



Fluidoterapia intravenosa em lesão cerebral traumática e craniectomia descompressiva

Hernando Raphael Alvis-Miranda¹, Sandra Milena Castellar-Leones¹, Luis Rafael Moscote-Salazar^{2*}

¹Universidade de Cartagena, Colômbia, América do Sul.

²Departamento de Neurocirurgia, Universidade de Cartagena, Colômbia, América do Sul.

Autor correspondente: Luis Rafael Moscote-Salazar

Endereço: Universidade de Cartagena, Cartagena das Índias, Colômbia, América do Sul. e-mail: mineurocirujano@aol.com

Recebido: 9 de novembro de 2013

Revisado: 15 de novembro de 2013

Aceito: 28 de novembro de 2013

► ABSTRACT

O paciente com traumatismo cranioencefálico é um desafio para o médico emergencista e para o neurocirurgião. Atualmente o traumatismo cranioencefálico constitui um problema de saúde pública. O conhecimento das diversas estratégias terapêuticas de suporte nas fases pré-hospitalar e pré-operatória é essencial para um atendimento ideal. A infusão rápida e imediata de grandes volumes de cristalóides para restaurar o volume sanguíneo e a pressão arterial é agora o tratamento padrão de pacientes com lesão cerebral traumática (TCE) combinada e choque hemorrágico (EH). O fluido em pacientes com trauma cerebral e especialmente em pacientes com lesão cerebral é uma questão crítica. Neste contexto apresentamos uma revisão da literatura sobre a história, fisiologia das preparações fluidas atuais e uma discussão sobre o uso da fluidoterapia no traumatismo cranioencefálico e na craniectomia descompressiva.

Palavras-chave: Trauma cerebral; Soluções coloidais; Reanimação com fluidos.

Por favor, cite este artigo como:

Alvis-Miranda HR, Castellar-Leones SM, Moscote-Salazar LR. Fluidoterapia intravenosa em lesão cerebral traumática e craniectomia descompressiva. *Trauma emergente de touro*. 2014;2(1):3-14.

Introdução

A lesão cerebral traumática (TCE) é um importante problema de saúde pública e uma das principais causas de morte e incapacidade [1]. É frequentemente acompanhada por choque hemorrágico (EH) [2-5]. O mecanismo para resultados adversos em pacientes com TCE e HS combinados pode ser devido em parte à lesão isquêmica secundária do cérebro já vulnerável após a perda da autorregulação cerebral e ou aos efeitos adversos do próprio TCE na resposta compensatória normal ao HS [6]. A infusão rápida, o mais rápido possível, de grandes volumes de cristalóides para restaurar o volume sanguíneo e a pressão arterial é agora o tratamento padrão para pacientes com TCE e HS combinados [7,8]. A administração de fluidos perioperatórios é um aspecto importante do cuidado cirúrgico,

mas é muitas vezes mal compreendido [9-13] e continua a ser um exercício empírico, com questões persistentes sobre a sua eficácia e complicações [14].

A fluidoterapia (FT), como o nome indica, é um tratamento com fluidos [15]. O objetivo final do gerenciamento de fluidos é otimizar o sistema circulatório para garantir o fornecimento suficiente de oxigênio aos órgãos [16]. O FT é necessário para as seguintes condições:

1. Manutenção normal;
2. Perda de sangue ou líquidos devido a feridas, drenos, diurese induzida, etc;
3. Perdas no terceiro espaço, chamadas de sequestro de fluidos no edema tecidual ou ileo;
4. Aumento das necessidades sistêmicas resultantes de febre e estado hipermetabólico.

O TF deve ser adaptado para atender a esses requisitos

[17]. Os fluidos intravenosos (IV) podem ser amplamente classificados em soluções coloidais e cristalóides. Eles têm características físicas, químicas e fisiológicas muito diferentes. As soluções colóides podem ser naturais (albumina) ou sintéticas (gelatinas, dextranos e hidroxietilamidos).

A fluidoterapia dirigida por metas (GDT), destinada a otimizar o débito cardíaco e o fornecimento de oxigênio, demonstrou melhorar o resultado de pacientes cirúrgicos de alto risco [18].

A maior parte das informações aqui apresentadas deriva do manejo de fluidos para o paciente cirúrgico em geral e para aqueles que estavam gravemente enfermos, como pacientes com trauma. Os estudos primários sobre fluidoterapia pré-operatória para craniectomia descompressiva (CD) são escassos.

O manejo de fluidos para pacientes submetidos a cirurgias eletivas de grande porte, por exemplo, cirurgia de neurotrauma, é controverso [19-21]. Durante o período perioperatório, ocorrem muitas alterações fisiopatológicas que alteram a eficiência normal da homeostase de fluidos. Apesar disso, a prescrição de fluidos perioperatórios é muitas vezes deficiente, baseando-se num conhecimento insuficiente das necessidades e distribuição de água e eletrólitos [22-25]. No perioperatório, cristalóides, colóides e componentes sanguíneos são necessários para suprir as perdas contínuas e para manter a estabilidade cardiovascular para sustentar a perfusão tecidual adequada [26,27].

Os fluidos intravenosos mantêm a hidratação enquanto os pacientes não conseguem beber e repor as perdas que ocorrem como resultado da cirurgia [28]. A gravidade da doença, a magnitude e a duração da cirurgia, as comorbidades e a resposta do hospedeiro à lesão influenciam as necessidades de fluidos perioperatórios. Embora o principal objetivo da administração de fluidos seja manter a perfusão tecidual adequada e os perigos da sobre e sub-ressuscitação estejam bem documentados, não existem padrões de cuidados que orientem a administração de fluidos perioperatórios [28]. O objetivo deste trabalho é revisar os temas atuais do manejo de fluidos em pacientes com traumatismo cranioencefálico e candidatos à craniectomia descompressiva.

História do Fluido Moderno Therapy

A fluidoterapia intravenosa (FIV) ganhou importância no tratamento da cólera pela primeira vez na década de 1830 [29-34], com os relatos de William Brooke O'Shaughnessy sobre as observações sanguíneas de seus pacientes terminais de cólera [29]. O sangue deles era espesso e obscuro, concluindo-se assim que havia déficit hídrico nesses pacientes [31]. Com o objetivo de repor a perda de líquidos corporais, a solução salina fisiológica 0,9% foi utilizada para pacientes cirúrgicos. O uso perioperatório de fertilização in vitro para compensar os efeitos prejudiciais da anestesia começou na década de 1880. Melhorias clínicas

foram consequentemente observados, embora os efeitos adversos da solução salina tenham sido observados.

Thomas Latta foi o primeiro a administrar soluções intravenosas de água e sal a pacientes terminais, sem resultados favoráveis [29,35]. O uso de diferentes misturas de água e sal em conjunto com as más práticas de higiene da época não se mostrou seguro, portanto a fluidoterapia não ganhou aceitação inicialmente [15].

Em 1880, Sidney Ringer observou as diferentes atividades protoplasmáticas dos sais de sódio, cálcio, potássio e cloreto e introduziu a solução de Ringer [15]. George Crile em 1899, utilizando um modelo animal de choque hemorrágico, estudou a solução e recomendou-a na forma quente. Os ferimentos de guerra durante a Primeira Guerra Mundial foram tratados com soluções salinas e coloidais primitivas. A goma arábica, um colóide natural da *Acácia senegalesa* árvore usada por WC Cannon, era um colóide de ponto alto [15].

Em 1924, o "gotejamento" intravenoso foi introduzido por Rudolph Matas. Em 1930, Hartmann e Senna, para evitar a acidose hiperclorêmica decorrente do uso de soluções de Ringer [36], adicionaram lactato de sódio, permitindo a ligação do sódio ao excesso de cloreto. Isso facilitou o metabolismo do lactato, dando origem à solução Hartman ou Ringerlactato. O trabalho de Ringer, Hartmann e outros enfatizou a importância da composição dos fluidos intravenosos e lançou as bases para as soluções balanceadas em uso hoje [37]. Durante a Segunda Guerra Mundial, sangue e plasma foram administrados massivamente, mesmo no campo de batalha, destinado a prolongar a vida dos soldados feridos. Em geral, o FT tem mudado continuamente, dependendo das tendências atuais [15]. Como a resposta metabólica à lesão foi cada vez mais investigada nas décadas de 1940 e 1950, a causa da oligúria pós-operatória foi amplamente debatida por Moore e Shires, os cirurgiões mais proeminentes [37]. Durante a Guerra do Vietnã, a preservação da função renal tornou-se um objetivo terapêutico, permitindo assim a utilização de grandes quantidades de cristalóides para o choque hemorrágico no Hospital do Exército de Da Nang. Nessa época foram observadas complicações pulmonares denominadas pulmão de Da Nang ou síndrome do pulmão úmido, denominações anteriores da atual Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto (SDRA), derivadas da prescrição de grandes volumes de líquidos, permitindo o uso de grandes quantidades de cristalóides para o choque hemorrágico no Hospital do Exército de Da Nang. Nessa época foram observadas complicações pulmonares denominadas pulmão de Da Nang ou síndrome do pulmão úmido, denominações anteriores da atual Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto (SDRA), derivadas da prescrição de grandes volumes de líquidos, permitindo o uso de grandes quantidades de cristalóides para o choque hemorrágico no Hospital do Exército de Da Nang. Nessa época foram observadas complicações pulmonares denominadas pulmão de Da Nang ou síndrome do pulmão úmido, denominações anteriores da atual Síndrome do Desconforto Respiratório do Adulto (SDRA), derivadas da prescrição de grandes volumes de líquidos.

Estas diferenças de opinião, juntamente com relatórios sobre a sobrevivência de soldados feridos na Guerra da Coreia que receberam grandes infusões de fluidos intravenosos, ditaram a prática cirúrgica da administração liberal de fluidos intravenosos até muito recentemente [37]. Pesquisas recentes em fluidoterapia exploraram o conceito de restrição de líquidos.

Shoemaker e colegas também foram pioneiros no conceito de administração de fluidos para atingir índices supranormais de função cardiorrespiratória, o que levou

ao advento da fluidoterapia direcionada a objetivos [37]. Juntamente com o desenvolvimento de soluções balanceadas, o foco renovado na fluidoterapia perioperatória fez com que a administração da fertilização in vitro fosse guiada por princípios fisiológicos com uma nova consideração das lições aprendidas na história [37]. Com os avanços da medicina militar, a fluidoterapia tem atraído especial atenção, tornando-se cada vez mais importante quando associada à hemoterapia. Mas, sem ideias claras sobre o volume adequado. Atualmente, a fluidoterapia ainda gera grandes controvérsias.

Fisiologia de Fluidos

Os fundamentos que regem o manejo de fluidos e eletrólitos em pacientes datam do século XIX [38]. Na primeira metade do século XX, o trabalho de Gamble e Darrow e colegas definiu o conteúdo eletrolítico dos compartimentos de fluido extracelular, intracelular e intersticial [38]. O corpo do ser humano adulto contém 60% de água, dos quais dois terços são intracelulares e o terço restante está no espaço extracelular, que por sua vez é dividido entre compartimentos intravasculares e extravasculares ou intersticiais [39,40].

O compartimento intersticial é na verdade uma matriz, uma substância de colágeno/gel que permite ao interstício fornecer rigidez estrutural que resiste à gravidade e pode manter a integridade estrutural durante a depleção do volume extracelular. O espaço intersticial de colágeno/gel, especialmente na pele e no tecido conjuntivo, é um importante reservatório de fluido extracelular [38].

O volume intravascular total, também conhecido como volume sanguíneo, é de aproximadamente 5 litros, dos quais 2 litros (40%) formam estruturas intracelulares, como glóbulos vermelhos e brancos e plaquetas, e 3 litros (60%) constituem componente extracelular (plasma) [39,40].

O compartimento extracelular é importante para o transporte de oxigênio e nutrientes e para a eliminação de anidrido carbônico e outros produtos do metabolismo celular. Outro compartimento é transcelular que inclui fluidos não equilibrados com os outros fluidos, e constitui fluidos sinoviais, cerebrospinais, secreções gastrointestinais, etc. Este compartimento através do sistema linfático retorna os fluidos para o espaço intravascular [40].

As células e o espaço intravascular possuem membranas que preservam sua integridade estrutural e permitem o intercâmbio de moléculas e fluidos entre os diferentes compartimentos. A principal função das membranas é preservar a osmolaridade e a eletronegatividade de cada compartimento. A parede celular separa o espaço intracelular do compartimento extracelular. O endotélio capilar e as paredes das artérias e veias dividem-se

do compartimento extracelular para as áreas intravascular e intersticial, como tecido ou compartimentos extravasculares. A água se move livremente através das paredes das células e dos vasos e entra em todos esses compartimentos. A adenosina trifosfatase Na / K dependente de energia nas paredes celulares expulsa Na-e Cl-e mantém um gradiente de sódio através da membrana celular com Na-

como um íon extracelular. O endotélio capilar é livremente permeável a pequenos íons como Na-e Cl-, mas é relativamente impermeável a moléculas maiores, como a albumina e aos colóides semissintéticos, como a gelatina e o amido, que normalmente permanecem no espaço intravascular. O plasma é uma solução em água de íons inorgânicos, incluindo predominantemente cloreto de sódio, moléculas simples como a uréia e moléculas orgânicas maiores como a albumina e as globulinas. O plasma e o fluido intersticial são altamente intercambiáveis. A troca de fluidos através de um capilar é regulada pela lei de Starling, que resume matematicamente as forças que governam o fluxo de fluido dos vasos sanguíneos para os tecidos circundantes, e expressa como

$$Q_f = K_f [(P_c - P_i) - R(\pi_c - \pi_i)].$$

Onde Q_f é o fluxo total de fluido para fora dos capilares (não a quantidade, mas apenas a velocidade do movimento da água [16]) e K_f é o coeficiente de filtração (o produto da condutância da membrana e da área superficial da membrana), P_c é hidrostático intravascular, pressão, P_i é a pressão hidrostática intersticial, π_c é a pressão coloidosmótica dentro da vasculatura, π_i é o gradiente de pressão coloidosmótica intersticial através da parede do vaso e R é o coeficiente de reflexão oncótica, a tendência de uma membrana de impedir a passagem de partículas oncoticamente ativas (Starling, 1896) [16, 41]. R de 0 indica uma membrana que é totalmente permeável à proteína enquanto R de 1 representa uma membrana que impede completamente a difusão da proteína.

A distribuição termina quando o equilíbrio da pressão hidrostática e da pressão osmótica se anulam. Como o interstício consiste não apenas em espaço livre, mas também em gel absorvente, a água capturada no gel não contribui para diminuir a pressão osmótica no interstício [16]. Portanto, a pressão osmótica não muda facilmente até que o gel esteja saturado pelo fluxo de água. Este é um mecanismo de formação de edema. Assim, a lei de Starling não determina a relação de distribuição entre plasma e interstício, apenas explica o movimento da água através da parede capilar [16].

A interpretação original de um equilíbrio incluindo a reabsorção de fluidos na extremidade venosa da microcirculação é agora conhecida como incorreta através da medição real das pressões envolvidas. Em vez disso, está envolvido um estado estacionário, com um nível de permeabilidade às proteínas plasmáticas nas paredes microvasculares. Fluido líquido

o movimento ocorre nos vasos do espaço intravascular para o espaço perivascular [42]. A transferência de fluido é mediada pela camada de glicocálice endotelial (EGL), uma entidade fisiológica descoberta e estudada nos últimos 30 anos [43]. Um modelo para transferência de fluidos através do EGL [44] leva em conta as discrepâncias observadas na transferência de fluidos conforme previsto pela equação original de Starling e propõe uma hipótese modificada baseada em pressões envolvendo a geração de fluido através do glicocálix em vez do espaço intersticial [45] modificando a equação de Starling para:

$$Q_f = (P_c - P_i) - R(\pi_c - \pi_g)$$

Onde P_i e π_g são as pressões hidrostática e osmótica respectivamente, exercidas pela formação de ultrafiltrado através do glicocálice [46]. Enquanto o EGL é o canal para a passagem da água do espaço intravascular para o extravascular, as proteínas plasmáticas atravessam a barreira endotelial através de uma via separada, o sistema de poros grandes (46).

Este modelo é perturbado por vários fatores durante a anestesia e a cirurgia. Os pacientes agendados para cirurgia apresentam uma variedade de condições que resultam em alteração na distribuição de fluidos. Muitos anestésicos, como medicamentos de indução intravenosa e anestésicos voláteis, causam vasodilatação, levando à redução da relação entre o volume circulante e a capacidade do espaço intravascular, ou comprometimento miocárdico, causando redução do fluxo na circulação.

As mudanças de fluido entre os compartimentos também podem reduzir o volume circulante, representando perdas no terceiro espaço e perda de fluido intravascular no interstício devido à permeabilidade endotelial alterada na sepse e nos estados inflamatórios.[39]

A seção seguinte é dedicada a um resumo das principais características dos diferentes tipos de soluções.

Cristaloides

Um fluido cristalóide é uma solução de pequenas moléculas solúveis em água que podem se difundir facilmente através de membranas semipermeáveis. As propriedades destas soluções são largamente determinadas pela sua tonicidade (osmolalidade relativa ao plasma) e pelo seu conteúdo de sódio (afetando a sua distribuição dentro dos compartimentos corporais) [47]. Eles se redistribuem por todo o compartimento do líquido extracelular (LEC), do qual 75% é líquido intersticial. Isto sugere que são necessários 4 litros de cristalóides para repor uma perda de sangue de 1 litro. [48] Estudos demonstraram que a cinética do volume de soluções cristaloides infundidas difere entre pacientes normovolêmicos e hipovolêmicos. [49]

Infusões IV de solução salina isotônica apenas expandem o espaço intravascular em no máximo um terço do volume utilizado em indivíduos normais, restando apenas 16% após 30 minutos. O volume de

o cristalóide necessário para repor uma perda sanguínea aguda permanece 3-4 vezes maior devido à redistribuição e à rápida eliminação do LEC [48].

Soluções Isotônicas

Soluções isotônicas iso-osmolares, com uma osmolalidade ≈ 300 mOsm/L, como cloreto de sódio 0,9% (solução salina normal), solução de Ringer ou plasmalyte, não alteram a osmolalidade plasmática e não aumentam o conteúdo de água cerebral [50]. Eles também contêm sódio em concentrações plasmáticas fisiológicas. Esses fluidos distribuem-se livremente dentro do compartimento do LEC, causando poucas alterações na concentração de sódio e na osmolalidade. Como resultado, isto limita o movimento da água para fora do fluido extracelular (LEC) para o compartimento do fluido intracelular (LIC) e vice-versa. A solução comercial de Ringer com lactato não é verdadeiramente isosmolar em relação ao plasma. Sua osmolalidade medida é ≈ 254 mOsmol/kg, o que explica porque a administração de grandes volumes pode reduzir a osmolalidade plasmática e aumentar o conteúdo de água cerebral e a pressão intracraniana (PIC). [50]

Soluções hipotônicas

Grandes quantidades de fluidos hipoosmolares ou hipotônicos reduzem a osmolalidade plasmática, conduzem a água através da barreira hematoencefálica (BHE) e aumentam o conteúdo de água cerebral e a PIC. Uma solução de dextrose a 5% (D5W) é essencialmente água, uma vez que o açúcar é metabolizado muito rapidamente e fornece água livre que se dispersa pelos compartimentos intracelular e extracelular com pouco uso como fluido de ressuscitação [50]. Portanto, cristaloides hipoosmolares (NaCl 0,45% ou D5W) devem ser evitados em pacientes neurocirúrgicos [50].

Cristaloides hipertônicos: Manitol e solução salina hipertônica

Agentes de osmoterapia, como solução salina hipertônica (HTS), são atualmente usados no tratamento de pacientes com edema cerebral pós-traumático e aumento da PIC resultante de TCE [51]. Acredita-se que tenha um papel particularmente útil no tratamento da PIC durante a administração de pequenos ressuscitação volêmica com fluidos [52].

As soluções HTS normalmente melhoram o rendimento cardiovascular, bem como a oxigenação cerebral, ao mesmo tempo que reduzem o edema cerebral. A hipertonidade parece afetar algumas funções inatas das células imunes, especificamente a atividade de explosão de neutrófilos em estudos pré-clínicos, provavelmente proporcionando um impacto benéfico na modulação da resposta inflamatória ao trauma [53-58].

Os estudos clínicos, no entanto, não fornecem evidências convincentes para apoiar o uso de HTS, quer para TCE, quer para choque hemorrágico. Um pequeno ensaio clínico randomizado (ECR) relatou uma redução significativa na mortalidade ao comparar um bolus de 250 ml de HTS/ dextrano com solução salina isotônica em 222 pacientes com choque hemorrágico [59]. Mas muitos outros

Os ECR não demonstraram redução da mortalidade neste grupo de doentes [60-63], incluindo o ECR mais recente e maior que comparou HTS, HTS/dextrano e solução salina normal. Este estudo recrutou duas coortes separadas, uma com TCE ($n = 1.087$) [64] e outra com choque hemorrágico ($n = 853$) [65]; com desfechos primários de desfecho neurológico 6 meses após o TCE e sobrevida em 28 dias, respectivamente. O estudo TBI foi encerrado precocemente devido à futilidade, uma vez que a análise interina não foi capaz de demonstrar uma melhora no estado neurológico ou mesmo na mortalidade em 6 meses. Outro estudo não demonstrou diferença significativa na mortalidade aos 28 dias,

Wade *et al.*, [66] realizaram uma análise de coorte de dados individuais de pacientes de um estudo prospectivo duplo-cego randomizado anterior para avaliar melhorias na sobrevida em 24 horas e na alta após o tratamento inicial com HSD em pacientes que tiveram TCE (Head Region Abbreviated Injury Score) ≥ 4 e hipotensão (pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg). Eles descobriram que o tratamento com HSD resultou em sobrevivência até a alta de 37,9% (39 de 103) em comparação com 26,9% (32 de 119) com tratamento padrão ($p=0,080$). Usando regressão logística, ajustando para variáveis de ensaio e potenciais variáveis de confusão, o efeito do tratamento pode ser resumido pela razão de chances de 2,12 ($p=0,048$) para sobrevivência até a alta. Eles concluíram que pacientes com lesões cerebrais traumáticas na presença de hipotensão e que recebem HSD têm cerca de duas vezes mais chances de sobreviver do que aqueles que recebem tratamento padrão.

Rockswold *et al.*, [67] examinaram o efeito da solução salina hipertônica na PIC, na pressão de perfusão cerebral (PPC) e na tensão de oxigênio do tecido cerebral (PbtO₂) e descobriram que a solução salina hipertônica como agente osmótico único diminuiu a PIC enquanto melhorou a PPC e o PbtO₂ em pacientes com lesão cerebral traumática grave. Pacientes com PIC basal mais elevada e níveis mais baixos de PPC responderam à solução salina hipertônica de forma mais significativa.

Colóides

Colóides são fluidos com moléculas maiores e mais insolúveis que não atravessam facilmente as membranas semipermeáveis, através das quais exercem pressão oncótica. A água é aspirada do interstício e do LIC por osmose. Seu movimento para fora do espaço intravascular e sua duração de ação dependem de seu peso molecular, forma, carga iônica e permeabilidade capilar [47]. Além da albumina, todos os colóides são polímeros e contêm partículas com diferentes pesos moleculares [48]. Eles podem aumentar o volume plasmático em

maior que o volume infundido, devido à sua maior osmolalidade; daí o termo expansores de plasma [48]. Estudos sugerem que podem causar prejuízo significativo na atividade de formação de coágulos [68,69].

Albumina

A albumina é uma proteína plasmática multifuncional, não glicosilada e com carga negativa, com peso molecular de 69 kD. É um medicamento biológico, fabricado a partir de uma fonte de material inerentemente variável, utilizando uma variedade de técnicas de purificação. A albumina é um expansor de volume eficaz, não foi associada a reações do tipo alérgico e não tem efeitos intrínsecos na coagulação [50]. Seu uso como fluido de reanimação não tem sido associado a uma melhor sobrevida em comparação com os colóides sintéticos, fato que, juntamente com os custos, desacredita seu uso em pacientes gravemente enfermos [70]. Existem em diferentes concentrações: iso-oncótico (4-5% albumina) e hiperoncótico (20% albumina). Este último apresenta eventos renais adversos.

Colóides sintéticos

Gelatinas

Os produtos de gelatina são colóides semissintéticos derivados de colágeno bovino e preparados como soluções polidispersivas por múltiplas modificações químicas [48,71]. Gelatinas para terapia de volume foram retiradas do mercado dos EUA devido à alta taxa de reações anafiláticas [71]. As preparações de gelatina convencionais têm um peso molecular médio de 30-35 kDa e uma faixa de massa molecular baixa. Sua persistência intravascular é curta (2-3 horas), principalmente para as gelatinas ligadas à ureia, com rápida excreção renal (80% das moléculas < 20 kDa). Como as moléculas de gelatina reticulada contêm cargas negativas, as concentrações de cloreto da solução solvente são reduzidas em contraste com outros tipos de colóides. Como este último fato resulta em leve hiposmolalidade, a infusão de grandes quantidades de soluções de gelatina pode reduzir a osmolalidade plasmática e, em última análise, promover a gênese do edema intracelular [71]. A rápida excreção urinária de gelatina está associada ao aumento da diurese e deve ser substituída por infusão adequada de cristalóides para prevenir a desidratação. A infusão de gelatina pode ainda aumentar a viscosidade do sangue e facilitar a agregação de glóbulos vermelhos sem influenciar os resultados da prova cruzada.

As reações anafilatóides graves são baixas (embora mais prováveis com gelatinas do que com outros colóides) e geralmente ocorrem apenas com infusões rápidas (1/13.000 para gelatina succinilada; 1/2.000 para gelatina ligada a ureia), embora muito menos com formulações mais recentes. As reações geralmente são leves (incidência $< 0,4\%$). (48) Clinicamente, têm pouco efeito na coagulação [48].

Dextranos

Esses são neutro, de alto peso molecular glicopolissacarídeos baseados em monômeros de glicose. Os dextranos são derivados da ação da bactéria *Leuconostoc mesenteroides* em meio de sacarose através da enzima sacarose dextrano. Isto produz um grupo de polissacarídeos ramificados de 200.000 unidades de glicose. A hidrólise parcial subsequente produz moléculas com PM médio de 40, 60, 70 e 110 kDa, com meias-vidas variando de 15 minutos a vários dias. São excretados principalmente pelos rins (70%), sendo o restante metabolizado pela dextranase endógena. Eles são relativamente baratos (£ 4-5 por 500 ml).

O Dextran 40 é hiperoncótico e atua inicialmente como expansor plasmático antes de sua rápida eliminação pelo rim. Seu principal uso é na promoção do fluxo sanguíneo periférico em casos de profilaxia de trombose venosa profunda e insuficiência arterial. Dextran 70 e 110 são usados principalmente para expansão plasmática; O dextrano 110 a 6% não está mais disponível clinicamente. A melhoria do fluxo sanguíneo resulta de uma redução na viscosidade do sangue, possivelmente pelo revestimento do endotélio vascular e dos elementos celulares do sangue, reduzindo assim sua interação. Os dextranos inibem a adesividade plaquetária, aumentam a fibrinólise e podem reduzir a atividade do fator VIII. Doses acima de 1,5 g/kg causam tendência a sangramento. O uso inicial deve ser limitado a 500–1000 ml, com uma restrição de 10–20 ml/kg/dia a partir de então.

As soluções modernas não interferem na prova cruzada de sangue nem causam a formação de rouleaux, que era uma característica dos primeiros dextranos com PM muito alto. Eles podem prejudicar a função renal por obstrução tubular causada por cilindros de dextrana. Isto é geralmente observado com dextrano 40 combinado com hipovolemia e disfunção renal pré-existente. Eles também podem causar diurese osmótica. Podem ocorrer reações anafiláticas graves, como o complexo imune tipo III, resultantes de imunização cruzada prévia contra antígenos bacterianos formando anticorpos reativos ao dextrano. A incidência de 1/4.500 é reduzida com o pré-tratamento com hapteno monovalente (injeção de 3 g de dextrano 1) para 1/84.000. Isto bloqueia os locais de ligação ao antígeno dos anticorpos antidextrano circulantes, evitando a formação de complexos imunes com infusões subsequentes de dextrano 40 ou 70.

Hidroxietilamido(ELE)

HES é um colóide semissintético, relacionado ao glicogênio e foi amplamente utilizado para tratar soldados feridos durante a Guerra do Vietnã (1959-1975) [71]. É preparado a partir de amilopectina, um polímero de glicose altamente ramificado, derivado de milho ceroso ou amido de batata [71], que são eterificados com grupos hidroxietil nas unidades D-glicose. HES têm uma viscosidade muito menor que a dextrana ou a gelatina, mas não atingem a baixa viscosidade da albumina. O peso molecular médio dos diferentes

As preparações de HES variam entre 70 e 670 kDa. Após a infusão de HES, moléculas pequenas <60kDa são filtradas na urina, enquanto moléculas maiores são degradadas pela amilase plasmática.

A cinética desta degradação é determinada principalmente pela substituição molar e pela razão C2/C6 representando o quociente do número de resíduos de glicose hidroxietilados nas posições 2 e 6, respectivamente) [71]. Uma substituição molar elevada e uma relação C2/C6 elevada tornam a molécula HES menos suscetível à amilase plasmática e, assim, aumentam a sua meia-vida intravascular. Parte do HES é armazenado no sistema retículo-endotelial e lentamente degradado em CO₂ e água [71].

No entanto, a infusão maciça de preparações antigas, de alto peso molecular e com alto grau de substituição, particularmente heta e hexastarca, pode estar associada ao armazenamento excessivo de tecidos. Com preparações modernas, como 6% de HES 130/0,4, não há acúmulo de plasma e grande redução de tecido armazenamento foram relatados na literatura [71]. A redução na viscosidade das soluções HES resulta da estrutura globular associada ao alto grau de ramificação [71]. Eles são classificados conforme mostrado na Tabela 1. Diferentes preparações de HES são hidrolisadas em moléculas menores pela amilase e a eliminação renal é rápida para polímeros acima de 50 kDa. A ação da amilase é suprimida por graus mais elevados de substituição e com maior eterificação na posição C2 versus C6. A meia-vida intravascular é assim maximizada especialmente quando o PM inicial é alto. Além da expansão plasmática persistente, o HES obstrui vazamentos capilares induzidos por sepse e trauma grave e restaura a função dos macrófagos após choque hemorrágico. Em comparação com a albumina a 20% nesses pacientes, o HES a 10% melhora significativamente os parâmetros hemodinâmicos na circulação sistêmica e na microcirculação (perfusão esplâncnica) [48].

Tratamento de fluidos e lesão cerebral traumática

A restrição hídrica clinicamente aceitável tem pouco efeito na formação de edema. O primeiro estudo em humanos sobre fluidoterapia demonstrou que redução de 50% no volume de manutenção padrão em pacientes neurocirúrgicos (2.000 mL/dia de solução salina normal 0,45

Tabela 1. Classificação das preparações de hidroxietilamido.

MWw (kDa)	Alto (450–480); Médio (130–200); Baixo (40–70)
Grau de substituição	Alto (0,6–0,7); Baixo (0,4–0,5)
Razão C2:C6	Alto > 8; Baixo < 8
Concentração	Alto 10%; Baixo 6%.

em dextrose a 5%) aumenta a osmolalidade sérica durante cerca de uma semana [72]. Assim, o antigo conceito de benefício da restrição de líquidos era simplesmente uma consequência de um gradiente osmótico aumentado ao longo do tempo [50]. Os dados disponíveis indicam que a reposição e expansão do volume não terão efeito sobre o edema cerebral, desde que a osmolalidade sérica normal seja mantida e as pressões hidrostáticas cerebrais não aumentem acentuadamente devido à verdadeira sobrecarga de volume e às pressões elevadas do coração direito. Se isto é conseguido com cristalóide ou colóide parece incerto, embora a osmolalidade do fluido selecionado seja crucial. Como mencionado anteriormente, a solução de Ringer com lactato não é estritamente isosmótica (osmolalidade medida 252-255 mOsmol/kg), particularmente quando administrada a pacientes cuja osmolalidade basal foi aumentada por fluidos hiperosmolares (manitol, HS) [50].

No TCE, uma lesão contundente ou penetrante incita a destruição mecânica e autodigestiva do endotélio normalmente intacto da barreira hematoencefálica [73]. Isso permite o movimento descontrolado de fluidos e proteínas séricas para o parênquima cerebral, levando eventualmente a edema cerebral vasogênico e aumento da PIC. Foi demonstrado que em pacientes gravemente enfermos há aumento do vazamento de albumina através da parede capilar [74]. No cérebro, esse aumento do extravasamento de albumina pode levar ao aumento da pressão oncótica intersticial e exacerbar o edema cerebral.

Pré-hospitalar

Em nove ensaios clínicos randomizados e um estudo de coorte de tratamento de fluidos pré-hospitalares em pacientes com TCE [75], os cristalóides hipertônicos e as soluções coloidais não foram mais eficazes que a solução salina isotônica [76]. Num modelo combinado de politraumatismo de hemorragia não controlada e TCE em suínos, Teranishie *outros.*, [6] investigaram se a administração pré-hospitalar do transportador de oxigênio baseado em hemoglobina HBOC-201 melhoraria a oxigenação tecidual e os parâmetros fisiológicos em comparação com a solução LR. Eles descobriram que a força média do TCE ($2,4 \pm 0,1$ atm; média \pm erro padrão da média) e a perda sanguínea ($22,5 \pm 1,7$ mL/kg) foram semelhantes entre os grupos. A sobrevivência no final das 6 horas foi semelhante em todos os grupos ($\approx 50\%$). A pressão de perfusão cerebral (PPC) e a tensão de oxigênio no tecido cerebral foram significativamente maiores no HBOC-201 em comparação com os animais LR ($p < 0,005$). A pressão arterial média (PAM) e a pressão arterial pulmonar média (PAPM) não foram significativamente diferentes entre os grupos. As necessidades de transfusão de sangue foram atrasadas em animais HBOC-201. Os animais tratados com HBOC-201 ou LR não apresentaram diferenças imunohistopatológicas na proteína glial fibrilar ácida (GFAP) e na proteína 2 associada aos microtúbulos (MAP-2).

Grupos HBOC e LR. Eles concluíram, a partir de seu modelo suíno politraumatizado de hemorragia não controlada e TCE com um atraso de 30 minutos na chegada ao hospital, que a reanimação pré-hospitalar dos pacientes com um bolus de HBOC-201 indicou benefícios de curto prazo nos parâmetros fisiológicos sistêmicos e cerebrovasculares. Os verdadeiros benefícios clínicos desta estratégia precisam ser confirmados em pacientes com TCE e choque hemorrágico.

No Hospital

Uma estratégia definida para reposição de volume e equilíbrio de fluidos que inclua a manutenção da normovolemia e da pressão coloidosmótica em combinação com um equilíbrio de fluidos neutro a ligeiramente negativo é a base da terapia direcionada à pressão intracraniana (PIC) para TCE grave [77]. Em contraste com a hemorragia e o choque hemorrágico, as possibilidades de intervenções que salvam vidas são muito limitadas nas lesões do SNC. A contribuição significativa do HS para a mortalidade por lesão cerebral ilustra ainda mais o papel do controle da hemorragia na redução da mortalidade em pacientes com trauma (78).

A reanimação com cristalóides deve ter como alvo um corredor de segurança, evitando ambos os extremos de hipovolemia evidente e sobrecarga de fluidos. Embora evitar a formação de edema seja o principal objetivo e preocupação na cirurgia visceral, os esforços para restringir fluidos, como a “hipovolemia forçada”, estão associados à oligúria e, ocasionalmente, à paralisação renal, e podem prejudicar o fluxo sanguíneo microvascular nutricional em outros leitos vasculares, como o circulação esplâncnica. O excesso de líquidos, por outro lado, é presumivelmente uma causa de morbidade e mortalidade perioperatória [79]. As sequelas da sobrecarga de volume são particularmente bem conhecidas, e as cascatas fisiopatológicas de eventos foram melhor trabalhadas para o paciente com reanimação cristalóide agressiva após trauma grave:

Wahlstrom *outros.*, [77] analisaram a ocorrência de falência de órgãos e mortalidade em pacientes com TCE grave tratados por um protocolo que inclui estratégias definidas para fluidoterapia, incluindo administração de albumina para manter a pressão coloidosmótica normal e defendendo um equilíbrio hídrico neutro a levemente negativo. Estudos realizados em 93 pacientes com TCE grave e Escala de Coma de Glasgow (ECG) ≤ 8 durante 1998-2001 recuperaram os prontuários médicos dos pacientes nos primeiros 10 dias. A disfunção orgânica foi avaliada com o escore Sequential Organ Failure Assessment (SOFA). A mortalidade foi avaliada após 10 e 28 dias, 6 e 18 meses. Eles descobriram que o balanço hídrico total foi positivo nos dias 1-3 e negativo nos dias 4-10, e o balanço cristalóide foi negativo a partir do dia 2. A albumina sérica média foi de 38 ± 6 g/L. Colóides constituídos 40-

60% do total de líquidos administrados por dia. Furosemda foi administrada a 94% de todos os pacientes. Falência grave de órgãos definida como SOFA \geq 3 foi evidente apenas para insuficiência respiratória, que foi observada em 29% e nenhum desenvolveu insuficiência renal. Após 28 dias, a mortalidade foi de 11% e, após 18 meses, foi de 14%. Assim, um protocolo incluindo a administração de albumina combinada com um balanço hídrico neutro a ligeiramente negativo foi associado a baixa mortalidade em pacientes com TCE grave, apesar de uma frequência relativamente alta (29%) de insuficiência respiratória, avaliada pelo SOFA.

Lesão pulmonar aguda (LPA) e SDRA são comumente relatadas após TCE e seu aparecimento está associado ao manejo de fluidos. LPA e SDRA são consideradas fatores independentes de mortalidade [85-88].

Uma única infusão equimolar de solução salina hipertônica a 7,45% é tão eficaz quanto o manitol a 20% na redução da PIC em pacientes com lesão cerebral [79]. Nas diretrizes de Taiwan para o manejo do TCE, com a necessidade de transfusão maciça de fluidos, recomenda-se que a solução salina normal seja melhor que a solução de Ringer com lactato (nota D). O plasma fresco congelado é indicado apenas para coagulopatia e não é usado como expensor de volume regular (grau C). A solução salina hipertônica pode ser útil em pacientes com complicações de TCE grave e choque sistêmico (grau D) [89].

O estudo Saline versus Albumin Fluid Evaluation (SAFE) foi um ensaio internacional que randomizou pacientes gravemente enfermos para reanimação com albumina a 4% ou soro fisiológico normal por 28 dias [89]. Embora não tenha havido diferença geral na mortalidade em 28 dias entre os dois grupos, houve uma tendência de aumento da mortalidade em pacientes com trauma randomizados para reanimação com albumina. Este aumento da mortalidade pareceu ser impulsionado por pacientes com trauma com TCE em comparação com aqueles com trauma sem TCE. Uma análise post hoc de pacientes com TCE randomizados durante o estudo SAFE confirmou que a ressuscitação com albumina estava associada ao aumento da mortalidade aos 24 meses em comparação com solução salina normal [90-92]. Este risco aumentado foi inteiramente impulsionado por pacientes com TCE grave, definido como GCS \leq 8.

Sekhone *outros.*, [91], em seu estudo com 171 pacientes, tentaram determinar se havia uma associação entre colóides sintéticos e mortalidade em pacientes com TCE grave e descobriram que os pacientes que receberam pentastarch apresentavam pontuações mais altas de fisiologia aguda e saúde crônica II (23,9 vs 21,6, $p<0,01$), frequência de craniotomia (42,5% vs 21,6%, $p=0,02$), maior tempo de permanência na unidade de terapia intensiva (12 vs 4 dias, $p<0,01$) e ventilação mecânica (10 vs 3 dias, $p<0,01$). Na regressão de Cox não ajustada, os pacientes no quintil mais alto de administração cumulativa de pentastarch tiveram uma taxa de mortalidade mais alta em comparação com aqueles que não receberam colóide (taxa de risco, 3,8; 95%

intervalo de confiança, 1,2-12,4; $p=0,03$). Contudo, esta relação não persistiu no modelo multivariável final (hazard ratio 1,0; intervalo de confiança de 95%, 0,25-4,1; $p=0,98$). Concluíram que não houve associação entre exposição cumulativa ao pentastarch e mortalidade em pacientes com TCE grave.

Eliote *outros.*, [51] em um estudo focado na hipótese de que melhorias induzidas por solução salina hipertônica no resultado histológico são dependentes do tempo e podem estar associadas a alterações na hipertrofia de astrócitos após lesão por contusão cortical. Eles examinaram as alterações histopatológicas 7 dias após a lesão por impacto cortical controlado (ICC) em um modelo de rato e descobriram que o tratamento com solução salina hipertônica reduziu a perda de tecido. Isto correlacionou-se com a hipertrofia atenuada dos astrócitos, caracterizada por reduções na imunorreatividade dos astrócitos sem alterações no número de astrócitos após lesão por CCI. O tratamento tardio com solução salina hipertônica resultou na maior redução na perda de tecido em comparação com todos os outros tratamentos [solução salina normal 0,9% (NS; $n=12$), solução salina hipertônica 7,5% (HS; $n=15$), NS tardia ($n=3$), HS tardia ($n=4$),

Soluções hipertônicas/hiperoncóticas

Recentemente, a atenção tem sido direcionada para soluções hipertônicas/hiperoncóticas típicas de hetastarch hipertônico ou soluções de dextrana. Devido às propriedades estabilizadoras hemodinâmicas destes fluidos no choque hipovolêmico, sua administração em pacientes com trauma e TCE pode ser particularmente vantajosa para a prevenção de dano cerebral isquêmico secundário. Pequenos volumes dessas soluções podem restaurar rapidamente a normovolemia sem aumentar a PIC. Eles têm sido usados com sucesso para tratar hipertensão intracraniana em pacientes com TCE [66] e em outras emergências agudas neurocirúrgicas [HAS [92] e acidente vascular cerebral [93]].

Terapia fluida para craniectomia descompressiva

Alguns princípios gerais de recuperação melhorada associados gerenciamento de fluidos e as recomendações para a parceria de recuperação reforçada são as seguintes [94]:

Pré-operatório:

- Mantenha uma boa hidratação pré-operatória.
- Dê bebidas com carboidratos.
- Evite preparo intestinal.

Perioperatório:

- Usar tecnologias de gerenciamento de fluidos para fornecer

fluidoterapia direcionada a objetivos individualizados.

- Evite o excesso de cristaloides (sobrecarga de sal e água). O líquido de manutenção, se utilizado, deve ser limitado a menos de 2 ml/kg/h, incluindo quaisquer infusões de medicamentos. O uso de eletrólito isotônico balanceado, como a solução de Hartmann, minimizará a acidose hiperclorêmica.

Pós-operatório:

Evite fluidos intravenosos pós-operatórios quando possível.

Sempre faça a pergunta; 'para que estamos dando líquidos?

Fluido de manutenção? -Empurre cedo para beber e comendo;

Fluido de reposição? ; Considerando administração oral antes da administração intravenosa e prescrição de fluidos orais

Fluidos de reanimação? ; Usando fluido direcionado a um objetivo terapia

Respostas fisiológicas durante a fase perioperatória

Nos doentes críticos, os efeitos da cirurgia por si só e as alterações associadas no meio hormonal interno são exagerados por uma resposta inflamatória sistêmica com desenvolvimento de vazamento capilar. Isto leva a perdas difíceis de equilibrar no interstício e à formação de edema frequentemente visível. As anormalidades resultantes do equilíbrio hídrico e eletrolítico nos doentes críticos são influenciadas propositalmente ou involuntariamente, além disso, pelo suporte nutricional e medidas que afetam a homeostase ácido-base [79].

A cirurgia altera o equilíbrio hídrico [39], gera uma resposta inflamatória sistêmica que aumenta

consumo de oxigênio e está associado ao aumento do débito cardíaco e do fornecimento de oxigênio. O não cumprimento das demandas metabólicas de recuperação da cirurgia está associado ao aumento da morbidade e mortalidade [95]. A resposta ao estresse à cirurgia e ao trauma envolve uma série de reações fisiológicas diferentes. É importante ressaltar que o sistema reninaangiotensina-aldosterona é estimulado, levando ao aumento da retenção de sódio e líquidos, diminuição do débito urinário e alteração do equilíbrio hídrico. Além disso, a resposta inflamatória ativada causa vasodilatação e aumento da permeabilidade da parede capilar [47]. Isto afeta a duração intravascular da administração de fluidos, com aumento do vazamento capilar de fluidos para os tecidos intersticiais. Como resultado,

Em conclusão, a fluidoterapia perioperatória continua a ser um exercício de empirismo, com questões persistentes sobre sua eficácia e complicações. Não existem diretrizes baseadas em evidências ou padrões de cuidados para o manejo da fluidoterapia em pacientes submetidos à craniectomia descompressiva. O conhecimento das propriedades dos vários fluidos intravenosos disponíveis e a consciência da fisiopatologia das alterações endoteliais, parenquimatosas e endócrinas emergentes no TCE devem orientar a administração de fluidos intravenosos, para alcançar um bom meio que favoreça melhores resultados neurológicos, de morbidade e mortalidade.

Conflito de Interesse:Nenhum declarado.

Referências

- Sharma D, Vavilala MS. Manejo perioperatório de lesão cerebral traumática em adultos. *Clínica Anestesiol* 2012;**30**(2):333-46.
- Langlois JA, Rutland-Brown W, Wald MM. A epidemiologia e o impacto do traumatismo crânioencefálico: uma breve visão geral. *J Head Trauma Reabilitação* 2006;**21**(5):375-8.
- Shackford SR, Zhuang J, Schmoker J. Tonicidade do fluido intravenoso: efeito na pressão intracraniana, fluxo sanguíneo cerebral e fornecimento de oxigênio cerebral em lesão cerebral focal. *J Neurocirurgia* 1992;**76**(1):91-8.
- Gennarelli TA, Campeão HR, Copes WS, Sacco WJ. Comparação de mortalidade, morbidade e gravidade de 59.713 pacientes com traumatismo crânioencefálico com 114.447 pacientes com lesões extracranianas. *J Trauma* 1994;**37**(6):962-8.
- McMahon CG, Yates DW, Campbell FM, Hollis S, Woodford M. Contribuição inesperada de lesão cerebral traumática moderada para a morte após trauma grave. *J Trauma* 1999;**47**(5):891-5.
- Teranishi K, Scultetus A, Haque A, Stern S, Philbin N, arroz J, et al. Lesão cerebral traumática e hemorragia grave não controlada com reanimação pré-hospitalar de curto atraso em modelo suíno. *Ferida* 2012;**43**(5):585-93.
- Bullock R, Chesnut RM, Clifton G, Ghajar J, Marion DW, Narayan RK, et al. Diretrizes para o manejo de traumatismo crânioencefálico grave. *Fundação para Trauma Cerebral; Associação Americana de Cirurgias Neurológicas; Congresso de Cirurgias Neurológicas; Seção Conjunta sobre Neurotrauma e Cuidados Intensivos, AANS/CNS, Bratton SL, Chestnut RM, Ghajar J, McConnell* 1996;**3**(2):109-27.
- Hammond FF, Harris OA, Hartl R, et al. Diretrizes para o manejo de lesão cerebral traumática grave. II. Terapia hiperosmolar. *J Neurotrauma* 2007;**24** Suplemento 1:S14-20.
- Dick F, Erdoes G, Opfermann P, Eberle B, Schmidli J, von Allmen RS. Reanimação volêmica tardia durante o tratamento inicial do aneurisma da aorta abdominal roto. *J Vasc Surg* 2013;**57**(4):943-50.
- Assaad S, Popescu W, Perrino A. Gerenciamento de fluidos em cirurgia torácica. *Curr Opin Anestesiol* 2013;**26**(1):31-9.
- Moore E, Bellomo R, Nichol A. O significado da lesão renal aguda e sua relevância para cuidados intensivos e anestesia. *Cuidados Intensivos Anaesth* 2012;**40**(6):929-48.
- Ivashkov Y, Bhananker SM. Manejo perioperatório de pacientes pediátricos com trauma. *Int J Crit Illn Inj Sci*

- 2012;**2**(3):143-8.
13. Searl CP, Perrino A. Gerenciamento de fluidos em cirurgia torácica. *Clínica Anestesiol* 2012;**30**(4):641-55.
14. Svensen CH, Rodhe PM, Prough DS. Aspectos farmacocinéticos da fluidoterapia. *Best Pract Res Clin Anestesiol* 2009;**23**(2):213-24.
15. González Posada MÁ, Quintana Díaz M. Informações Colóides. Fluidoterapia no paciente politraumático. Barcelona, Fresenius Kabi Espana SA; 2010. pág. 3-14.
Disponível de: http://www.fresenius-kabi.es/pdf/info_colloides/InfoColloids-8-FLUIDOTERAPIA-EN-EL-PACIENTE-POLITRAUMÁTICO-Ene10.pdf
16. Iijima T. Complexidade do sistema de controle do volume sanguíneo e suas implicações no gerenciamento de fluidos perioperatórios. *J Anesth* 2009;**23**(4):534-42.
17. Kerridge RK. Manejo do paciente perioperatório. *Best Pract Res Clin Obstet Gynaecol* 2006;**20**(1):23-40.
18. Sapateiro WC, Appel PL, Kram HB, Waxman K, Lee TS. Estudo prospectivo de valores supranormais de sobreviventes como objetivos terapêuticos em pacientes cirúrgicos de alto risco. *Peito* 1988;**94**(6):1176-86.
19. Bellamy MC. Molhado, seco ou algo mais? *Ir J Anaesth* 2006;**97**(6):755-7.
20. Li Y. Fluidoterapia perioperatória dirigida por objetivos: grande progresso e controvérsia. *Zhonghua Wei Chang Wai Ke Za Zhi* 2012;**15**(6):540-3.
21. Haas S, Eichhorn V, Hasbach T, Trepte C, Kutup A, Goetz AE, et al. A fluidoterapia direcionada usando variação do volume sistólico não resulta em sobrecarga pulmonar de fluidos em cirurgia torácica que requer ventilação monopulmonar. *Prática de Res de Cuidados Críticos* 2012;**2012**:687018.
22. Knighton J, Smith GB. Fluidoterapia perioperatória. *Anestesia e Medicina Intensiva* 2003;**4**(10):324-6.
23. Warrillow SJ, Weinberg L, Parker F, Calzavacca P, Licari E, Aly A, et al. Prescrição de fluidos perioperatórios, complicações e resultados em cirurgia gastrointestinal aberta eletiva de grande porte. *Cuidados Intensivos Anaesth* 2010;**33**(2):259-65.
24. De Silva AN, Scibelli T, Itobi E, Austin P, Abu-Hilal M, Wootton SA, et al. Melhorando o manejo de fluidos perioperatórios em um grande hospital universitário: estudos pragmáticos sobre os efeitos da mudança de prática. *Proc Nutr Soc* 2010;**69**(4):499-507.
25. Walsh SR, Cook EJ, Bentley R, Farooq N, Gardner-Thorpe J, Tang T, et al. Gerenciamento de fluidos perioperatórios: auditoria prospectiva. *Clínica Int J* 2008;**62**(3):492-7.
26. Arya VK. Noções básicas de fluido e sangue Terapia Transfusional em Pacientes Cirúrgicos Pediátricos. *Indian J Anaesth* 2012;**56**(5):454-62.
27. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. Um estudo cruzado randomizado, controlado, duplo-cego sobre os efeitos de infusões de 2 L de solução salina a 0,9% e plasma-lyte® 148 na velocidade do fluxo sanguíneo renal e na perfusão do tecido cortical renal em voluntários saudáveis. *Ann Surg* 2012;**256**(1):18-24.
28. Chong PC, Greco EF, Stothart D, Maziak DE, Sundaresan S, Shamji FM, et al. Variação substancial de opiniões e práticas em relação à ressuscitação volêmica perioperatória. *J Surg* 2009;**52**(3):207-14.
29. Baskett TF. William O'Shaughnessy, Thomas Latta e as origens da solução salina intravenosa. *Reanimação* 2002;**55**(3):231-4.
30. Howard-Jones N. Terapia do cólera no século XIX. *J Hist Med Ciência Aliada* 1972;**27**(4):373-95.
31. Cosnett JE. As origens da fluidoterapia intravenosa. *Lanceta* 1989;**1**(8641):768-71.
32. Kleinman RE, Barness LA, Finberg L. História da nutrição pediátrica e fluidoterapia. *Pediatria* 2003;**54**(5):762-72.
33. Mengoli LR. Trechos da história da fluidoterapia pós-operatória. *Sou J Surg* 1971;**121**(3):311-21.
34. Foëx BA. Como a epidemia de cólera de 1831 resultou em uma nova técnica de ressuscitação com fluidos. *Emerg Med J* 2003;**20**(4):316-8.
35. Latta T. Cólera maligna: Documentos comunicados pelo Conselho Central de Saúde, Londres, relativos ao tratamento da cólera pela injeção abundante de fluidos aquosos e salinos nas veias. *Lanceta* 1832;**2**:274-7.
36. Neville KA, Sandeman DJ, Rubinstein A, Henry GM, McGlynn M, Walker JL. Prevenção da hiponatremia durante a administração de fluidos intravenosos de manutenção: um estudo prospectivo randomizado do tipo de fluido versus taxa de fluido. *J Pediatría* 2010;**156**(2):313-9. e1-2.
37. Srinivasa S, Hill AG. Administração de fluidos perioperatórios: destaques históricos e implicações para a prática. *Ann Surg* 2012;**256**(6):1113-8.
38. Friedman A. Terapia com fluidos e eletrólitos: uma cartilha. *Pediatr Nefrol* 2010;**25**(5):843-6.
39. Grocott MPW, Mythen MG, Gan TJ. Gerenciamento de fluidos perioperatórios e resultados clínicos em adultos. *Anesth Analg* 2005;**100**(4):1093-106.
40. Datta R, Chaturvedi R. Fluidoterapia em trauma. *Revista Médica das Forças Armadas da Índia* 2010;**66**(4):312-6.
41. Prough DS, Olsson J, Svensén C. Capítulo 11- Soluções Cristalóides. In: Winslow RM, Robert M. Winslow MBDT-BS, editores. Oxford: Imprensa Acadêmica; 2006. pág. 126-138. Disponível em: <http://www.sciencedirect.com/science/article/pii/B9780127597607500184>
42. Michel CC. Starling: a formulação de sua hipótese de troca de fluidos microvasculares e seu significado após 100 anos. *Exp Physiol* 1997;**82**(1):1-30.
43. Weinbaum S, Tarbell JM, Damiano ER. A estrutura e função da camada do glicocálice endotelial. *Annu Rev Biomed Eng* 2007;**9**:121-67.
44. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Pressões oncóticas que se opõem à filtração em microvasos de ratos não fenestrados. *J Fisiol* 2004;**557**(Pt 3):889-907.
45. Levick Jr. Revisão do princípio de Starling: novas visões do equilíbrio de fluidos teciduais. *J Fisiol* 2004;**557**(Pt 3):704.
46. Farrugia A. Uso de albumina na medicina clínica: tradição ou terapêutica? *Transfus Med Rev* 2010;**24**(1):53-63.
47. Cook SC, Brown J. Fluidoterapia perioperatória. *Anestesia e Medicina Intensiva* 2009;**10**(12):573-5.
48. Gutteridge G. Cristalóides, colóides, sangue, hemoderivados e substitutos do sangue. *Anestesia e Medicina Intensiva* 2004;**5**(2):42-6.
49. Gondos T, Marjanek Z, Ulakcsai Z, Szabó Z, Bogár L, Károlyi M, et al. Eficácia a curto prazo de diferentes terapias de reposição volêmica em pacientes hipovolêmicos no pós-operatório. *Eur J Anestesiol* 2010;**27**(9):794-800.
50. Tommasino C, Picozzi V. Gerenciamento de volume e eletrólitos. *Best Pract Res Clin Anestesiol* 2007;**21**(4):497-516.
51. Elliott MB, Jallo JJ, Barbe MF, Tuma RF. Solução salina hipertônica atenua a perda tecidual e a hipertrofia de astrócitos em um modelo de lesão cerebral traumática. *Res. Cérebro* 2009;**130**:183-91.
52. Hashiguchi N, Lum L, Romeril E, Chen Y, Yip L, Hoyt DB, et al. Reanimação com solução salina hipertônica: a eficácia pode exigir tratamento precoce em pacientes gravemente feridos. *J Trauma* 2007;**62**(2):299-306.
53. Poderes KA, Woo J, Khadaroo RG, Papia G, Kapus A, Rotstein OD. A ressuscitação hipertônica do choque hemorrágico regula positivamente a resposta antiinflamatória dos macrófagos alveolares. *Cirurgia* 2003;**134**(2):312-8.
54. Rizoli SB, Kapus A, Parodo J, Rotstein OD. A hipertonidade previne a expressão de CD11b/ CD18 estimulada por lipopolissacarídeos em neutrófilos humanos in vitro: papel para a inibição de p38. *J Trauma* 1999;**46**(5):794-8; discussão 798-9.

55. Ângulo N, Hoyt DB, Coimbra R, Liu F, Herdon-Remelius C, Loomis W, et al. A ressuscitação com solução salina hipertônica diminui a lesão pulmonar ao suprimir a ativação de neutrófilos após choque hemorrágico. *Choque* 1998;**9**(3):164-70.
56. Homma H, Deitch EA, Feketeova E, Lu Q, Berezina TL, Zaets SB, et al. A ressuscitação de pequeno volume com solução salina hipertônica é mais eficaz na melhora da lesão pulmonar induzida por choque hemorrágico por trauma, na ativação de neutrófilos e na disfunção dos glóbulos vermelhos do que a inibição da protease pancreática. *J Trauma* 2005;**59**(2):266-72.
57. Deitch EA, Shi HP, Feketeova E, Hauser CJ, Xu DZ. A ressuscitação com solução salina hipertônica limita a ativação de neutrófilos após choque hemorrágico-traumático. *Choque* 2003;**19**(4):328-33.
58. Deree J, Martins JO, Leedom A, Lamon B, Putnam J, de Campos T, et al. A solução salina hipertônica e a pentoxifilina reduzem a inflamação pulmonar induzida pela ressuscitação do choque hemorrágico através da atenuação da desgranulação de neutrófilos e da síntese de mediadores pró-inflamatórios. *J Trauma* 2007;**62**(1):104-11.
59. Younes RN, Aun F, Ching CT, Goldenberg DC, Franco MH, Miura FK, et al. Fatores prognósticos para prever o resultado após a administração de solução hipertônica/hiperoncótica em pacientes hipovolêmicos. *Choque* 1997;**7**(2):79-83.
60. Maningas PA, Mattox KL, Pepe PE, Jones RL, Feliciano DV, Burch JM. Soluções hipertônicas de solução salina-dextrana para o manejo pré-hospitalar da hipotensão traumática. *Sou J Surg* 1989;**157**(5):528-33; discussão 533-4.
61. Vassar MJ, Perry CA, Gannaway WL, Holcroft JW. Cloreto de sódio/dextrana 7,5% para reanimação de pacientes traumatizados submetidos a transporte por helicóptero. *Arco Cirúrgico* 1991;**126**(9):1065-72.
62. Younes RN, Aun F, Accioly CQ, Casale LP, Szajn bok I, Birolini D. Soluções hipertônicas no tratamento do choque hipovolêmico: um estudo prospectivo e randomizado em pacientes internados no pronto-socorro. *Cirurgia* 1992;**111**(4):380-5.
63. Jousi M, Reitala J, Lund V, Katila A, Leppäniemi A. O papel da gasometria pré-hospitalar na reanimação de traumas. *Cirurgia Mundial J Emerg* 2010;**5**:10.
64. Bulger EM, maio S, Brasel KJ, Schreiber M, Kerby JD, Tisherman SA, et al. Reanimação hipertônica extra-hospitalar após lesão cerebral traumática grave: um ensaio clínico randomizado. *JAMA* 2010;**304**(13):1455-64.
65. Bulger EM, maio S, Kerby JD, Emerson S, Stiell IG, Schreiber MA, et al. Reanimação hipertônica extra-hospitalar após choque hipovolêmico traumático: um ensaio randomizado controlado por placebo. *Ann Surg* 2011;**253**(3):431-41.
66. Wade CE, Grady JJ, Kramer GC, Younes RN, Gehlsen K, Holcroft JW. Análise individual de coorte de pacientes sobre a eficácia da solução salina hipertônica/dextrana em pacientes com traumatismo crânioencefálico e hipotensão. *J Trauma* 1997;**42**(5 Suplemento):S61-5.
67. Rockswold GL, Solid CA, Paredes-Andrade E, Rockswold SB, Jancik JT, Quickel RR. Solução salina hipertônica e seu efeito na pressão intracraniana, pressão de perfusão cerebral e oxigênio no tecido cerebral. *Neurocirurgia* 2009;**65**(6):1035-41; discussão 1041-2.
68. Witt L, Osthaus WA, Jahn W, Rahe-Meyer N, Hanke A, Schmidt F, et al. Hemodiluição isovolêmica com gelatina e hidroxietilamido 130/0,42: efeitos na hemostasia em leitões. *Pediatra Anaesth* 2012;**22**(4):379-85.
69. Mauch J, Madjdpour C, Kutter AP, Spielmann N, Bettschart-Wolfensberger R, Weiss M, et al. Efeito da ressuscitação rápida com fluidos usando cristaloídes ou colóides na hemostasia em leitões. *Pediatra Anaesth* 2013;**23**(3):258-64.
70. Schortgen F, Girou E, Deye N, Brochard L; Grupo de Estudos CRYCO. O risco associado aos colóides hiperoncóticos em pacientes com choque. *Medicina Intensiva* 2008;**34**(12):2157-68.
71. Ertmer C, Rehberg S, Van Aken H, Westphal M. Relevância de colóides não-albuminosos em medicina de terapia intensiva. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2009;**23**(2):193-212.
72. Shenkin HA, Bézier HS, Bouzarth WF. Ingestão restrita de líquidos. Manejo racional do paciente neurocirúrgico. *J Neurocirurgia* 1976;**45**(4):432-6.
73. Werner C, Engelhard K. Fisiopatologia da lesão cerebral traumática. *Ir J Anaesth* 2007;**99**(1):4-9.
74. Greenhalgh DG, Housinger TA, Kagan RJ, Rieman M, James L, Novak S, et al. Manutenção dos níveis séricos de albumina em pacientes pediátricos queimados: um estudo prospectivo e randomizado. *J Trauma* 1995;**39**(1):67-73; discussão 73-4.
75. Tan PG, Cincotta M, Clavisi O, Bragge P, Wasiak J, Pattuwage L, et al. Artigo de revisão: Manejo pré-hospitalar de fluidos em traumatismo crânioencefálico. *Emerg Med Australás* 2011;**23**(6):665-76.
76. Rosenfeld JV, Maas AI, Bragge P, Morganti-Kossmann MC, Manley GT, Gruen RL. Tratamento precoce de lesão cerebral traumática grave. *Lanceta* 2012;**380**(9847):1088-98.
77. Rodling Wahlström M, Olivecrona M, Nyström F, Koskinen LO, Naredi S. Fluidoterapia e o uso de albumina no tratamento de lesão cerebral traumática grave. *Acta Anesthesiol Scand* 2009;**53**(1):18-25.
78. Geeraedts LM Jr, Kaasjager HA, van Vugt AB, Frölke JP. Exsanguinação no trauma: uma revisão das opções de diagnóstico e tratamento. *Ferida* 2009;**40**(1):11-20.
79. Bauer M, Kortgen A, Hartog C, Riedemann N, Reinhart K. Soluções cristaloídes isotônicas e hipertônicas em pacientes criticamente enfermos. *Best Pract Res Clin Anesthesiol* 2009;**23**(2):173-81.
80. Hariri RJ, Firlick AD, Shepard SR, Cohen DS, Barie PS, Emery JM 3rd, et al. Lesão cerebral traumática, choque hemorrágico e ressuscitação com fluidos: efeitos na pressão intracraniana e na complacência cerebral. *J Neurocirurgia* 1993;**79**(3):421-7.
81. Modig J. Vantagens do dextrano 70 sobre a solução de acetato de Ringer no tratamento de choque e na prevenção da síndrome do desconforto respiratório em adultos. Um estudo randomizado em homens após trauma hemorrágico choque. *Reanimação* 1983;**10**(4):219-26.
82. Feinstein AJ, Patel MB, Sanui M, Cohn SM, Majetschak M, Proctor KG. Reanimação com pressores após traumatismo crânioencefálico. *J Am Coll Surg* 2005;**201**(4):536-45.
83. Rede de Ensaio Clínicos da Síndrome do Desconforto Respiratório Agudo (ARDS) do Instituto Nacional do Coração, Pulmão e Sangue, Wiedemann HP, Wheeler AP, Bernard GR, Thompson BT, Hayden D, deBoisblanc B, et al. Comparação de duas estratégias de gerenciamento de fluidos na lesão pulmonar aguda. *N Engl J Med* 2006;**354**(24):2564-75.
84. Algodão BA, Guy JS, Morris JA Jr, Abumrad NN. As consequências celulares, metabólicas e sistêmicas das estratégias agressivas de ressuscitação com fluidos. *Choque* 2006;**26**(2):115-21.
85. Contant CF, Valadka AB, Gopinath SP, Hannay HJ, Robertson CS. Síndrome do desconforto respiratório do adulto: uma complicação da hipertensão induzida após traumatismo crânioencefálico grave. *J Neurocirurgia* 2001;**95**(4):560-8.
86. Bratton SL, Davis RL. Lesão pulmonar aguda em traumatismo crânioencefálico isolado. *Neurocirurgia* 1997;**40**(4):707-12; discussão 712.
87. Holanda MC, Mackersie RC, Morabito D, Campbell AR, Kivett VA, Patel R, e outros. O desenvolvimento de lesão pulmonar aguda está associado a pior resultado neurológico em pacientes com lesão cerebral traumática grave. *J Trauma* 2003;**55**(1):106-11.

88. Lee K, Rincon F. Complicações pulmonares em pacientes com lesão cerebral grave. *Prática de Res de Cuidados Críticos* 2012; **2012**:207247.
89. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, francês J, Myburgh J, Norton R; Investigadores do estudo SAFE. Uma comparação de albumina e solução salina para ressuscitação com fluidos na unidade de terapia intensiva. *N Engl J Med* 2004;**350**(22):2247-56.
90. Investigadores do Estudo SAFE; Grupo de Ensaios Clínicos da Sociedade de Terapia Intensiva da Austrália e da Nova Zelândia; Serviço de Sangue da Cruz Vermelha Australiana; Instituto George para Saúde Internacional, Myburgh J, Cooper DJ, Finfer S, Bellomo R, Norton R, Bispo N, et al. Solução salina ou albumina para ressuscitação volêmica em pacientes com traumatismo cranioencefálico. *N Engl J Med* 2007;**357**(9):874-84.
91. Sekhon MS, Dhingra VK, Sekhon IS, Henderson WR, McLean N, Griesdale DE. A segurança do colóide sintético em pacientes gravemente enfermos com lesões cerebrais traumáticas graves. *J Crítico Cuidados* 2011;**26**(4):357-62.
92. Bentsen G, Breivik H, Lundar T, Stubhaug A. Redução previsível da hipertensão intracraniana com solução salina hipertônica hidroxietilamido: um ensaio clínico prospectivo em pacientes gravemente enfermos com hemorragia subaracnóidea. *Acta Anesthesiol Scand* 2004;**48**(9):1089-95.
93. Schwarz S, Schwab S, Bertram M, Aschoff A, Hacke W. Efeitos da solução salina hipertônica de hidroxietilamido e manitol em pacientes com aumento da pressão intracraniana após acidente vascular cerebral. *AVC* 1998;**29**(8):1550-5.
94. Mythen MG, Swart M, Acheson N, Crawford R, Jones K, Kuper M, et al. Gerenciamento de fluidos perioperatórios: declaração de consenso da parceria de recuperação aprimorada. *Medicina Perioperatória* 2012; **1**(1):1-4.
95. Sapateiro WC, Appel PL, Kram HB. Papel do débito de oxigênio no desenvolvimento de sepse por falência de órgãos e morte em pacientes cirúrgicos de alto risco. *Peito* 1992;**102**(1):208-15.