anexo 30 – Concentração Venosa Cerebral de Prostaglandina em pg/ml.

Prostaglandina Cerebral**GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento**

	T0	T2	T4
PGC	0	40	90
1		2000	2000
2		2000	600
3	430	420	196
4	460	1120	740
5		1400	144
MEDIA	445	1.388	736
MEDIANA	445	1.400	600
ERR PAD	11	265	301
NUMERO	2	5	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T2	T4
PGC	0	40	90
1	2000	2000	1680
2	880	600	360
3	1720	460	
4	1140	1120	760
5	1360	1340	1160
MEDIA	635	972	625
MEDIANA	453	1.120	600
ERR PAD	175	175	149
NUMERO	14	16	15

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T2	T4
PGC	0	40	90
1		2000	2000
2	2000	1720	940
3			
4	1180	1160	480
5	600	1080	640
MEDIA	1.260	1.490	1.015
MEDIANA	1.180	1.440	790
ERR PAD	332	192	296
NUMERO	3	4	4

Anexo 31 – Concentração Arterial Central de Prostaglandina em pg/ml.

Prostaglandina Sistêmica

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Sem tratamento

	T0	T2	T4
PGA	0	40	90
1	900	396	860
2	760	440	660
3	280		270
4			620
5	680	960	580
MEDIA	655	599	598
MEDIANA	720	440	620
ERR PAD	115	148	85
NUMERO	4	3	5

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Ringer Lactato

	T0	T2	T4
PGA	0	40	90
1	364	480	136
2	320	300	116
3	250	136	
4	530	500	
5	400	196	270
MEDIA	374	331	351
MEDIANA	382	396	270
ERR PAD	74	69	75
NUMERO	16	14	14

GRUPO Choque Hemorrágico+ Trauma de crânio + Solução hipertônica

	T0	T2	T4
PGA	0	40	90
1			
2	880	720	260
3	360		
4	98	800	220
5	184	360	
MEDIA	381	627	240
MEDIANA	272	720	240
ERR PAD	152	110	14
NUMERO	4	3	2

Anexo 32 – Relação tromboxane/prostaglandina cerebral em %.

Relação Tromboxane/Prostaglandina Cerebral				
GRUPO		0	40'	90'
TCE+CH SSH3%	Média	28,5	44,0	51,7
	N	2	3	3
	DP	17,7	33,2	31,8
TCE+CH RL	Média	33,2	68,5	76,3
	N	5	4	3
	DP	12,2	56,0	51,3
TCE+CH	Média	90,0	44,80	61,0
	N	2	5	3
	DP	4,2	35,1	39,5

Anexo 33 – Análise histológica. Dados semiquantitativos de dois observadores cegos.

Caso	Grupo	Observador 1							
		Frontal Esq.	Frontal Dir.	Parietal Esq.	Parietal Dir.	Occipital Esq.	Occipital Dir.	Hipocampo Esq.	Hipocampo Dir.
2	TCE+CH+SSH3%	1	1	0	0	0	0	0	0
4	TCE+CH	1	1	1	1	1	0	3	4
6	TCE+CH	1	2	3	3	2	2	2	2
7	TCE+CH+SSH3%	1	2	1	2	1	0	0	0
9	TCE+CH+SSH3%	0	2	3	0	2	1	0	0
11	TCE+CH+SSH3%	1	1	1	2	0	0	2	2
12	TCE+CH	1	2	3	2	0	0	3	2
13	TCE+CH+SSH3%	1	2	3	1	2	0	0	0
14	TCE+CH+RL		1	3	3	2	2		
15	TCE+CH	1	0	0		0	0	2	2
16	TCE+CH+RL	1	1	1	0	1	1	2	1
17	TCE+CH+RL	0	2		0	1	1	0	0
21	TCE+CH	1	0	2	1	2	1	1	2
5	TCE+CH+RL	1	2	2	1	2	2		
22	TCE+CH+RL	2	1		0	0	0	1	2
Observador 2									
2	TCE+CH+SSH3%	1	1	0	0	0	1	0	0
4	TCE+CH	1	2	1	1	1	0	3	4
6	TCE+CH	1	2	2	3	2	2	2	2
7	TCE+CH+SSH3%	0	2	1	2	1	0	0	0
9	TCE+CH+SSH3%	1	2	3	0	2	1	0	0
11	TCE+CH+SSH3%	1	2	2	2	0	0	2	2
12	TCE+CH	1	2	3	2	0	0	3	2
13	TCE+CH+SSH3%	1	1	3	1	2	0	0	0
14	TCE+CH+RL	1	1	2	3	2	2	1	
15	TCE+CH	1	1	0	2	0	0	2	2
16	TCE+CH+RL	0	1	2	0	1	1	2	0
17	TCE+CH+RL	1	2		0	1	1	0	1
21	TCE+CH	1	0	2	1	2	1	1	2
5	TCE+CH+RL	1	2	2	0	1	2		
22	TCE+CH+RL	2	1		1	1	0	1	2

9. REFERÊNCIAS

Aibiki M, Maekawa S, Yokono S. Moderate hypothermia improves imbalances of thromboxane A2 and prostaglandin I2 production after traumatic brain injury in humans. *Crit Care Med.* 2000;28:3902-3906.

Albers GW, Goldberg MP, Choi DW. Do NMDA antagonists prevent neuronal injury? Yes. *Arch Neurol.* 1992;49:418-420.

Alessandri B, Doppenberg E, Zauner A, Woodward J, Choi S, Bullock R. Evidence for time-dependent glutamate-mediated glycolysis in head-injury patients: a microdialysis study. *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1999;75:25-28.

Allen DA, Schertel ER, Muir WW 3rd, Valentine AK. Hypertonic saline/dextran resuscitation of dogs with experimentally induced gastric dilatation-volvulus shock. *Am J Vet Res.* 1991;52:92-96.

Al-Turki A, Armstead WM. Altered release of prostaglandins by opioids contributes to impaired cerebral hemodynamics following brain injury. *Crit Care Med.* 1998;26:917-925.

American College of Surgeons. *Advanced Trauma Life Support Instructor's Manual.* Chicago: 1996.

Anderson JT, Wisner DH, Sullivan PE, *et al.* Initial small-volume hypertonic resuscitation of shock and brain injury: Short- and long-term effects. *J Trauma.* 1997;42:592-600.

Andrade AF, Poggetti RS, Amorim RLO, Paiva WS, Marino Jr R. *Cirurgia do Trauma*. 1ª ed.. São Paulo: Roca; 2006. Cap. 15, p.149-177: Proteção Cerebral no Trauma Craniencefálico.

Angle N, Hoyt DB, Cabello-Passini R, Herdon-Remelius C, Loomis W, Junger WG. Hypertonic saline resuscitation reduces neutrophil margination by suppressing neutrophil L selection expression. *J Trauma*. 1998;45:7-13.

Angle N, Hoyt DB, Coimbra R, *et al*. Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock. *Shock*. 1998;9:164-170.

Armstead WM, Leffler CW, Busija DW, *et al*. Adrenergic and prostanoid mechanisms en control of cerebral blood flow in hypotensive newborn pigs. *Am J Physiol* 1988;254:H671.

Armstead WM, Mirro R, Leffler CW, *et al*. Influence of endothelin on piglet cerebral microcirculation. *Am J Physiol* 1989; 257:H707.

Bacher A, Wei J, Grafe MR, Quast MJ, Zornow MW. Serial determinations of cerebral water content by magnetic resonance imaging after an infusion of hypertonic saline. *Crit Care Med*. 1998;26:108-114.

Balbino, M. *Tratamento inicial do trauma crânio-encefálico associado ao choque hemorrágico: comparação entre solução salina hipertônica e ringer lactato no bloqueio da elevação do cálcio intraneuronal* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.

Battistella FD, Wisner DH: Combined hemorrhagic shock and head injury: Effects of hypertonic saline (7,5%) resuscitation. *J Trauma*. 1991;31:182-188.

Bauer M, Marzi I, Ziegenfuss T, Seeck G, Beuhren V, Larsen R. Comparative effects of crystalloids and small volume hypertonic hyperoncotic fluid resuscitation on hepatic microcirculation after hemorrhagic shock. *Circ Shock*. 1993;40:187-193.

Baxt, WG; Moody. The differential survival of trauma patients. *J Trauma*. 1987;27:602-6.

Berger S, Schürer L, Härtl R, Messmer K, Baethmann A. Reduction of post-traumatic intracranial hypertension by hypertonic/hyperoncotic saline/dextran and hypertonic mannitol. *Neurosurgery*. 1995;37:98-107.

Bertone JJ, Gossett KA, Shoemaker KE, Bertone AL, Schneiter HL. Effect of hypertonic vs isotonic saline solution on responses to sublethal *Escherichia coli* endotoxemia in horses. *Am J Vet Res*. 1990;51:999-1007.

Bhardwaj A, Ulatowski JA: Cerebral edema: hypertonic saline solutions. Current treatment options. *Neurology*. 1999;1:179-187.

Bie P. Studies of cerebral osmoreceptors in anesthetized dogs: the effect of intravenous and intracarotid infusion of hyper-osmolar sodium chloride solutions during sustained water diuresis. *Acta Physiol Scand*. 1976;96:306-318.

Birolini D. Trauma, choque e homeostase. In: Rocha e Silva, M. *Choque*. São Paulo: Editora Atheneu; 1996. p.59-62.

Boldt J, Zickmann B, Herold C, Ballesteros M, Dapper F, Hempelmann G. Influence of hypertonic volume replacement on the microcirculation in cardiac surgery. *Br J Anaesth*. 1991;67: 595-602.

Bouma GJ, Muizelaar JP, Bandoh K, Marmarou A. Blood pressure and intracranial pressure-volume dynamics in severe head injury: relationship with cerebral blood flow. *J Neurosurg*. 1992;77:15-19.

Bracken MB, Shepard MJ, Collins WF, *et al.* A randomized, controlled trial of methylprednisolone or naloxone in the treatment of acute spinal-cord injury. Results of the Second National Acute Spinal Cord Injury Study. *N Engl J Med.* 1990;322:1405-1411.

Brown JJ, Baker AJ, Konasiewicz SJ, Moulton RJ. Clinical significance of CSF glutamate concentrations following severe traumatic brain injury in human. *J Neurotrauma.* 1998;15:253-263.

Bullock R, Zauner A, Woodward JJ, *et al.* Factors affecting excitatory amino acid release following severe human head injury. *J Neurosurg.* 1998;89:507-518.

Cardin V, Peana-Segura C, Pasantes-Morales H. Activation and inactivation of taurine efflux in hyposmotic and isosmotic swelling in cortical astrocytes: role of ionic strength and cell volume decrease. *J Neurosci Res.* 1999;56:659-667.

Carlson SH, Collister JP, Osborn JW. The area postrema modulates hypothalamic fos responses to intragastric hypertonic saline in conscious rats. *Am J Physiol.* 1998;275(6 pt 2):R1921-R1927.

Cernak I: Animal Models of Head Trauma. *NeuroRx.* 2005;2(3): 410-22.

Chen ST, Hsu CY, Hogan EL, *et al.* Thromboxane, prostacyclin, and leukotrienes in cerebral ischemia. *Neurology.* 1986;36:466.

Chesnut RM, Gautille T, Blunt BA, Klauber MR, Marshall LF. Neurogenic hypotension in patients with severe head injuries. *J Trauma.* 1998;44:958-964.

Chesnut RM. Avoidance of hypotension: conditio sine qua non of successful severe head-injury management. *J Trauma.* 1997;42 (suppl):S4-S9.

Chestnut RM, Marshall LF, Klauber MR: The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma.* 1993;34:216-222.

Choi DW. Calcium: still center-stage in hypoxic-ischemic neuronal death. *Trends Neurosci.* 1995;18:58-60.

Choi DW. Calcium-mediated neurotoxicity: relationship to specific channel types and role in ischemic damage. *Trends Neurosci.* 1998;11:465-469.

Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG, *et al.* Hypertonic saline resuscitation decrease susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma.* 1997;42:602-607.

Coimbra R, Junger WG, Hoyt DB, Liu FC, Loomis WH, Evers MF. Hypertonic saline resuscitation restores hemorrhage-induced immunosuppression by decreasing prostaglandin E2 and interleukin-4 production. *J Surg Res.* 1996;64:203-209.

Compton JS, Teddy PJ. Cerebral arterial vasospasm following severe head injury: a transcranial Doppler study. *Br J Neurosurg.* 1987;1:435-439.

Constable PD, Muir WWD, Binkley PF. Effect of hypertonic saline solution on left ventricular afterload in normovolemic dogs. *Am J Vet Res.* 1995;56:1513-1521.

Constable PD, Schmall LM, Muir WW 3d, Hoffsis GF, Shertel ER. Hemodynamic response of endotoxemic calves to treatment with small-volume hypertonic saline solution. *Am J Vet Res.* 1991; 52:981-989.

Corso CO, Okamoto S, Leiderer R, Messmer K. Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhage shock. *J Surg Res.* 1998;80:210-220.

Corso CO, Okamoto S, Reuttinger D, Messmer K. Hypertonic saline dextran attenuates leukocyte accumulation in the liver after hemorrhagic shock and resuscitation. *J Trauma.* 1999;46:417-423.

Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Steiner LA, Pickard JD. Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg.* 2001; 95:756-763.

De Barros LF, Baena RC, Velasco IT, Rocha e Silva M. Early hemodynamic effects of the rapid infusion of sodium chloride dextran-70 hypertonic solution as treatment for hemorrhagic shock in dogs (in Portuguese). *Arq Bras Cardiol.* 1993;61:217-220.

De Vries HE, Hoogendoorn KH, Dijk J, *et al.* Eicosanoid production by rat cerebral endothelial cells: Stimulation by lipopolysaccharide, interleukin-1 and interleukin-6. *J Neuroimmunol.* 1995;59:1-8.

De Witt DS, Kong DL, Lyeth BG, *et al.* Experimental traumatic brain injury elevates brain prostaglandins E2 and thromboxane B2 levels in rats. *J Neurotrauma.* 1988;5:303-313.

De Witt DS, Prough DS, Deal DD, *et al.* Hypertonic saline does not improve cerebral oxygen delivery after head injury and mild hemorrhage in cats. *Crit Care Med.* 1996;24:109-117.

Dearden NM, Gibson JS, McDowall DG, Gibson RM, Cameron MM. Effect of high-dose dexamethasone on outcome from severe head injury. *J Neurosurg.* 1986;64:81-88.

DeWitt DS, Prough DS. Vasoactive prostanoids and traumatic brain injury. *Crit Care Med.* 1998;26(5):819-821.

Dickman CA, Carter LP, Baldwin HZ, Harrington T, Tallman D. Continuous regional cerebral blood flow monitoring in acute craniocerebral trauma. *Neurosurgery.* 1991;28:467-472.

Diebel LN, Robinson SL, Wilson RF, Dulchavsky SA. Splanchnic mucosal perfusion effects of hypertonic versus isotonic resuscitation of hemorrhagic shock. *Am Surg.* 1993;59:495-499.

Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB. The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma*. 2001;50(2):367-383.

Ducey J, Mozingo D, Lamiell J, Okerburg C, Gueller G. A comparison of the cerebral and cardiovascular effects of complete resuscitation with isotonic and hypertonic saline, hetastarch, and whole blood following hemorrhage. *J Trauma*. 1989;29:1510-1518.

Dyball RE, Prilusky J. Responses of supraoptic neurons in the intact and deafferented rat hypothalamus to injections of hypertonic sodium chloride. *J Physiol*. 1981;311:443-452.

Eliastam M, Safar P, Shapiro M, Gorovitz S. Ethical aspects of cardiopulmonary resuscitation research. *Ann Emerg Med*. 1984;13:874-875.

Ellis EF, Chao J, Heizer ML. Brain Kininogen following experimental brain injury: Evidence for a secondary event. *J Neurosurg*. 1989;71:437-442.

Ellis EF, Wright KF, Wei EP, *et al*. Cyclooxygenase products of arachidonic acid metabolism in cat cerebral cortex after experimental concussive brain injury. *J Neurochem*. 1981;37:892.

Favre J, Ravussin P, Chiolerio R, Bissonnette B. Hypertonic solutions and intracranial pressure. *Schweiz Med Wochenschr J Suisse Med*. 1996;126:1635-643.

Freshman S, Battistella F, Matteucci M, Wisner D. Hypertonic saline (7.5%) versus mannitol: a comparison for treatment of acute head injuries. *J Trauma*. 1993;35:344-348.

Fujita T, Mstsuda Y, Shibamoto T, Uematsu H, Sawano F, Koyama S. Effect of hypertonic saline infusion on renal vascular resistance in anesthetized dogs. *Jpn J Physiol*. 1991;41:653-663.

Fulton R, Flynn W, Mancino M, Bowles D, Cryer H. Brain injury causes loss of cardiovascular response to hemorrhagic shock. *J Invest Surg.* 1993;6:117-131.

Gennarelli TA. Animate models of human head injury. *J Neurotrauma.* 1994; 11:357-368.

Gomez CR, Backer RJ, Bucholz RD. Transcranial Doppler ultrasound following closed head injury: vasospasm or vasoparalysis. *Surg Neurol.* 1991;35:30-35.

Graham DI. The pathology of brain ischaemia and possibilities for therapeutic intervention. *Br J Anaesth.* 1985;57:3-17.

Grice SC, Chappel ET, Prough DS, *et al*: Ibuprofen improves cerebral blood flow after global cerebral ischemia in dogs. *Stroke* 1987;18:787-791.

Guidelines. *Journal of Neurotrauma.* 2002;19(1):149-157.

Gunnar W, Jonasson O, Merlotti G, Stone J, Barret J. Head injury and hemorrhagic shock: studies of the blood brain barrier and intracranial pressure after resuscitation with normal saline solution, 3% saline solution, and dextran-40. *Surgery.* 1988;103(4):398-407.

Gunnar W, Kane J, Barrett J. Cerebral blood flow following hypertonic saline resuscitation in an experimental model of hemorrhagic shock and head injury. *Braz J Med Biol Res.* 1989;22:287-289.

Gunnar W, Merlotti GJ, Barret J, Jonasson O. Resuscitation from hemorrhagic shock. Alterations of the intracranial pressure after normal saline, 3% saline and dextran-40. *Ann Surg.* 1986;204(6):686-92.

Gwag BJ, Koh JY, DeMaro JA, Ying HS, Jacquin M, Choi DW. Slowly triggered excitotoxicity occurs by necrosis in cortical cultures. *Neuroscience.* 1997;77:393-401.

Hadani M, Bruk B, Ram Z, Knoller N, Bass A. Transiently increased basilar artery flow velocity following severe head injury: a time course transcranial Doppler study. *J Neurotrauma*. 1997;14:629-636.

Hales CA, Sonne L, Peterson M, *et al*: Role of thromboxane and prostacyclin in pulmonary vasomotor changes after endotoxin in dogs. *J Clin Invest*. 1981;68:487.

Hariri RJ, Ghajar JB, Pomerantz KB, *et al*. Human glia cell production of lipoxygenase-generated eicosanoids: a potential role in the pathophysiology of vascular changes following traumatic brain injury. *J Trauma*. 1989;29:1203-1210.

Harukuni I, Kirsch JR, Bhardwaj A. Cerebral resuscitation: role of osmotherapy. *J Anesth*. 2002;16:229-237.

Heaussinger D, Laubenberger J, vom Dahl S, *et al*. Proton magnetic resonance spectroscopy studies on human brain myo-inositol in hypo-osmolarity and hepatic encephalopathy. *Gastroenterology*. 1994;107:1475-1480.

Hirano A, Hashimoto T, Kobayashi Y, Sohma F, Fujiwara H, Hashi K. Two cases of delayed posttraumatic vasospasm followed by brain SPECT [in Japanese]. *No Shinkei Geka*. 1997;25:447-453.

Hjelmqvist H, Ullman J, Gunnarsson U, Hamberger B, Rundgren M. Increased resistance to haemorrhage induced by intracerebroventricular infusion of hypertonic NaCl in conscious sheep. *Acta Physiol Scand*. 1992;145:177-186.

Holcroft J, Vassar M, Turner JE, Derlet RW, Kramer GC. 3% NaCl and 7.5% NaCl dextran for resuscitation of severely injured patients. *Ann Surg*. 1987;206:278-288.

Holcroft JW, Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, Kramer GC. Use of a 7.5% NaCl/6% dextran 70 solution in the resuscitation of injured patients in the emergency room. *Prog Clin Biol Res*. 1989; 299:331-338.

Iitake L, Kimura T, Ota K, *et al.* Response of vasopressin, atrial natriuretic peptide, and blood pressure to central osmotic stimulation. *Am J Physiol.* 1989;257(4 pt 1):E611-E616.

Ito J, Marmarou A, Barzao P, Fatouros P, Corwin F. Characterization of edema by diffusion-weighted imaging in experimental traumatic brain injury. *J Neurosurg.* 1996;84:97-103.

Jones HC, Andersohn RW. Progressive changes in cortical water and electrolyte content at three stages of rat infantile hydrocephalus and the effect of shunt treatment. *Exp Neurol.* 1998;154:126-136.

Junger WG, Hoyt DB, Davis RE, *et al.* Hypertonicity regulates the function of human neutrophils by modulating chemoattractant receptor signaling and activating mitogen-activated protein kinase p38. *J Clin Invest.* 1998;101:2768-2779.

Kadekaro M, Summy-Long JY, Freeman S, Harris JS, Terrell ML, Eisenberg HM. Cerebral metabolic responses and vasopressin and oxytocin and secretions during progressive water deprivation in rats [published erratum appears in *Am J Physiol.* 1992; 262 (6 pt 3): section R following table of contents]. *Am J Physiol.* 1992;262(2 pt 2):R310-R317.

Kent KC, Collins LJ, Schwerin FT, *et al.* Identification of functional PGH2/THA2 receptors on human endothelial cells. *Circ Res.* 1993;72:958-965.

Khanna S, Davis D, Fisher B, *et al.* Prolonges hypernatremia controls elevated intracranial pressure in pediatric head injury patients (abstract). *Crit Care Med.* 2000;26:421-422.

Kien ND, Reitan JA, White DA, Wu CH, Eisele JH. Cardiac contractility and blood flow distribution following resuscitation with 7.5% hypertonic saline in anesthetized dogs. *Circ Shock.* 1991;35:109-116.

Kirkeby OJ, Rise IR, Nordsletten L, Skjeldal S, Risoe C: Cardiovascular response to blood loss during high intracranial pressure. *J Neurosurg.* 1995;83:1067-1071.

Kirkpatrick P, Smielewski P, Piechnik S, Pickard J, Czosnyka M, Early effects of mannitol in patients with head injuries assessed using bedside multimodality monitoring. *Neurosurgery.* 1996;39:714-720.

Kobashi M, Ichikawa H, Sugimoto T, Adachi A. Response of neurons in the solitary tract nucleus, area postrema and lateral parabrachial nucleus to gastric load of hypertonic saline. *Neurosci Lett.* 1993;158:47-50.

Koizumi H, Fujisawa H, Ito H, Maekawa T, Di X, Bullock R. Effects of mild hypothermia on cerebral blood flow-independent changes in cortical extracellular levels of amino acids following contusion trauma in the rat. *Brain Res.* 1997;747:304-312.

Kokosha ER, Smith GS, Pittman T, Weber TR. Early hypotension worsens neurological outcome in pediatric patients with moderately severe head trauma. *J Pediatr Surg.* 1998;33: 333-338.

Kong DL, Prough DS, Whitley JM, Taylor C, Vines S, Deal DD, DeWitt DS. Hemorrhage and intracranial hypertension in combination increase cerebral production of thromboxane A2. *Crit Care Med.* 1991;19:532-538.

Kontos HA, Wei EP, Ellis EF, *et al.* Appearance of superoxide anion radical in cerebral extracellular space during increased prostaglandin synthesis in cats. *Circ Res.* 1985;57:142-151.

Kordestani RK, Counelis GJ, McBride DQ, Matin NA. Cerebral arterial spasm after penetrating craniocerebral gunshot wounds: transcranial Doppler and cerebral blood flow findings. *Neurosurgery.* 1997;41:351-360.

Koura SS, Doppenberg EM, Marmarou A, Choi S, Young HF, Bullock R. Relationship between excitatory amino acid release and outcome after severe human head injury. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1998;71:244-246.

Kraus GE, Bucholz RD, Yoon KW, Knuepfer MM, Smith KR Jr. Cerebrospinal fluid endothelin-1 and endothelin-3 levels in normal and neurosurgical patients: a clinical study and literature review. *Surg Neurol*. 1991;35:20-29.

Landau EH, Gross D, Assalia A, Feigin E, Krausz MM. Hypertonic saline infusion in hemorrhagic shock treated by military antishock trousers (MAST) in awake sheep. *Crit Care Med*. 1993;21:1554-1562.

Laurer HL, McIntosh TK. Experimental models of brain trauma. *Curr Opin Neurol*. 1999;12(6):715-721.

Law RO. Regulation of mammalian brain cell volume. *J Exp Zool*. 1994;268:90-96.

Lee JH, Martin NA, Alsina G, *et al*. Hemodynamically significant cerebral vasospasm and outcome after head injury: a prospective study. *J Neurosurg*. 1997;87:221-233.

Lee JM, Zipfel GJ, Choi DW. The changing landscape of ischaemic brain injury mechanisms. *Nature*. 1999;399(suppl):A7-A14.

Leffler CW, Busija DW, Beasley DG, *et al*. Post ischemic cerebral microvascular responses to norepinephrine and hypotension in newborn pigs. *Stroke*. 1989;20:541.

Leffler CW. Prostanoids: Intrinsic modulators of cerebral circulation. *News Physiol Sci*. 1997;12:72-77.

Lien YH, Shapiro JJ, Chan L. Study of brain electrolytes and organic osmolytes during correction of chronic hyponatremia. Implications for the pathogenesis of central pontine myelinolysis. *J Clin Invest.* 1991;88:303-309.

Lien YH. Role of organic osmolytes in myelinolysis. A topographic study in rats after rapid correction of hyponatremia. *J Clin Invest.* 1995;95:1579-1586.

Liu TH, Beckman JS, Freeman BA, Hogan EL, Hsu CY. Polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase and catalase reduce ischemia brain injury. *Am J Physiol.* 1989;256(2 pt 2):H589-H593.

Lopes OU, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, *et al.* Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock: role of the innervated lung. *Am J Physiol.* 1981;241:H883-890.

Marshall LF, Maas AI, Marshall SB, *et al.* A multicenter trial on the efficacy of tirilazad mesylate in cases of head injury. *J Neurosurg.* 1998;89:519-525.

Martin NA, Doberstein C, Alexander M, *et al.* Posttraumatic cerebral arterial spasm. *J Neurotrauma.* 1995;12:897-901.

Martin NA, Doberstein C, Zane C, Caron MJ, Thomas K, Becker DP. Posttraumatic cerebral arterial spasm: transcranial Doppler ultrasound, cerebral blood flow, and angiographic findings. *J Neurosurg.* 1992;77:575-583.

Martin NA, Patwardhan RV, Alexander MJ, *et al.* Characterization of cerebral hemodynamic phases following severe head trauma: hypoperfusion, hyperemia, and vasospasm. *J Neurosurg.* 1997;87:9-19.

Mazzoni MC, Borgstrom P, Intaglietta M, Arfors KE. Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ Shock.* 1990;31:407-418.

Mazzoni MC, Borgstroom P, Warnke KC, Skalak TC, Intaglietta M, Arfors KE. Mechanisms and implications of capillary endothelial swelling and luminal narrowing in low-flow ischemias. *In J Microcirc Clin Exp*. 1995;15:265-270.

McIntosh TK, Thomas M, Smith D, Banbury M. The novel 21-aminosteroid U74006F attenuates cerebral edema and improves survival after brain injury in the rat. *J Neurotrauma*. 1992;9:33-46.

Millen JE, Glauser FL, Fairman RP. A comparison of physiological responses to percussive brain trauma in dogs and sheep. *J Neurosurg*. 1985 Apr;(62):587-591.

Miller JD, Sweet RC, Narayan R, Becker DP. Early insults to the injured brain. *JAMA*. 1978;240:439-442.

Estatísticas Vitais – Mortalidade e Nascidos Vivos. Informações de Saúde. *MINISTÉRIO DA SAÚDE – DATASUS*. [on line]. Disponível em: <http://www.datasus.gov.br>.

Mizumoto, N. Efeitos do NaCl 7,5% nas pressões arterial e intracraniana em cães em choque hemorrágico, com ou sem hipertensão intracraniana grave [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1996.

Muizelaar JP, Marmarou A, Young HF, *et al*. Improving the outcome of severe head injury with the oxygen radical scavenger polyethylene glycol-conjugated superoxide dismutase: a phase II trial. *J Neurosurg*. 1993;78:375-382.

Negoro H, Higuchi T, Tadokoro Y, Honda K. Osmoreceptor mechanism for oxytocin release in the rat. *Jpn J Physiol*. 1988; 38:19-31.

Nicholls D, Attwell D. The release and uptake of excitatory amino acids. *Trends Pharmacol Sci*. 1990;11:462-468.

- Nilsson P, Laursen H, Hillered L, Hansen AJ. Calcium movements in traumatic brain injury: the role of glutamate receptor-operated ion channels. *J Cereb Blood Flow Metab.* 1996;16:262-270.
- Nonaka M, Yoshimine T, Kohmura E, Wakayama A, Yamashita T, Hayakawa T. Changes in brain organic osmolytes in experimental cerebral ischemia. *J Neurol Sci.* 1998;157:25-30.
- Nose H, Doi Y, Usui S, Kubota T, Fujimoto M, Morimoto T. Continuous measurement of Na concentration in CSF during gastric water infusion in dehydrated rats. *J Appl Physiol.* 1992;73:1419-1424.
- Novak L, Shackford SR, Bourguignon P, *et al.* Comparison of standard and alternative prehospital resuscitation in uncontrolled hemorrhagic shock and head injury. *J Trauma.* 1999;47:834-844.
- Obrenovitch TP, Urenjal J, Zilkha E. Effects of increased extracellular glutamate levels on the local field potential in the brain of anaesthetized rats. *Br J Pharmacol.* 1997;122:372-378.
- Ogata H, Luo XX. Effects of hypertonic saline solution (20%) on cardiodynamics during hemorrhagic shock. *Circ Shock.* 1993;41:113-118.
- Oldfield BJ, Badoer E, Hards DK, McKinley MJ. Fos production in retrogradely labelled neurons of the lamina terminalis following intravenous infusion of either hypertonic saline or angiotensin II. *Neuroscience.* 1994;60:255-262.
- Olson JE, Banks M, Dimlich RV, Evers J. Blood-brain barrier water permeability and brain osmolyte content during edema development. *Acad Emerg Med.* 1997;4:662-673.

Olson JE, Goldfinger MD. Amino acid content of rat cerebral astrocytes adapted to hyperosmotic medium in vitro. *J Neurosci Res*. 1990;27:241-246.

Onarheim H, Missavage AE, Kramer GC, Gunther RA. Effectiveness of hypertonic saline-dextran 70 for initial fluid resuscitation of major burns. *J Trauma*. 1990;30:597-603.

Ostensen J, Stokke ES, Bugge JF, Langberg H, Kiil F. Difference between hypertonic NaCl and NaHCO₃ as osmotic diuretics in dogs kidneys. *Acta Physiol Scand*. 1989;137:177-187.

Paczynski RP. Osmotherapy: Basic concepts and controversies. *Crit Care Clin*. 1997;13:105-129.

Pascual JM, Watson JC, Runyon AE, Wade CE, Kramer GC. Resuscitation of intraoperative hypovolemia: a comparison of normal saline and hyperosmotic/hyperoncotic solutions in swine. *Crit Care Med*. 1992;20:200-210.

Pasqualin A, Vivenza C, Rosta L, Cavazzani P, Da Pian R. Cerebral vasospasm after head injury. *Neurosurgery*. 1984;15:855-858.

Patrick DA, Moore EE, Offner PJ, Johnson JL, Tamura DY, Silliman CC. Hypertonic saline activates lipid-primed human neutrophils for enhanced elastase release. *J Trauma*. 1998;44:592-598.

Philis JW, Song D, O'Regan MH. Effects of hyperosmolarity and ion substitutions on amino acid efflux from the isohemic rat cerebral cortex. *Brain Res*. 1999;828:1-11.

Pigula FA, Wald SL, Shackford SR, Vane DW. The effect of hypotension and hypoxia on children with severe head injuries. *J Pediatr Surg*. 1993;28:310-316.

Poli de Figueira LF, Peres CA, Attalah AN, *et al.* Hemodynamic improvement in hemorrhagic shock by aortic ballon occlusion and hypertonic saline solutions. *Cardiovasc Surg.* 1995;3:679-686.

Prist, R. *Efeitos da reposição volêmica inicial, no trauma crânio-encefálico associado a choque hemorrágico em cães* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 1999.

Prough D, Johnson J, Poole GJ, Stullken E, Johnston WJ, Royster R. Effects on intracranial pressure of resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline versus lactated Ringer's solution. *Crit Care Med.* 1985;13:407-411.

Prough D, Johnson J, Stullken E, Stump D, Poole GJ, Howard G. Effects on cerebral hemodynamics of resuscitation from endotoxic shock with hypertonic saline versus lactated Ringer's solution. *Crit Care Med.* 1985;13:1040-1044.

Prough D, Whitley J, Taylor C, Deal D, DeWitt D. Regional cerebral blood flow following resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline. Influence of a subdural mass. *Anesthesiology.* 1991;75:319-327.

Prough D, Whitley J, Taylor C, Deal D, DeWitt D. Rebound intracranial hypertension in dogs after resuscitation with hypertonic solutions from hemorrhagic shock accompanied by an intracranial mass lesion. *J Neurosurg Anesthesiol.* 1999;11:102-111.

Prough DS, Johnson JC, Poole GV Jr, *et al.* Effects on intracranial pressure of resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline versus lactate Ringer's solution. *Crit Care Med.* 1985;13:407-411.

Prough DS, Kong D, Watkins WD, *et al.* Inhibition of thromboxane A₂, production does not improve post-ischemic brain hypoperfusion in the dog. *Stroke.* 1986;17:1272.

Qureshi A, Suarez J, Bhardwaj A, *et al.* Use of hypertonic (3%) saline/acetate infusion in the treatment of cerebral edema: effect on intracranial pressure and lateral displacement of the brain. *Crit Care Med.* 1998;26:440-446.

Qureshi A, Wilson S, Traystman R. Treatment of elevated intracranial pressure in experimental intracerebral hemorrhage: comparasion between mannitol and hypertonic saline. *Neurosurgery.* 1999;44:1055-1063.

Rabinovici R, Yue TL, Krausz MM, Sellers TS, Lynch KM, Feuerstein G. Hemodynamic, hematologic and eicosanoid mediated mechanisms in 7.5 percent sodium chloride treatment of uncontrolled hemorrhagic shock. *Surg Gynecol Obstet.* 1992;175:341-354.

Ramires JA, Serrano Jaunior CV, Caesar LA, Velasco IT, Rocha e Silva Jaunior M, Pileggi F. Acute hemodynamic effects of hypertonic (7.5%) saline infusion in patients with cardiogenic shock due to right ventricular infarctin. *Circ Shock.* 1992;37:220-225.

Raozsa L, Gombi R, Szabao S, Sztermen M. Vasospasm after head injury studied by transcranial Doppler sonography. *Radiol Diagn.* 1989;30:151-157.

Riou B, Carli P. Hypertonic sodium chloride and hemorrhagic shock. *Ann Fr Anesth Reanim.* 1990;9:536-546.

Rocha-e-Silva M, Poli de Figueiredo LF. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *CLINICS.* 2005; 60(2):159-172.

Rommer B, Bellner J, Kongstad P, Sjeoholm H. Elevated transcranial Doppler flow velocities after severe head injury: cerebral vasospasm or hyperemia?. *J Neurosurg.* 1996;85:90-97.

Ropper AH, Rockoff MA. Physiological and clinical aspects of raised intracranial pressure. In: Ropper AH. *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*. 3rd ed. New York: Raven Press; 1993.

Schackford SR, Mackersie RC, Davis JM, Wolf PL, Hoyt DB. Epidemiology and pathology of traumatic deaths occurring at a level I trauma center in a regionalized system: the importance of secondary brain injury. *J Trauma*. 1989;29:1392-7.

Schackford SR, Mackersie RC, Holbrook TL, *et al*. The epidemiology of traumatic death. A population-based analysis. *Arch. Surg*. 1993;128:571-5.

Schatzmann C, Heissler H, König K, *et al*. Treatment of elevated intracranial pressure by infusion of 10% saline in severely head injured patients. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1998;71:31-33.

Schell RM, Applegate RL II, Cole DJ: Salt, starch, and water on the brain. *J Neurosurg Anesth*. 1996;8:178-182.

Schmall LM, Muir WW, Robertson JT. Haemodynamic effects of small volume hypertonic saline in experimentally induced haemorrhagic shock. *Equine Vet J*. 1990;22:273-277.

Schmoker J, Zhuang J, Shackford S. Hypertonic fluid resuscitation improves cerebral oxygen delivery and reduces intracranial pressure after hemorrhagic shock. *J Trauma*. 1991;31:1607-1613.

Schroder ML, Muizelaar JP, Fatouros PP, Kuta AJ, Choi SC. Early cerebral blood volume after severe traumatic brain injury in patients with early cerebral ischemia. *Acta Neurochir Suppl (Wien)*. 1998;71:127-130.

Schroder ML, Muizelaar JP, Fatouros PP, Kuta AJ, Choi SC. Regional cerebral blood volume after severe head injury in patients with regional cerebral ischemia. *Neurosurgery*. 1998;42:1276-1281.

Schürer L, Dautermann C, Härtl R, *et al*. Therapy of hemorrhagic shock using small volumes of hypertonic-hyperoncotic NaCl-dextran solution—effects on the brain. *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther*. 1992;27:209-217.

Schürer L, Dautermann C, Härtl R, *et al*. Treatment of hemorrhagic hypotension with hypertonic/hyperoncotic solutions: effects on regional cerebral blood flow and brain surface oxygen tension. *Eur Surg Res*. 1992;24:1-12.

Shackford S, Zhuang J, Schmoker J. Intravenous fluid tonicity: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and cerebral oxygen delivery in focal brain injury. *J Neurosurg*. 1992;76:91-98.

Shackford S. Effect of small-volume resuscitation on intracranial pressure and related cerebral variables. *J Trauma*. 1997;42(suppl):S48-S53.

Shackford SR, Schmoker JD, Zhuang J. The effect of hypertonic on pial arteriolar tone after brain injury and shock. *J Trauma*. 1994;37:899-908.

Shackford SR, Norton C, Todd M. Renal, cerebral and pulmonary effects of hypertonic resuscitation in a porcine model of hemorrhagic shock. *Surgery*. 1988;104:553-560.

Sheikh AA, Matsuoka T, Wisner DH. Cerebral effects of resuscitation with hypertonic saline and a new low-sodium hypertonic fluid in hemorrhagic shock and head injury. *Crit Care Med*. 1996;24:1226-1232.

Simma B, Burger R, Falk M, Sacher P, Fanconi S. A prospective, randomized, and controlled study of fluid management in children with severe head injury: lactated Ringer's solution versus hypertonic saline. *Crit Care Med*. 1998;26:1265-1270.

Soustiel JF, Bruk B, Shik B, Hadani M, Feinsod M. Transcranial Doppler in vertebrobasilar vasospasm after subarachnoid hemorrhage. *Neurosurgery*. 1998;43:282-293.

Spiers JP, Fabian TC, Kudsk KA, Proctor KG. Resuscitation of hemorrhagic shock with hypertonic saline/dextran or lactated Ringer's supplemented with AICA riboside. *Circ Shock*. 1993;40:29-36.

Steenbergen JM, Bohlen HG. Sodium hyperosmolarity of intestinal lymph causes arteriolar vasodilation in part mediated by EDRF. *Am J Physiol*. 1993;265(1 pt 2):H323-H328.

Steiger HJ, Aaslid R, Stooss R, Seiler RW. Transcranial Doppler monitoring in head injury: relations between type of injury, flow velocities, vasoreactivity, and outcome. *Neurosurgery*. 1994;34:79-86.

Stover JF, Morganti-Kosmann MC, Lenzlinger PM, Stocker R, Kempinski OS, Kossmann T. Glutamate and taurine are increased in ventricular cerebrospinal fluid of severely brain-injured patients. *J Neurotrauma*. 1999;16:135-142.

Suarez J, Qureshi A, Bhardwaj A, *et al*. Treatment of refractory intracranial hypertension with 23.4% saline. *Crit Care Med*. 1998;26:1118-1122.

Taneda M, Kataoka K, Akai F, Asai T, Sakata I. Traumatic subarachnoid hemorrhage as a predictable indicator of delayed ischemic symptoms. *J Neurosurg*. 1996;84:762-768.

Taylor G, Myers S, Kurth CD, *et al.* Hypertonic saline improves brain resuscitation in a pediatric model of head injury and hemorrhagic shock. *J Pediatr Surg.* 1996;31:65-70.

Ter Minassian A, Melon E, Leguerinel C, Lodi CA, Bonnet F, Beydon L. Changes in cerebral blood flow during PaCO₂ variations in patients with severe closed head injury: comparison between the Fick and transcranial Doppler methods. *J Neurosurg.* 1998;88:996-1001.

Thrasher TN, Keil LC, Ramsay DJ. Lesions of the organum vasculosum of the lamina terminalis (OVLT) attenuate osmotically-induced drinking and vasopressin secretion in the dog. *Endocrinology.* 1982;110:1837-1839.

Todd M, Tommasino C, Moore S. Cerebral effects of isovolemic hemodilution with a hypertonic saline solution. *J Neurosurg.* 1985;63:944-948.

Tokuyay R, Zeigler ST, Kramer GC, *et al.* Effects of hipertonic saline dextran resuscitation on oxygen delivery, oxygen consumption, and lipid peroxidation after burn injury. *J Trauma.* 1992;32:704-713.

Trachtman H, Yancey PH, Gullans SR. Cerebral cell volume regulation during hypernatremia in developing rats. *Brain Res.* 1995;693:155-162.

Trasher TN, Keil LC. Regulation of drinking and vasopressin secretion: role of organum vasculosum laminae terminalis. *Am J Physiol.* 1987;253(1 pt 2): R108-R120.

Trachtman H, Futterweit S, Tonidandel W, Gullans SR. The role of organic osmolytes in the cerebral cell volume regulatory response to acute and chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 1993;3:1913-1919.

Trachtman H. Cell volume regulation: a review of cerebral adaptive mechanisms and implications for clinical treatment of osmolal disturbances I. *Pediatr Nephrol.* 1991;5:743-750.

Trachtman H. Cell volume regulation: a review of cerebral adaptive mechanisms and implications for clinical treatment of osmolal disturbances II. *Pediatr Nephrol.* 1992;6:104-112.

Unterberg A, Kiening K, Schmiedek P, Lanksch W. Long-term observations of intracranial pressure after severe head injury. The phenomenon of secondary rise of intracranial pressure. *Neurosurgery.* 1993;32:17-24.

Uzan M, Tanriverdi T, Aydin S, Gumustas K, Tureci E. The Cerebrospinal Fluid Thromboxane A2 and Prostaglandin I2 levels in patients with severe head injury. *Neurosurg.* 2003;13(2):59-63.

Vacca G, Papillo B, Battaglia A, Grossini E, Mary DA, Pelosi G. The effects of hypertonic saline solution on coronary blood flow in anaesthetized pigs. *J Physio.* 1996;491(pt 3):843-851.

Vassar MJ, Perry CA, Holcroft JW. Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock. *Arch Surg.* 1990;125:1309-1315.

Velanovich V, Crystalloid Vs. Colloid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery.* 1989;105:65-70.

Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr, *et al.* Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol.* 1980;239:H664-673.

Vespa P, Prins M, Ronne-Engstrom E, *et al.* Increase in extracellular glutamate caused by reduced cerebral perfusion pressure and seizures after human traumatic brain injury: a microdialysis study. *J Neurosurg.* 1998;89:971-982.

Videen JS, Michaelis T, Pinto P, Rodd BD. Human cerebral osmolytes during chronic hyponatremia. A proton magnetic resonance spectroscopy study. *J Clin Invest.* 1995;95:788-793.

Vincent, JL. Fluids for resuscitation. *Brit J Anaesth.* 1991;67:185-93.

Wade CE, Bie P, Keil LC, Ramsay DJ. Effect of hypertonic intracarotid infusion on plasma vasopressin concentration. *Am J Physiol.* 1982;243:E522-E526.

Wade CE, Bie P, Keil LC, Ramsay DJ. Osmotic control of plasma vasopressin in the dog. *Am J Physiol.* 1982;243:E287-E292.

Walsh J, Zhuang J, Shackford S. A comparison of hypertonic to isotonic fluid in the resuscitation of brain injury and hemorrhagic shock. *J Surg Res.* 1991;50:284-292.

Weber M, Grolimund P, Seiler RW. Evaluation of posttraumatic cerebral blood flow velocities by transcranial Doppler ultrasonography. *Neurosurgery.* 1990;27:106-112.

Westcott JY, Murphay RC, Stenmark K; Eicosanoids in human ventricular cerebrospinal fluid following severe brain injury. *Prostaglandins.* 1987;34:877.

Wisner D, Schuster L, Quinn C. Hypertonic saline resuscitation of head injury: effects of isovolemic hemodilution with a hypertonic saline solution. *J Neurosurg.* 1985;63:944-948.

Wisner DH, Schuster L, Quinn C. Hypertonic saline resuscitation of head injury: Effects on cerebral water content. *J Trauma.* 1990;30:75-78.

Worthley LI, Cooper DJ, Jones N. 7.2% NaCl/10% dextran versus 20% mannitol for treatment of intracranial hypertension (abstract). *Acta Neurochir Suppl (Wien).* 1994;60:494.

Worthley LI, Cooper DJ, Jones N. Treatment of resistant intracranial hypertension with hypertonic saline. Report of two cases. *J Neurosurg*. 1998;68:478-481.

Yamashita T, Kohmura E, Yamauchi A, *et al*. Induction of Na⁺/myo-inositol cotransporter mRNA after focal cerebral ischemia: evidence for extensive osmotic stress in remote areas. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1996;16:1203-1210.

Young WF, Rosenwasser RH, Vasthare US, Tuma RF. Preservation of post-compression spinal cord function by infusion of hypertonic saline. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1994;6:122-127.

Yuan XQ, Wade CE, Clifford CB: Suppression by traumatic brain injury of spontaneous hemodynamic recovery from hemorrhagic shock in rats. *J Neurosurg*. 1991;75:408-411

Zornow M, Prough D. Fluid management in patients with traumatic brain injury. *New Horiz*. 1995;3:488-498.

Zornow M, Scheller M, Shackford S. Effect of a hypertonic lactated Ringer's solution on intracranial pressure and cerebral water content in a model of traumatic brain injury. *J Trauma*. 1989;29:484-488.

Zornow MH. Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesth*. 1996;8:175-177.

Zornow MH, Prough DS. Fluid management in patients with traumatic brain injury. *New Horizons*. 1995;3:488-98.

Zuryski YA, Dorsch NW, Fearnside MR. Incidence and effects of increased cerebral blood flow velocity after severe head injury: a transcranial Doppler ultrasound study II. Effect of vasospasm and hyperemia on outcome. *J Neurol Sci*. 1995;134:41-46.

Apêndice

Apêndice 1. Artigo Publicado

The Journal of TRAUMA® Injury, Infection, and Critical Care

Volume Replacement with Lactated Ringer's or 3% Hypertonic Saline Solution during Combined Experimental Hemorrhagic Shock and Traumatic Brain Injury

Fernando Campos Gomes Pinto, MD, Antonio Capone Neto, Ricardo Prist, Mauricio Rocha e Silva, and Luiz F Poli-de-Figueiredo

Background: The devastating effects of hypotension on head-trauma-related mortality are well known. This study evaluates the systemic and cerebral hemodynamic responses to volume replacement with 3% hypertonic saline (HSS) or lactated Ringer's solution (LR), during the acute phase of hemorrhagic shock (HS) associated with traumatic brain injury (TBI).

Methods: Fifteen dogs were assigned to one of three groups (n = 5, each) according to the volume replacement protocol, infused after TBI (brain fluid percussion, 4 atm) and epidural balloon to an intracranial pressure (ICP) higher than 20 mm Hg and HS, induced by blood removal to a mean

arterial pressure (MAP) of 40 mm Hg in 5 minutes: Group HS+TBI+HSS (8 mL/kg of 3% HSS), HS+TBI+LR (16 mL/kg LR), and Group HS+TBI (controls, no fluids). We simulated treatment during prehospital and early hospital admission. Groups HS+TBI and HS+TBI+LR received shed blood infusion to a target hematocrit of 30%. Measurements included shed blood volume, fluid volume infused to restore MAP, MAP, cardiac output, cerebral perfusion pressure, cerebral and systemic lactate, and oxygen extraction ratios.

Results: Fluid replacement with HSS 3% or LR promoted major hemodynamic benefits over control animals without

Cerebral perfusion pressure was higher than controls and similar between treated groups; however, HSS 3% infusion was associated with lower ICP during the "early hospital phase" and a higher serum sodium and osmolality.

Conclusion: In the event of severe head trauma and hemorrhagic shock, the use of HSS 3% and larger volumes of LR promote similar systemic and cerebral hemodynamic benefits. However, a lower ICP was observed after HSS 3% than after LR.

Key Words: Hemorrhagic shock, Traumatic brain injury, Hypertonic saline solution, Lactated Ringer's solution.

J Trauma. 2006;60:•••••

Head injury is the main cause of trauma-related deaths in over 60% of cases. The deleterious effects of hypotension on head trauma morbidity and mortality are well known. Hemorrhage and shock are observed in up to 20% of the cases of patients with head injuries. Hypotension, even for very brief periods, is a well-established cause of secondary brain injury, contributing for a worsen outcome. Thereby, early and effective resuscitation is essential for improved results.¹⁻³

Some experimental studies have demonstrated that elevated intracranial pressure (ICP) impairs the protective mechanisms against blood loss and hypotension, creating a difficult treatment challenge.⁴⁻⁶ Also, it has been demonstrated that the type of fluid used for volume replacement can have a significant impact on ICP. Because hyperosmolar therapy has been used to reduce elevated ICP from a variety of causes including TBI, the use of hypertonic saline solution (HSS) for resusci-

tation of head-injured patients has been considering an appealing strategy.⁷⁻⁹

The reduction of ICP observed in hemorrhagic shock models during resuscitation with HSS appears to be the most promising in settings of associated intracranial traumatic injury and elevated ICP, because it promotes simultaneous hemodynamic improvement and cerebral dehydration allowing greater compliance for expanding space occupying lesions.

This experimental study evaluates the systemic and cerebral, hemodynamic, and oxygenation responses to different solutions for volume replacement during the early phases of HS associated with TBI.

MATERIALS AND METHODS

These experiments were performed at the Research Division of the Heart Institute of Hospital das Clínicas University of the São Paulo School of Medicine; the protocol was approved by the Institutional Ethics Committee approval and follows the international rules for animal research.¹⁰

Experiments were performed in 15 mongrel dogs (16.3 ± 1.9 kg) fasted overnight, with free access to water. Anesthesia was performed with ketamine (10 mg/kg) and halothane (1.5% during preparation and insult, 0.5% during treatment). After orotracheal intubation, mechanical ventilation was initiated (Harvard Apparatus 708, South Natick, MA) to keep an ETCO₂ between 32 and 37 mm Hg (Dixtal DX 1265 capnometer, Manaus, AM, Brazil).

Submitted for publication September 10, 2004.

Accepted for publication February 6, 2006.

Copyright © 2006 by Lippincott Williams & Wilkins, Inc.

From the Division of Applied Physiology, Heart Institute, InCor, University of São Paulo School of Medicine, São Paulo, Brazil.

Address for reprints: Fernando Campos Gomes Pinto, MD, Heart Institute, Division of Applied Physiology, University of São Paulo, Av. Enéas de Carvalho Aguiar 44, São Paulo, SP CEP 05403-000, Brazil; email: acapuano@terra.com.br.

DOI: 10.1097/01.ta.0000214581.89316.73

The femoral artery and vein were cannulated with p-240 catheters. A pulmonary artery catheter was inserted through the right jugular vein (93A-131H-7F, Baxter Healthcare Corporation, CA) and connected to a cardiac output monitor (model 9520A, American Edwards Lab, CA); values of cardiac output were acquired by averaging two measures. The hemodynamic catheters were connected through pressure transducers (P23XL Viggo-Spectramed, Statham, CA) to a multichannel acquiring system (MP100, Biopac System, CA). Measured variables were recorded and analyzed by a personal computer and the Acknowledge 3.0 Windows software.

The left transverse sinus was cannulated through a 2-mm burr hole for cerebral venous blood samples. An intraparenchymal fiber optic ICP sensor (model 110-4B, Camino NeuroCare Inc. San Diego, CA) was placed in right parietal lobe through a 2-mm burr hole at the parietal bone and then connected to a ICP monitor (V420-7, Camino Laboratories, San Diego, CA). A 1-cm diameter hole on the left parietal bone was performed for fluid percussion, employing a specific device (Fluid Percussion Machine, Bioengenharia, Research Division of the Heart Institute of São Paulo University School of Medicine, Brazil); a deflated epidural balloon (Foley catheter #5) was placed on epidural space through that hole. Central temperature was controlled between 36 and 38°C with heated blankets.

Insult

HS was induced by blood withdrawal through the aortic catheter to a MAP of 40 mm Hg over a time interval of 5 to 10 minutes. The shed blood was heparinized and stored. TBI was induced by brain fluid percussion (4 atm). After fluid percussion, the epidural balloon was inflated with approximately 5 mL to a target ICP of 20 to 25 mm Hg. The experimental design simulated the clinical scenario of pre-hospital and early hospital resuscitation phases, including an intracranial hematoma drainage (Fig. 1).

Groups

Fifteen mongrel male dogs, weight 13 to 20 kg, were randomized to one of three groups: HS+TBI+HSS, $n = 5$, prehospital treatment with 8 mL/kg 3% saline solution in 10 minutes; HS+TBI+LR, $n = 5$, prehospital treatment with 16 mL/kg lactated Ringer's solution in 10 minutes; and HS+TBI, $n = 5$, controls, no fluids.

During an early-hospital treatment phase, the two treated groups received shed whole blood transfusion targeted to a hematocrit of 30% and HSS or LR, according to the specific group to maintain mean arterial pressure greater than 70 mm Hg. After 60 minutes, the epidural balloon was deflated in the treated-group animals, simulating an intracranial hematoma drainage. The balloon was kept inflated throughout the experiment in control animals.

The following parameters were measured or calculated using standard formulas: mean arterial pressure (MAP, in mmHg), cardiac index (CI, in L/min/m²), intracranial pressure (ICP, in mmHg), cerebral perfusion pressure (CPP, in mmHg), cerebral and systemic Lactate (in mmol/L), cerebral and systemic oxygen extraction (in %), sodium and serum osmolality, volume infused to restore MAP. Biochemical and blood gas analysis were performed using a Stat Profile Ultra (Nova Biomedical Waltham, MA).

Statistical Analysis

Results were expressed as mean $\pm$ standard deviation. One-way analysis of variance (ANOVA), and corrected for repeated measurements by Tukey-b method) was used for comparisons between groups. Differences were evaluated by Student's *t* test and were accepted as statistically significant when *p* values were less than 0.05.

RESULTS

There were no statistically significant differences in baseline variables between groups. Following TBI and hem-

Fig. 1. Experimental design. T0 to T1: insult period, HS and TBI. T1 to T2: prehospital treatment period. T2 to T3: early hospital treatment; the same solution used during pre-hospital period for MAP = 70 mm Hg. Blood for Ht = 30% was started at this phase. At 60' (T3), the epidural balloon was deflated. T3 to T5: observation period (Ht aimed at 30% and MAP at 70 mm Hg). T5: sacrifice. Blood samples sampling at T0, T1, T2, T3, T4, and T5.

Fig. 2. Mean arterial pressure, intracranial pressure, cerebral perfusion pressure and cardiac index in animals submitted to traumatic brain injury (TBI) and hemorrhagic shock (HS), treated with 8 mL/kg of 3% NaCl (HS+TBI+HSS) or 16 mL/kg of lactated Ringer's (HS+TBI+LR), followed by blood transfusion and further HSS or LR infusion. Controls received no fluids (HS+TBI). * $p < 0.05$.

orrhage (0 to 20'), all groups presented a similar hemodynamic and cerebral behavior. There were no differences in shed blood volume between groups (25.7 ± 9.7 ; 22.5 ± 8.1 ; 21.3 ± 7.7 mL/kg for HS+TBI+HSS, HS+TBI+LR and HS+TBI, respectively). As targeted, MAP reached 40 mm Hg and cardiac output was correspondingly decreased. ICP increased to values above 20 mm Hg, as planned. Cerebral and systemic lactate, as well as and oxygen extraction rose in all groups (Figs. 2 and 3).

Controls

Untreated controls remained hypotensive and with low cardiac output throughout the experiment. Intracranial pres-

Fig. 3. Systemic oxygen extraction, cerebral oxygen extraction, systemic arterial lactate, and cerebral venous lactate in animals submitted to traumatic brain injury (TBI) and hemorrhagic shock (HS), treated with 8 mL/kg of 3% NaCl (HS+TBI+HSS) or 16 mL/kg of lactated Ringer's (HS+TBI+LR), followed by blood transfusion and further HSS or LR infusion. Controls received no fluids (HS+TBI). * $p < 0.05$.

sure dropped progressively despite the maintenance of an inflated balloon. Cerebral and systemic lactate and oxygen extraction increased in a stepwise fashion. Serum sodium concentration and the serum osmolality remained stable during the entire experiments (Fig. 4).

Effects of Lactated Ringer's Solution

In LR-treated animals (HS+TBI+LR), MAP and CI were restored to baseline values. During the early hospital phase, the volume of shed blood reinfused was 12.9 ± 4.8 mL/kg. The amount of LR infused was 5.9 ± 9.6 mL/kg,

Fig. 4. Serum osmolarity and serum sodium concentration in animals submitted to traumatic brain injury (TBI) and hemorrhagic shock (HS), treated with 8 mL/kg of 3% NaCl (HS+TBI+HSS) or 16 mL/kg of lactated Ringer's (HS+TBI+LR), followed by blood transfusion and further HSS or LR infusion. Controls received no fluids (HS+TBI). * $p < 0.05$.

corresponding to a sodium load of 0.8 ± 1.2 mmol/kg. ICP increased progressively and was higher than both controls and HSS treated animals. When the epidural balloon was deflated, ICP dropped and became stable around 20 mm Hg. CPP increased and stabilized after initial LR infusion, with values close to 50 mm Hg. Cerebral and systemic oxygen extraction decreased after initial LR infusion until 60 minutes, after which it increased to values similar to baseline in a stepwise fashion throughout the experiment. Cerebral and systemic lactate increased after initial LR infusion until 40 minutes, decreasing thereafter to baseline values. Serum sodium concentration and serum osmolarity remained stable during the experimental protocol (Figs. 2–4).

Effects of Hypertonic Saline Solution

After HSS 3%, MAP increased progressively, to higher values than observed in the other groups, to levels close to 80 mm Hg by the end of the experiment. Cardiac index increased to and remained at values similar to baseline. The shed blood volume infused during the early hospital phase (40'–60') was 11.3 ± 4.0 mL/kg, and there was no difference in comparison with the LR group. They also received 3.8 ± 4.3 mL/kg of HSS during the "early hospital phase", corresponding to a sodium load of 2.0 ± 2.2 mmol/kg. Differences in shed blood volume and crystalloids infused between

groups was c without statistical significance. The ICP after HSS was the lowest over the first 60 minutes. When the epidural balloon was deflated, ICP began to increase in a stepwise fashion, becoming stable around 20 mm Hg. CPP became stable after initial HSS 3% infusion during all experiment with values close to 60 mm Hg. Cerebral and systemic oxygen extraction decreased while systemic and cerebral lactate after initial HSS 3% infusion up to 60 minutes, remaining similar to baseline values during the rest of the experimental protocol. As expected, osmolarity and sodium were significantly higher after HSS. Peak values occurred at 60 minutes, with a serum sodium at 158.2 ± 2.2 mmol/L and a serum osmolarity of 315.0 ± 9.0 mOsm/L (Figs. 2–4).

DISCUSSION

Rapid resuscitation of shock can reduce the morbidity and mortality in trauma victims, as recommended by the American College of Surgeons.³ It has been suggested that prehospital volume resuscitation with HSS could improve data on morbidity, mortality, and physiologic parameters in patients with massive hemorrhage.^{11,12}

The beneficial hemodynamic responses associated with HSS resuscitation have been documented by many investigators in both animal and clinical studies.¹² Gunnar et al.¹³ in a canine model of shock comparing normal saline to 3% HSS and Shackford et al.¹⁴ in a porcine model comparing LR to 3% HSS resuscitation found that ICP fell during shock and subsequently rose to levels above baseline in animals resuscitated with isotonic solutions, while it returned to baseline in animals resuscitated with 3% HSS. In a similar study, Prough et al.¹⁵ compared 7.5% HSS to LR in a canine model of shock and found that the ICP in animals resuscitated with HSS remained below baseline, while it rose significantly in those resuscitated with LR.

Multiple studies have investigated the effect of resuscitation by using HSS in models combined hemorrhagic shock and intracranial mass lesion.^{16–27} Three main models of traumatic brain injury have been used, such as mass lesion with epidural or subdural balloon,^{16,17,22} cryogenic injury,^{18,19,23,24} and mechanical percussion injury.^{20,21}

The beneficial effect of HSS on ICP was most prominent in animals with cryogenic injury where the ICP reduction effect lasted for two or more hours after a single bolus of HSS.^{16,22,23} Water content was significantly lower in the nonlesioned hemisphere¹⁹ and in the cerebellum.²³

Anderson et al.¹⁸ evaluated the short and long-term effects of initial bolus resuscitation with either 7.5% NaCl or LR solution, followed by infusion of LR solution in a sheep model of cryogenic injury and hemorrhagic shock. The ICP was lower for the first 90 minutes in animals that received an HSS bolus. The ICP was not different for the rest of the 24-hour observation period. Cerebral water content was similar at 24 hours in both groups. Walsh et al.²⁵ studied the long-term effects of HSS (7.5% with dextran) in a porcine model of cryogenic injury with hemorrhagic shock (MAP of

50 mm Hg). They found that a HSS bolus followed by infusion of HSS was more effective in restoring MAP and cardiac output when compared either to a HSS bolus followed by infusion of LR solution or to a bolus of LR followed by infusion of LR solution. ICP was also lowest in this group for the entire 24-hour observation period, with restoration of the rCBF in injured and uninjured hemispheres. The white matter water content (but not the cortical) was lowest in this group as well. This study suggested that a continuous infusion of HSS, after the initial bolus, can prolong its hemodynamic and cerebral effects.

In animal models of mechanical percussion and micro-balloon inflation, the results were not so impressive. DeWitt et al.²⁰ evaluated the effect of resuscitation with 3.0% NaCl, 0.9% NaCl, and 10% hydroxyl ethyl starch in cats subjected to fluid percussion injury and hemorrhagic hypotension. There were no significant differences in ICP, cerebral oxygenation, or rCBF at 60 and 120 minutes after administration of fluid boluses. Furthermore, the electroencephalographic activity during this period was worst in the HSS-treated animals. Prough et al.¹⁷ compared the effect of 7.2% NaCl with 0.8% NaCl in dogs with subdural balloons subjected to hemorrhagic hypotension (MAP of 55 mm Hg). Although ICP was lower in the HSS-treated group immediately after completion the infusion, no significant differences in ICP were observed at 1 or 2 hours after infusion. A minimal improvement in rCBF was documented in HSS-treated animals. Fulton et al.²¹ observed no differences in ICP at 1 or 2 hours after the post resuscitation, between 1.8% saline and 0.9% saline in pigs with brain percussion injury and hypotension (MAP of 60 mm Hg) (HS group had lower ICP at 3 hours). There were no differences in cerebral water content either. A more striking benefit was demonstrated by Ducey et al.²⁷ in hemorrhaged swine (MAP of 30 mm Hg) in the absence or presence of an epidural balloon, resuscitated to restore oxygen delivery using solutions of 6% NaCl, 0.9% NaCl, 6% hetastarch, and whole blood. Hypertonic resuscitation promoted lower ICP and normalization of CPP throughout resuscitation.

Our experimental design tried to simulate a multiple-trauma clinical scenario with prehospital and early hospital phases. Different from experimental models with a single mechanism of brain trauma,^{28–30} our model combines fluid percussion and epidural balloon and produces a traumatic brain injury with diffuse and focal lesions. Also, it allowed us to get a more homogenous ICP response. The duration of the prehospital phase was longer than the average prehospital time in the larger US cities, but the whole period of early treatment was similar to the clinical scenario. We observed no statistically significant difference between many of the treated groups in many hemodynamic and oxygenation variables. It was clear that the group treated with hypertonic solution in the early hospital phase evolved with better control of the ICP when compared with the group treated with lactated Ringer's. This is similar to some experimental stud-

ies which have demonstrated that treatment of hemorrhagic shock with hypertonic solutions is better than LR to control ICP increase.^{13,15,16,19,27,32}

After balloon deflation, in simulation of a hematoma drainage, the ICP in the HSS 3% group started to rise, reaching values similar to those of the lactated Ringer's group. We can speculate that hypertonic solution was more effective in controlling intracranial hypertension secondary to an "intracranial hematoma" or focal lesion than to the intracranial hypertension secondary to the diffuse lesion that increases in a stepwise way. Another hypothesis is that HSS controls ICP only when high osmolality is present. We observed that after balloon deflation, coincidentally, plasmatic osmolality and plasmatic sodium concentration decreased progressively.

The goal of osmotherapy for cerebral edema is to maintain an euvoletic and normosmolar or hyperosmolar state.^{33,34} A serum osmolality of 300 to 320 mOsm/L has been recommended for patients with decreased intracranial compliance/elasticity.³⁵ However, in an attempt to obtain maximal benefit from osmotherapy in brain injury, serum osmolality higher than 320 mOsm/L must be used with caution, to avoid untoward side effects.³³

In our study, serum osmolality followed the serum sodium concentration and it was significantly higher in the group treated with HSS 3%. When ICP was at its lowest in this group, osmolality was close to 315 mOsm/L. Toward to the end of the experiment it decreased to values around 300 mOsm/L. It is conceivable that osmolality should be maintained around 320 mOsm/L to be effective in controlling ICP.

However, some aspects of osmotic agents should always be considered. Among them, the relative benefit of HSS solutions should be weighed in conditions with disrupted blood-brain barrier because a reverse osmotic gradient could occur owing to extravasation of osmotically active substances into injured tissue.^{11,36,37} This mechanism could have played an important role because we infused HSS continuously throughout the experiment.

When we looked at the cerebral perfusion pressure, we could not find significant differences statistically significant between treated groups. Although ICP was higher in the group treated with LR, mean arterial pressure was also higher in this group, resulting in similar CPP. At the end of the experiment, the TBI group treated with hypertonic solution had a higher MAP and a better CPP. Such a difference appears to be related to the immediate arterial pressure response to the amount of initial volume resuscitation (LR 16 mL/kg versus HSS 3% 8 mL/kg). Lower volumes of hypertonic solution seemed to be as effective as larger volumes of LR in raising MAP and CPP.

CONCLUSIONS

The use of lower volume of HSS 3% promotes systemic and cerebral hemodynamic benefits similar to larger volumes of LR. In addition, HSS 3% is associated with a lower ICP during initial and early phases of traumatic brain injury and

hemorrhagic shock, probably offering potential advantages over LR during the preoperative workout in patients with intracranial space occupying lesions.

REFERENCES

1. Chestnut RM, Marshall LF, Klauber MR. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma*. 1993;34:216–222.
2. Guidelines. *J Neurotrauma*. 2002;19:149–157.
3. American College of Surgeons. Advanced Trauma Life Support Instructor's Manual. Chicago, American College of Surgeons, 1996.
4. Kirkeby OJ, Rise IR, Nordsletten L, Skjeldal S, Risoe C. Cardiovascular response to blood loss during high intracranial pressure. *J Neurosurg*. 1995;83:1067–1071.
5. Yuan XQ, Wade CE, Clifford CB. Suppression by traumatic brain injury of spontaneous hemodynamic recovery from hemorrhagic shock in rats. *J Neurosurg*. 1991;75:408–411.
6. Czosnyka M, Smielewski P, Piechnik S, Steiner LA, Pickard JD. Cerebral autoregulation following head injury. *J Neurosurg*. 2001;95:756–763.
7. Doyle JA, Davis DP, Hoyt DB. The use of hypertonic saline in the treatment of traumatic brain injury. *J Trauma*. 2001;50:367–383.
8. Velanovich V. Crystalloid vs. Colloid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery*. 1989;105:65–70.
9. Holcroft J, Vassar M, et al. 3% saline and 7% dextran - 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann Surg*. 1987;206:279–285.
10. Eliastam M, Safar P, Shapiro M, Gorovitz S. Ethical aspects of cardiopulmonary resuscitation research. *Ann Emerg Med*. 1984;13:874–875.
11. Zornow MH. Hypertonic saline as a safe and efficacious treatment of intracranial hypertension. *J Neurosurg Anesth*. 1996;8:175–177.
12. Rocha-e-Silva M, Poli-de-Figueiredo LF. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics*. 2005;60:159–172.
13. Gunnar W, Merlotti GJ, Barret J, Jonasson O. Resuscitation from hemorrhagic shock. Alterations of the intracranial pressure after normal saline, 3% saline and dextran-40. *Ann Surg*. 1986;204:686–692.
14. Shackford S, Norton C, Todd M. Renal, cerebral and pulmonary effects of hypertonic resuscitation in a porcine model of hemorrhagic shock. *Surgery*. 1988;104:553–560.
15. Prough DS, Johnson JC, Poole GV Jr., et al. Effects on intracranial pressure of resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline versus lactated Ringer's solution. *Crit Care Med*. 1985;13:407–411.
16. Gunnar W, Jonasson O, Merlotti G, Stone J, Barret J. Head injury and hemorrhagic shock: studies of the blood brain barrier and intracranial pressure after resuscitation with normal saline solution, 3% saline solution, and dextran-40. *Surgery*. 1988;103:398–407.
17. Prough DS, Whitley JM, Taylor CL, et al. Regional cerebral blood flow following resuscitation from hemorrhagic shock with hypertonic saline. Influence of a subdural mass. *Anesthesiology*. 1991;75:319–327.
18. Anderson JT, Wisner DH, Sullivan PE, et al. Initial small-volume hypertonic resuscitation of shock and brain injury: Short- and long-term effects. *J Trauma*. 1997;42:592–600.
19. Battistella FD, Wisner DH. Combined hemorrhagic shock and head injury: Effects of hypertonic saline (7.5%) resuscitation. *J Trauma*. 1991;31:182–188.
20. DeWitt DS, Prough DS, Deal DD, et al. Hypertonic saline does not improve cerebral oxygen delivery after head injury and mild hemorrhage in cats. *Crit Care Med*. 1996;24:109–117.
21. Fulton RL, Flynn WJ, Mancino M, et al. Brain injury causes loss of cardiovascular response to hemorrhagic shock. *J Invest Surg*. 1993;6:117–131.
22. Gunnar W, Kane J, Barrett J. Cerebral blood flow following hypertonic saline resuscitation in an experimental model of hemorrhagic shock and head injury. *Braz J Med Biol Res*. 1989;22:287–289.
23. Sheikh AA, Matsuoka T, Wisner DH. Cerebral effects of resuscitation with hypertonic saline and a new low-sodium hypertonic fluid in hemorrhagic shock and head injury. *Crit Care Med*. 1996;24:1226–1232.
24. Taylor G, Myers S, Kurth CD, et al. Hypertonic saline improves brain resuscitation in a pediatric model of head injury and hemorrhagic shock. *J Pediatr Surg*. 1996;31:65–70.
25. Walsh JC, Zhuang J, Shackford SR. A comparison of hypertonic to isotonic fluid in the resuscitation of brain injury and hemorrhagic shock. *J Surg Res*. 1991;50:284–292.
26. Wisner DH, Schuster L, Quinn C. Hypertonic saline resuscitation of head injury: Effects on cerebral water content. *J Trauma*. 1990;30:75–78.
27. Ducey JP, Mozingo DW, Lamiell JM, et al. A comparison of the cerebral and cardiovascular effects of complete resuscitation with isotonic and hypertonic saline, hetastarch, and whole blood following hemorrhage. *J Trauma*. 1989;29:1510–1518.
28. Gennarelli TA. Animate models of human head injury. *J Neurotrauma*. 1994;11:357–368.
29. Millen JE, Glauser FL, Fairman RP. A comparison of physiological responses to percussive brain trauma in dogs and sheep: *J Neurosurg*. 1985;62:587–591.
30. Laurer HL, McIntosh TK. Experimental models of brain trauma. *Curr Opin Neurol*. 1999;12:715–721.
31. Reference deleted.
32. Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M Jr., et al. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol*. 1980;239:H664–H673.
33. Bhardwaj A, Ulatowski JA. Cerebral edema: hypertonic saline solutions. Current treatment options. *Neurology* 1999;1:179–187.
34. Harukuni I, Kirsch JR, Bhardwaj A. Cerebral resuscitation: role of osmotherapy. *J Anesth*. 2002;16:229–237.
35. Ropper AH, Rockoff MA. Physiological and clinical aspects of raised intracranial pressure. In *Neurological and Neurosurgical Intensive Care*, 3rd ed. Ropper AH, Ed. New York: Raven Press, 1993.
36. Paczynski RP. Osmotherapy. Basic concepts and controversies. *Crit Care Clin*. 1997;13:105–129.
37. Schell RM, Applegate RL II, Cole DJ. Salt, starch, and water on the brain. *J Neurosurg Anesth*. 1996;8:178–182.

DISCUSSION

Dr. Nicholas Namias (Miami, Florida): Dr. Pinto and colleagues presented a study on an animal model of hemorrhagic shock with and without brain injury and set out to show the difference in hemodynamic response to fluid resuscitation in the presence or absence of the traumatic brain injury. They present a prehospital, in hospital and observation phase. The title of the paper implies that the paper is about the influence of traumatic brain injury on the hemodynamic response to resuscitation, yet, the thrust of the paper is on the differences in response to resuscitation between hypertonic saline solution and lactated Ringer's solution in the presence of traumatic brain injury. I think that the title and introduction need to be changed to reflect the main thrust of the paper, and as we see in the presentation today, the most interesting

portion did represent that thrust about difference between hypertonic and non-hypertonic resuscitation.

Second, the experimental group seemed to be missing one important group, specifically hemorrhagic shock resuscitated with hypertonic saline without traumatic brain injury. Why was this group omitted? It would have been the appropriate control for the hemorrhagic shock traumatic brain injury hypertonic resuscitation arm. Present the arm if you have it, or explain why it is not needed.

Third, we are told that the total volume of resuscitation for the three arms was similar, but the numbers were not presented in the manuscript. The numbers should be presented in tabular form along with the total amount of sodium delivered, since we are talking about the tonicity of resuscitation.

Repeatedly, throughout the manuscript and presentation, we are told that one thing is less or one thing is more than the other but not statistically significant. Every instance of this needs to be eliminated. Things are different, or they are not. Almost doesn't count. Such identified trends could be pointed out in the discussion as part of the hypothesis generation for the next study, but almost shouldn't be presented in results.

Finally, the difference in intracranial pressure before balloon deflation is actually the most intriguing result of the paper, and you presented it here today in graphical form. But unfortunately, after balloon deflation, the curves for the ICP, within the 180 minute period, do end up crossing. I think that the difference in that early period, where you show a difference in ICP between hypertonic and non-hypertonic resuscitation, is the most intriguing finding that should be emphasized in the discussion and be the basis for your future experiments.

I think you need to expand the discussion in the manuscript of why you think this happened and suggest directions of research to elucidate how to keep this benefit from being lost after balloon deflation.

Dr. Takehiko Tarui (Tokyo, Japan): I have one quick comment and question about hypertonic solution.

When we use hypertonic solution for the therapy, we use hypertonic solution as a first, and step-wise gradually, we decrease the concentration of sodium to the normal level gradually, and after deflation of the balloon, the hypertonic solution group has the intracranial pressure going up.

What happens if you use in your experiment the step-wise decrease of the sodium concentration in your hypertonic solution group?

Dr. Joseph M. Van De Water (Macon, Georgia): Just a little variable. What do you do about increased intracranial venous pressure? Does that affect your study at all?

I assume that it is increased, because I assume that these dogs are on a ventilator with positive pressure ventilation. Is this a problem? Do you correct for it? Is it the same in all the dogs?

Dr. Antonio Capone-Neto: I agree that the most important finding was the response of ICP before balloon deflation. That has to be explored more for us to explain that.

Actually, at the beginning, the whole experiment was just looking at if there would be any difference if we were treating a hemorrhagic shock with intracranial hypertension or not.

Actually, the hypertonic group at the beginning, since the ICP fell to normal values, they present the same behavior at the hemorrhagic shock without TBI.

So when we did that, we just tried to see if ICP would have an increase or not. But all that has to be corrected.

In terms of sodium, there was a very short time of observation, and we just observed what happened to the sodium. We didn't interfere with any of those measurements. It was not the goal of the study.

We didn't measure the cerebral venous pressure. We had the chance, since we had catheterized the transversus sinus, but we didn't measure that, so we used just ICP and central venous pressure. All the animals were ventilated with positive pressure as well.

AUTHOR QUERIES

AUTHOR PLEASE ANSWER ALL QUERIES

1

AQ1— Please provide degree for all authors.

AQ2— Ref. 31 was identical to Ref. 19 and was therefore deleted.

AQ3— Please provide city and state for Capone-Neto.