

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CLÍNICA MÉDICA**

**RESSUSCITAÇÃO HIPERTÔNICA COM SALINA/DEXTRAN EM PACIENTES
SÉPTICOS GRAVES ESTÁVEIS: UM ESTUDO RANDOMIZADO**

ROSELAINÉ PINHEIRO DE OLIVEIRA

ORIENTADOR: Prof. Dr. Gilberto Friedman

**Dissertação de Mestrado apresentada no
Programa de Pós-Graduação em Medicina:
Clínica Médica para obtenção do título de
Mestre em Medicina**

Porto Alegre

2001

SUMÁRIO

1. Agradecimentos.....	5
2. Abreviaturas.....	7
3. Revisão Bibliográfica.....	9
3.1 Introdução.....	9
3.2 Fisiopatologia da Sepse.....	9
3.2.1 Depressão cardíaca.....	9
3.2.2 Alterações circulatórias.....	9
3.2.2.1 Redistribuição de fluxo sanguíneo.....	9
3.2.2.2 Alterações da microcirculação.....	10
3.3 Reposição volêmica na sepse.....	11
3.3.1 Reposição volêmica convencional.....	11
3.3.2. Ressuscitação com pequenos volumes: solução salina hipertônica	11
3.3.2.1. Histórico.....	11
3.3.2.2. Mecanismos de ação.....	12
3.3.2.2.1. Efeitos sobre a contratilidade cardíaca.....	12
3.3.2.2.2. Efeito neural: o papel da inervação pulmonar.....	13
3.3.2.2.3. Efeitos sobre o endotélio e mudanças dos volumes celulares.....	13
3.3.2.2.4. Liberação de mediadores.....	14
3.3.2.2.5. Efeitos anti-inflamatórios.....	15
3.3.2.3. Solução salina hipertônica associada a colóide	16
3.3.2.4. Estudos clínicos.....	16
3.3.2.5. Ressuscitação hipertônica na sepse.....	19
3.4. Comentários.....	21
4. Referências Bibliográficas.....	23
5. Objetivo.....	32

6. Artigo em inglês.....	34
7. Artigo em português.....	58
8. Anexos.....	82

1. AGRADECIMENTOS

DEDICO ESTE TRABALHO

Ao meu orientador, Professor Doutor Gilberto Friedman, gostaria de agradecer e dedicar este trabalho. Seu conhecimento, entusiasmo e dedicação à pesquisa foram fundamentais em todas as etapas deste projeto e continuam a sê-lo para a pesquisa em nossa unidade, a UTI CENTRAL. Ao professor Gilberto todo o meu carinho e admiração.

AGRADECIMENTOS

Ao fim desta jornada de trabalho, que representa a obtenção do título de mestre no Programa de Pós-Graduação em Clínica Médica da Universidade Federal do Rio Grande do Sul, torna-se essencial o agradecimento àquelas pessoas que, movidas por um objetivo comum, colaboraram de alguma forma para a conclusão desta Dissertação.

À toda equipe de trabalho da UTI CENTRAL do Complexo Hospitalar da Santa Casa de Porto Alegre. Aos médicos contratados, médicos residentes, enfermeiros, auxiliares e técnicos de enfermagem, pelo incentivo e colaboração fundamentais para o êxito deste projeto. Meu reconhecimento especial ao Dr. Renan Stoll Moraes por tudo que me ensinou sobre pesquisa científica e pela dedicação na elaboração inicial deste projeto. Personifico assim toda a minha admiração e gratidão a todos os médicos contratados da UTI CENTRAL, que são exemplo de amizade, carinho e competência.

Meu muito obrigado especial ao Dr. Jorge Höher, que chefia a UTI CENTRAL de forma brilhante, sempre incentivando o ensino e a pesquisa com o objetivo maior da excelência na assistência dos pacientes criticamente doentes.

2. ABREVIATURAS

2. ABREVIATURAS

- 1. APACHE = Acute Physiology and Chronic Health Evaluation**
- 2. DMOS = Disfunção Múltipla de Órgãos e Sistemas**
- 3. HES = hetastarch**
- 4. PMN = polimorfonucleares**
- 5. POAP = pressão de oclusão da artéria pulmonar**
- 6. RVS = resistência vascular sistêmica**
- 7. SS = solução salina**
- 8. SSH = solução salina hipertônica**
- 9. TO_2 = transporte de oxigênio**
- 10. VO_2 = consumo de oxigênio**

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

3.1. Introdução

Sepse é a maior causa de admissão em Unidades de Tratamento Intensivo em todo o mundo e hipotensão induzida por sepse com evolução a choque séptico está associada com mortalidade entre 30% e 80%[1].

O choque séptico é caracterizado por complexas alterações na contratilidade miocárdica, na macrocirculação e na microcirculação, que podem diminuir a perfusão e a oferta de oxigênio teciduais. Estas complexas alterações cardiocirculatórias são parcialmente responsáveis pela disfunção orgânica que determina a elevada mortalidade do choque séptico[2].

3.2. Fisiopatologia da Sepse

3.2.1. Depressão cardíaca

Disfunção cardiovascular ocorre em 40% dos pacientes com sepse e é um marcador prognóstico[3]. Durante a sepse, a função ventricular está diminuída em não sobreviventes, ocorrendo comprometimento tanto da contratilidade sistólica quanto a dilatação diastólica[4-6]. Entre os fatores implicados na depressão miocárdica na sepse estão a resposta inflamatória sistêmica, incluindo citocinas, interação leucócito-endotelial e miócitos, e alterações microcirculatórias, com desequilíbrio entre a demanda e a oferta de oxigênio ao miocárdio e as alterações funcionais no fluxo de cálcio[6-9].

3.2.2. Alterações circulatórias

3.2.2.1. Redistribuição de fluxo sanguíneo

Na sepse grave, devido a redução do fluxo sanguíneo, ocorre redistribuição do fluxo para órgãos vitais, tais como coração e cérebro, resultando em hipoperfusão esplâncnica, renal, dos músculos e da pele. Vários mediadores inflamatórios e substâncias vasoativas circulantes estão implicados nestas alterações perfusionais. A ativação do sistema nervoso simpático é um dos mecanismos compensatórios para

manter a perfusão periférica. Inicialmente a ativação deste mecanismo compensatório neurohumoral é benéfica, mas pode torna-se deletéria, levando a má evolução do paciente.

A redução de fluxo sanguíneo esplâncnico levando a isquemia da mucosa intestinal pode levar a translocação de bactérias e toxinas do lúmen intestinal para a circulação sistêmica. O conceito de lesão de reperfusão através da geração de espécies reativas de oxigênio via a enzima xantina oxidase, que tem sua maior concentração na mucosa das vilosidades intestinais, também têm sido identificada como a chave determinante do processo de translocação de bactérias e endotoxinas[10]. O reconhecimento de que a disfunção intestinal e a disfunção de outros órgãos possam estar relacionadas, tem identificado o intestino como o “motor” da Disfunção Múltipla de Órgãos e Sistemas (DMOS)[11].

3.2.2.2. Alterações da microcirculação

Outro importante fator no desenvolvimento de DMOS em pacientes com sepse grave é a persistência de alterações na microcirculação. Disfunção microcirculatória é desenvolvida e sustentada pela ação direta de endotoxinas e da liberação de mediadores inflamatórios, tais como interleuquina-1, interleuquina-6 e fator de necrose tumoral[12]. Evidências sugerem que o endotélio não tem apenas uma função de barreira passiva entre a circulação e os tecidos, mas que as células endoteliais também podem estar envolvidas na regulação da microcirculação através da produção de importantes reguladores do tônus vascular, tais como prostaglandinas, óxido nítrico, endotelinas e angiotensina II [12;13]. A ativação da cascata inflamatória e a interação de polimorfonucleares com o endotélio favorecem a redistribuição da perfusão capilar na microcirculação, resultando na redução crítica do fluxo sanguíneo. Portanto, disfunção microcirculatória é o principal mecanismo da inadequada extração de oxigênio tecidual, desenvolvendo-se precocemente durante a fase inicial do choque séptico.

3.3. Reposição volêmica na sepse

3.3.1. Reposição volêmica convencional

O manejo hemodinâmico da sepse grave inclui a rápida restauração e manutenção do volume intravascular. Entretanto ainda existe debate sobre qual o melhor tipo de fluido a ser utilizado. Geralmente são necessários vários litros de fluidos, sejam cristalóides ou colóides, a fim de normalizar a pré-carga e, conseqüentemente, as pressões de enchimento, com o objetivo de restabelecer a perfusão tecidual e a oferta de oxigênio. Porém, a adequada reposição volêmica com normalização da hemodinâmica podem não ser suficientes para impedir disfunção persistente na microcirculação, o que pode ocasionar isquemia e dano teciduais. Messmer e colaboradores demonstraram inadequada perfusão tecidual global na fase precoce de choque séptico, mesmo com débito cardíaco normal ou elevado[14].

3.3.2. Ressuscitação com pequenos volumes: solução salina hipertônica

3.3.2.1. Histórico

Em 1917, o cirurgião militar americano Penfield publicou as mais antigas observações conhecidas, relatando os efeitos benéficos de soluções de cloreto de sódio a 1,8% sobre a pressão arterial no tratamento de hemorragias em cães[15]. Estudos com soluções progressivamente mais concentradas de cristalóides e de glicose foram publicadas esporadicamente na literatura médica ao longo dos 60 anos seguintes, mas foi a observação de Velasco, Pontieri, Rocha e Silva e Lopes, em 1980, relatando os efeitos do uso de soluções salinas a 7,5% em cães com choque hemorrágico grave, ou seja, com perda sangüínea equivalente a 50% da volemia, que despertou o interesse pelo tema[16].

A partir de década de 80, vários estudos, em modelos animais de choque hemorrágico e em humanos com choque hipovolêmico, têm sido realizados utilizando *ressuscitação com pequenos volumes*, que é definida como a infusão rápida de solução salina hiperosmolar (NaCl 7,2% a 7,5%), associada a dextran ou hetastarch (HES), na

dose de 4 ml/Kg, em veia periférica[17];[16;18-21]. Esta denominação foi sugerida por Nakayama e colaboradores que, em um estudo experimental de choque hemorrágico em animais, demonstraram a restauração hemodinâmica imediata, avaliada pelo aumento do débito cardíaco e da pressão arterial sistêmica imediatamente após a infusão de solução salina hipertônica (SSH), mesmo que o volume administrado tenha sido em torno de 10% da perda estimada de sangue[22].

3.3.2.2. Mecanismos de ação

Os principais mecanismos de ação da SSH, que têm sido propostos como benéficos são a instantânea mobilização de fluidos endógenos através de gradiente osmótico levando ao aumento do volume intravascular, o aumento da contratilidade miocárdica, a melhora na microcirculação através da mobilização instantânea do fluido endógeno com aumento da pré-carga, vasodilatação arterial periférica, redistribuição do fluxo sanguíneo, especialmente o fluxo mesentérico e a redução do edema endotelial e tecidual, melhorando a viscosidade sanguínea através da hemodiluição[20;23;24].

3.3.2.2.1. Efeitos sobre a contratilidade cardíaca

No que se refere a macrocirculação, um efeito importante da SSH é a melhora na contratilidade miocárdica decorrente da estimulação cardíaca direta e, principalmente, do aumento da pré-carga. A melhora da contratilidade miocárdica também pode estar relacionada ao efeito hiperosmolar direto, causando a restauração dos potenciais transmembrana ou pela diminuição do edema miocárdico[22;25].

3.3.2.2.2. Efeito neural: o papel da inervação pulmonar

Existem estudos que sugerem a participação de um componente neural pulmonar nos efeitos da SSH. Lopes e colaboradores estudaram cães em choque hemorrágico e demonstraram que a administração intravenosa de SSH provocou o aumento da pressão

arterial, do débito cardíaco e do fluxo mesentérico, com sobrevida total dos animais. Contudo, a infusão intravenosa com bloqueio vagal ou intra-aórtica produziu uma recuperação parcial dos parâmetros hemodinâmicos e os animais não sobreviveram[26;27]. A medida da osmolaridade sanguínea pulmonar antes e depois das infusões indica que a primeira passagem do sangue hiperosmolar através da circulação pulmonar é necessária para produzir uma resposta completa.

3.3.2.2.3. Efeitos sobre o endotélio e mudanças dos volumes celulares

Na fase inicial da hipovolemia e do choque, ocorre o estreitamento do lúmen dos capilares devido ao edema das células endoteliais provocado pela hipóxia e pela ativação dos polimorfonucleares ao endotélio das vênulas pós-capilares, o que pode ocasionar obstrução completa ao fluxo sanguíneo local[12;28;29]. Além disso, a interação dos polimorfonucleares com o endotélio é seguida pela liberação de mediadores vasoativos e de espécies reativas de oxigênio, os quais promovem a passagem de macromoléculas e, conseqüente edema intersticial, a redistribuição da perfusão tecidual e, pelo impedimento do fluxo de sangue, o comprometimento do transporte de oxigênio aos tecidos[12]. Durante *ressuscitação com pequenos volumes* o fluido endógeno é primeiramente mobilizado das células endoteliais microvasculares e dos eritrócitos, sendo que este efeito é mais pronunciado naqueles capilares onde o edema é mais importante. Ou seja, quanto maior o edema endotelial, maior é o efeito da solução hipertônica na redução da resistência hidráulica e maior a melhora na perfusão tecidual. Mazzoni e colaboradores demonstraram que o aumento da osmolaridade plasmática em torno de 460 mosmol/Kg, o que ocorre transitoriamente após a infusão de solução salina 7,5%, pode diminuir em 20% o volume da célula endotelial[28].

Corso e colaboradores demonstraram a redução do edema celular endotelial após a infusão de SSH/dextran com aumento da perfusão sinusoidal, resultando em significativa

melhora do *status* energético hepático, assim como a melhora na função excretória do fígado[24].

3.3.2.2.4. Liberação de mediadores

O rápido início da resposta cardiovascular à solução hipertônica pode não ser explicada, exclusivamente, pela mobilização do edema da célula endotelial e pela redução da resistência hidráulica. Dados de estudos em animais revelam que o aumento do débito cardíaco e a restauração do fluxo sanguíneo periférico são mediados pela liberação instantânea de substâncias vasodilatadoras, especialmente prostaciclina, juntamente com o aumento da relação 6-ceto-PGF_{1α}/tromboxano B₂[30]. A diminuição da resistência periférica total, mais do que a depressão cardíaca é, provavelmente, o principal fator na hipotensão que ocorre imediatamente após a infusão de solução salina hipertônica[31].

A resposta neuroendócrina à ressuscitação com SSH 7,5%/dextran 60 após choque hemorrágico foi quantificada em porcos[32]. Wade e colaboradores demonstraram que, após a ressuscitação dos animais com SSH/dextran, houve diminuição dos níveis plasmáticos dos hormônios adrenocorticotrófico, cortisol e da aldosterona, embora estes efeitos fossem primariamente resultado da hemodiluição associada a expansão do volume plasmático. Inversamente, a redução das concentrações plasmáticas de noradrenalina, adrenalina, lisina, vasopressina e renina foi maior do que apenas pela hemodiluição, o que indica que as alterações na liberação hormonal têm papel na resposta cardiovascular deste modelo de ressuscitação.

3.3.2.2.5. Efeitos anti-inflamatórios

O efeito da SSH nos polimorfonucleares também tem sido estudado. A diminuição da susceptibilidade de sepse após a administração de SSH no choque hemorrágico foi demonstrada por Coimbra e colaboradores em um estudo

experimental[33]. Os autores provocaram choque hemorrágico em um grupo de ratos e utilizaram SSH ou ringer lactato para ressuscitação inicial. Após 24 horas, sepse abdominal foi provocada através da ligadura e perfuração do ceco e os animais foram observados durante 72 horas, período no qual a mortalidade foi analisada. A ressuscitação inicial com SSH levou ao aumento da sobrevivência após a hemorragia. Depois de 24 horas da ligadura e perfuração do ceco, os animais que receberam SSH tinham menor quantidade sérica de bactérias e a necrópsia revelou menor formação de abscessos em fígado e pulmões, assim como menor lesão pulmonar e hepática. A diminuição do tempo de reperfusão e os efeitos benéficos da SSH na microcirculação podem explicar a menor lesão hepática e pulmonar nestes animais. Outro fator importante é que a SSH melhora a hemodinâmica com menor volume e reduz o volume extrapulmonar, contribuindo para minimizar o edema pulmonar. Os efeitos na microcirculação, reduzindo o período isquêmico, e aqueles relacionados a função imune, podem ter contribuído, pelo menos parcialmente, pela menor lesão orgânica. Os mecanismos pelos quais a SSH melhora a função imune celular ainda estão sendo estudados, mas os efeitos nos macrófagos, nos monócitos e a estimulação direta de células T são possíveis.

Embora a hipertonicidade esteja associada a diminuição do potencial citotóxico de polimorfonucleares, como evidenciado pela diminuição da destruição de bactérias em meios hipertônicos, os efeitos citotóxicos individuais podem variar de acordo com o tipo celular e o tempo de exposição a solução hipertônica. Ciesla e colaboradores demonstraram que os polimorfonucleares diminuem a expressão de beta-2 integrina, a produção de superóxido e a liberação de elastase quando expostos a SSH antes da estimulação ou da ativação[34]. Uma resposta oposta foi encontrada quando os PMN foram expostos a SSH depois de estimulação/ativação. Estes dados sugerem que o tratamento precoce com SSH, ou seja, antes do estímulo, atenua a resposta inflamatória dos PMN, enquanto SSH tardiamente pode aumentar a lesão tecidual. Clinicamente estes

resultados traduzem a diminuição da resposta inflamatória pós-injúria quando a SSH é utilizada precocemente em pacientes politraumatizados. Inversamente, uma infusão tardia de SSH em um paciente que já tenha a cascata inflamatória ativada, como aqueles pacientes criticamente doentes, poderia exacerbar a lesão tecidual mediada por PMN.

Corso e colaboradores investigaram os efeitos da SSH/dextran na interação leucócitos/endotélio em modelo experimental de choque hemorrágico em ratos. Comparada com ringer lactato, os autores demonstraram que SSH/dextran reduziu significativamente o acúmulo de leucócitos no tecido hepático dos animais[35].

3.3.2.3. Solução salina hipertônica associada a colóide

A curta duração dos efeitos circulatórios tem sido atribuída ao rápido equilíbrio do soluto hiperosmótico entre os compartimentos extracelular e intracelular. A fim de preservar o ganho de volume intravascular, SSH tem sido associada a colóides, isto é, dextran ou hetastarch, devido ao efeito sinérgico de aumento da osmolaridade e do aumento da pressão oncótica plasmática[18];[36;37]. O ganho de volume é potencializado pela associação com dextran, pois, 25g de dextran são capazes de provocar o aumento intravascular em torno de 500ml a 625ml. Embora não tenha sido identificada a melhor concentração de colóide a ser associada a SSH, vários estudos em animais têm demonstrado a superioridade da associação[20;38;39]

3.3.2.4. Estudos clínicos

Vários estudos em humanos com choque hipovolêmico têm sido realizados utilizando ressuscitação com solução salina hipertônica (SSH) pura ou associada[40-44]. Estes trabalhos têm demonstrado que a SSH é efetiva e segura na ressuscitação volêmica tanto na fase pré-hospitalar como na sala de emergência.

Os estudos clínicos de soluções hipertônicas para tratamento de choque hipovolêmico iniciaram-se com um estudo seqüencial de 12 pacientes refratários à terapêutica convencional[45]. Neste estudo, de Felipe e colaboradores examinaram os

efeitos da administração de solução salina hipertônica 7,5% a pacientes com choque refratário diagnosticados pela equipe médica assistente. Foi adotado como critério de refratariedade a persistência de hipotensão crítica por intervalo superior a quatro horas, a falta de resposta a infusão de, pelo menos, cinco litros de cristalóides e/ou sangue e a ausência de resposta aos vasopressores, como dopamina. O estudo foi autorizado pelo comitê de ética em virtude da condição *in extremis* dos pacientes. Foram estudados 12 pacientes, aos quais a solução hipertônica foi administrada em alíquotas de 50 ml, em intervalos de 15 minutos, até que se produzisse uma resposta, ou até o volume máximo de 4 ml/Kg. Observaram resposta pressórica significativa com a retomada da consciência e a instalação de diurese em 11 dos pacientes testados, alta hospitalar em 9 pacientes e ausência de efeitos colaterais ou tóxicos.

Younes e colaboradores realizaram dois ensaios clínicos[42;46]. No primeiro, testaram a eficácia inicial e a segurança da administração de 250 ml de NaCl 7,5% como primeiro tratamento para pacientes com choque hipovolêmico, admitidos no pronto-socorro[46]. Os pacientes receberam 250 ml de SSH ou solução fisiológica a 0,9% através da primeira via de acesso obtida. Terminada a administração da solução, os pacientes receberam a infusão de cristalóide padrão, desde que apresentassem pressão arterial média inferior a 80 mmHg. O estudo terminava, para o paciente, no momento em que começava a receber a reposição volêmica padronizada ou no momento em que era removido para o centro cirúrgico. Os pacientes inicialmente tratados com a solução hipertônica exibiram elevação significativamente maior da pressão arterial sistêmica.

No segundo, compararam SSH, SSH/dextran 70 e tratamento convencional num estudo prospectivo, duplo-cego e randomizado[42]. Foram incluídos 105 pacientes hipovolêmicos, tratados na sala de admissão do pronto-socorro. Os autores verificaram que, comparados com o grupo tratado de forma convencional, os grupos da SSH e da SSH/dextran apresentaram recuperação mais rápida da pressão arterial e necessitaram

de volumes significativamente menores de fluido isotônico. Não houve diferença de morbidade ou de mortalidade entre os três grupos estudados.

Holcroft e colaboradores realizaram dois estudos prospectivos, duplo-cegos[41;47]. Em ambos, as soluções codificadas foram administradas a pacientes com sinais de hipovolemia e pressão arterial sistólica inferior a 100 mmHg, num cenário pré-hospitalar. No primeiro, comparando os efeitos da SSH/dextran com o tratamento convencional, observaram elevação significativamente maior da pressão arterial. No segundo, compararam os efeitos de três tratamentos: SSH, SSH/dextran e convencional. Foram observadas diferenças significativas de restauração da pressão arterial e da sobrevida para o subgrupo de pacientes com traumatismo crânio-encefálico. Estas diferenças foram observadas a despeito dos pacientes incluídos aleatoriamente no grupo SSH/dextran terem apresentado escores significativamente mais graves de trauma.

Mattox e colaboradores realizaram um estudo prospectivo, duplo-cego e multicêntrico, envolvendo um total de 422 pacientes com hipotensão determinada por pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg que foram tratados de forma convencional ou com SSH/dextran, em ambiente pré-hospitalar[43]. Este estudo demonstrou: 1) ausência de efeitos colaterais indesejáveis com a utilização de SSH/dextran; 2) tendência não significativa de sobrevida maior para o grupo tratado com SSH/dextran e 3) diferença significativa de melhora na sobrevida no grupo da SSH/dextran, na subpopulação de pacientes com ferimentos penetrantes com indicação cirúrgica (91% vs 77%) ($p < 0,01$).

3.3.2.5. Ressuscitação hipertônica na sepse

O papel da SSH no manejo da sepse grave ainda está indefinido, embora existam muitos estudos experimentais de choque séptico demonstrando os mesmos efeitos benéficos já descritos no choque hemorrágico[20;31;48-51].

Estudos demonstraram que a reposição volêmica inicial com SSH comparada com a administração de solução salina normal (SS) (NaCl 0,9%) foi mais efetiva e eficaz na restauração da macrocirculação. Em um modelo experimental de choque séptico, Armistead e colaboradores compararam o efeito de SS/HES (NaCl 0,9%) com SSH/HES (NaCl 7,5%), administradas em 30 minutos na reposição volêmica inicial de choque séptico em cachorros[51]. A pressão arterial, as pressões de enchimento cardíaco, o débito cardíaco e a oferta e o consumo de oxigênio atingiram níveis mais elevados após a administração de SSH/HES quando comparada com SS/HES. Entretanto, não houve diferença significativa entre os dois grupos no requerimento de volume nas 3 horas subsequentes.

Em contrapartida, Maciel e colaboradores demonstraram que, com aproximadamente metade da quantidade de volume, SSH/HES restaurou a hemodinâmica e aumentou a extração de oxigênio, provavelmente por melhora na perfusão microvascular tecidual, quando comparada com HES, em modelo de choque séptico experimental[31].

Em outro modelo de endotoxemia em porcos, Kreimeier e colaboradores compararam SSH, dextran e SSH/dextran, demonstrando que a ressuscitação com pequeno volume de SSH/dextran levou ao aumento significativo do índice cardíaco em menos de 5 minutos, sem modificações na pressão arterial sistêmica. A oferta de oxigênio aos tecidos, assim como o fluxo sanguíneo para o coração, rins e órgãos esplâncnicos permaneceram elevados[49].

A utilização de SSH/dextran aumentou o fluxo sanguíneo para o coração, rins e órgãos esplâncnicos, prevenindo a disfunção microcirculatória em endotoxemia, provavelmente por melhora na perfusão microvascular tecidual[31;49].

Ing e colaboradores, em um estudo experimental de sepse com coração isolado de ratos, demonstraram que SSH/dextran melhorou a performance miocárdica[52]. Embora

não tenha havido modificações grosseiras no fluxo coronariano com o perfusato hipertônico, houve melhora no fluxo sanguíneo na microcirculação. A SSH/dextran diminuiu o edema tecidual, melhorando a performance miocárdica e aumentou a disponibilidade de cálcio para o miócito, melhorando a contratilidade miocárdica.

Luybaert e colaboradores estudaram os efeitos hemodinâmicos de SSH comparada com SS no tratamento de choque endotóxico grave em cães[53]. As pressões intravasculares foram similares nos dois grupos, mas o débito cardíaco, o volume sistólico e o consumo de oxigênio foram significativamente maiores no grupo da SSH. Os resultados indicaram que a SSH pode restaurar rapidamente o transporte e o consumo de oxigênio tecidual no choque séptico.

O estudo de Oi e colaboradores demonstra o papel da SSH na reabertura de capilares com conseqüente restauração do fluxo sanguíneo após choque[20]. Os autores avaliaram os efeitos da SSH/dextran e SS/dextran na função cardiovascular e na perfusão intestinal em modelo experimental de choque séptico em porcos. A SSH/dextran melhorou significativamente o fluxo sanguíneo portal, assim como o fluxo na mucosa intestinal e o pH intramucoso, resultando em melhora na sobrevivência dos animais.

Atualmente, apenas um estudo clínico está disponível na literatura avaliando os efeitos de reposição hipertônica na sepse grave[54]. Hannemann e colaboradores administraram SSH/HES em 21 pacientes com choque séptico, estáveis hemodinamicamente, já tendo recebido volume de forma adequada, assim como drogas vasopressoras. Estes autores demonstraram aumento do transporte de oxigênio (TO_2), aumento do débito cardíaco e aumento da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), sendo que apenas a elevação da POAP foi mantida após 90 minutos. Os níveis séricos de sódio normalizaram-se até 24 horas após a infusão da SSH. Embora este seja um dos poucos trabalhos com SSH em pacientes sépticos, existem limitações referentes ao modelo utilizado pelos pesquisadores, tais como a ausência de grupo controle e de randomização.

3.4. Comentários

Os efeitos potencialmente benéficos das soluções salinas hipertônicas extensamente estudados em choque hipovolêmico parecem ser reproduzíveis em modelos de choque endotóxico. Os estudos clínicos em choque hipovolêmico demonstraram que a solução salina hipertônica, associada ou não a colóide, é segura. O estudo dos efeitos de soluções salinas hipertônicas em pacientes sépticos merece ser avaliado em estudos prospectivos no futuro.

4. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

4. Referências Bibliográficas

1. **Friedman,G., Silva,E., and Vincent,J.L.**, Has the mortality of septic shock changed with time [see comments]. *Crit Care Med.* 1998. **26**: 2078-2086.
2. **Astiz,M.E., Galera-Santiago,A., and Rackow,E.C.**, Intravascular volume and fluid therapy for severe sepsis. *New Horiz.* 1993. **1**: 127-136.
3. **Bone,R.C., Fisher,C.J., Jr., Clemmer,T.P., Slotman,G.J., Metz,C.A., and Balk,R.A.**, A controlled clinical trial of high-dose methylprednisolone in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N.Engl.J.Med.* 1987. **317**: 653-658.
4. **Metrangolo,L., Fiorillo,M., Friedman,G., Silance,P.G., Kahn,R.J., Novelli,G.P., and Vincent,J.L.**, Early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med.* 1995. **23**: 1971-1975.
5. **Vincent,J.L., Gris,P., Coffernils,M., Leon,M., Pinsky,M., Reuse,C., and Kahn,R.J.**, Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surgery* 1992. **111**: 660-667.
6. **Kumar,A., Haery,C., and Parrillo,J.E.**, Myocardial dysfunction in septic shock. *Crit Care Clin.* 2000. **16**: 251-287.
7. **Parrillo,J.E., Burch,C., Shelhamer,J.H., Parker,M.M., Natanson,C., and Schuette,W.**, A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J.Clin.Invest* 1985. **76**: 1539-1553.

8. **Kumar,A., Thota,V., Dee,L., Olson,J., Uretz,E., and Parrillo,J.E.,** Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J.Exp.Med.* 1996. **183**: 949-958.
9. **Cain,B.S., Meldrum,D.R., Dinarello,C.A., Meng,X., Joo,K.S., Banerjee,A., and Harken,A.H.,** Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function [see comments]. *Crit Care Med.* 1999. **27**: 1309-1318.
10. **Deitch,E.A., Bridges,W., Berg,R., Specian,R.D., and Granger,D.N.,** Hemorrhagic shock-induced bacterial translocation: the role of neutrophils and hydroxyl radicals. *J.Trauma* 1990. **30**: 942-951.
11. **Fiddian-Green,R.G.,** Associations between intramucosal acidosis in the gut and organ failure. *Crit Care Med.* 1993. **21**: S103-S107.
12. **Ince,C. and Sinaasappel,M.,** Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock [see comments]. *Crit Care Med.* 1999. **27**: 1369-1377.
13. **Mazzoni,M.C., Borgstrom,P., Warnke,K.C., Skalak,T.C., Intaglietta,M., and Arfors,K.E.,** Mechanisms and implications of capillary endothelial swelling and luminal narrowing in low-flow ischemias. *Int.J.Microcirc.Clin.Exp.* 1995. **15**: 265-270.
14. **Messmer,K. and Kreimeier,U.,** Microcirculatory therapy in shock. *Resuscitation* 1989. **18 Suppl**: S51-S61.
15. **Rocha e Silva,** Hypertonic saline resuscitation. *Medicina (B Aires)* 1998. **58**: 393-402.

16. **Velasco,I.T., Pontieri,V., Rocha e Silva, and Lopes,O.U.**, Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am.J.Physiol* 1980. **239**: H664-H673.
17. **Velasco,I.T., Rocha e Silva, Oliveira,M.A., Oliveira,M.A., and Silva,R.I.**, Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs: a comparative study. *Crit Care Med.* 1989. **17**: 261-264.
18. **Rocha e Silva, Velasco,I.T., Nogueira da Silva,R.I., Oliveira,M.A., Negraes,G.A., and Oliveira,M.A.**, Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *Am.J.Physiol* 1987. **253**: H751-H762.
19. **Walsh,J.C., Zhuang,J., and Shackford,S.R.**, A comparison of hypertonic to isotonic fluid in the resuscitation of brain injury and hemorrhagic shock. *J.Surg.Res.* 1991. **50**: 284-292.
20. **Oi,Y., Aneman,A., Svensson,M., Ewert,S., Dahlqvist,M., and Haljamae,H.**, Hypertonic saline-dextran improves intestinal perfusion and survival in porcine endotoxin shock. *Crit Care Med.* 2000. **28**: 2843-2850.
21. **Kien,N.D., Antognini,J.F., Reilly,D.A., and Moore,P.G.**, Small-volume resuscitation using hypertonic saline improves organ perfusion in burned rats. *Anesth.Analg.* 1996. **83**: 782-788.
22. **Nakayama,S., Kramer,G.C., Carlsen,R.C., and Holcroft,J.W.**, Infusion of very hypertonic saline to bled rats: membrane potentials and fluid shifts. *J.Surg.Res.* 1985. **38**: 180-186.
23. **Mouren,S., Delayance,S., Mion,G., Souktani,R., Fellahi,J.L., Arthaud,M., Baron,J.F., and Viars,P.**, Mechanisms of increased myocardial contractility

- with hypertonic saline solutions in isolated blood-perfused rabbit hearts.
Anesth.Analg. 1995. **81**: 777-782.
24. **Corso,C.O., Okamoto,S., Leiderer,R., and Messmer,K.**, Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock.
J.Surg.Res. 1998. **80**: 210-220.
25. **Monteiro,P.A., Jr., Martins Coimbra,R.S., Kreimeier,U., Frey,L., and Messmer,K.**, Hypertonic volume therapy: feasibility in the prevention and treatment of multiple organ failure and sepsis. *Rev.Paul Med.* 1995. **113**: 1053-1060.
26. **Lopes,O.U., Pontieri,V., Rocha e Silva, and Velasco,I.T.**, Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock: role of the innervated lung.
Am.J.Physiol 1981. **241**: H883-H890.
27. **Rocha e Silva and Velasco,I.T.**, Hypertonic saline resuscitation: the neural component. *Prog.Clin.Biol.Res.* 1989. **299**: 303-310.
28. **Mazzoni,M.C., Borgstrom,P., Intaglietta,M., and Arfors,K.E.**, Capillary narrowing in hemorrhagic shock is rectified by hyperosmotic saline-dextran reinfusion. *Circ.Shock* 1990. **31**: 407-418.
29. **Mazzoni,M.C., Borgstrom,P., Arfors,K.E., and Intaglietta,M.**, Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage.
Am.J.Physiol 1988. **255**: H629-H637.
30. **Rabinovici,R., Yue,T.L., Krausz,M.M., Sellers,T.S., Lynch,K.M., and 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.
31. **Maciel,F., Mook,M., Zhang,H., and Vincent,J.L.,** Comparison of hypertonic with isotonic saline hydroxyethyl starch solution on oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Shock* 1998. **9**: 33-39.
32. **Wade,C.E., Hannon,J.P., Bossone,C.A., Hunt,M.M., Loveday,J.A., Coppes,R.I., Jr., and Gildengorin,V.L.,** Neuroendocrine responses to hypertonic saline/dextran resuscitation following hemorrhage. *Circ.Shock* 1991. **35**: 37-43.
33. **Coimbra,R., Hoyt,D.B., Junger,W.G., Angle,N., Wolf,P., Loomis,W., and Evers,M.F.,** Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J.Trauma* 1997. **42**: 602-606.
34. **Ciesla,D.J., Moore,E.E., Zallen,G., Biffi,W.L., and Silliman,C.C.,** Hypertonic saline attenuation of polymorphonuclear neutrophil cytotoxicity: timing is everything. *J.Trauma* 2000. **48**: 388-395.
35. **Corso,C.O., Okamoto,S., Ruttinger,D., and Messmer,K.,** Hypertonic saline dextran attenuates leukocyte accumulation in the liver after hemorrhagic shock and resuscitation. *J.Trauma* 1999. **46**: 417-423.
36. **Holcroft,J.W., Vassar,M.J., Perry,C.A., Gannaway,W.L., and Kramer,G.C.,** Perspectives on clinical trials for hypertonic saline/dextran solutions for the treatment of traumatic shock. *Braz.J.Med.Biol.Res.* 1989. **22**: 291-293.
37. **Kramer,G.C., Perron,P.R., Lindsey,D.C., Ho,H.S., Gunther,R.A., Boyle,W.A., and Holcroft,J.W.,** Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery* 1986. **100**: 239-247.

38. **McKirnan,M.D., Williams,R.L., Limjoco,U., Ragland,J., and Gray,C.G.,** Hypertonic saline/dextran versus lactated Ringer's treatment for hemorrhage in dehydrated swine. *Circ.Shock* 1994. **44**: 238-246.
39. **Maningas,P.A.,** Resuscitation with 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: effects on organ blood flow. *Crit Care Med.* 1987. **15**: 1121-1126.
40. **Maningas,P.A., Mattox,K.L., Pepe,P.E., Jones,R.L., Feliciano,D.V., and Burch,J.M.,** Hypertonic saline-dextran solutions for the prehospital management of traumatic hypotension. *Am.J.Surg.* 1989. **157**: 528-533.
41. **Holcroft,J.W., Vassar,M.J., Perry,C.A., Gannaway,W.L., and Kramer,G.C.,** 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.
42. **Younes,R.N., Aun,F., Accioly,C.Q., Casale,L.P., Szajnbok,I., and Birolini,D.,** Hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: a prospective, randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery* 1992. **111**: 380-385.
43. **Mattox,K.L., Maningas,P.A., Moore,E.E., Mateer,J.R., Marx,J.A., Aprahamian,C., Burch,J.M., and Pepe,P.E.,** Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann.Surg.* 1991. **213**: 482-491.
44. **Vassar,M.J., Perry,C.A., and Holcroft,J.W.,** Analysis of potential risks associated with 7.5% sodium chloride resuscitation of traumatic shock [published erratum appears in Arch Surg 1991 Jan;126(1):43]. *Arch.Surg.* 1990. **125**: 1309-1315.

45. **de,F.J., Jr., Timoner,J., Velasco,I.T., Lopes,O.U., and Rocha-e-Silva,** Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections. *Lancet* 1980. **2**: 1002-1004.
46. **Younes,R.N., Aun,F., Birolini,D., Kawahara,N.T., Takeuti,M.M., Casale,L.L., Accioly,C.Q., Szajnbok,I., Mori,N.D., and Brito,P.L.,** [Initial treatment of patients with hypovolemic shock: use of a 7.5% hypertonic solution of NaCl]. *Rev.Hosp.Clin.Fac.Med.Sao Paulo* 1988. **43**: 138-141.
47. **Holcroft,J.W., Vassar,M.J., Turner,J.E., Derlet,R.W., and Kramer,G.C.,** 3% NaCl and 7.5% NaCl/dextran 70 in the resuscitation of severely injured patients. *Ann.Surg.* 1987. **206**: 279-288.
48. **Angle,N., Hoyt,D.B., Coimbra,R., Liu,F., Herdon-Remelius,C., Loomis,W., and Junger,W.G.,** Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock. *Shock* 1998. **9**: 164-170.
49. **Kreimeier,U., Frey,L., Dentz,J., Herbel,T., and Messmer,K.,** Hypertonic saline dextran resuscitation during the initial phase of acute endotoxemia: effect on regional blood flow. *Crit Care Med.* 1991. **19**: 801-809.
50. **Horton,J.W. and Walker,P.B.,** Small-volume hypertonic saline dextran resuscitation from canine endotoxin shock. *Ann.Surg.* 1991. **214**: 64-73.
51. **Armistead,C.W., Jr., Vincent,J.L., Preiser,J.C., De Backer,D., and Thuc,L.M.,** Hypertonic saline solution-hetastarch for fluid resuscitation in experimental septic shock [see comments]. *Anesth.Analg.* 1989. **69**: 714-720.

52. **Ing,R.D., Nazeeri,M.N., Zeldes,S., Dulchavsky,S.A., and Diebel,L.N.,**
Hypertonic saline/dextran improves septic myocardial performance. *Am.Surg.*
1994. **60**: 505-507.
53. **Luypaert,P., Vincent,J.L., Domb,M., Van der,L.P., Blecic,S., Azimi,G., and
Bernard,A.,** Fluid resuscitation with hypertonic saline in endotoxic shock.
Circ.Shock 1986. **20**: 311-320.
54. **Hannemann,L., Reinhart,K., Korell,R., Spies,C., and Bredle,D.L.,**
Hypertonic saline in stabilized hyperdynamic sepsis. *Shock* 1996. **5**: 130-134.

5. OBJETIVO

5. OBJETIVO

Estudar os efeitos hemodinâmicos da solução salina hipertônica 7,5%/dextran 70 8%, comparada com solução salina normal, em pacientes com sepse grave.

6. ARTIGO EM INGLÊS

HYPERTONIC SALINE/DEXTRAN RESUSCITATION IN STABLE SEVERE SEPTIC PATIENTS: A RANDOMIZED STUDY

^{1,2}Roselaine P. Oliveira, MD
¹Roger Weingartner, MD
¹Elenara O. Ribas, MD
¹Renan S. Moraes, MD
^{1,2}Gilberto Friedman, MD, PhD

¹Central Intensive Care Unit - Irmandade da Santa Casa de Misericórdia

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Programa de Pós-graduação em medicina:
clínica médica
Porto Alegre-Brazil

Running title: hypertonic saline/dextran resuscitation in sepsis

Address for correspondence:

Prof. Gilberto Friedman
Rua Fernandes Vieira 181/601
90035-091, Porto Alegre, Brasil
Tel/Fax: 00.55.51.3116649
gfried@portoweb.com.br

ABSTRACT

Objective: to study the hemodynamic effects of a hypertonic saline/dextran solution compared with a normal saline solution in severe septic patients.

Design: prospective double blind and control-randomised study.

Setting: Adult intensive care unit in a university hospital

Patients: Twenty nine severe septic patients admitted to the intensive care unit with a pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) lower than 12 mmHg.

Interventions: Patients were randomised to receive 250 ml of blinded solutions of either normal saline (SS group, n=16) or hypertonic saline (NaCl 7,5%)/dextran 70 8% (HSS group, n=13) solutions.

Measurements and Results: Hemodynamic, blood gases, blood lactate and sodium data were collected for each group at the following time points: baseline, 30 min, 60 min, 120 min and 180 min. During the study period, it was not allowed further fluid or vasoactive infusion rate modifications. PAOP was higher in the HSS group with the differences being greater at 30 (10.7 ± 3.2 mmHg vs. 6.8 ± 3.2 mmHg) and 60 min (10.3 ± 3 mmHg vs. 7.4 ± 2.9 mmHg); $p < 0.05$. The cardiac index increased only in the HSS group with differences being greater at 30 (6.5 ± 4.7 l min⁻¹ m⁻² vs. 3.8 ± 3.4 l min⁻¹ m⁻²), 60 (4.9 ± 4.5 l min⁻¹ m⁻² vs. 3.7 ± 3.3 l min⁻¹ m⁻²) and 120 min (5.0 ± 4.3 l min⁻¹ m⁻² vs. 4.1 ± 3.4 l min⁻¹ m⁻²); $p < 0.05$. The stroke volume index followed a comparable course and it was higher at 30 ($53.6[39.2-62.8]$ ml m⁻² vs. $35.6[31.2-49.2]$ ml m⁻²) and 60 min ($46.8[39.7-56.6]$ ml m⁻² vs. $33.9[32.2-47.7]$ ml m⁻²); $p < 0.05$. Systemic vascular resistance decreased in the HSS group and became lower at 30 (824 ± 277 dyne s⁻¹ cm⁻⁵ m⁻² vs. 1139 ± 245 dyne s⁻¹ cm⁻⁵ m⁻²), 60 (921 ± 256 dyne s⁻¹ cm⁻⁵ m⁻² vs. 1246 ± 308 dyne s⁻¹ cm⁻⁵ m⁻²) and 120 min (925 ± 226 dyne s⁻¹ cm⁻⁵ m⁻² vs. 1269 ± 494 dyne s⁻¹ cm⁻⁵ m⁻²); $p < 0.05$. The serum sodium levels increased in the HSS group and were higher than in the SS group at 30 (145 ± 3 mEq l⁻¹ vs. 137 ± 7 mEq l⁻¹), 60 (143 ± 4 mEq l⁻¹ vs.

136±77 mEq l⁻¹), 120 (142±5 mEq l⁻¹ vs. 136±7 mEq l⁻¹) and 180 min (142±5 mEq l⁻¹ vs. 136±87 mEq l⁻¹); p<0.05.

Conclusion: Hypertonic saline/dextran solution can improve cardiovascular performance in the resuscitation of severe septic patients. The hemodynamic effect appears related both to a volume effect and an improvement in cardiac function. Hypertonic saline/colloid solutions may help to rapidly restore hemodynamic stability in hypovolemic septic patients without significant side effects.

KEY WORDS Sepsis • hypertonic saline • small volume resuscitation • hemodynamics • colloids • dextran • clinical trial

INTRODUCTION:

Sepsis and septic shock are associated to a mortality rate of 30 to 80% despite the progress in pathophysiology, diagnosis and therapeutics along the last four decades.[1] Sepsis is characterized by alterations in myocardial function and microcirculation. Numerous studies have demonstrated that patients with severe sepsis experience marked cardiac dysfunction. Non-survivors have significantly lower ejection fractions and higher right ventricular end-diastolic volumes than do survivors[2;3]. Moreover, these cardiac alterations are preload and afterload independent and are not reversed by volume infusions or administration of β -agonists[4]. There are evidences suggesting that septic myocardial depression is related to myocardial depressant substances in serum, including the tumor necrosis factor and interleukin-1[5-7]. The microcirculatory failure is caused by redistribution of blood flow, direct action of inflammatory mediators producing endothelial oedema and altered capillary permeability, and microcirculatory shunting[8]. The lumen of the capillaries becomes narrower as a result of swelling of hypoxic endothelial cells and adhesion of activated polymorphonuclear leukocytes to the endothelium of postcapillary venules, which reduce or occlude local flow. The interaction of leukocytes with the endothelium induces the release of vasoactive mediators and toxic oxygen species, which promote macromolecular leakage, interstitial oedema and redistribution of blood flow. These cardiovascular disturbances compromise oxygen delivery to then tissues and consequently are in part responsible for the organ dysfunction and the high mortality rate observed in septic patients.

The hemodynamic management of severe sepsis includes a prompt restoration and maintenance of intravascular volume. However there is still a debate, which is the best type of fluid to use in sepsis due to the complex alterations in the myocardial function and microcirculation[9]. Hypertonic saline solutions can act in all levels. Experimental studies of

haemorrhage, trauma and sepsis have shown that hypertonic saline solutions can improve myocardial contractility and microcirculation by an instantaneous mobilisation of endogenous fluid and an increase in pre-load, direct myocardial stimulation, peripheral vasodilatation, redistribution of blood flow in particular the mesenteric flow, reduction of tissue and endothelial oedema, improving blood viscosity through heamodilution and reduction in erythrocytes size[10-12]. Controlled clinical studies in trauma and haemorrhage have shown that small-volume resuscitation is feasible and effective in pre-hospital volume resuscitation and in the emergency room[13-15]. Although these previous studies on small-volume resuscitation have favorable results, to our knowledge only one study has investigated the systemic effects of a hypertonic saline/dextran solution in septic patients[16]. Hannemann et al. prospectively studied in a non-controlled study the hemodynamic effects of a hypertonic saline/hydroxyethylstarch solution in 21 septic stable patients. They observed a transitory increase in oxygen transport, cardiac output and pulmonary capillary wedge pressure.

Therefore, we studied the hemodynamic effects in severe septic patients of a hypertonic saline/dextran solution compared with a normal saline solution in a prospective double blind and randomised study.

PATIENTS, MATERIAL AND METHODS

Patient criteria

With approval of the institutional ethics committee, twenty-nine severe septic patients admitted to a clinical-surgical ICU over a period of 23 months were enrolled in a double blind, randomised, and prospective study. Severe sepsis was defined as systemic inflammatory response syndrome secondary to infection along with the presence of perfusion abnormalities that may include oliguria, lactic acidosis or acute alteration of mental status[17]. All patients required invasive monitoring with a pulmonary artery

catheter and were hemodynamically stable with a pulmonary occlusion pressure equal to or less than 12 mmHg (no catecholamine requirement or no modifications in infusion dosages for at least one hour). All patients were 18 years old or over and expected to stay alive for more than one day. Patients were entered in the study as soon as they fulfilled the inclusion criteria, and received standard treatment. Exclusion criteria included: (1) adjustment of catecholamine doses or volume replacement during the 180 min study period; (2) coma after pulmonary-cardio-cerebral-resuscitation; (3) renal failure (blood creatinine >3.0 mg/dl); (4) hypernatremia (Na^+ >145 mEq/L) and (5) pregnancy. Disease severity was scored with the Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II scoring system[18].

Measurements and study protocol

Arterial pressure, pulmonary arterial pressure, pulmonary artery occlusion pressure, right atrial pressure, cardiac output (Bese, Belo Horizonte, MG, Brazil), hemoglobin (Technicon H.3 RTX, Bayer, Leverkusen, Germany), sodium concentration (selective ion electrode, Hitachi 917 Roche, Japan), and arterial and mixed venous blood gases (gas analyser 278, Ciba-Corning, San Diego, CA, USA) were obtained at baseline, and 30, 60, 120, and 180 min later. Arterial blood lactate concentration was determined by an enzymatic technique (Coba Mira Plus, Roche, Indianapolis, IN, USA) at baseline and 180 minutes later. Cardiac output was determined by the thermodilution technique (the mean of five injections of 10 ml of cooled water (0-5°C) with injection performed at the end of inspiration). Oxygen-derived parameters were calculated using standard formulas. Immediately after baseline measurements patients were randomised to receive a ten minutes infusion of 250 ml of saline (0.9% NaCl) or hypertonic saline/dextran (7.5% NaCl, 2400 mosmol/L, in dextran 8% 70) solution via a central venous catheter.

Statistical analysis

One-way repeated measurements analysis of variance (ANOVA) or Kruskal-Wallis one way anova on ranks were used when appropriate and $P < 0.05$ was considered statistically significant. A Student-Newman-Keuls test (ANOVA) or Dunn's test (Kruskal-Wallis) was performed whenever treatments varied significantly. Data are reported as mean \pm SD or median (25-75th percentiles).

Results

Twenty nine patients with severe sepsis (18 male, 11 female, median age 43 years, mean APACHE II 16.7 ± 5.3) were included in this study. All patients were mechanically ventilated. Patients' characteristics are shown in Table 1. Sixteen patients were randomized to receive saline solution (SS group) and 13 patients to hypertonic saline/dextran solution (HSS group). Eleven patients received vasoactive drugs in the SS group and four in the HSS group. The SS group had a higher APACHE II score than the HSS group (18.7 ± 4.5 vs. 14.1 ± 5.2 , $p = 0.027$). The mortality rate was 31% (4/13) for the HSS group and 64% (10/16) for the SS group ($p = \text{NS}$).

The course of hemodynamic parameters on both groups is shown in table 2. Heart rate and mean arterial pressure were unchanged in both groups. Both study solutions induced a significant increase in PAOP during the study period. PAOP was higher in the HSS group with the differences being significantly greater at 30 and 60 min (Figure 1). Central venous pressure increased in both groups being significantly greater than baseline values in the SS group at 120 and 180 min but lower than the HSS group at 30 min ($p < 0,001$). The cardiac index increased only in the HSS group with differences being significantly greater at 30, 60 and 120 min (Figure 1). The stroke volume followed a comparable course and it was substantially higher at 30 and 60 min (Figure 1). Although the left and right ventricular stroke work index increased in HSS group ($p = \text{NS}$) there were no differences between groups. Left ventricular function curves suggest an improvement in

cardiac function by the HSS (Figure 2). During fluid infusion the systemic vascular resistance decreased in the HSS group and became significantly lower at 30, 60 and 120 min (Figure 1). Pulmonary vascular resistance decreased in HSS group and it was lower than the SS group after 60 min.

The course of metabolic variables, haemoglobin and blood oxygenation is shown in table 3. After fluid challenge, the oxygen delivery was significantly higher in the HSS group at 60 and 120 min (583[478-687] vs. 426[390-545] ml min⁻¹ m⁻² and 582[464-804] vs. 418[367-533] ml min⁻¹ m⁻², p<0.05). The oxygen consumption did not change in both groups. The haemoglobin levels were significantly lower in the HSS group after 30 min (7.6[7.2-8.2] vs. 9.0[7.8-9.7], p=0.045). The serum sodium levels increased in the HSS group (p=0.056) and reached significant differences in comparison to the SS group at 30, 60, 120 and 180 min. Blood oxygenation variables and blood lactate levels did not change in both groups. Fluid balance was not different between groups (SS group, 1548±790 ml vs. HSS group, 1361±993 ml, p=NS) after 360 min.

Table 1. Patient's characteristics

Patient	Sex	Age	Source	Solution	VasoactiveDrugs mcg/kg/min	Apache II	Outcome
1	M	23	Abdomen	HSS	No	11	Died
2	F	43	Abdomen	SS	Dopa, 9	17	Died
3	M	33	Abdomen	SS	Dobu, 4	16	Survived
4	M	65	Abdomen	SS	Dobu, 7	24	Died
5	F	24	Lung	SS	Dopa, 7	19	Survived
6	M	60	Mediastin	HSS	No	17	Survived
7	F	46	Abdomen	HSS	Dopa, 11; Dobu, 6	14	Died
8	M	61	Abdomen	HSS	No	12	Survived
9	M	65	Urinary	SS	Dopa, 6	23	Died
10	M	65	Bone	HSS	No	20	Died
11	M	41	Lung	SS	No	23	Died
12	M	41	Abdomen	SS	No	11	Died
13	F	66	Abdomen	SS	Dopa, 5	18	Died
14	M	50	Mediastin	SS	No	11	Survived
15	F	46	Abdomen	SS	No	24	Survived
16	M	44	Mediastin	HSS	Dopa, 7	5	Survived
17	F	69	Abdomen	SS	Dopa, 8	20	Died
18	M	39	Soft Tissue	SS	No	14	Survived
19	M	42	Lung/Abdomen	SS	Dopa, 4; Dobu, 5	19	Died
20	M	43	Abdomen	HSS	No	20	Survived
21	F	37	Abdomen	HSS	No	13	Survived
22	M	44	Lung	SS	Dopa, 8; Dobu, 5	28	Died
23	M	39	Lung	SS	Dobu, 5	NA	Survived
24	F	41	Blood	HSS	Dopa, 4	NA	Died
25	M	46	Blood	HSS	No	NA	Survived
26	F	40	Abdomen	HSS	No	10	Survived
27	F	22	Lung	HSS	No	11	Survived
28	M	60	Mediastin	SS	Dopa, 7	23	Died
29	F	40	Lung	HSS	Dopa, 7	22	Survived

F, female; M, male; HSS, hypertonic saline solution; SS, saline solution; Dopa, dopamine; Dobu, dobutamine; NA, non-available

Table 2. Time course of hemodynamic parameters

		0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
MAP (mmHg)	SS	70(57-80)	66(57-82)	70(60-77)	72(63-80)	72(60-90)
	HSS	63(52-70)	72(65-77)	70(63-76)	70(60-78)	67(60-77)
HR (beats/min)	SS	111±22	111±20	104±19	106±20	103±19
	HSS	112±25	117±18	116±20	109±18	106±17
PAOP (mmHg)	SS	5.6±2.7	6.8±2.9	7.4±2.9	9.0±3.0 ^a	9.8±3.2 ^a
	HSS	6.9±2.4	10.7±3.2 ^{a,b}	10.3±3.1 ^{a,b}	9.7±2.3 ^a	8.5±2.4
CVP (cmH ₂ O)	SS	6(4-7.5)	7(5-8.5)	8(7-9)	9(7.5-11)	7.5(7-12) ^a
	HSS	8(4-10.5)	11.5(9.5-14)	8(7.8-10.3)	8(7-11.5)	7(5.5-10.5)
CI (l min ⁻¹ m ⁻²)	SS	3.9±3.3	3.8±3.4	3.7±3.3	4.1±3.4	4.3±3.2
	HSS	4.0±3.4	6.5±4.7 ^{a,b}	4.9±4.5 ^{a,b}	5.0±4.3 ^b	4.4±3.9
SI (l min ⁻¹ m ⁻²)	SS	34.4(31-47.7)	35.6(31.2-49.2)	33.9(32.2-47.7)	39(35.2-53.5)	40.7(32.1-52.2)
	HSS	37.8(32.3-41.2)	53.6(39.2-62.8) ^{a,b}	46.8(39.7-56.6) ^{a,b}	50.2(41.3-61.1) ^a	43.7(37.3-47.4)
LVSWI (g m ⁻¹ m ⁻²)	SS	25(21-48)	28(20-47)	28(24-41)	32(27-51)	33(24-53)
	HSS	27(21-33)	40(31-53)	33(30-45)	40(29-51)	34(28-43)
RVSWI (g m ⁻¹ m ⁻²)	SS	5.5(4.3-8)	6.5(4.6-9.6)	5.9(3.9-9)	6.1(5-8.7)	8(5.5-9.7)
	HSS	6.2(4.8-8)	8.8(7-9.6)	7.6(4.7-10.7)	9(8-10.7) ^b	7.5(6-10)
SVRI (dyne s ⁻¹ cm ⁻⁵ m ⁻²)	SS	1224±357	1139±245	1246±308	1269±494	1238±314
	HSS	1124±329	824±277 ^b	921±256 ^b	925±226 ^b	1054±355
PVRI (dyne s ⁻¹ cm ⁻⁵ m ⁻²)	SS	207(182-341)	260(150-314)	215(150-361)	230(158-379)	318(154-381)
	HSS	228(150-305)	166(100-240)	149(96-222) ^{a,b}	147(121-270)	238(127-267)

HSS, hypertonic saline/dextran solution; SS, saline solution; MAP, mean arterial pressure; HR, Heart rate; PAOP, pulmonary artery occlusion pressure; CVP, central venous pressure; CI, cardiac index; SI, stroke index; LVSWI, left ventricular stroke work index; RVSWI, right ventricular stroke work index; SVRI, systemic vascular resistance index; PVRI, pulmonary vascular resistance index. Data are reported as mean±SD or median (25-75th percentiles); a=p<0.05 vs. baseline; b=p<0.05 between groups.

Table 3. Metabolic variables.

		0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
PaO ₂ (mmHg)	SS	100(78-167)	108(94-143)	105(87-127)	105(73-120)	99(80-124)
	HSS	132(110-144)	115(86-143)	106(71-138)	115(89-135)	108(89-146)
PvO ₂ (mmHg)	SS	39(36-47)	39(37-46)	39(37-43)	39(34-43)	39(35-43)
	HSS	45(41-46)	44(37-50)	43(38-46)	43(39-47)	42(40-44)
SaO ₂ (%)	SS	96(94-99)	97(95-98)	97(94-98)	97(93-98)	97(93-98)
	HSS	98(97-98)	98(96-98)	96(93-98)	97(94-98)	97(96-98)
SvO ₂ (%)	SS	71(63-79)	71(67-76)	69(66-78)	68(61-74)	68(59-75)
	HSS	74(71-77)	72(57-80)	73(70-77)	72(68-76)	70(67-78)
Hg (mg/dl)	SS	9.3(8.2-9.9)	9.0(7.8-9.7)	8.3(8.1-9.0) ^a	8.2(7.5-9.0) ^a	8.2(7.7-9.0)
	HSS	8.6(7.8-9.1)	7.6(7.3-8.3) ^{a,b}	8.0(7.0-8.3) ^a	8.0(7.4-8.8)	8.0(7.0-8.6)
DO ₂ (ml min ⁻¹ m ⁻²)	SS	490(402-763)	461(411-726)	426(390-545)	418(367-533)	449(350-632)
	HSS	467(426-706)	689(446-818)	583(478-87) ^b	582(464-804) ^b	513(398-578)
VO ₂ (ml min ⁻¹ m ⁻²)	SS	130(113-154)	135(115-155)	119(111-131)	137(105-164)	132(124-166)
	HSS	143(91-172)	121(109-290)	133(111-168)	162(120-203)	145(124-171)
O ₂ ER (%)	SS	26(17-34)	28(22-31)	28(22-33)	31(23-36)	28(22-39)
	HSS	25(17-26)	29(19-36)	24(18-28)	23(22-28)	28(22-31)
Lactate (mmol/l)	SS	3.5(2.2-4.4)	--	--	--	3.1(2.0-5.5)
	HSS	2.6(2.3-3.4)	--	--	--	2.9(2.1-3.4)
Sodium (mEq l ⁻¹)	SS	139±7	137±7	137±7	136±7	136±8
	HSS	139±6	145±3 ^b	143±4 ^b	142±4 ^b	142±5 ^b

PaO₂, arterial oxygen tension; PvO₂, mixed venous oxygen tension; SaO₂, arterial oxygen saturation; SvO₂, mixed venous oxygen saturation; Hg, hemoglobin; DO₂, oxygen delivery; VO₂, oxygen consumption; O₂ER, oxygen extraction ratio Data are reported as median (25-75% percentiles); a=p<0,05 vs. baseline; b=p<0,05 between groups

Figure 1. Time course of pulmonary artery occlusion pressure (PAOP) (top), cardiac index (CI) and systemic vascular resistance index (bottom) after intravenous administration (250 ml) of hypertonic saline/dextran solution (n=13, closed circle) and saline solution (n=16, open circle). *p<0.05 between the two groups. Data are shown as mean±SD.

Figure 2. Time course of left ventricular stroke work index (LVSWI) (top) and stroke index (SI) (bottom) after intravenous administration (250 ml) of hypertonic saline/dextran solution (n=13, filled box) and saline solution (n=16, hollow box). *p<0.05 between the two groups. The box plot lines indicate the median and the 25th and 50th percentiles and error bars indicate the 10th and 90th percentiles.

Figure 3. Left ventricular function curves represented by left ventricular stroke work versus pulmonary artery balloon-occluded pressure in patients treated with normotonic saline solution (open circles, broken lines) and hypertonic saline/dextran (closed circles, continuous lines). The time intervals are the same as those in preceding figures. Data points shown are means. During initial fluid resuscitation, left ventricular function increased more in the hypertonic saline/dextran group.

Discussion

In this series of severe stable septic patients, hypertonic saline/dextran solution induced an increase in cardiac output and DO_2 but VO_2 and O_2ER remained stable. The concurrent increase in cardiac filling pressures indicates that it was in part due to a volume effect. However, a transient improvement in myocardial contractility is another explanation and the study of the left ventricular function suggests a better cardiac performance. The decreased afterload (reduced SVR) also might have contributed to increase cardiac output. Hypertonic solutions can rapidly increase intravascular volume by pulling water from the intracellular space into the interstitial and intravascular spaces due to the osmotic gradient[19;20]. Initially, the hypertonic saline solution mobilises fluids from the microvascular endothelium and red cells. In addition, by reducing the endothelium oedema, the hydraulic resistance is decreased and tissue perfusion may improve[20]. Hypertonic saline solutions may also improve myocardial contractility by a direct effect on myocytes and by precapillary vasodilation[20-22]. There is also some evidence that cardiac performance can improve by a decrease in myocardial cell oedema and restoration of myocardial cell transmembrane potentials[23].

The effects of HHS on oxygen-derived parameters suggest that these severe septic patients were hemodynamically resuscitated and no change in VO_2 or O_2ER would be expected[24]. High blood lactate levels at study admission and 180 min later could be explained by mechanisms other than anaerobic metabolism due to tissue hypoxia (accelerated anaerobic glycolysis, hepatic defective clearance, inhibition of pyruvate dehydrogenase)[25].

Plasma sodium levels increased transiently in the HSS group but always in the range of normality. There was not any evidence that this transient sodium load caused harm to the patients. Nevertheless, HSS was not infused in severe hyponatremic in whom

the risk of pontine myelinolysis is possible, or in hypernatremic patients in whom an acute further increase in plasma sodium concentration could be harmful[26].

Fluid repletion remains a cornerstone in the management of severe sepsis. The combination of hypertonic saline solution with colloids provides both experimentally and clinically a greater and more sustained hemodynamic improvement than normotonic solutions by increasing plasma volume[27;28]. The hemodynamic effects of the HSS were greater and more sustained than the SS but returned to baseline levels after 180 minutes. The hemodynamic effects were of short duration despite the combination of hypertonic saline solution with dextran. Our results are similar to experimental and clinical studies, which show a more sustained hemodynamic improvement of hypertonic solutions when compared to isotonic solution in haemorrhagic and septic shock[14;27-29]. However, the effects of the hypertonic saline/dextran solution were more transient than expected. We've chosen a saline/dextran solution because it is the solution widely used in our country. Dextran is considered safe and effective in relative large amounts and much cheaper than albumin[30]. We used 7.5% NaCl as the hypertonic solution because this concentration appears to induce maximal beneficial effects without overt toxicity in several experimental and clinical studies of traumatic, haemorrhagic and septic shock[11;16;30-34].

The fluid balance was not different between solutions after 6 hours. This finding also shows the short timing effect of the hypertonic solution in septic patients. This contrasts with previous experimental and clinical studies of severe hypovolemic shock and some experimental studies of endotoxic shock. However, a similar finding was shown by Armistead et al. in an endotoxic dog model in which a hypertonic saline/hetastarch solution did not decrease fluid requirements[35]. In addition, we choose a maximum PAOP of 12 mmHg to avoid acute hypervolemia with the HSS and, as in severe septic patients the loss of fluids is multi-factorial and continuous the restoration of the blood volume would be expected to be incomplete and transient.

The total mortality rate was 48%, which was expected for a severe septic population. Interestingly, the mortality rate for the SSH group was lower than for the SS group. However, the APACHE II score was also lower for the SSH group and we can not attribute the difference to the treatment solution.

Hypertonic saline solutions have potentially beneficial effects in different organs. In the splanchnic bed, Oi et al. recently showed that a hypertonic saline/dextran solution improved intestinal perfusion associated with a better survival in a pig endotoxin shock model[11]. Hypertonic solutions have also potential beneficial effects in the distribution of pulmonary blood flow in the presence of acute lung injury[36]. However, significant pulmonary oedema was unlikely in our severe septic but stable population and no change on blood gases tensions was observed.

In recent years several additional potential beneficial effects of small volume resuscitation in shock have been demonstrated. Along with a potent extravascular shift volume, increased myocardial contractility and peripheral vasodilation, the reduction of endothelial cell swelling and an immunomodulatory action have gained attention. Experimentally, these mechanisms can explain reduced tissue injury and secondary organ function improvement after circulatory shock. In a rat model of haemorrhagic shock, Corso et al. have shown that a hypertonic saline/dextran solution can reduce endothelial and improve hepatic microcirculation and function[12]. Angle et al. observed that hypertonic saline resuscitation reduced lung injury by suppressing neutrophil activation in a mice haemorrhagic shock model[37]. Finally, in endotoxemic dogs, Maciel et al. have shown that a hypertonic saline/hydroxyethylstarch solution improved oxygen extraction capabilities[38].

In summary, our results demonstrate that HSS can improve global cardiovascular performance in the resuscitation of severe septic patients. The hemodynamic effect appears related both to a volume effect and improvement in cardiac function. Hypertonic

saline/colloid solutions may help to rapidly restore hemodynamic stability in hypovolemic septic patients without significant side effects. The potential effects on the microcirculation or long-term beneficial effects of single or repetitive infusions of a hypertonic saline solution during the course of severe sepsis need further studies.

References

1. Friedman,G., Silva,E., and Vincent,J.L., Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med.* 1998. 26: 2078-2086.
2. Metrangolo,L., Fiorillo,M., Friedman,G., Silance,P.G., Kahn,R.J., Novelli,G.P., and Vincent,J.L., Early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med.* 1995. 23: 1971-1975.
3. Vincent,J.L., Gris,P., Coffernils,M., Leon,M., Pinsky,M., Reuse,C., and Kahn,R.J., Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surgery* 1992. 111: 660-667.
4. Suffredini,A.F., Fromm,R.E., Parker,M.M., Brenner,M., Kovacs,J.A., Wesley,R.A., and Parrillo,J.E., The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin . *N.Engl.J.Med.* 1989. 321: 280-287.
5. Parrillo,J.E., Burch,C., Shelhamer,J.H., Parker,M.M., Natanson,C., and Schuette,W., A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J.Clin.Invest* 1985. 76: 1539-1553.
6. Kumar,A., Thota,V., Dee,L., Olson,J., Uretz,E., and Parrillo,J.E., Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J.Exp.Med.* 1996. 183: 949-958.
7. Cain,B.S., Meldrum,D.R., Dinarello,C.A., Meng,X., Joo,K.S., Banerjee,A., and Harken,A.H., Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function . *Crit Care Med.* 1999. 27: 1309-1318.
8. Ince,C. and Sinaasappel,M., Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock . *Crit Care Med.* 1999. 27: 1369-1377.

9. Schierhout,G. and Roberts,I., Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials . *BMJ* 1998. 316: 961-964.
10. Mouren,S., Delayance,S., Mion,G., Souktani,R., Fellahi,J.L., Arthaud,M., Baron,J.F., and Viars,P., Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic saline solutions in isolated blood-perfused rabbit hearts. *Anesth.Analg.* 1995. 81: 777-782.
11. Oi,Y., Aneman,A., Svensson,M., Ewert,S., Dahlqvist,M., and Haljamae,H., Hypertonic saline-dextran improves intestinal perfusion and survival in porcine endotoxin shock. *Crit Care Med.* 2000. 28: 2843-2850.
12. Corso,C.O., Okamoto,S., Leiderer,R., and Messmer,K., Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J.Surg.Res.* 1998. 80: 210-220.
13. Maningas,P.A., Mattox,K.L., Pepe,P.E., Jones,R.L., Feliciano,D.V., and Burch,J.M., Hypertonic saline-dextran solutions for the prehospital management of traumatic hypotension. *Am.J.Surg.* 1989. 157: 528-533.
14. Holcroft,J.W., Vassar,M.J., Perry,C.A., Gannaway,W.L., and Kramer,G.C., 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.
15. Younes,R.N., Aun,F., Accioly,C.Q., Casale,L.P., Szajnbok,I., and Birolini,D., Hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: a prospective, randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery* 1992. 111: 380-385.
16. Hannemann,L., Reinhart,K., Korell,R., Spies,C., and Bredle,D.L., Hypertonic saline in stabilized hyperdynamic sepsis. *Shock* 1996. 5: 130-134.

17. Bone,R.C., Balk,R.A., Cerra,F.B., Dellinger,R.P., Fein,A.M., Knaus,W.A., Schein,R.M., and Sibbald,W.J., Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine . *Chest* 1992. 101: 1644-1655.
18. Knaus,W.A., Draper,E.A., Wagner,D.P., and Zimmerman,J.E., APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985. 13: 818-829.
19. Onarheim,H., Fluid shifts following 7% hypertonic saline (2400 mosmol/L) infusion. *Shock* 1995. 3: 350-354.
20. Mazzone,M.C., Borgstrom,P., Arfors,K.E., and Intaglietta,M., Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am.J.Physiol* 1988. 255: H629-H637.
21. Rowe,G.G., McKenna,D.H., Corliss,R.J., and Sialer,S., Hemodynamic effects of hypertonic sodium chloride. *J.Appl.Physiol* 1972. 32: 182-184.
22. Gazitua,S., Scott,J.B., Swindall,B., and Haddy,F.J., Resistance responses to local changes in plasma osmolality in three vascular beds. *Am.J.Physiol* 1971. 220: 384-391.
23. Nakayama,S., Kramer,G.C., Carlsen,R.C., and Holcroft,J.W., Infusion of very hypertonic saline to bled rats: membrane potentials and fluid shifts. *J.Surg.Res.* 1985. 38: 180-186.
24. Friedman,G., De Backer,D., Shahla,M., and Vincent,J.L., Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med.* 1998. 24: 118-123.

25. Friedman,G., Berlot,G., Kahn,R.J., and Vincent,J.L., Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 1995. 23: 1184-1193.
26. Messert,B., Orrison,W.W., Hawkins,M.J., and Quagliari,C.E., Central pontine myelinolysis. Considerations on etiology, diagnosis, and treatment. *Neurology* 1979. 29: 147-160.
27. Kramer,G.C., Perron,P.R., Lindsey,D.C., Ho,H.S., Gunther,R.A., Boyle,W.A., and Holcroft,J.W., Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery* 1986. 100: 239-247.
28. Walsh,J.C. and Kramer,G.C., Resuscitation of hypovolemic sheep with hypertonic saline/Dextran: the role of Dextran. *Circ.Shock* 1991. 34: 336-343.
29. Smith,G.J., Kramer,G.C., Perron,P., Nakayama,S., Gunther,R.A., and Holcroft,J.W., A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J.Surg.Res.* 1985. 39: 517-528.
30. Holcroft,J.W., Vassar,M.J., Perry,C.A., Gannaway,W.L., and Kramer,G.C., Perspectives on clinical trials for hypertonic saline/dextran solutions for the treatment of traumatic shock. *Braz.J.Med.Biol.Res.* 1989. 22: 291-293.
31. Vassar,M.J., Perry,C.A., and Holcroft,J.W., Prehospital resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5% NaCl versus 7.5% NaCl with added dextran: a controlled trial. *J.Trauma* 1993. 34: 622-632.
32. Vassar,M.J., Perry,C.A., Gannaway,W.L., and Holcroft,J.W., 7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. *Arch.Surg.* 1991. 126: 1065-1072.

33. Mattox,K.L., Maningas,P.A., Moore,E.E., Mateer,J.R., Marx,J.A., Aprahamian,C., Burch,J.M., and Pepe,P.E., Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann.Surg.* 1991. 213: 482-491.
34. Simma,B., Burger,R., Falk,M., Sacher,P., and 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.
35. Armistead,C.W., Jr., Vincent,J.L., Preiser,J.C., De Backer,D., and Thuc,L.M., Hypertonic saline solution-hetastarch for fluid resuscitation in experimental septic shock . *Anesth.Analg.* 1989. 69: 714-720.
36. Layon,J., Duncan,D., Gallagher,T.J., and Banner,M.J., Hypertonic saline as a resuscitation solution in hemorrhagic shock: effects on extravascular lung water and cardiopulmonary function. *Anesth.Analg.* 1987. 66: 154-158.
37. Angle,N., Hoyt,D.B., Coimbra,R., Liu,F., Herdon-Remelius,C., Loomis,W., and Junger,W.G., Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock. *Shock* 1998. 9: 164-170.
38. Maciel,F., Mook,M., Zhang,H., and Vincent,J.L., Comparison of hypertonic with isotonic saline hydroxyethyl starch solution on oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Shock* 1998. 9: 33-39.

7. ARTIGO EM PORTUGUÊS

**RESSUSCITAÇÃO HIPERTÔNICA COM SALINA/DEXTRAN EM PACIENTES
SÉPTICOS GRAVES ESTÁVEIS: UM ESTUDO RANDOMIZADO**

^{1,2}Roselaine P. Oliveira, MD
¹Roger Weingartner, MD
¹Elenara O. Ribas, MD
¹Renan S. Moraes, MD
^{1,2}Gilberto Friedman, MD, PhD

¹Unidade de Tratamento Intensivo Central - Irmandade da Santa Casa de
Misericórdia

²Universidade Federal do Rio Grande do Sul – Programa de Pós-graduação em
medicina: clínica médica
Porto Alegre-Brasil

Endereço para correspondência: Prof. Gilberto Friedman
Rua Fernandes Vieira 181/601
90035-091, Porto Alegre, Brasil
Tel/Fax: 00.55.51.3116649
gfried@portoweb.com.br

RESUMO

Objetivo: estudar os efeitos hemodinâmicos da solução salina hipertônica/dextran, comparada com solução salina normal, em pacientes com sepse grave.

Modelo: ensaio clínico randomizado, prospectivo, duplo-cego, controlado.

Local: Unidade de Terapia Intensiva de um hospital universitário.

Pacientes: 29 pacientes com sepse grave, admitidos na UTI com pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) menor que 12 mmHg.

Intervenções: os pacientes foram randomizados para receber 250 ml da solução salina normal [NaCl 0,9%] (Grupo SS, n=16) ou solução salina hipertônica [NaCl 7,5%]/dextran 70 8% (Grupo SSH, n=13).

Medidas e resultados: para cada grupo foram coletadas medidas hemodinâmicas, gasometrias (arterial e venosa), lactato e sódio séricos nos tempos 0, 30 minutos, 60 minutos, 120 minutos e 180 minutos. Durante o período do estudo não foi permitida qualquer alteração na infusão tanto de fluidos quanto das drogas vasopressoras. A POAP foi maior no grupo SSH, com a diferença sendo maior em 30 minutos ($10,7 \pm 3,2$ mmHg vs. $6,8 \pm 3,2$ mmHg) e 60 minutos ($10,3 \pm 3$ mmHg vs. $7,4 \pm 2,9$ mmHg); $p < 0,05$. O índice cardíaco aumentou apenas no grupo SSH, sendo que as diferenças foram maiores em 30 minutos ($6,5 \pm 4,7$ l min⁻¹ m⁻² vs. $3,8 \pm 3,4$ l min⁻¹ m⁻²), em 60 minutos ($4,9 \pm 4,5$ l min⁻¹ m⁻² vs. $3,7 \pm 3,3$ l min⁻¹ m⁻²) e em 120 minutos ($5,0 \pm 4,3$ l min⁻¹ m⁻² vs. $4,1 \pm 3,4$ l min⁻¹ m⁻²); $p < 0,05$. O índice sistólico seguiu o mesmo padrão e foi maior em 30 minutos ($53,6[39,2-62,8]$ ml m⁻² vs. $35,6[31,2-49,2]$ ml m⁻²) e em 60 minutos ($46,8[39,7-56,6]$ ml m⁻² vs. $33,9[32,2-47,7]$ ml m⁻²); $p < 0,05$. A resistência vascular sistêmica diminuiu no grupo SSH e foi menor nos tempos 30 minutos (824 ± 277 dyne s⁻¹ cm⁻⁵ m⁻² vs. 1139 ± 245 dyne s⁻¹ cm⁻⁵ m⁻²), em 60 minutos (921 ± 256 dyne s⁻¹ cm⁻⁵ m⁻² vs. 1246 ± 308 dyne s⁻¹ cm⁻⁵ m⁻²) e em 120 minutos (925 ± 226 dyne s⁻¹ cm⁻⁵ m⁻² vs. 1269 ± 494 dyne s⁻¹ cm⁻⁵ m⁻²); $p < 0,05$. O sódio sérico

aumentou no grupo SSH e foi maior do que o grupo SS em 30 minutos (145 ± 3 mEq l⁻¹ vs. 137 ± 7 mEq l⁻¹), em 60 minutos (143 ± 4 mEq l⁻¹ vs. 136 ± 7 mEq l⁻¹), em 120 minutos (142 ± 5 mEq l⁻¹ vs. 136 ± 7 mEq l⁻¹) e em 180 minutos (142 ± 5 mEq l⁻¹ vs. 136 ± 8 mEq l⁻¹); $p < 0,05$.

Conclusão: Solução salina hipertônica/dextran pode melhorar a performance cardiovascular na ressuscitação de pacientes com sepse grave. Os efeitos hemodinâmicos parecem estar relacionados tanto ao efeito no volume quanto a melhora da função cardíaca. A SSH/dextran podem ajudar a restaurar rapidamente a estabilidade hemodinâmica em pacientes sépticos, hipovolêmicos, sem apresentar efeitos indesejáveis significativos.

Palavras-chave: Sepse • Solução salina hipertônica • Ressuscitação com pequenos volumes • Hemodinâmica • Colóides • Dextran • Ensaio clínico

INTRODUÇÃO:

Sepse e choque séptico estão associados a uma mortalidade de 30% a 80% apesar do progresso em fisiopatologia, diagnóstico e terapêutica ao longo das últimas quatro décadas[1]. Sepse é caracterizada por alterações na função miocárdica e na microcirculação. Numerosos estudos têm demonstrado que os pacientes com sepse grave experimentam marcada disfunção miocárdica. Os não-sobreviventes apresentam significativa redução da fração de ejeção e aumento do volume diastólico final do ventrículo direito comparados com os sobreviventes[2;3]. Além disso, estas alterações cardíacas são independentes da pré-carga e da pós-carga e não são revertidas por infusões de volumes ou pela administração de β -agonistas[4]. Existem evidências sugerindo que a depressão miocárdica está relacionada a presença de substâncias depressoras no soro, incluindo o fator de necrose tumoral e a interleuquina-1[5-7]. A falha microcirculatória é causada pela redistribuição de fluxo sanguíneo, pela ação direta dos mediadores inflamatórios que promovem edema endotelial e pela alteração da permeabilidade capilar e pelo curto-circuito microcirculatório[8]. O lúmen dos capilares começa a estreitar como resultado do edema das células endoteliais hipóxicas e da adesão dos leucócitos polimorfonucleares ativados ao endotélio das vênulas pós-capilares, os quais reduzem ou ocluem o fluxo local. A interação dos leucócitos com o endotélio induz a liberação de mediadores vasoativos e espécies tóxicas de oxigênio, os quais promovem o vazamento de macromoléculas, edema intersticial e a redistribuição de fluxo sanguíneo. Estas alterações cardiovasculares comprometem a entrega de oxigênio aos tecidos e, conseqüentemente, são em parte responsáveis pela disfunção orgânica e a alta taxa de mortalidade observada em pacientes sépticos.

O manejo hemodinâmico da sepse grave inclui a rápida restauração e a manutenção do volume intravascular. Contudo, ainda existe o debate sobre qual é o

melhor tipo de fluido a ser usado nesta situação devido as complexas alterações na função miocárdica e na microcirculação[9]. Soluções salinas hipertônicas podem agir em todos os níveis. Estudos experimentais de hemorragia, trauma e sepse têm mostrado que as soluções salinas hipertônicas podem melhorar a contratilidade miocárdica e a microcirculação através da mobilização instantânea de líquido endógeno e do aumento da pré-carga, da estimulação miocárdica direta, da vasodilatação periférica, da redistribuição do fluxo sangüíneo, em particular para o mesentério, da redução do edema endotelial e tecidual, da melhora da viscosidade sangüínea e da redução do tamanho dos eritrócitos [10-12]. Estudos clínicos controlados em trauma e hemorragia têm mostrado que a ressuscitação com pequenos volumes é eficaz na ressuscitação pré-hospitalar e na sala de emergência[13-15]. Apesar destes estudos prévios da ressuscitação com pequenos volumes apresentarem resultados favoráveis, de nosso conhecimento apenas um estudo investigou os efeitos sistêmicos de uma solução salina hipertônica/dextran em pacientes sépticos[16]. Em um estudo não-controlado, Hannemann e colaboradores estudaram prospectivamente os efeitos hemodinâmicos de uma solução salina hipertônica/dextran em 21 pacientes sépticos estáveis. Eles observaram um aumento transitório no transporte de oxigênio, do débito cardíaco e da pressão capilar pulmonar.

Assim, nós estudamos os efeitos hemodinâmicos de uma solução salina hipertônica /dextran em pacientes sépticos graves comparada com solução salina normal em um estudo prospectivo, randomizado e duplo-cego.

PACIENTES, MATERIAL E MÉTODOS

Critérios dos pacientes

Com a aprovação do comitê de ética da instituição, vinte e nove pacientes sépticos graves admitidos em uma UTI clínico-cirúrgica em um período de 23 meses foram arrolados em um estudo duplo-cego, randomizado e prospectivo. A sepse grave foi

definida como uma resposta inflamatória sistêmica secundária a infecção junto com a presença de anormalidades da perfusão que incluiu oligúria, acidose láctica ou alterações agudas do estado mental. [17]. Todos os pacientes necessitaram monitorização hemodinâmica e estavam hemodinamicamente estáveis com pressão de oclusão da artéria pulmonar igual ou menor que 12 mmHg (sem necessidade de catecolaminas ou modificações nas dosagens de infusão por pelo menos uma hora). Todos tinham 18 anos ou mais e com a expectativa de estarem vivos por mais de um dia. Os pacientes entraram no estudo tão logo preenchessem os critérios de inclusão e após a obtenção do consentimento informado, recebendo, então, o tratamento padrão. Os critérios de exclusão incluíram: (1) modificações nas doses de catecolaminas ou na reposição de volume durante os 180 minutos do período de estudo; (2) coma pós ressuscitação cerebro-cardio-pulmonar; (3) insuficiência renal (creatinina >3.0 mg/dl); (4) hipernatremia (Na^+ >145 mEq/L) e (5) gravidez. A gravidade da doença foi quantificada pelo sistema de quantificação Acute Physiology and Chronic Health Evaluation (APACHE) II[18].

Medidas e protocolo de estudo

A pressão arterial, a pressão arterial pulmonar, a pressão de oclusão da artéria pulmonar, a pressão atrial direita, o débito cardíaco (Bese, Belo Horizonte, MG, Brasil), a hemoglobina (Technicon H.3 RTX, Bayer, Leverkusen, Alemanha), a concentração de sódio (íon eletrodo seletivo, Hitachi 917 Roche, Japão), e os gases arterial e venoso misto (analisador de gás 278, Ciba-Corning, San Diego, CA, EUA) foram obtidos no início do estudo, 30 min, 60 min, 120 min e 180 minutos mais tarde. A concentração arterial de lactato foi determinada por técnica enzimática (Coba Mira Plus, Roche, IN, EUA) no início e 180 minutos mais tarde. O débito cardíaco foi determinado pela técnica de termodiluição (a média de cinco injeções de dez mililitros de água gelada (0-5°C), com a injeção sendo realizada no final da expiração). Os parâmetros derivados do oxigênio foram calculados

usando fórmulas padrão. Imediatamente após as medidas iniciais, os pacientes foram randomizados para receber uma infusão de 10 minutos de 250 ml de uma solução salina (0.9% NaCl) ou hipertônica salina/dextran (7.5% NaCl, 2400 mosmol/L, em dextran 8% 70) via cateter venoso central.

Análise estatística

Análise de variância para dados repetidos (ANOVA) ou ANOVA de ordem Kruskal-Wallis foram usadas quando apropriado e um $P < 0.05$ foi considerado estatisticamente significativo. Um teste de Student-Newman-Keuls (ANOVA) ou teste de Dunn (Kruskal-Wallis) foram realizados sempre que os tratamentos variaram significativamente. Os dados estão relatados como média \pm desvio padrão ou mediana (percentis 25^o-75^o).

Resultados

Vinte e nove pacientes com sepse grave (18 homens, 11 mulheres, idade mediana 43 anos, APACHE II médio 16.7 \pm 5.3) foram incluídos no estudo. Todos os pacientes estavam mecanicamente ventilados. As características dos pacientes são mostradas na tabela 1. Dezesesseis pacientes foram randomizados para receber a solução salina normal (grupo SS) e treze paciente para solução salina hipertônica (NaCl 7,5%)/dextran 70 8% (grupo SSH). Onze pacientes receberam drogas vasoativas no grupo SS e quatro no grupo SSH. O grupo SS apresentou um escore APACHE II maior que o do grupo SSH (18.7 \pm 4.5 vs. 14.1 \pm 5.2, $p=0.027$). A taxa de mortalidade foi 31% (4/13) para o grupo SSH e 64% (10/16) para o grupo SS ($p=NS$).

O curso dos parâmetros hemodinâmicos nos dois grupos é mostrado na tabela 2. A frequência cardíaca e a pressão arterial não se modificaram nos dois grupos. Ambas as soluções induziram o aumento significativo na POAP durante o período de estudo. A POAP foi maior no grupo SSH com as diferenças tornando-se significativamente maiores após 30 e 60 min (Figura 1). A pressão venosa central aumentou nos dois grupos

tornando-se significativamente maior que os valores iniciais no grupo SS após 120 e 180 min, mas menores que no grupo SSH após 30 min ($p < 0.001$). O índice cardíaco aumentou apenas no grupo SSH, com as diferenças sendo significativamente maiores após 30, 60 e 120 min (Figura 1). O volume sistólico seguiu um curso comparável e foi substancialmente maior após 30 e 60 min (Figura 2). Apesar dos índices do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo e direito terem aumentado no grupo SSH ($p = \text{NS}$), não houveram diferenças entre os dois grupos (Figura 2). As curvas de função ventricular sugerem uma melhora na função cardíaca pelo grupo SSH (Figura 3). Durante a infusão do fluido, a resistência vascular sistêmica diminuiu e ficou significativamente menor após 30, 60 e 120 min (Figura 1). A resistência vascular pulmonar diminuiu no grupo SSH e foi menor que no grupo SS após 60 min.

O curso das variáveis metabólicas, da hemoglobina e a oxigenação sangüínea é mostrado na tabela 3. Após o desafio hídrico, o transporte de oxigênio foi significativamente maior no grupo SSH após 60 e 120 min ($583[478-687]$ ml min⁻¹ m⁻² vs. $426[390-545]$ ml min⁻¹ m⁻² e $582[464-804]$ ml min⁻¹ m⁻² vs. $418[367-533]$ ml min⁻¹ m⁻², respectivamente ($p < 0.05$). O consumo de oxigênio não mudou nos dois grupos. Os níveis de hemoglobina foram significativamente menores no grupo SSH após 30 min ($7.6[7.2-8.2]$ g/dl vs. $9.0[7.8-9.7]$ g/dl, $p = 0.045$). Os níveis séricos de sódio aumentaram no grupo SSH ($p = 0.056$) e atingiram diferenças significativas em comparação com o grupo SS após 30, 60, 120 e 180 min. As variáveis de oxigenação sanguíneas e os níveis sanguíneos de lactato não se alteraram em ambos os grupos. O balanço hídrico não foi diferente entre os grupos (grupo SS, 1548 ± 790 ml vs. grupo SSH, 1361 ± 993 ml, $p = \text{NS}$) após 360 min.

Tabela 1. Características dos pacientes

Paciente	Sexo	Idade	Origem	Solução	Drogas Vasoativas ug/kg/min	Apache II	Evolução
1	M	23	Abdômen	SSH	No	11	Falecido
2	F	43	Abdômen	SS	Dopa, 9	17	Falecido
3	M	33	Abdômen	SS	Dobu, 4	16	Vivo
4	M	65	Abdômen	SS	Dobu, 7	24	Falecido
5	F	24	Pulmão	SS	Dopa, 7	19	Vivo
6	M	60	Mediastino	SSH	No	17	Vivo
7	F	46	Abdômen	SSH	Dopa, 11; Dobu, 6	14	Falecido
8	M	61	Abdômen	SSH	No	12	Vivo
9	M	65	Urina	SS	Dopa, 6	23	Falecido
10	M	65	Osso	SSH	No	20	Falecido
11	M	41	Pulmão	SS	No	23	Falecido
12	M	41	Abdômen	SS	No	11	Falecido
13	F	66	Abdômen	SS	Dopa, 5	18	Falecido
14	M	50	Mediastino	SS	No	11	Vivo
15	F	46	Abdômen	SS	No	24	Vivo
16	M	44	Mediastino	SSH	Dopa, 7	5	Vivo
17	F	69	Abdômen	SS	Dopa, 8	20	Falecido
18	M	39	Partes moles	SS	No	14	Vivo
19	M	42	Pulmão/Abdômen	SS	Dopa, 4; Dobu, 5	19	Falecido
20	M	43	Abdômen	SSH	No	20	Vivo
21	F	37	Abdômen	SSH	No	13	Vivo
22	M	44	Pulmão	SS	Dopa, 8; Dobu, 5	28	Falecido
23	M	39	Pulmão	SS	Dobu, 5	ND	Vivo
24	F	41	Sangue	SSH	Dopa, 4	ND	Falecido
25	M	46	Sangue	SSH	No	ND	Vivo
26	F	40	Abdômen	SSH	No	10	Vivo
27	F	22	Pulmão	SSH	No	11	Vivo
28	M	60	Mediastino	SS	Dopa, 7	23	Falecido
29	F	40	Pulmão	SSH	Dopa, 7	22	Vivo

F, feminino; M, masculino; SSH, solução salina hipertônica; SS, solução salina; ND, não disponível

Tabela 2. Curso temporal dos parâmetros hemodinâmicos

		0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
PAM (mmHg)	SS	70(57-80)	66(57-82)	70(60-77)	72(63-80)	72(60-90)
	SSH	63(52-70)	72(65-77)	70(63-76)	70(60-78)	67(60-77)
FC (bat/min)	SS	111±22	111±20	104±19	106±20	103±19
	SSH	112±25	117±18	116±20	109±18	106±17
POAP (mmHg)	SS	5.6±2.7	6.8±2.9	7.4±2.9	9.0±3.0 ^a	9.8±3.2 ^a
	SSH	6.9±2.4	10.7±3.2 ^{a,b}	10.3±3.1 ^{a,b}	9.7±2.3 ^a	8.5±2.4
PVC (cmH ₂ O)	SS	6(4-7.5)	7(5-8.5)	8(7-9)	9(7.5-11)	7.5(7-12) ^a
	SSH	8(4-10.5)	11.5(9.5-14)	8(7.8-10.3)	8(7-11.5)	7(5.5-10.5)
IC (l min ⁻¹ m ⁻²)	SS	3.9±3.3	3.8±3.4	3.7±3.3	4.1±3.4	4.3±3.2
	SSH	4.0±3.4	6.5±4.7 ^{a,b}	4.9±4.5 ^{a,b}	5.0±4.3 ^b	4.4±3.9
IS (l min ⁻¹ m ⁻²)	SS	34.4(31-47.7)	35.6(31.2-49.2)	33.9(32.2-47.7)	39(35.2-53.5)	40.7(32.1-52.2)
	SSH	37.8(32.3-41.2)	53.6(39.2-62.8) ^{a,b}	46.8(39.7-56.6) ^{a,b}	50.2(41.3-61.1) ^a	43.7(37.3-47.4)
ITSVE (g m ⁻¹ m ⁻²)	SS	25(21-48)	28(20-47)	28(24-41)	32(27-51)	33(24-53)
	SSH	27(21-33)	40(31-53)	33(30-45)	40(29-51)	34(28-43)
ITSVD (g m ⁻¹ m ⁻²)	SS	5.5(4.3-8)	6.5(4.6-9.6)	5.9(3.9-9)	6.1(5-8.7)	8(5.5-9.7)
	SSH	6.2(4.8-8)	8.8(7-9.6)	7.6(4.7-10.7)	9(8-10.7) ^b	7.5(6-10)
IRVS (dyne s ⁻¹ cm ⁻⁵ m ⁻²)	SS	1224±357	1139±245	1246±308	1269±494	1238±314
	SSH	1124±329	824±277 ^b	921±256 ^b	925±226 ^b	1054±355
IRVP (dyne s ⁻¹ cm ⁻⁵ m ⁻²)	SS	207(182-341)	260(150-314)	215(150-361)	230(158-379)	318(154-381)
	SSH	228(150-305)	166(100-240)	149(96-222) ^{a,b}	147(121-270)	238(127-267)

SSH, solução salina hipertônica/dextran ; SS, solução salina; PAM, pressão arterial média; FC, frequência cardíaca; POAP, pressão de oclusão da artéria pulmonar; PVC, pressão venosa central; IC, índice cardíaco; IS, índice sistólico; ITSVE, índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo; ITSVD, índice do trabalho sistólico do ventrículo direito; IRVS, índice da resistência vascular sistêmica; IRVP, índice da resistência vascular pulmonar. Os dados são demonstrados como média±DP ou mediana (25-75 percentis); a=p<0.05 vs. valores basais; b=p<0.05 entre os grupos.

Tabela 3. Variáveis metabólicas.

		0 min	30 min	60 min	120 min	180 min
PaO ₂ (mmHg)	SS	100(78-167)	108(94-143)	105(87-127)	105(73-120)	99(80-124)
	SSH	132(110-144)	115(86-143)	106(71-138)	115(89-135)	108(89-146)
PvO ₂ (mmHg)	SS	39(36-47)	39(37-46)	39(37-43)	39(34-43)	39(35-43)
	SSH	45(41-46)	44(37-50)	43(38-46)	43(39-47)	42(40-44)
SaO ₂ (%)	SS	96(94-99)	97(95-98)	97(94-98)	97(93-98)	97(93-98)
	SSH	98(97-98)	98(96-98)	96(93-98)	97(94-98)	97(96-98)
SvO ₂ (%)	SS	71(63-79)	71(67-76)	69(66-78)	68(61-74)	68(59-75)
	SSH	74(71-77)	72(57-80)	73(70-77)	72(68-76)	70(67-78)
Hg (mg/dl)	SS	9.3(8.2-9.9)	9.0(7.8-9.7)	8.3(8.1-9.0) ^a	8.2(7.5-9.0) ^a	8.2(7.7-9.0)
	SSH	8.6(7.8-9.1)	7.6(7.3-8.3) ^{a,b}	8.0(7.0-8.3) ^a	8.0(7.4-8.8)	8.0(7.0-8.6)
TO ₂ (ml min ⁻¹ m ⁻²)	SS	490(402-763)	461(411-726)	426(390-545)	418(367-533)	449(350-632)
	SSH	467(426-706)	689(446-818)	583(478-87) ^b	582(464-804) ^b	513(398-578)
VO ₂ (ml min ⁻¹ m ⁻²)	SS	130(113-154)	135(115-155)	119(111-131)	137(105-164)	132(124-166)
	SSH	143(91-172)	121(109-290)	133(111-168)	162(120-203)	145(124-171)
TEO ₂ (%)	SS	26(17-34)	28(22-31)	28(22-33)	31(23-36)	28(22-39)
	SSH	25(17-26)	29(19-36)	24(18-28)	23(22-28)	28(22-31)
Lactato (mmol/l)	SS	3.5(2.2-4.4)	--	--	--	3.1(2.0-5.5)
	SSH	2.6(2.3-3.4)	--	--	--	2.9(2.1-3.4)
Sódio (mEq l ⁻¹)	SS	139±7	137±7	137±7	136±7	136±8
	SSH	139±6	145±3 ^b	143±4 ^b	142±4 ^b	142±5 ^b

PaO₂, pressão arterial de oxigênio; PvO₂, pressão venosa mista de oxigênio; SaO₂, saturação arterial de oxigênio; SvO₂, saturação venosa mista de oxigênio; Hg, hemoglobina; TO₂, transporte de oxigênio; VO₂, consumo de oxigênio; TEO₂, taxa de extração de oxigênio. Os dados são reportados como mediana (25-75 percentis); a=p<0,05 vs. valores basais; b=p<0,05 entre os grupos.

Figura 1. Curso temporal da pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) (acima), índice cardíaco (IC) e índice da resistência vascular sistêmica (IRVS) (abaixo) depois da administração intravenosa (250 ml) de solução salina hipertônica/dextran (n=13, círculos fechados) e solução salina (n=16, círculos abertos). *p<0.05 entre os dois grupos. Os dados são mostrados como média±DP.

Figura 2. Curso temporal do índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE) (acima) e índice sistólico (IS) (abaixo) depois da administração intravenosa (250 ml) de solução salina hipertônica/dextran (n=13, caixas hachuradas) e solução salina (n=16, caixas vazias). *p<0.05 entre os dois grupos. As linhas do gráfico de caixas indicam a mediana e os percentis 25 e 50 e as barras de erro indicam os percentis 10 e 90.

Figura 3. As curvas da função ventricular esquerda são representadas pelo índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (ITSVE) versus a pressão de oclusão da artéria pulmonar em pacientes tratados com solução salina isotônica (círculos abertos, linhas pontilhadas) e solução salina hipertônica/dextran (círculos fechados, linhas contínuas). Os intervalos de tempo são os mesmos das figuras precedentes. Os dados são mostrados como médias. Durante a ressuscitação inicial com fluídos, a função ventricular esquerda aumentou mais no grupo da solução salina hipertônica/dextran.

Discussão

Nesta série de pacientes sépticos estáveis, a solução salina hipertônica/dextran induziu o aumento no débito cardíaco e no transporte de oxigênio, mas o consumo de oxigênio e a taxa de extração de oxigênio permaneceram estáveis. O aumento concomitante das pressões de enchimento indica que isto foi, em parte, pelo efeito do volume. Contudo, o aumento transitório na contratilidade miocárdica é outra explicação e o estudo da função ventricular esquerda sugere melhor desempenho cardíaco. A diminuição da pós-carga (redução da resistência vascular sistêmica) também pode ter contribuído para aumentar o débito cardíaco. Soluções hipertônicas podem aumentar rapidamente o volume intravascular por mobilizar água do espaço intracelular para os espaços intersticial e o intravascular devido ao gradiente osmótico[19;20]. Inicialmente, a solução salina hipertônica mobiliza fluidos do endotélio microvascular e das hemáceas. Além disso, pela redução do edema endotelial, a resistência hidráulica é diminuída, podendo melhorar a perfusão tecidual[20]. A solução salina hipertônica também pode melhorar a contratilidade miocárdica pela ação direta nos miócitos e por vasodilatação pré-capilar[20-22]. Existem algumas evidências de que a performance cardíaca pode melhorar devido a diminuição do edema da célula miocárdica e da restauração dos potenciais transmembrana destas células[23].

Os efeitos da SSH nos parâmetros derivados do oxigênio sugerem que estes pacientes sépticos graves estavam hemodinamicamente estáveis e que a ausência de modificações no VO_2 ou na TEO_2 poderia ser esperada[24]. Os elevados níveis séricos de lactato na admissão do estudo e em 180 minutos pode ser explicado por outros mecanismos além do metabolismo anaeróbico devido a hipóxia tecidual (glicólise anaeróbica acelerada, alterações no clearance hepático, inibição da piruvato desidrogenase)[25].

Os níveis plasmáticos de sódio aumentaram transitoriamente no grupo SSH, mas sempre na faixa da normalidade. Não houveram evidências de que este aumento transitório do sódio tenha causado efeitos deletérios aos pacientes. Todavia, a SSH não foi administrada em pacientes com hiponatremia grave, nos quais o risco de mielinólise pontina é possível ou em pacientes hipernatrêmicos, para os quais o aumento adicional na concentração sérica de sódio pode ser deletério[26].

A reposição de fluidos permanece a principal atitude no manejo da sepse grave. A combinação de solução salina hipertônica com colóides promove, tanto experimentalmente quanto clinicamente, uma estabilidade hemodinâmica maior e mais estável do que soluções normotônicas, através do aumento do volume plasmático[27;28]. Os efeitos hemodinâmicos da SSH foram maiores e mais sustentados do que da SS, mas retornaram aos valores basais depois de 180 minutos. Os efeitos hemodinâmicos tiveram curta duração, apesar da combinação da solução salina hipertônica com dextran. Nossos resultados foram similares aos dos estudos experimentais e clínicos, os quais demonstraram a melhora hemodinâmica mais sustentada com soluções hipertônicas quando comparadas a soluções isotônicas, tanto em choque hemorrágico quanto séptico[14;27-29]. Entretanto, os efeitos da solução salina hipertônica/dextran foram mais transitórios do que o esperado. Nós escolhemos solução salina hipertônica/dextran porque esta solução é muito utilizada em nosso país. Dextran é considerado seguro e efetivo em quantidades relativamente grandes e é muito mais barato do que albumina[30]. Nós utilizamos NaCl 7,5% porque esta concentração induziu os maiores efeitos benéficos com pouca toxicidade em vários estudos experimentais e clínicos de choque traumático, hemorrágico e séptico[11;16;30-34].

O balanço hídrico não foi diferente entre os dois grupos de estudo depois de 6 horas. Este achado também demonstra o efeito de curta duração da solução hipertônica em pacientes sépticos. Este achado contrasta com estudos experimentais e clínicos

prévios de choque hipovolêmico grave e com alguns estudos experimentais de choque endotóxico. Entretanto, achados similares foram demonstrado por Armistead e colaboradores em um modelo experimental de choque endotóxico em cães no qual a solução salina hipertônica/hetastarch não diminuiu o requerimento de fluídos[35]. Além disso, nós escolhemos a POAP máxima de 12 mmHg para evitar hipervolemia aguda com SSH e, como em pacientes sépticos grave a perda de volume é multifatorial e contínua, a restauração do volume sanguíneo pode ter sido incompleta e transitória.

A taxa de mortalidade total foi 48%, a qual era esperada para esta população de pacientes com sepse grave. A taxa de mortalidade para o grupo SSH foi menor do que a do grupo SS. Entretanto, o escore APACHE II também foi menor para o grupo SSH e nós não podemos atribuir esta diferença à solução estudada.

Soluções salinas hipertônicas têm efeitos potencialmente benéficos em diferentes órgãos. No leito esplâncnico, Oi e colaboradores recentemente demonstraram que a solução salina hipertônica/dextran melhorou a perfusão intestinal associada com melhor taxa de sobrevivência em um modelo experimental de choque endotóxico com porcos[11]. Soluções hipertônicas também têm potenciais efeitos benéficos na distribuição do fluxo sanguíneo pulmonar na presença de lesão pulmonar aguda[36]. Entretanto, edema pulmonar significativo foi improvável em nossos pacientes com sepse grave, mas estáveis e não foram observadas mudanças nos gases arteriais.

Nos últimos anos, vários efeitos potencialmente benéficos da ressuscitação com pequenos volumes no choque têm sido demonstrados. Juntamente com o potente desvio de líquido extravascular, aumento da contratilidade miocárdica e vasodilatação periférica, a redução do edema das células endoteliais e ações imunomoduladoras têm chamado a atenção. Experimentalmente, estes mecanismos podem explicar a redução da lesão tecidual e a melhora na função orgânica depois de choque circulatório. Em um modelo de choque hemorrágico em ratos, Corso e colaboradores demonstraram que a solução salina

hipertônica/dextran pode reduzir o edema endotelial e melhorar a microcirculação e a função hepáticas[12]. Angle e colaboradores observaram que a ressuscitação salina hipertônica reduziu a lesão pulmonar por suprimir a ativação de neutrófilos em ratos com choque hemorrágico[37]. Finalmente, em cachorros endotoxêmicos, Maciel e colaboradores demonstraram que a solução salina hipertônica/hetastarch melhorou a extração de oxigênio[38].

Em resumo, nossos resultados demonstram que a SSH pode melhorar a performance cardiovascular na ressuscitação de pacientes sépticos graves. Os efeitos hemodinâmicos parecem estar relacionados tanto ao efeito de volume quanto a melhora da função cardíaca. A solução salina hipertônica/colóide pode ajudar a restaurar rapidamente a estabilidade hemodinâmica em pacientes sépticos hipovolêmicos sem efeitos colaterais significativos. Os potenciais efeitos na microcirculação ou efeitos benéficos a longo prazo de uma única ou infusões repetidas de solução salina hipertônica durante o curso de sepse grave necessitam estudos adicionais.

Referências bibliográficas

1. Friedman,G., Silva,E., and Vincent,J.L., Has the mortality of septic shock changed with time. *Crit Care Med.* 1998. 26: 2078-2086.
2. Metrangolo,L., Fiorillo,M., Friedman,G., Silance,P.G., Kahn,R.J., Novelli,G.P., and Vincent,J.L., Early hemodynamic course of septic shock. *Crit Care Med.* 1995. 23: 1971-1975.
3. Vincent,J.L., Gris,P., Coffernils,M., Leon,M., Pinsky,M., Reuse,C., and Kahn,R.J., Myocardial depression characterizes the fatal course of septic shock. *Surgery* 1992. 111: 660-667.
4. Suffredini,A.F., Fromm,R.E., Parker,M.M., Brenner,M., Kovacs,J.A., Wesley,R.A., and Parrillo,J.E., The cardiovascular response of normal humans to the administration of endotoxin . *N.Engl.J.Med.* 1989. 321: 280-287.
5. Parrillo,J.E., Burch,C., Shelhamer,J.H., Parker,M.M., Natanson,C., and Schuette,W., A circulating myocardial depressant substance in humans with septic shock. Septic shock patients with a reduced ejection fraction have a circulating factor that depresses in vitro myocardial cell performance. *J.Clin.Invest* 1985. 76: 1539-1553.
6. Kumar,A., Thota,V., Dee,L., Olson,J., Uretz,E., and Parrillo,J.E., Tumor necrosis factor alpha and interleukin 1beta are responsible for in vitro myocardial cell depression induced by human septic shock serum. *J.Exp.Med.* 1996. 183: 949-958.
7. Cain,B.S., Meldrum,D.R., Dinarello,C.A., Meng,X., Joo,K.S., Banerjee,A., and Harken,A.H., Tumor necrosis factor-alpha and interleukin-1beta synergistically depress human myocardial function . *Crit Care Med.* 1999. 27: 1309-1318.
8. Ince,C. and Sinaasappel,M., Microcirculatory oxygenation and shunting in sepsis and shock . *Crit Care Med.* 1999. 27: 1369-1377.

9. Schierhout,G. and Roberts,I., Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomised trials . *BMJ* 1998. 316: 961-964.
10. Mouren,S., Delayance,S., Mion,G., Souktani,R., Fellahi,J.L., Arthaud,M., Baron,J.F., and Viars,P., Mechanisms of increased myocardial contractility with hypertonic saline solutions in isolated blood-perfused rabbit hearts. *Anesth.Analg.* 1995. 81: 777-782.
11. Oi,Y., Aneman,A., Svensson,M., Ewert,S., Dahlqvist,M., and Haljamae,H., Hypertonic saline-dextran improves intestinal perfusion and survival in porcine endotoxin shock. *Crit Care Med.* 2000. 28: 2843-2850.
12. Corso,C.O., Okamoto,S., Leiderer,R., and Messmer,K., Resuscitation with hypertonic saline dextran reduces endothelial cell swelling and improves hepatic microvascular perfusion and function after hemorrhagic shock. *J.Surg.Res.* 1998. 80: 210-220.
13. Maningas,P.A., Mattox,K.L., Pepe,P.E., Jones,R.L., Feliciano,D.V., and Burch,J.M., Hypertonic saline-dextran solutions for the prehospital management of traumatic hypotension. *Am.J.Surg.* 1989. 157: 528-533.
14. Holcroft,J.W., Vassar,M.J., Perry,C.A., Gannaway,W.L., and Kramer,G.C., 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.
15. Younes,R.N., Aun,F., Accioly,C.Q., Casale,L.P., Szajnbok,I., and Birolini,D., Hypertonic solutions in the treatment of hypovolemic shock: a prospective, randomized study in patients admitted to the emergency room. *Surgery* 1992. 111: 380-385.
16. Hannemann,L., Reinhart,K., Korell,R., Spies,C., and Bredle,D.L., Hypertonic saline in stabilized hyperdynamic sepsis. *Shock* 1996. 5: 130-134.

17. Bone,R.C., Balk,R.A., Cerra,F.B., Dellinger,R.P., Fein,A.M., Knaus,W.A., Schein,R.M., and Sibbald,W.J., Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine . *Chest* 1992. 101: 1644-1655.
18. Knaus,W.A., Draper,E.A., Wagner,D.P., and Zimmerman,J.E., APACHE II: a severity of disease classification system. *Crit Care Med.* 1985. 13: 818-829.
19. Onarheim,H., Fluid shifts following 7% hypertonic saline (2400 mosmol/L) infusion. *Shock* 1995. 3: 350-354.
20. Mazzoni,M.C., Borgstrom,P., Arfors,K.E., and Intaglietta,M., Dynamic fluid redistribution in hyperosmotic resuscitation of hypovolemic hemorrhage. *Am.J.Physiol* 1988. 255: H629-H637.
21. Rowe,G.G., McKenna,D.H., Corliss,R.J., and Sialer,S., Hemodynamic effects of hypertonic sodium chloride. *J.Appl.Physiol* 1972. 32: 182-184.
22. Gazitua,S., Scott,J.B., Swindall,B., and Haddy,F.J., Resistance responses to local changes in plasma osmolality in three vascular beds. *Am.J.Physiol* 1971. 220: 384-391.
23. Nakayama,S., Kramer,G.C., Carlsen,R.C., and Holcroft,J.W., Infusion of very hypertonic saline to bled rats: membrane potentials and fluid shifts. *J.Surg.Res.* 1985. 38: 180-186.
24. Friedman,G., De Backer,D., Shahla,M., and Vincent,J.L., Oxygen supply dependency can characterize septic shock. *Intensive Care Med.* 1998. 24: 118-123.

25. Friedman,G., Berlot,G., Kahn,R.J., and Vincent,J.L., Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe sepsis. *Crit Care Med.* 1995. 23: 1184-1193.
26. Messert,B., Orrison,W.W., Hawkins,M.J., and Quagliari,C.E., Central pontine myelinolysis. Considerations on etiology, diagnosis, and treatment. *Neurology* 1979. 29: 147-160.
27. Kramer,G.C., Perron,P.R., Lindsey,D.C., Ho,H.S., Gunther,R.A., Boyle,W.A., and Holcroft,J.W., Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery* 1986. 100: 239-247.
28. Walsh,J.C. and Kramer,G.C., Resuscitation of hypovolemic sheep with hypertonic saline/Dextran: the role of Dextran. *Circ.Shock* 1991. 34: 336-343.
29. Smith,G.J., Kramer,G.C., Perron,P., Nakayama,S., Gunther,R.A., and Holcroft,J.W., A comparison of several hypertonic solutions for resuscitation of bled sheep. *J.Surg.Res.* 1985. 39: 517-528.
30. Holcroft,J.W., Vassar,M.J., Perry,C.A., Gannaway,W.L., and Kramer,G.C., Perspectives on clinical trials for hypertonic saline/dextran solutions for the treatment of traumatic shock. *Braz.J.Med.Biol.Res.* 1989. 22: 291-293.
31. Vassar,M.J., Perry,C.A., and Holcroft,J.W., Prehospital resuscitation of hypotensive trauma patients with 7.5% NaCl versus 7.5% NaCl with added dextran: a controlled trial. *J.Trauma* 1993. 34: 622-632.
32. Vassar,M.J., Perry,C.A., Gannaway,W.L., and Holcroft,J.W., 7.5% sodium chloride/dextran for resuscitation of trauma patients undergoing helicopter transport. *Arch.Surg.* 1991. 126: 1065-1072.

33. Mattox,K.L., Maningas,P.A., Moore,E.E., Mateer,J.R., Marx,J.A., Aprahamian,C., Burch,J.M., and Pepe,P.E., Prehospital hypertonic saline/dextran infusion for post-traumatic hypotension. The U.S.A. Multicenter Trial. *Ann.Surg.* 1991. 213: 482-491.
34. Simma,B., Burger,R., Falk,M., Sacher,P., and 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.
35. Armistead,C.W., Jr., Vincent,J.L., Preiser,J.C., De Backer,D., and Thuc,L.M., Hypertonic saline solution-hetastarch for fluid resuscitation in experimental septic shock . *Anesth.Analg.* 1989. 69: 714-720.
36. Layon,J., Duncan,D., Gallagher,T.J., and Banner,M.J., Hypertonic saline as a resuscitation solution in hemorrhagic shock: effects on extravascular lung water and cardiopulmonary function. *Anesth.Analg.* 1987. 66: 154-158.
37. Angle,N., Hoyt,D.B., Coimbra,R., Liu,F., Herdon-Remelius,C., Loomis,W., and Junger,W.G., Hypertonic saline resuscitation diminishes lung injury by suppressing neutrophil activation after hemorrhagic shock. *Shock* 1998. 9: 164-170.
38. Maciel,F., Mook,M., Zhang,H., and Vincent,J.L., Comparison of hypertonic with isotonic saline hydroxyethyl starch solution on oxygen extraction capabilities during endotoxic shock. *Shock* 1998. 9: 33-39.

8. ANEXOS

8. ANEXOS

**UNIVERSIDADE FEDERAL DO RIO GRANDE DO SUL
FACULDADE DE MEDICINA
PROGRAMA DE PÓS-GRADUAÇÃO EM MEDICINA:
CLÍNICA MÉDICA**

TERMO DE CONSENTIMENTO INFORMADO

Você (seu familiar) está com a pressão baixa devido a presença de uma bactéria no sangue. Nesta situação é muito importante a reposição de líquidos para o organismo. Ainda existem dúvidas sobre a melhor maneira de administrar soro para os pacientes que estão na sua situação (do seu familiar).

Estamos realizando uma investigação científica para determinar se um tipo de soro, diferente do que habitualmente utilizamos, pode ser a melhor maneira de fazê-lo. Gostaríamos de deixar bem claro que, em momento algum, deixaremos de fazer o tratamento convencional que existe hoje. Além disto, esta investigação foi submetida à comissão de ética do hospital, tendo sido aprovada pela mesma.

Para incluirmos você (seu familiar) necessitamos seu consentimento escrito.

Grau de parentesco: () Pai

() Mãe

() Irmão (ã)

() Filho (a)

() Esposo (a)

