

“As pessoas felizes lembram o passado com gratidão,
alegram-se com o presente e encaram o futuro sem medo.”

Epicuro, (s.d.)

Agradecimentos

Um trabalho desta natureza, embora seja, na sua essência, um processo solitário a que qualquer investigador está destinado, reúne contributos de várias pessoas, a quem é devido agradecer.

À Professora Maria Odete Pereira Amaral e ao Professor Daniel Marques da Silva agradeço a disponibilidade, a sabedoria e os ensinamentos constantes em todo o processo de orientação científica e metodológica. Foi um privilégio ter sido vosso orientando.

Ao co investigador Jorge Ribeiro pela ajuda e disponibilidade constante.

À minha família, em especial à Paula pelo apoio incondicional e por muitas vezes acreditar mais que eu próprio, sendo uma fonte inesgotável de força e persistência.

Aos meus dois tesourinhos de quem muitas vezes estive fisicamente ausente, mas estão sempre comigo na persecução dos objetivos.

A todos os meus amigos que muitas vezes tiveram que suportar o meu mau humor sempre com uma palavra de incentivo e amizade.

O meu sincero agradecimento a todos!

Resumo

Enquadramento – Diferentes estratégias de ressuscitação têm sido executadas para manutenção da pressão arterial em vítimas de trauma até controlo da hemorragia. As soluções salinas hipertónicas apresentam boa capacidade de expansão do volume sanguíneo, aumento da pressão arterial e podem ser administradas em pequenos volumes e num curto período do tempo. Por outro lado, a administração de soluções hipertónicas para reposição de volume pode também estar associada a importantes desvantagens no tratamento.

Objetivos - Assim, o objetivo desta investigação é avaliar a eficácia de duas estratégias diferentes na ressuscitação inicial no pré-hospitalar por choque hipovolémico traumático, através da administração de soluções salinas hipertónicas versus soluções isotónicas de cristaloides, na redução da morbidade/mortalidade da vítima adulta de trauma.

Método – Efetuou-se uma revisão sistemática com recurso à PUBMED, Cochrane Library, Scielo, Embase e Google Académico de estudos publicados entre 1 de janeiro de 2007 a 31 de Agosto de 2017. Foram definidos os critérios de inclusão, designadamente estudos controlados e aleatórios ou revisões sistemáticas, que incluíam vítimas de trauma em choque hemorrágico, adultos, cujo fluido inicial de ressuscitação no pré-hospitalar foi a solução salina hipertónica comparativamente às soluções cristaloides isotónicas. Após a definição destes critérios, os estudos selecionados foram avaliados. Dois revisores realizaram, de forma independente, a avaliação da qualidade dos estudos a incluir. Os *outcomes* incluíram mortalidade à alta hospitalar e aos 28 dias, pressão arterial sistólica, quantidade de fluidos administrados até às 24h, nível sérico do sódio e resposta inflamatória. No total, 6 estudos científicos compõem o corpus amostral de acordo com os critérios de inclusão estabelecidos para este estudo.

Resultados – Como metassíntese e seleção da análise dos artigos, inferiu-se que houve um aumento no momento da admissão hospitalar dos valores de pressão arterial e nível de sódio sérico após administração da solução salina hipertónica, não se verificaram diferenças entre os grupos na mortalidade, com benefício relativamente aos subgrupos que foram submetidos a transfusão maciça e cirurgia nas primeiras 24 horas. No entanto, os potenciais benefícios da ressuscitação inicial com solução salina hipertónica não têm suporte estatisticamente significativo.

Conclusão – A solução salina hipertónica é segura quando usada como fluido inicial de ressuscitação do trauma e o choque hemorrágico está presente. Apesar dos potenciais benefícios do uso de solução salina hipertónica durante a ressuscitação, a presente revisão sistemática não foi capaz de demonstrar a superioridade da solução salina hipertónica em comparação com soluções isotónicas na redução da taxa de mortalidade em pacientes hipovolémicos.

Palavras-chave – Solução salina hipertónica; Choque hemorrágico; Choque traumático; Ressuscitação.

Abstract

Framework – Different resuscitation strategies have been used to maintain blood pressure in trauma victims until control of bleeding. Hypertonic saline solutions have great ability to expand blood volume thus raising blood pressure and may be administered in small volumes and in a short period of time. On the other hand, the administration of hypertonic solutions for volume replacement may also be associated with significant treatment disadvantages.

Objectives – To assess the efficacy of two different strategies in initial resuscitation in the prehospital due to traumatic hypovolemic shock, through the administration of hypertonic saline solutions versus isotonic crystalloid solutions, in reducing the morbidity and mortality of the adult victim of trauma.

Methods – A systematic review was performed using the PUBMED, Cochrane Library, Scielo, Embase and Google Academic studies published between January 1, 2007 and August 31, 2017. Based on the inclusion criteria previously defined, the selected studies were subsequently evaluated. Two reviewers independently assessed the quality of the studies to be included. Inclusion criteria were: randomized controlled trials or systematic reviews, including trauma victims with hemorrhagic shock, adults whose initial resuscitation fluid in the prehospital was hypertonic saline solution compared to isotonic crystalloid solutions. Outcomes included mortality at hospital discharge and at 28 days, systolic blood pressure, amount of fluids administered up to 24 hours, serum sodium level and inflammatory response. In total, 6 scientific studies compose the sample corpus according to the inclusion criteria established for this study.

Results – As a meta-synthesis and selection of the analysis of the articles, it was inferred that there was an increase in blood pressure and serum sodium levels after administration of hypertonic saline solution, there were no differences between groups in mortality, there seems to be benefit in relation to the subgroups that were submitted to massive transfusion and surgery in the first 24 hours. However, the potential benefits of initial resuscitation with hypertonic saline solution are not statistically significant.

Conclusion – Hypertonic saline solution is safe when used as an initial trauma resuscitation fluid and hemorrhagic shock is present. Despite the potential benefits of using hypertonic saline solution during resuscitation, the present systematic review was not able to demonstrate the superiority of hypertonic saline solution compared to isotonic solutions in reducing the mortality rate in hypovolemic patients.

Keywords – Hypertonic Saline Solution; Hemorrhagic Shock; Traumatic shock; Resuscitation.

Índice

Índice de Figuras

Índice de Quadros

Índice de Tabelas

Índice de Abreviaturas e Siglas

Introdução.....	19
1 – Enquadramento Teórico	21
1.1 – Choque hemorrágico	21
1.2 – Tríade letal.....	27
1.3 – Hipotermia	27
1.4 – Acidose metabólica	28
1.5 – Coagulopatia traumática.....	29
1.6 – Ressuscitação de controlo de danos	31
1.7 – Hipotensão permissiva	31
1.8 – Estratégias de ressuscitação e transfusão hemostática	33
1.9 – Ressuscitação inicial com fluidos.....	36
2 – Metodologia	47
2.1 – Métodos.....	48
2.2 – Critérios de inclusão e exclusão.....	48
2.3 – Estratégia de pesquisa	49
2.4 – Seleção dos estudos	50
3 – Análise Crítica Dos Estudos	55
4 – Resultados	61
5 – Discussão Dos Resultados.....	73
6 – Conclusões	81
Referências Bibliográficas.....	83
Anexos	95
Anexo I – Resultados da aplicação do Teste de Relevância II	95
Anexo II – Resultado da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada ao estudo Motaharinia et al 2015.	96

Anexo III – Resultado da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada ao estudo Wang et al 2014.....	97
Anexo IV – Resultado da aplicação da avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado ao estudo Han et al 2015.....	98
Anexo V – Resultado da aplicação da avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado ao estudo Junger et al 2012	99
Anexo VI – Resultado da aplicação da avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado ao estudo Bulger et al 2011.	100
Anexo VII – Resultado da aplicação da avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado ao estudo Bulger et al (2008).....	101

Índice de Figuras

Figura 1 – Desenho esquemático dos fatores, tanto pré-existentes como relacionados ao trauma, que contribuem para a coagulopatia traumática.....	30
Figura 2 – Processo de seleção dos estudos	54

Índice de Quadros

Quadro 1- Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos	49
Quadro 2 - Teste de Relevância I	52
Quadro 3 – Teste relevância II	53
Quadro 4 - Regras para avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado.....	56
Quadro 5 – Regras para avaliação crítica de uma revisão sistematizada	57
Quadro 6 – Níveis de evidência e graus de recomendação terapêutica.	59
Quadro 7 – Níveis de evidência e graus de recomendação sobre prognóstico.....	59
Quadro 8 – Resumo da análise do estudo de Motaharinia et al. (2015).....	62
Quadro 9 – Resumo da análise do estudo Wang et al. (2014).....	64
Quadro 10 – Resumo da análise do estudo Han et al. (2015)	66
Quadro 11 – Resumo da análise do estudo de Junger et al. (2012)	68
Quadro 12 – Resumo da análise do estudo de Bulger et al. (2011).....	70
Quadro 13 – Resumo da análise do estudo de Bulger et al. (2008).....	72

Índice de Tabelas

Tabela 1 – Classificação ATLS da perda de sangue* com base na apresentação inicial do paciente	23
Tabela 2 - Composição dos cristaloides em comparação com o plasma.	40
Tabela 3 – Codificação da grelha de avaliação de um ensaio clínico.	57
Tabela 4 – Fórmula de cálculo da classificação final da qualidade de um ensaio clínico.....	58

Índice de Abreviaturas e Siglas

ATLS – Advanced Trauma Life Support;
CAT – Coagulopatia Aguda no Trauma;
CE – Concentrado de Eritrócitos;
DGS – Direção Geral de Saúde;
DP – Desvio Padrão;
FC – Frequência Cardíaca;
GCS – Escala Coma de Glasgow;
HS – Solução Salina Hipertónica;
HSD – Solução Salina Hipertónica com Dextrano;
IC – Intervalo de Confiança;
ISS – Injury Severity Score;
LR – Lactato de Ringer;
NS – Solução Salina Normal;
PAM – Pressão Arterial Média;
PaCO₂ – Pressão Parcial de Dióxido de Carbono;
PaO₂ – Pressão Parcial de Oxigénio;
PAS – Pressão Arterial Sistólica;
RCT – Randomized Controlled Trial;
SDRA – Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda;
TCE – Traumatismo Crânio Encefálico;
TM – Transfusão Maciça.

Introdução

O trauma é uma pandemia global e uma das principais causas de morte e incapacidade, com uma desigual distribuição a nível global, nacional e local (Alberdi, Garcia, Atutxa & Zabarte 2014). É muito heterogêneo quanto à causa, tipos de lesão e gravidade, com a incerteza considerável na previsão de prognóstico. Os seus fatores de risco estão relacionados com comportamento humano e variáveis sociais: saúde, trabalho, economia, política e cultura (Alberdi et al., 2014).

Mundialmente as lesões traumáticas são a maior causa de mortalidade em pacientes com idade inferior a 44 anos e estima-se que cerca de 20% dessas mortes após o trauma são evitáveis (Curry & Davis, 2012). Entre as lesões traumáticas, as hemorragias e os Traumatismos Crânio Encefálicos (TCE) são as principais causas de mortalidade tanto em militares como em populações civis, sendo que as hemorragias estão presentes em 80% das mortes ocorridas nas primeiras horas após a lesão (Dubick, Shek, & Wade 2013). A hemorragia descontrolada é a principal causa de óbitos potencialmente evitáveis após trauma severo (Lai et al., 2016). A hemorragia contribui para a morte durante o período pré-hospitalar em 33 a 56% dos casos, e a hemorragia maciça é a causa mais comum de morte entre aqueles encontrados sem vida no momento da chegada das equipas de emergência médica. A hemorragia é responsável pela maior proporção de mortalidade ocorrida dentro da primeira hora de cuidados, mais de 80% das mortes na sala de operações após trauma major e quase 50% das mortes nas primeiras 24 horas de atendimento no centro de trauma (Kauvar, Lefering & Wade 2006). Além disso, 40% das mortes relacionadas com o trauma são atribuídas ao choque hemorrágico não controlado ou sequelas como a falência de múltiplos órgãos (Lai et al, 2016). Após as primeiras horas, as lesões do Sistema Nervoso Central substitui a hemorragia como maior causa de mortalidade por traumatismo. Poucas mortes por hemorragias ocorrem após o primeiro dia (Kauvar et al., 2006).

Os objetivos da ressuscitação face ao choque hemorrágico são restaurar a perfusão do órgão final e manter a oxigenação dos tecidos enquanto se realizam os procedimentos necessários para controlar definitivamente a hemorragia. No entanto, se não for realizado corretamente, a ressuscitação pode realmente exacerbar lesões celulares resultantes do choque hemorrágico e o tipo de fluido usado para reanimação desempenha um papel importante neste padrão de lesão (Santry & Alam 2010).

Assim, o objetivo desta investigação é avaliar a eficácia de duas estratégias diferentes na ressuscitação inicial no pré-hospitalar por choque hipovolémico traumático, através da administração de soluções salinas hipertônicas versus soluções isotônicas de cristaloides, na redução da morbidade/mortalidade da vítima adulta de trauma.

Relativamente à sua estrutura, o presente trabalho é composto por três partes distintas: Uma primeira parte em que é feito o enquadramento teórico do tema que justifica a realização da investigação; Uma segunda parte em que é explanada a metodologia, análise dos estudos, apresentação e discussão dos resultados; Na terceira parte são apresentadas as conclusões relativamente ao objetivo da investigação e suas implicações práticas.

1 – Enquadramento Teórico

Como foi referido, o choque em contexto de hemorragia é responsável por cerca de 30 a 40% das mortes associadas ao trauma. No entanto, o trauma também pode levar a outros tipos de choque, tais como o obstrutivo, cardiogénico ou neurogénico (Kauvar et al., 2006). O choque consiste numa situação clínica caracterizada por perfusão tecidual insuficiente que afeta múltiplos sistemas de órgãos simultaneamente. A redução no aporte de oxigénio e nutrientes a nível celular compromete o seu metabolismo normal, levando a disfunção e dano celular. Com o agravar da situação clínica, as células acabam por morrer, provocando falência multiorgânica progressiva e por fim a morte (Kasper et al, 2015). A classificação do choque é feita de acordo com o mecanismo desencadeante. Apesar de existirem vários sistemas de classificação do choque, o sistema de Hinshaw e Cox criado em 1972 continua a ser o mais utilizado pela comunidade médica. Este sistema cria 4 subgrupos: choque hipovolémico, cardiogénico, obstrutivo e distributivo ou vasogénico. Apesar de ser a classificação mais utilizada, a classificação de choque num destes quatro grupos é uma separação artificial, uma vez que um mesmo quadro pode ter características dos diferentes grupos (Sethi, Sharma, Mohta & Tyagi, 2003).

1.1 – Choque hemorrágico

O choque hemorrágico ocorre quando há perda maciça, interna ou externa, de sangue. Surge essencialmente em contexto de trauma ou em contexto cirúrgico (Martel et al, 2002). Os mecanismos fisiológicos para manutenção do volume intravascular e perfusão fazem da hipovolémia e choque hemorrágico um desafio clínico, demoras no seu diagnóstico e início do tratamento tem sido associado a resultados adversos. Vários estudos, recentes, identificaram o atraso no reconhecimento do choque como uma das principais causas de morte evitável ou potencialmente evitável (Bulger et al., 2011).

Segundo as recomendações do *American College of Surgeons*, alterações no volume de sangue desencadeiam mecanismos compensatórios sistémicos que levam o doente a apresentar-se aparentemente euvolémico. Fatores como a idade, o género, as comorbilidades, a variabilidade individual na reserva orgânica e a capacidade compensatória individual podem levar a variações nos sintomas e sinais que apresentam tornando o

choque hemorrágico uma síndrome de diagnóstico clínico complexo (Kortbeek et al., 2008). No entanto, os principais sinais que devem ser pesquisados na suspeita de choque são: hipotensão, sinais associados à resposta compensatória (taquicardia, taquipneia, palidez e hipersudorese) e sinais associados ao atingimento multiorgânico (agravamento do estado de consciência, oligúria). Com frequência, os primeiros sinais e sintomas a surgir são a taquicardia e vasoconstricção cutânea, uma vez que a hipotensão se encontra atenuada pelos mecanismos compensatórios (Wilson, Davis & Coimbra 2003). O reconhecimento nos seus estadios iniciais pode ser difícil, mas se reconhecido, oferece a possibilidade de restaurar precocemente a perfusão dos vários órgãos, melhorando de forma considerável o prognóstico (Wilson et al., 2003). Assim, traumatismos associados a taquicardia e arrefecimento cutâneo devem ser tratados como choque até prova em contrário (*American College of Surgeons, 2008*). O volume médio de sangue de um adulto corresponde a 7% do seu peso corporal (ou 70 ml/kg de peso), ou seja, o volume estimado de sangue para uma pessoa de 70 kg é de aproximadamente cinco litros. O volume de sangue é variável com a idade e o estado fisiológico. As crianças têm um volume estimado de sangue de 8-9% do seu peso corporal, e os lactentes atingem os 9 – 10% do seu peso corporal (Gutierrez, Reines & Wulf-Gutierrez 2004).

Realizar uma estimativa da perda de sangue é dificultado por vários fatores como as perdas urinárias e o desenvolvimento de edema tecidual. Para a correta reposição de fluidos o *American College of Surgeons*, no seu manual de ATLS® (*Advance Trauma Life Support*), classifica a hemorragia em quatro classes de choque baseadas em sinais vitais, perda sangue estimado em percentagem e manifestações clínicas (Tabela 1).

Tabela 1 – Classificação ATLS da perda de sangue* com base na apresentação inicial do paciente.

PARÂMETRO	CLASSE I	CLASSE II	CLASSE III	CLASSE IV
Sangue Perdido (ml)	<750	750 – 1500	1500 – 2000	>2000
Sangue Perdido (%)	<15%	15 – 30%	30 – 40%	>40%
Frequência Cardíaca (b/m)	<100	100-120	120-140	>140
Tensão Arterial (mm/hg)	Normal	Normal/Baixa	Baixa	Baixa
Pressão de Pulso	Normal	Baixa	Baixa	Muito baixa
Preenchimento Capilar	Normal	Lento	Lento	Ausente
Frequência Respiratória (Ciclos/Min)	14 – 20	20 – 30	30 – 40	>35
Débito Urinário (ml/h)	>30	20 – 30	5 – 15	Insignificante
Sintomas SNC	Normal ou ligeira ansiedade	Ansiedade	Ansiedade, confusão	Confusão, letargia
Sinais Cutâneos	Ausentes	Pele húmida	Palidez	Pele fria Cianose
Reposição de Fluidos	Cristalóides (se necessário)	Cristalóides	Cristalóides e sangue	Cristalóides e sangue

Legenda: b/m – batimentos por minuto; SNC – Sistema Nervoso Central; * Aproximada num homem de 70 Kg

Fonte: American College of Surgeons, ATLS Subcommittee. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. Journal of Trauma and Acute Care Surgery. 2013;74(5):1363–1366.

As manifestações clínicas dependem da quantidade de sangue perdido, da capacidade do organismo para repor essas perdas e sobretudo da rapidez terapêutica nos casos de hemorragia grave. A classe I é um estadio *nonshock* que pode ocorrer em dadores de sangue, enquanto a classe IV corresponde a uma fase pré-terminal que necessita de terapêutica imediata.

Classe I – é caracterizada por perdas de sangue até 750 ml ou 15% do volume total. Os mecanismos compensatórios são capazes de manter o débito cardíaco em doentes saudáveis. Normalmente, não se registam alterações na tensão arterial, pressão de pulso ou frequência respiratória e, caso ocorram, são alterações mínimas. Normalmente, o volume de sangue é restaurado com rapidez e a reposição de fluidos é desnecessária, para além do controlo do foco hemorrágico.

Classe II – é caracterizada por perdas de sangue de 750 a 1500 ml ou 15 a 30% do volume total. A diminuição do débito cardíaco inicia vários mecanismos compensatórios. Taquicardia surge por aumento da estimulação do sistema nervoso simpático. O aumento de catecolaminas circulantes desencadeia vasoconstrição periférica e consequentemente, aumenta as resistências vasculares periféricas, que por sua vez aumentam a tensão arterial diastólica e a pressão de pulso desce. A frequência respiratória aumenta para melhorar a

oxigenação como resposta compensatória à acidose metabólica desencadeada pela hipoxémia e aumento dos níveis séricos de lactato. Na gasometria arterial verificamos diminuição da pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) e oxigénio (PaO_2), como consequência da taquipneia pelas razões atrás apontadas. O débito urinário diminui ligeiramente devido à diminuição da perfusão renal. A vasoconstrição periférica é responsável por pele fria e húmida e enchimento capilar retardado. Os sinais neurológicos ocorrem por diminuição da perfusão cerebral. Nesta fase, a reposição de fluidos já é necessária.

Classe III – é caracterizada por perdas de sangue de 1500 a 2000 ml ou 30 a 40% do volume total. Nesta fase, os mecanismos compensatórios começam a falhar e a perfusão tecidual fica comprometida. A frequência cardíaca continua a aumentar e pode levar a isquemia do miocárdio ou disritmias. A gasometria arterial normalmente revela diminuição de PaCO_2 , bicarbonato (HCO_3^-) e PaO_2 , o que nos indica hipoxémia e acidose metabólica parcialmente compensada pela descida da PaO_2 . A perfusão renal continua a diminuir e o débito urinário cai significativamente. Os níveis séricos de ureia e creatinina aumentam porque a insuficiência renal começa a instalar-se. O estado mental começa a deteriorar-se e a perfusão cerebral é cada vez menor. Nesta fase, é mandatório a monitorização hemodinâmica e terapêutica agressiva com a finalidade de manter uma boa saturação oxihemoglobínica nos tecidos periféricos.

Classe IV – é caracterizada por perdas de sangue superiores a 2000 ml ou 40% do volume total. Nesta fase o doente corre sério risco de vida. Os mecanismos de compensação já não são eficazes e os órgãos entram em falência. O doente apresenta taquicardia, hipotensão severa, pulso periférico não palpável e débito urinário insignificante ou nulo. Uma intervenção cirúrgica, fármacos vasopressores e reposição de fluidos são necessários. O tratamento adequado permite evitar a “clássica distribuição trimodal de óbitos”: 1) morte por hemorragia maciça minutos após o evento; 2) morte nas primeiras 24 horas por descompensação progressiva e 3) morte após dias ou semanas por eventual sépsis ou síndrome da disfunção múltipla de órgãos (Pinto, Neto, Prist & Figueiredo, 2006). Nesta classe pode estar englobada a hemorragia maciça que segundo Gutierrez et al. (2004) é definida por perda da totalidade do volume estimado de sangue durante um período de 24 horas, ou perda de metade desse volume em 3 horas.

Embora esta classificação tenha sido amplamente implementada ao longo das últimas décadas, não existem provas claras para apoiar plenamente esta classificação. Em contraste, foi recentemente demonstrado que esta classificação pode estar associada a défices substanciais. Uma análise retrospectiva de dados obtidos do *TraumaRegister DGU®* indicou que apenas 9,3% de todos os pacientes com trauma poderiam ser alocados

corretamente numa das classes de choque do ATLS® quando uma combinação dos três sinais vitais: frequência cardíaca, pressão arterial sistólica e Escala Coma Glasgow (GCS) foram avaliadas. Consequentemente, mais de 90% de todos os pacientes com trauma não são classificados corretamente de acordo com a classificação ATLS® do choque hipovolémico (Mutschler et al., 2014). Uma boa alternativa pode ser um sistema baseado em alterações no Deficit de Base (Privett & Dicker 2013). Uma comparação recente entre a precisão da corrente classificação ATLS® para choque hipovolémico com base em sistema sobre as alterações iniciais de Deficit de Base demonstrou uma maior correlação com requisito de transfusão, necessidade de transfusão maciça e mortalidade a favor deste último (Mutschler et al., 2014).

Os sinais vitais têm alta especificidade quando manifestamente anormais, mas são relativamente insensíveis como marcadores de diagnóstico precoce de choque hemorrágico compensado (Paladino et al, 2008). Assim, várias metodologias de triagem têm sido propostas para identificar precocemente doentes com choque hemorrágico oculto.

A influência da hipovolémia ao nível dos tecidos é variável e depende do déficit de volume, dos antecedentes patológicos do doente e das necessidades metabólicas dos tecidos (D'Angelo & Dutton 2009).

A perda de volume circulante leva a uma diminuição do retorno venoso, reduzindo o volume diastólico final (pré-carga). Esta redução da pré-carga diminui o comprimento das fibras musculares do miocárdio, o que reduz a sua contratilidade e diminui o débito cardíaco.

Uma perda aguda de sangue desencadeia mecanismos compensatórios que envolvem todos os órgãos. A primeira resposta à hemorragia é a formação de um coágulo no local de sangramento. Segue-se a redistribuição do fluxo sanguíneo, com diminuição da circulação em órgãos menos vitais como os rins, intestino e pele, preservando a circulação em órgãos prioritários como o coração, cérebro e pulmões (Cottingham, 2006). Embora muitos pacientes possam tolerar este mecanismo por tempo prolongado, se não corrigido pode levar a respiração anaeróbia e acumulação de lactato (Dutton, 2001). Este *shunt* para os órgãos vitais é desencadeado pela diminuição do débito cardíaco e posteriormente, da pressão de pulso.

Em termos gerais, a perda de sangue aguda desencadeia uma resposta compensatória inicial com a ativação do sistema simpático e subsequente taquicardia e contração da vasculatura periférica. Para além de aumentarem os níveis séricos de noradrenalina e adrenalina, outras substâncias vasoconstritoras como angiotensina, vasopressina, endotelina e tromboxano A2 aumentam em resposta à hipovolémia. Esta vasoconstrição é seletiva de forma a manter o fluxo sanguíneo para o coração e cérebro, em

detrimento do músculo, pele e trato gastrointestinal. Este mecanismo torna-se desregulado em estádios tardios do choque pela lesão celular isquêmica (Kasper et al., 2015).

Todos estes mecanismos compensatórios aumentam o débito cardíaco no sentido de manterem uma pressão de perfusão adequada. Durante a hemorragia ativa é frequente o aparecimento de taquipneia e hipotensão. No entanto, jovens saudáveis podem manter a tensão arterial dentro dos valores de referência apesar de perda significativa de sangue. Com o agravar da hipovolêmia, começa a surgir hipoxia e o aumento da ventilação é fundamental para compensar a acidose metabólica. Dificuldade respiratória surge pelo aumento da permeabilidade da membrana dos capilares pulmonares, formação de microembolias e vasoconstrição pulmonar. O baixo fluxo sanguíneo na veia porta reduz o fluxo hepático e a isquemia ocorre da zona periportal para a zona centro lobular, levando à necrose do centro lobular quando o choque se torna irreversível. A disfunção hepática reduz a desintoxicação hepática de amônia por uma descoordenação entre a síntese de glutamina nos hepatócitos pericentrais e de ureia nos hepatócitos periportais, aumentando os níveis de amônia no plasma (Hagiwara & Sakamoto 2009). Aldosterona, hormona antidiurética e peptídeo natriurético auricular são libertados para aumentar a reabsorção de fluidos. O fluxo sanguíneo para os vasos renais e esplênicos diminui assim como a tensão arterial sistólica. A vasoconstrição renal e hipoperfusão podem causar necrose tubular aguda e eventualmente, insuficiência renal. A disfunção renal diminui a excreção de ureia e aumenta a concentração plasmática de amônia na veia renal (Hagiwara & Sakamoto 2009). A diminuição da pressão de perfusão coronária afeta negativamente a contratilidade do miocárdio e conduz à disfunção cardíaca, que por sua vez diminui a circulação cerebral. A hipoperfusão cerebral agrava a disfunção cardíaca e causa depressão respiratória e insuficiência do sistema nervoso simpático, originando vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar. A ansiedade pode estar relacionada com a libertação de catecolaminas e diminui ligeiramente o fluxo sanguíneo cerebral.

Os distúrbios circulatórios causados por choque hemorrágico estão também associados a disfunção imunológica. O trauma/hemorragia desencadeia a ativação do processo inflamatório com libertação de mediadores químicos que incluem catecolaminas, ativação de monócitos, produção de radicais livres de oxigénio, formação de fator ativador das plaquetas. As consequências imunológicas e inflamatórias da hemorragia agravam o compromisso hemodinâmico. Durante a síndrome de resposta inflamatória sistémica induzida por hemorragia, a ausência do papel protetor da resposta imune do hospedeiro permite que a disfunção imunológica se instale. Esta disfunção está associada ao desenvolvimento da resposta inflamatória sistémica que leva à síndrome da disfunção múltipla de órgãos pós-traumática e é responsável pelas mortes tardias após trauma (Santry

& Alam 2010). Todas estas respostas sistémicas vão culminar na perda de consciência, coma e finalmente a morte.

Na fase pré-hospitalar, a abordagem do doente em choque hemorrágico é focada no reconhecimento, transporte rápido, manutenção de via aérea permeável, respiração e circulação. A identificação de sinais de hipoperfusão é crucial para uma terapêutica precoce. Idealmente, o choque deve ser reconhecido antes de se desenvolver hipotensão persistente (Parks, Elliot, Gentilello, & Shafi, 2006). O tratamento do choque hemorrágico envolve a manutenção da tensão arterial e perfusão tecidual até que a hemorragia esteja controlada. Diferentes estratégias de ressuscitação têm sido utilizadas para manutenção da pressão arterial e prevenção do choque hipovolémico, contudo, essas medidas podem vir elas próprias a contribuir mais tardiamente para agravar o sangramento.

1.2 – Tríade letal

A tríade de hipotermia, acidose e coagulopatia, denominada tríade letal, em pacientes gravemente feridos é um ciclo vicioso que, se não interrompido, é rapidamente fatal (Burch et al., 1992). Trata-se de um ciclo vicioso no qual há uma descompensação metabólica importante que leva à exaustão fisiológica. A taxa de hemorragia secundária, a coagulopatia, aumenta para 40% quando associada à hipotensão, para 50% quando há hipotermia e para 60% na presença de acidose. Podendo chegar à taxa de 98% na presença de toda a tríade letal. A instalação da tríade letal, em pacientes gravemente traumatizados submetidos a transfusões maciças conduz a um aumento da taxa de mortalidade, que pode atingir uma taxa de 90% (Ferrara, MacArthur, Wright, Modlin, & McMillen, 1990). De facto, pacientes que desenvolveram a tríade letal são extremamente difíceis de compensar, de modo que a prevenção se tornou uma prioridade e levou ao desenvolvimento da cirurgia de "controlo de dano". Assim sendo, o conjunto de mecanismos envolvidos no controlo de danos visa evitar o desencadeamento de tal condição (Júnior, 2014).

1.3 – Hipotermia

A hipotermia é comum após a lesão traumática causada pela perda de calor no local da lesão e pelos tratamentos à chegada ao hospital. Estudos *in vitro* mostraram que a atividade das proteases da coagulação é moderadamente reduzida quando as temperaturas diminuem de 37°C para 33°C (Curry & Davis 2012). A perda de calor inicia-se no momento

do trauma, sendo exacerbada pela diminuição da perfusão periférica secundária ao choque e por fatores exógenos, tais como a exposição do paciente ao ambiente, infusão intravenosa de soluções não aquecidas e procedimentos invasivos como por exemplo toracotomias ou laparotomias (Júnior, 2014). Geralmente, o prognóstico está diretamente relacionado ao grau de hipotermia. Jurkovich, Greiser, Luterman & Curren (1987), demonstraram uma relação linear entre a taxa de mortalidade e o grau de hipotermia em doentes traumatizados, com taxa de mortalidade próxima de 100% para temperaturas inferiores a 32°C, definindo assim a hipotermia como um fator de risco independente. No mesmo estudo, verificou-se também uma maior necessidade de administração de fluídos, de transfusões sanguíneas e estadias hospitalares mais prolongadas no doente hipotérmico, quando comparado com um traumatizado equivalente normotérmico.

Num estudo realizado por Reynolds et al. (2012), que incluiu 604 pacientes vítimas de trauma que necessitaram de transfusão maciça, demonstrou que uma temperatura inferior a 34 °C foi associada a um risco aumentado de mortalidade, superior a 80%, mesmo após o controlo de diferenças no choque, coagulopatia, gravidade de lesão e necessidade de transfusão (OR=1,87; IC95% 1,18-3,0; p= 0,007). No entanto, temperaturas corporais centrais <33 °C são observadas em menos de um em cada dez traumatizados (Curry & Davis 2012). O atraso na atividade enzimática e a diminuição da função plaquetária individualmente contribuem para a coagulopatia hipotérmica nas temperaturas centrais abaixo de 34°C. Ter em atenção que, a coagulopatia devida à hipotermia não é refletida nos exames laboratoriais na medida que as amostras são aquecidas durante o processamento (Patil & Shetmahajan 2014).

1.4 – Acidose metabólica

A hipoperfusão prolongada no paciente traumatizado leva ao metabolismo anaeróbico e ao subsequente desenvolvimento de acidose láctica. A acidose é um preditor importante da gravidade das lesões e de prognóstico do paciente. Um pH baixo, por tempo prolongado, é sinal de mau prognóstico e pH <7,2 está relacionado com alta mortalidade (Edelmuth, Buscarioli, Junior & Fontenelle, 2013). A acidose decorrente da isquemia, de fenómenos de reperfusão, da administração excessiva de soro fisiológico, da sobrecarga de citrato, de alterações respiratórias e compromisso renal, inibe a agregação plaquetária dificultando a polimerização da fibrina o reduz a estabilidade dos coágulos. A acidose pode diminuir a contratilidade miocárdica e reduzir o débito cardíaco. O desenvolvimento de uma acidose metabólica perpetua a hemorragia adicional, devido à inativação de fatores de

coagulação, pH-dependentes, em ambientes ácidos. Além disso, a acidose pode sobrecarregar o sistema respiratório na tentativa de realizar uma alcalose respiratória compensatória. Essa alteração também pode levar à diminuição da contratilidade miocárdica e reduzir a pós-carga (Edelmuth et al., 2013).

A maioria dos pacientes após grandes cirurgias ou traumatismos, frequentemente recebe grandes quantidades de soluções contendo cloreto de sódio que podem agravar uma acidose existente. Além disso, quando não reconhecido como fonte, podem ocorrer tentativas contínuas de correção com grandes e desnecessários volumes de cristalóides. Na solução salina o teor de sódio e cloreto é ligeiramente maior do que no plasma e tem sido associado à acidose hiperclorêmica e provavelmente ao desenvolvimento de insuficiência renal (Yunos et al., 2012). Dados recentes revelam existir uma relação direta entre a quantidade de cloreto administrado e o aparecimento de acidose metabólica.

Se grandes quantidades de solução salina forem administradas, o excesso de cloreto do líquido extracelular desloca o bicarbonato, produzindo acidose hiperclorêmica (Garnacho et al., 2015). Este efeito foi observado em pacientes pós-cirúrgicos e em indivíduos politraumatizados (Yunos et al., 2012) embora as consequências clínicas não parecem ser relevantes (Waters et al., 2001).

Embora a solução de lactato de Ringer não esteja associada a acidose metabólica, a acidose respiratória foi demonstrada em pacientes após o seu uso agressivo (Cotton, Guy, Morris & Abumrad, 2006).

1.5 – Coagulopatia traumática

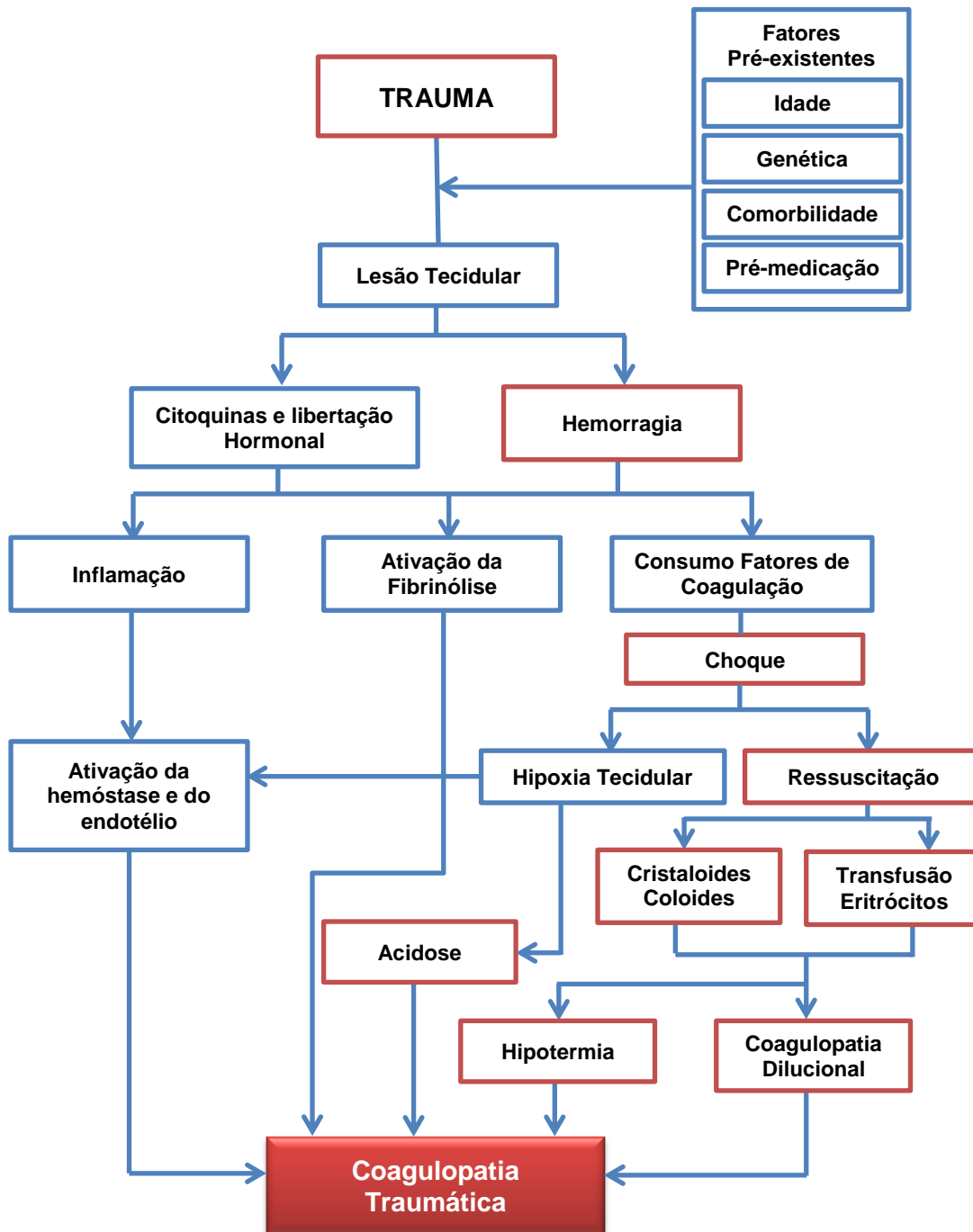
Investigações recentes têm demonstrado a importância de tratar esta desordem num estadio anterior, ao demonstrarem que em vítimas gravemente feridas a coagulopatia aguda traumática está presente já no momento da admissão hospitalar (Holcomb et al., 2007), cerca de 25% das vítimas de trauma apresentam anomalias da coagulação na admissão hospitalar (Delano et al., 2015), aumentando assim o risco de hemorragias significativas.

A mortalidade nos pacientes com coagulopatia, mesmo após ajustamento do score de gravidade do trauma, está três a quatro vezes aumentada em relação às vítimas em que a coagulopatia não está presente, requerem transfusões maciças, maior tempo de permanência hospitalar e são mais suscetíveis a complicações (Curry & Davis 2012).

A coagulopatia aguda traumática tem fisiopatologia multifatorial complexa que compromete a hemostasia em toda a sua cascata. Somam-se como componentes

iniciadores e de agravamento desse distúrbio a hipoperfusão tecidual, a acidose metabólica, a hipotermia e a hemodiluição (Figura 1). O seu mecanismo predominante depende do grau de disfunção da perfusão tecidual, da natureza e da gravidade do trauma e dos efeitos adversos das terapias médicas subsequentes (Neto et al., 2013).

Figura 1 – Desenho esquemático dos fatores pré-existentes e relacionados ao trauma que contribuem para a coagulopatia traumática.



Fonte: Rossaint, R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T. J., Duranteau, J., Fernández-Mondéjar, E., Spahn, D. R. (2016). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*, 20, 100. <http://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x>

1.6 – Ressuscitação de controlo de danos

Houve uma mudança acentuada na prática da ressuscitação da vítima de trauma na última década, no que diz respeito às estratégias de ressuscitação de controlo de danos, seguindo os dados das forças armadas e mudanças na nossa compreensão da coagulopatia traumática (Curry & Davis 2012).

Nas vítimas gravemente feridas, sabemos que quando a “tríade letal” de hipotermia, acidose e coagulopatia estão presentes, a morte é iminente. As recomendações atuais são evitar atingir estas condições usando mecanismos de “ressuscitação de controlo de danos”. No entanto, a prática convencional de ressuscitação para o controle de dano centra-se na rápida reversão da acidose, prevenção de hipotermia e técnicas cirúrgicas focadas no controlo da hemorragia e evitar a contaminação. O tratamento direto da coagulopatia tem sido relativamente negligenciado, sendo visto como um subproduto de ressuscitação, hemodiluição, hipotermia e atrasado pela logística dos bancos de sangue (Holcomb et al., 2007).

A abordagem atual dos pacientes com indicação de ressuscitação de controlo de danos evoluiu para um conjunto de estratégias que contempla todos os aspetos envolvidos na fisiopatologia do paciente gravemente traumatizado de forma integrada ao procedimento cirúrgico, utilizando princípios chave tais como: hipotensão permissiva; uso de hemoderivados em detrimento de cristaloides para reposição volémica; rápida correção da coagulopatia a partir da transfusão de componentes (plasma fresco congelado, plaquetas, crioprecipitado) dita ressuscitação hemostática; limitação da administração de cristalóides e, mais recentemente, o uso do ácido tranexâmico (Bogert, Harvin & Cotton 2016). A associação dessas condutas com as medidas de combate e correção da hipotermia e da acidose, além da laparotomia abreviada, constitui o que se convencionou denominar ressuscitação de controlo de danos (Duchesne et al., 2010).

1.7 – Hipotensão permissiva

A hipotensão permissiva é um dos componentes centrais da ressuscitação de controlo de danos e é uma estratégia que limita a terapia com fluidos, seja retardando o tempo de administração ou minimizando o volume administrado. Esta prática evoluiu em parte para reduzir a administração de fluidos, minimizando a coagulopatia dilucional e os efeitos da hipotermia, e também para reduzir os riscos teóricos de deslocamento do coágulo, mantendo uma pressão arterial sistólica (PAS) mais baixa (Curry & Davis 2012).

Não restam dúvidas quanto à importância da ressuscitação de controlo de danos, tendo como meta a euvolemia ou até mesmo um certo grau de hipotensão, desde que associada à boa oxigenação periférica.

O conceito de hipotensão permissiva pode e deve ser utilizado, evitando-se o uso de fluidos desnecessários e suas consequências, como a hemodiluição e hipotermia. A ressuscitação hipotensiva pode ser alcançada por ressuscitação direcionada a objetivos específicos ou por taxas de infusão fixas predeterminadas, também chamadas de ressuscitação controlada (Santry & Alam 2010). Um estudo prospetivo, realizado em vários centros de trauma, com uma amostra de 1754 pacientes demonstrou que a quantidade de fluidos infundidos nas primeiras 24 horas estava diretamente relacionada com a incidência de complicações, principalmente com a Síndrome de Dificuldade Respiratória Aguda (SDRA) e a síndrome do compartimento abdominal (Kasotakis et al., 2013). A ressuscitação volémica agressiva foi também associada a maiores períodos de internamento hospitalar e admissões na unidade de cuidados intensivos. No entanto, neste estudo, não foi detetada uma relação entre o volume de fluido administrado e a taxa de mortalidade (Kasotakis et al., 2013).

De acordo com Morrison et al. (2011), a ressuscitação hipotensiva é uma estratégia segura para utilizar em indivíduos com o diagnóstico de trauma resultando numa redução significativa nas transfusões de produtos sanguíneos e na administração global de fluidos intravenosos. Especificamente, os pacientes ressuscitados com a intenção de manter uma pressão arterial média (PAM) mínima de 50 mmHg, em vez de 65 mmHg, diminuí significativamente a coagulopatia pós-operatória e reduz o risco de morte precoce e coagulopatia pós-operatória. Estes resultados fornecem provas convincentes que sustentam a contínua investigação e uso da ressuscitação hipotensiva nas vítimas de trauma. No entanto, outros estudos, em animais, demonstraram que a duração prolongada (8 horas) de hipotensão (pressão arterial sistólica <65 mmHg ou pressão arterial média sustentada com média de 65 mmHg) aumenta o esforço metabólico, hipoxia tecidual e mortalidade (Santry & Alam 2010). Ainda assim, a maioria dos dados pré-clínicos favorece uma pressão arterial média entre 40 e 60 mmHg ou pressão arterial sistólica entre 80 e 90 mmHg quando a medição da pressão arterial precisa está disponível. Além disso, em cada um desses estudos, a ressuscitação hipotensiva com cristalóides foi benéfica em comparação com grupos controlo não ressuscitados segundo esta estratégia (Santry & Alam 2010). Segundo Carrick, Leonard, Slone, Mains e Bar-Or (2016), os ensaios clínicos randomizados e controlados demonstraram que a ressuscitação volémica agressiva no ambiente pré-hospitalar e hospitalar leva a mais complicações do que a ressuscitação hipotensiva. Assim, em 2013, a 9ª edição do curso *ATLS®* fez alterações aos conteúdos relacionados com as

estratégias de ressuscitação. No seu novo conteúdo, removeu a frase “ressuscitação agressiva” e agora defende a hipotensão permissiva antes do controle da hemorragia. Sugere uma menor administração de cristalóides (1litro em vez de 2 litros) e o uso precoce de plasma e plaquetas em pacientes que requerem transfusão maciça ou aqueles que antecipadamente tiveram perda de sangue significativa. Da mesma forma, foram atualizadas as guidelines europeias sobre a abordagem da hemorragia e da coagulopatia após traumatismos graves (Rossaint et al., 2016). Essas recomendações foram formuladas e classificadas de acordo com a hierarquia Graus de Recomendação e Níveis de Evidência. Nessa atualização, foram realizadas 39 recomendações sobre ressuscitação inicial e prevenção de hemorragia adicional; Diagnóstico e monitorização do sangramento; Oxigenação tecidual, fluido e hipotermia; Controle rápido de sangramento; E controlo de hemorragia e coagulação. A recomendação 13 específica para manter a oxigenação dos tecidos afirma o seguinte:

"Recomendamos uma pressão arterial sistólica alvo de 80 - 90 mmHg até hemorragia maior ter sido interrompida na fase inicial após trauma sem lesão cerebral" (Grau 1C)

"Recomendamos que uma pressão arterial média ≥ 80 mmHg seja mantida em pacientes com choque hemorrágico combinado e TCE grave (GCS ≤ 8)" (Grau 1C).

Uma limitação à implementação da hipotensão permissiva é descrita na abordagem em pacientes com traumatismo crânio encefálico (TCE). Nesses pacientes, os níveis de pressão mais baixos podem reduzir a pressão de perfusão cerebral e consequentemente contribuir para a instalação ou agravamento de lesões cerebrais secundárias. A manutenção da uma pressão arterial média acima de 70 mmHg garante uma perfusão cerebral adequada e está associada a redução da mortalidade em pacientes vítimas de traumatismo crânio encefálico (Edelmuth et al., 2013). As *guidelines* europeias também fornecem uma ressalva em que os pacientes com traumatismo crânio encefálico e lesões na coluna são contraindicados para a abordagem hipotensiva e deve ser considerada cuidadosamente ao tratar pacientes idosos ou com hipertensão arterial crónica (Spahn et al., 2013).

1.8 – Estratégias de ressuscitação e transfusão hemostática

Considera-se hemorragia maciça, uma perda de sangue equivalente a 100% da volémia em 24 horas, 50% da volémia em 3 horas ou de 150 ml/minuto no adulto (Portugal, DGS, 2013).

No contexto de trauma, 8 a 10% das vítimas necessitam de transfusão para correção hematológica. Destes, 3 a 10% são submetidos a transfusão maciça por perdas de grande

volume de sangue, com uma mortalidade superior a 40% (Portugal, DGS, 2013). Quando se consideram os primeiros 30 dias após transfusão maciça, regista-se que 70% das mortes ocorre nas primeiras 24h e destas 50% ocorre nas primeiras 6h. Torna-se, portanto, importante atuar rapidamente e dispor de ferramentas eficazes de apoio à tomada de decisão (Portugal, DGS, 2013).

No trauma, a aplicação do índice *Assessment of Blood Consumption* (ABC) validado em diversos contextos clínicos, permite identificar 89% das pessoas que irão necessitar de transfusão maciça. Este índice usa parâmetros não laboratoriais, não ponderados, é simples e preciso na identificação de pacientes que exigirão transfusão maciça. De acordo com Cotton et al (2010), um índice ABC ≥ 2 pontos prevê com precisão a necessidade de transfusão maciça. Esta pontuação incorpora o uso de ecografia FAST (*Focused Assessment With Sonography For Trauma*) juntamente com a pressão arterial sistólica, frequência cardíaca (FC) e mecanismo de lesão para avaliar o paciente. É de aplicação rápida e simples, sendo que a presença de cada um dos parâmetros contribui com 1 (um) ponto para a pontuação geral. A decisão de ativação de protocolos de transfusão maciça deve ser tomada em pessoas com índice ABC ≥ 2 , os restantes pacientes deverão iniciar um protocolo de transfusão convencional. Poucos estudos observaram a eficácia da transfusão maciça devido ao seu carácter esporádico e impraticável (Rose, Kotzé, Doolan, Norfolk & Bellamy, 2009). Embora muitos centros tenham implementado protocolos de transfusão maciça, a maioria não possui uma política de iniciação padronizada (Nunez et al., 2009). Nesse sentido, podem ser usados os equivalentes dinâmicos, como a administração de mais de 10 unidades de concentrado eritrocitário em 24 horas, 6 ou mais unidades num período até 3 horas ou 4 ou mais unidades em 1 hora (Portugal, DGS, 2013).

Uma transfusão deve ser efetuada com base na resposta do paciente à reanimação inicial com fluidos. Contudo, o uso do plasma como estratégia inicial para apoiar a coagulação não é consensual e, vários autores, principalmente na Europa, estão totalmente em desacordo com a transfusão inicial de pacientes, com base numa relação empírica, em vez de serem guiados por dados laboratoriais simultâneos, ou seja, terapia dirigida a objetivos (Kelly, Callum & Rizoli 2013). Na ausência de testes rápidos de coagulação para facilitar a terapia orientada por objetivos, o tratamento inicial com componentes sanguíneos numa relação fixa pode constituir uma abordagem razoável (Rossaint et al., 2016). Se os resultados de coagulação concorrentes estiverem disponíveis, eles devem ser usados para orientar o tratamento.

Segundo Holcomb et al. (2007), com base em relatórios do conflito em curso no Iraque, numa conferência de especialistas internacionais sobre transfusão maciça patrocinada pelo Instituto de Pesquisa Cirúrgica do Exército dos EUA introduziu um novo

conceito para a ressuscitação de pacientes com hemorragia maciça e recomendou a administração imediata de componentes de coagulação com uma proporção 1:1:1 para concentrado de eritrócitos, plasma e plaquetas até que as medições laboratoriais para ajustar a terapia estivessem disponíveis.

Embora a evidência científica encontrada seja escassa quanto à sua eficácia clínica em ensaios randomizados, a transfusão de plasma fresco congelado é largamente utilizada em protocolos de transfusão maciça. Na ausência de evidências, o debate em torno das relações transfusionais tornou-se polarizado (Kelly, Callum & Rizoli 2013). Uma conferência de investigadores Canadianos em 2011 não encontrou provas suficientes para recomendar a transfusão maciça numa relação 1:1:1 ou, de qualquer outra relação, considerando que qualquer transfusão de plaquetas não deve ir além da resposta a evidências laboratoriais de deficiência, mas recomendou transfusão inicial de plasma e concentrado de eritrócitos (CE) num rácio 1:2 em situações de hemorragia grave. No entanto, na opinião dos autores, existem problemas com a sobre aplicação de qualquer estratégia de uma relação transfusional para todas as situações (Dzik et al., 2011). Da mesma forma, Rossaint et al. (2016), nas *guidelines* europeias sobre a abordagem da hemorragia e da coagulopatia após trauma grave, recomenda para o tratamento inicial de pacientes com hemorragia maciça, uma das duas seguintes estratégias: - Plasma (Plasma fresco congelado ou plasma inativado) numa proporção plasma – concentrado de eritrócitos de pelo menos 1:2 conforme necessário (Grau 1B); - Concentrado de fibrinogénio e concentrado de eritrócitos de acordo com o nível de hemoglobina (Grau 1C); - Tipo de sangue específico é preferível mas se o grupo sanguíneo não for conhecido, deve ser usado sangue grupo O e, se mulheres em idade fértil, ORh-. (Grau 1C).

De acordo com a norma de Abordagem da Transfusão Maciça no Adulto (Portugal, DGS, 2013), a transfusão de concentrado de eritrócitos raramente está indicada com valores de hemoglobina > 10 g/dl e quase sempre indicada se <6 g/dl, sendo a decisão de transfundir baseada em fatores como a velocidade das perdas hemorrágicas, a reserva cardiorrespiratória e consumo de oxigénio. Recomenda-se um valor de hemoglobina de 7-9 g/dl (Grau 1C). Valores normais de hemoglobina não são recomendados, estando associados a maior incidência de eventos trombóticos e excesso de mortalidade. Da mesma forma, a transfusão profilática não é executada porque não está provado que doentes com níveis de hemoglobina superiores a 10 g/dl beneficiem com a transfusão de sangue.

A transfusão de sangue tem vários efeitos colaterais negativos e tem sido associada a piores resultados em doentes de trauma. Foi identificada como um fator preditivo, independente, para disfunção múltipla de órgãos, síndrome da resposta inflamatória

sistêmica, aumento do risco de infecção e aumento da mortalidade (Sihler & Napolitano 2010).

A tríade letal: acidose, hipotermia e coagulopatia associada à transfusão maciça está associada a uma elevada taxa de mortalidade. Outras complicações incluem distúrbios ácido-base, anormalidades eletrolíticas e lesão pulmonar aguda associada à transfusão.

Quando a hemorragia está controlada, uma abordagem restritiva à transfusão de sangue é preferível.

1.9 – Ressuscitação inicial com fluidos

A ressuscitação com fluidos é uma das intervenções primordiais no tratamento do choque hemorrágico produzindo resultados significativos, tanto iniciais como tardios.

O aumento da evidência demonstrou que as estratégias agressivas de ressuscitação à base de cristalóides estão associadas a complicações cardíacas e pulmonares, disfunção gastrointestinal, distúrbios de coagulação e disfunção mediadora imunológica e inflamatória. À medida que são administrados grandes volumes de fluidos, ocorrem desequilíbrios na osmolaridade intracelular e extracelular (Cotton et al., 2006). Também Holcomb et al. (2007), refere que estudos de reperfusão aumentada com solução de lactato de Ringer e solução salina normal e adesão de leucócitos levam a concluir que as *guidelines* de ressuscitação com base em cristalóides preconizadas pelo *Prehospital Trauma Life Support* (PHTLS) e pelo ATLS® podem agravar a acidose e coagulopatia, e possivelmente aumentar a síndrome de dificuldade respiratória aguda, síndrome da resposta inflamatória sistêmica, e falência multiorgânica.

Distúrbios no volume celular perturbam os numerosos mecanismos reguladores responsáveis por manter a cascata inflamatória controlada. Vários autores demonstraram os efeitos prejudiciais de grandes estratégias de ressuscitação à base de cristalóides em complicações pulmonares em populações cirúrgicas específicas. Além disso, as estratégias restritivas de fluidos foram associadas a uma diminuição da frequência e menor tempo de recuperação da síndrome de dificuldade respiratória aguda e tendências para períodos mais baixos de permanência em cuidados intensivos e menor mortalidade. A ressuscitação precoce do choque hemorrágico com regimes predominantemente salinos foi associada a disfunção cardíaca e menor débito cardíaco, bem como maior mortalidade. Numerosos pesquisadores avaliaram fatores de risco potenciais para desenvolver a síndrome do compartimento abdominal e observaram universalmente o uso excessivo de cristalóides como determinante primário (Cotton et al., 2006). Existe a evidência na literatura atual de

restringir o volume de fluidos infundidos na reanimação de pacientes com hemorragia não controlada (Carrick et al., 2016).

A ressuscitação com fluidos em situações de hipovolémia é um elemento fundamental do tratamento médico de pacientes criticamente doentes, seja como resultado de trauma, queimaduras, cirurgia major ou sépsis. Embora vários estudos (Bickell et al., 1994) tenham sugerido que o tempo de reposição de volume merece uma análise cuidadosa, quando se trata de selecionar o fluido de ressuscitação, o clínico enfrenta uma série de opções (Perel, Robert & Ker 2012). Em geral, o fluido de ressuscitação ideal para tratar o paciente com traumatismo hipotensivo gravemente ferido deve ser seguro, deve expandir o volume sanguíneo, melhorar o fornecimento de oxigênio e, possivelmente reduzir a necessidade de oxigênio, não deve aumentar a hemorragia e deve ser fácil de administrar, bem como ser capaz de atingir esses objetivos com um pequeno volume (Dubick et al., 2013). É importante ressaltar que, como este processo já começou quando o paciente traumático chega em choque, qualquer intervenção que melhore a perfusão tecidual produz algum grau de lesão tecidual. Pode-se então avaliar as opções de fluidos de ressuscitação com base na minimização da lesão por reperfusão, e não apenas tendo por base a eficácia da restauração da pressão arterial média e dos parâmetros finais da ressuscitação (Duchesne, Kaplan, Balog & Malbrain, 2015). Numa revisão do *timing* e volume de fluidos administrados a pacientes com hemorragia, concluiu não existir evidência em ensaios controlados aleatórios a favor ou contra o uso precoce e o volume de administração de fluidos intravenosos em hemorragia não controlada (Kwan, Bunn, Chinnock & Roberts, 2014).

Existe uma incerteza contínua sobre a melhor estratégia de administração de fluidos em pacientes com choque hemorrágico traumático. O uso de fluidos de ressuscitação deve ser ponderado como o uso de qualquer outro medicamento intravenoso e a seleção do fluido específico deve basear-se em indicações, contraindicações e possíveis efeitos tóxicos para maximizar a eficácia e minimizar a toxicidade (Myburgh & Mythen 2013). Assim, a seleção e uso de fluidos de ressuscitação devem basear-se em princípios fisiológicos, existindo evidências emergentes de que o tipo e a dose do fluido de ressuscitação podem afetar os resultados e aumentar os ganhos centrados no paciente.

Historicamente, a administração de fluidos intravenosos tem sido uma das poucas intervenções disponíveis na tentativa de reversão do choque hemorrágico antes da chegada ao hospital. Destina-se a restaurar o volume circulante efetivo, melhorar o fornecimento de oxigênio e corrigir o choque no nível celular. Sendo um dos primeiros tratamentos essenciais do choque hemorrágico grave, pode ter efeitos significativos nos resultados precoces e tardios (Zhao et al., 2015). No entanto, existe controvérsia quanto ao melhor fluido, bem

como o volume a ser administrado. Recentemente as *guidelines* publicadas pela *Eastern Association for the Surgery of Trauma* concluiu não existirem provas suficientes para recomendar uma solução de cristalóide em relação a outra em ambiente pré-hospitalar. No pré-hospitalar, a ressuscitação com fluidos intravenosos é apenas um componente de uma estratégia complexa de ressuscitação hemodinâmica. Destina-se principalmente a restaurar o volume intravascular (Myburgh & Mythen, 2013). É uma prática comum e um dos primeiros procedimentos executados pelos técnicos de emergência envolvidos na abordagem inicial à vítima de trauma. Contudo, a administração de fluidos tem sido associada a piores resultados, incluindo coagulopatia, falência de órgãos, hospitalização prolongada e mortalidade (Hampton et al., 2013).

Há duas questões em relação à fluidoterapia que os clínicos enfrentam diariamente e que se refletem nas hipóteses de trabalho dos diferentes ensaios e estudos clínicos realizados: "Qual o fluido que deve ser administrado?" E qual a "Quantidade e durante quanto tempo o fluido deve ser administrado?".

Todos os fluidos de ressuscitação podem contribuir para a formação de edema intersticial, particularmente em condições inflamatórias em que os fluidos de ressuscitação são usados excessivamente. Em vítimas de trauma com hipotensão, assistidas no pré-hospitalar, os fluidos intravenosos foram associados a uma redução da probabilidade de choque após a chegada ao serviço de urgência. No entanto, volumes superiores a 1 litro foram associados a uma probabilidade marcadamente aumentada de receber transfusão de sangue nos serviços de emergência. Portanto, a tomada de decisão sobre administração de fluidos intravenosos no pré-hospitalar é crítica e necessita ser adaptada à situação particular da vítima (Geeraedts, Pothof, Caldwell, Lange-de Klerk, & D'Amours, 2015). Durante a guerra do Vietnam, vários trabalhos suportaram a estratégia 3 para 1 na reposição do volume com cristalóides isotônicos pois pensava-se que grandes volumes de cristalóides aumentavam a sobrevivência através da reposição do volume intravascular e intersticial (Santry & Alam 2010). Dados experimentais mostraram o aumento da incidência de acidose metabólica hiperclorêmica e da mortalidade com a utilização da solução salina normal, levando ao aparecimento do lactato de Ringer como o fluido cristalóide de escolha para a reanimação na era após o Vietnam. Nas décadas seguintes, esta abordagem foi *standardizada* através do curso ATLS® que na presença de sinais físicos de choque hemorrágico deveriam ser infundidos 2 litros de lactato de Ringer rapidamente. Esta indicação foi entretanto revista na última versão do ATLS® sendo atualmente mais restritiva. Presentemente o *American College of Surgeons* no curso ATLS® recomenda a administração de 1 litro de solução cristalóide para a ressuscitação inicial da vítima de trauma.

A era pós Vietnam também ficou marcada pela preocupação crescente com o edema tecidual resultante de grandes volumes infundidos durante a reanimação e com a lesão pulmonar aguda devida ao aumento da taxa de filtração nos capilares pulmonares e inflamação pulmonar consequente, que vem a ser designada de síndrome de dificuldade respiratória aguda. Nas décadas seguintes foram descobertos outros efeitos prejudiciais da infusão de grandes volumes de cristalóides, incluindo aumento do volume intersticial no intestino e coração, efusão pericárdica, síndrome do compartimento abdominal e das extremidades em membros ilesos (Santry & Alam 2010).

O conceito de reposição de volume restrito no tratamento pré-hospitalar de pacientes com trauma grave é apoiado pelos resultados de vários estudos. Kreimeier e Messmer (2002) afirmavam que a ressuscitação de pequeno volume por meio de soluções hipertônicas de NaCl/Colóide representava um dos conceitos mais inovadores para ressuscitação primária por trauma e choque estabelecidos. Os autores argumentam que vários tipos de hemorragia pré-hospitalar demonstraram que a limitação do volume inicial de ressuscitação, antes dos cuidados definitivos, leva a uma redução na hemorragia (Cotton et al., 2009). Pelo contrário, a reposição excessiva de fluidos em contexto pré-hospitalar conduz a uma taxa de mortalidade aumentada. As preocupações com as consequências não intencionais da infusão de grande volume de cristalóides suportam um interesse em fluidos hipertônicos ou hiperoncóticos como alternativas (Myburgh & Mythen 2013).

Os fluidos de ressuscitação são amplamente categorizados em dois grupos: soluções colóides e cristalóides. Os colóides são partículas de alto peso molecular que atravessam a membrana capilar com dificuldade. Como resultado, eles são capazes de aumentar a pressão oncótica do plasma e reter água dentro do espaço intravascular. Produzem efeitos hemodinâmicos mais rápidos e persistentes do que os cristalóides e requerem menos volume administrado. No entanto, esses efeitos parecem depender do contexto clínico, em indivíduos hipovolêmicos com baixa pressão capilar, a albumina e os colóides sintéticos não oferecem vantagens hemodinâmicas sobre os cristalóides (Garnacho et al., 2015). Os colóides podem ser sintéticos (gelatinas, amidos e dextrans) ou naturais (albumina). O uso de colóides sintéticos em pacientes críticos está sujeito a forte controvérsia, devido aos efeitos adversos e até ao aumento da mortalidade associada ao uso de alguns desses produtos. Um relatório recente de consenso avaliado pela Sociedade Europeia de Medicina de Terapia Intensiva considera que os colóides sintéticos não devem ser usados em doentes críticos fora do cenário de investigação (Garnacho et al., 2015). Numa revisão realizada por Perel et al. (2013), que pretendeu conhecer os efeitos da ressuscitação com colóides comparativamente aos cristalóides, os autores concluíram que a falta de evidências de estudos ensaios clínicos randomizados sobre a ressuscitação com

colóides reduz o risco de morte em comparação com a ressuscitação com cristalóides, em pacientes com trauma, queimaduras ou após cirurgia. Além disso, o uso de hidroxietilamido pode aumentar a mortalidade. O uso de albumina permanece controverso e, na maioria das circunstâncias clínicas, não oferece nenhum benefício sobre as soluções cristalóides (Allen, 2014).

Os cristalóides consistem em soluções salinas isotônicas (por exemplo, solução salina 0,9%, solução salina normal) ou equilibrada (por exemplo, Plasmalyte, Lactato de Ringer), que têm a capacidade de se distribuírem rápida e amplamente através dos compartimentos do fluido extracelular após administração (Allen, 2014). Os cristalóides são soluções que contêm água, eletrólitos e/ou açúcares em diferentes proporções. Eles podem ser hipotônicos, isotônicos ou hipertônicos em relação ao plasma. A sua capacidade de expansão de volume está relacionada com a concentração de sódio, que é o fator condicionante do gradiente osmótico entre os compartimentos extra e intravascular (Tabela 2).

Tabela 2 - Composição dos cristalóides em comparação com o plasma.

Composição (mmol/l)	NaCl 0,9%	Solução de Ringer	Acetato de Ringer	Lactato de Ringer	Plasma-Lyte®	Isofundin®	Plasma
Na ⁺	154	147	130	131	140	145	135 – 145
Cl ⁻	154	155	112	112	98	127	98 -105
K ⁺	-	4	5	5.4	5	4	3.5 – 5
CA ²⁺	-	4	1	1.8	3	2.5	2.5
Mg ²⁺	-	-	1	-	-	1	1.5 – 2.5
Lactato	-	-	-	28	-	-	
Acetato	-	-	27	-	27	24	
Outros	-	-	-	-	Gluconato 23		Bicarbonato 24 - 28
Osmolaridade	308	309	276	277	295	309	291
pH	4.5 – 7.0	5.0 – 7.5	6.0 – 8.0	5.0 – 7.0	4.0 – 8.0	5.1 – 5.9	7.35 – 7.45

Fonte: Garnacho, M., J., Fernández, M, E., Ferrer, R., R., Herrera, G., M. E., Lorente, J. A., Ruiz-Santana, S., & Artigas, A. (2015). *Crystalloids and colloids in critical patient resuscitation*. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 39(5), 303-315. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2015.05.002>.

A solução salina (0,9%) contém sódio e cloreto em concentrações iguais, o que o torna isotônico em comparação com o fluido extracelular. Cristalóides com uma composição química que se aproxima de fluido extracelular foram denominados soluções "equilibradas" ou "fisiológicas" e são derivados das soluções originais de Hartmann e Ringer. No entanto, nenhuma das soluções é verdadeiramente equilibrada ou fisiológica (Guidet et al., 2010).

Embora o fluido "padrão" em veículos pré-hospitalares seja tipicamente a solução salina normal e solução de Lactato Ringer, ainda não foi claramente demonstrado na ressuscitação pré-hospitalar do trauma e não se mostrou superior a outras soluções disponíveis. No entanto, o seu custo e a familiaridade dos profissionais com essas soluções provavelmente foram responsáveis pelo seu estatuto de "solução padrão". Segundo Cotton et al (2009), estudos comparativos entre soluções Iso-oncóticas (Hetastarch, Dextrano 70), solução salina hipertônica (3%, 5% ou 7,5% de cloreto de sódio) e solução salina normal ou Lactato Ringer mostraram resultados mistos (Cotton et al., 2009).

Estudos recentes descreveram mecanismos potenciais para os efeitos prejudiciais da ressuscitação precoce e agressiva com cristalóides, uma vez que os cristalóides são responsáveis por complicações profundas sistêmicas e celulares (Carrick et al, 2016). Num estudo realizado por Rhee, Koustova e Alam (2003), demonstrou que a ressuscitação isotônica pode provocar ativação imune grave, elevação da regulação dos marcadores de lesões celulares e agravar a acidose e a coagulopatia associada ao trauma. Essas ações podem, por sua vez, levar a uma maior probabilidade de desenvolver a síndrome de dificuldade respiratória aguda, síndrome de resposta inflamatória sistêmica e falência multiorgânica. Embora não seja específico para o trauma e realizado no período pós-ressuscitação, o Ensaio de Tratamento de Fluidos e Cateter realizado pelo grupo *Acute Respiratory Distress Syndrome Network* (2006) demonstrou significativamente menos dias de ventilação num grupo de pacientes criticamente doentes que receberam menos cristalóides (Duchesne et al., 2015). Um dos principais mecanismos pelos quais os cristalóides podem contribuir para piores resultados em trauma severo é a exacerbação dos componentes da já anteriormente falada "tríade letal" de acidose, hipotermia e coagulopatia. Devido à concentração de cloreto, os cristalóides têm sido associados à acidose hiperclorêmica e ao agravamento da acidose existente dos pacientes politraumatizados. Assim, devem ser exploradas outras opções além de cristalóides isotônicos para mitigar a acidose hiperclorêmica induzida, o vazamento capilar e os efeitos indesejáveis do edema nos sistemas de órgãos-chave.

Em termos teóricos, existem vários benefícios associados ao uso de solução salina hipertônica nomeadamente resposta hemodinâmica, modulação imune e a redução da pressão intracraniana. Os modelos convencionais de ressuscitação após lesão grave recomendam a administração de soluções intravenosas isotônicas (solução salina normal) ou hipotônicas (Lactato de Ringer) começando no ambiente pré-hospitalar (Rossaint et al., 2016).

Em modelos animais de choque hemorrágico os fluidos hipertônicos (solução salina a 7,5% com ou sem dextrano a 6%) diminuem a inflamação, lesão orgânica e mortalidade. Os ensaios clínicos anteriores demonstraram benefícios a curto prazo, mas não possuíam poder para detetar diferença clinicamente significativa na alta hospitalar. Os benefícios potenciais incluem a restauração do volume intravascular e a perfusão tecidual com menor volume de fluido infundido, perfusão cerebral melhorada com pressão intracraniana reduzida e modulação da resposta inflamatória, o que pode reduzir o desenvolvimento tardio de insuficiência de múltiplos órgãos (Bulger et al 2011).

A resposta precoce do organismo à lesão traumática e hemorrágica é caracterizada por excessiva ativação do sistema imune e por esmagadora reação inflamatória. Estudos sugerem que há relação entre a disfunção imune e complicações pós-traumáticas, tais como disfunção de múltiplos órgãos e sépsis. A síndrome de disfunção múltipla de órgãos e a infecção nosocomial após trauma estão entre as causas mais importantes de mortalidade em pacientes com choque hemorrágico. A desregulação do sistema imune desempenha um papel central na síndrome de disfunção orgânica múltipla e um fluido com efeito imunomodulador pode ser vantajoso na ressuscitação do choque hemorrágico (Motaharinia, Etezadi, Moghaddas, & Mojtahedzadeh, 2015). O mecanismo patogénico mais importante subjacente à síndrome de disfunção orgânica múltipla é a excitação desproporcional e a desregulação da resposta inflamatória sistémica desencadeada por lesão e invasão microbiana. Embora a ressuscitação com fluidos seja um dos principais suportes da terapia no choque hemorrágico, a reperfusão de tecidos isquémicos produz uma lesão adicional conhecida como lesão de reperfusão por isquemia (Lenz, Franklin & Cheadle 2007). Em modelos animais de choque hemorrágico tem-se sugerido que a ativação de neutrófilos pode ser devido ao tipo de fluido usado e não necessariamente ser o resultado da ressuscitação. Embora o efeito dos fluidos de ressuscitação tenha sido estudado extensivamente sobre as hemácias e restauração do volume intravascular, sobre a resposta imune ainda não está totalmente claro. No entanto, a controvérsia ainda continua sustentada por estudos em animais que demonstram benefícios que não foram refletidos como benefícios de resultados em estudos humanos (Galvagno & Mackenzie 2013).

As populações heterogéneas e as diferenças metodológicas entre os estudos tornam difícil a interpretação das evidências. Ainda assim, a solução salina hipertónica pode contudo ter um papel importante quando usada no paciente com traumatismo crânio encefálico até à abordagem neurocirúrgica (Wise, Faurie, Malbrain & Hodgson, 2017). Em pacientes com traumatismo crânio encefálico grave, a hipotensão pré-hospitalar está fortemente associada a um mau prognóstico. Assim, uma ressuscitação mais efetiva com

fluidos intravenosos deve melhorar a perfusão cerebral, diminuir a lesão cerebral secundária e melhorar os resultados neurológicos.

Embora o papel da terapia com fluidos intravenosos no tratamento pré-hospitalar do trauma seja controverso, diretrizes atuais recomendam que a hipotensão seja urgentemente tratada em pacientes com traumatismo crânio encefálico grave. Em comparação com o manitol, a terapia com bólus de solução salina hipertônica proporcionou uma redução significativa na carga cumulativa da pressão intracraniana, medida em porcentagem de dias de hipertensão intracraniana. O uso de solução salina hipertônica também foi associado a níveis de pressão intracraniana diária significativamente reduzido e menos dias de internamento em cuidados intensivos. No entanto, as taxas de mortalidade não foram estatisticamente diferentes nos dois grupos (Mangat et al., 2015). Num estudo realizado com cães, Zhao et al (2015), demonstrou que os dados experimentais obtidos indicam que a ressuscitação após choque hemorrágico com um bólus de solução salina hipertônica com dextrano (HSD, NaCl a 7,5% com Dextrano) (4 ml/kg) tem uma resposta hemodinâmica similar em comparação com a solução Lactato de Ringer numa proporção até dez vezes o volume de solução salina hipertônica com dextrano (40 ml/kg), mas a solução salina hipertônica com dextrano mostra uma eficácia superior na proteção de órgãos, o que confirma que a proteção de órgãos superiores da solução salina hipertônica com dextrano está relacionada ao tipo fluido em vez do volume administrado. Verificou-se também que, embora os animais que receberam ressuscitação com a combinação de solução salina hipertônica com dextrano (4 ml kg) e Lactato de Ringer (40 ml/kg) tenham um risco aumentado de edema pulmonar, o que pode piorar a função respiratória, a combinação de solução salina hipertônica com dextrano e Lactato de Ringer apresenta melhor restauração hemodinâmica, metabolismo sistêmico superior de oxigênio e proteção de órgãos em comparação com solução salina hipertônica com dextrano ou Lactato de Ringer usados isoladamente. Assim, com base nos resultados deste estudo, a solução salina hipertônica com dextrano poderia ser recomendada como fluido inicial utilizado pelas equipas de emergência pré-hospitalar para o tratamento de choque hemorrágico. Segundo Rossaint et al. (2016), uma série de estudos investigaram a utilização das soluções hipertônicas. Em 2008, um estudo controlado randomizado, duplamente cego, com 209 pacientes com lesões traumáticas contundentes analisou o efeito do tratamento com 250 ml de solução salina hipertônica a 7,5% com dextrano em comparação com a solução de Lactato Ringer na insuficiência múltipla de órgãos. A análise dos resultados não demonstrou diferença significativa na falência de órgãos e no aparecimento da síndrome de dificuldade respiratória aguda. No entanto, houve uma maior sobrevivência livre de síndrome de dificuldade respiratória aguda no subconjunto (19% da população) que receberam 10 U ou mais de

concentrado de eritrócitos (Wade, Grady & Kramer 2003). Outro estudo clínico em pacientes com lesão cerebral concluiu que a solução salina hipertônica reduziu a pressão intracraniana de forma mais efetiva do que as soluções de dextrano com 20% de manitol quando comparadas em doses equimolares (Battison, Andrews, Graham & Petty, 2005). No entanto, Cooper et al. (2004), não encontrou quase nenhuma diferença na função neurológica seis meses após o traumatismo crânio encefálico em pacientes que receberam ressuscitação salina hipertônica pré-hospitalar em comparação com o cristalóide isotônico. Além disso, dois estudos prospectivos randomizados realizado por Bulger et al. (2011), analisaram o efeito da administração pré-hospitalar de soluções hipertônicas sobre o prognóstico neurológico após traumatismo crânio encefálico grave e sobrevida após choque hipovolêmico traumático. Esses estudos não conseguiram demonstrar qualquer vantagem em comparação com a solução salina 0,9% entre os 2184 pacientes incluídos. Em contraste, um estudo recente demonstrou que as soluções hipertônicas interferem na coagulação neste grupo de pacientes (Delano et al., 2015).

Em conclusão, a solução salina hipertônica é segura quando usada como fluido de ressuscitação na fase inicial do trauma em que o choque hemorrágico está presente. Os estudos em animais demonstraram algum benefício para as taxas de sobrevivência, mas não conseguiram suportar esses resultados em seres humanos. As soluções salinas hipertônicas têm sido vantajosas para pacientes com lesão grave que requereram transfusões de sangue maciças ou cirurgia e em pacientes com traumatismo crânio encefálico. A evidência sugere que esses pacientes podem experimentar uma resposta inflamatória significativa que pode ser melhorada pelos efeitos anti-inflamatórios das soluções salinas hipertônicas (Motaharinia et al., 2015). No entanto, apesar das soluções salinas hipertônicas serem seguras, não há evidência que melhorem a sobrevivência nem o resultado neurológico após traumatismo crânio encefálico. Até agora, apenas um estudo relatou que a ressuscitação inicial com solução salina hipertônica com dextrano era benéfica contribuindo para uma sobrevivência melhorada em comparação com a solução cristalóide isotônica (Rossaint et al., 2016).

Tanto a conduta clássica, com a infusão de grandes volumes de fluidos, quanto o tipo de fluido e as metas a serem atingidas, tem sido motivo de controvérsia, pois existe evidência de que as estratégias convencionais podem exacerbar a coagulopatia, o sangramento, a morbidade e mortalidade (Barbosa et al., 2013).

A ressuscitação volêmica no choque hemorrágico traumático é motivo de debate no seio da comunidade científica, sendo esta a razão basilar para a escolha do tema para desenvolver o presente estudo. Além disso, enquadra-se nas competências do enfermeiro especialista em enfermagem em pessoa em situação crítica, na medida em que, cuida da

peessoa a vivenciar processos complexos de doença crítica e ou falência orgânica. Considerando a complexidade das situações de saúde e as respostas necessárias à pessoa em situação de doença crítica e ou falência orgânica e à sua família, o enfermeiro especialista mobiliza conhecimentos e habilidades múltiplas para responder em tempo útil e de forma holística.

2 – Metodologia

Com o desígnio de conhecer a eficácia da ressuscitação volémica pré-hospitalar em vítimas de trauma com choque hemorrágico recorrendo a soluções salinas hipertónicas, realizou-se esta investigação com base nas premissas metodológicas de uma revisão sistemática da literatura, suportada pelas orientações do *Cochrane Handbook*. Seguiram-se os sete passos propostos por Higgins e Green (2011), nomeadamente:

1. *Formulação/problema (questões mal formuladas resultam em decisões confusas sobre do que deve ou não ser incluído na revisão. Deste modo, uma pergunta bem formulada, incluindo os participantes/doença e a intervenção é o passo inicial na realização da revisão sistemática);*
2. *Localização e seleção dos estudos (não existe uma única fonte de procura de estudos. Para identificar todos os estudos relevantes, tem de se utilizar as bases de dados eletrónicas, verificar as referências bibliográficas dos estudos relevantes, solicitar estudos de especialistas. Para cada uma das fontes utilizadas deve ser pormenorizada o método utilizado);*
3. *Avaliação crítica dos estudos (critérios para determinar a validade dos estudos selecionados e qual a probabilidade das suas conclusões estarem baseadas em dados viciados. Com a avaliação crítica, determina-se quais os estudos válidos que irão ser utilizados na revisão; e os que não preenchem os critérios de validade são citados e explicado o porquê de sua exclusão);*
4. *Colheita de dados (todas as variáveis estudadas devem ser observadas nos estudos e resumidas, além das características do método, dos participantes e dos desfechos clínicos, pois permitirão determinar a possibilidade de comparar ou não os estudos selecionados);*
5. *Análise e apresentação dos dados (com base na semelhança entre os estudos, estes serão agrupados. Cada um desses agrupamentos deverá ser preestabelecido, assim como a forma de apresentação gráfica e numérica, para facilitar a compreensão do leitor);*
6. *Interpretação dos dados (é determinada a força da evidência encontrada, a aplicabilidade dos resultados, determinando-se claramente os limites entre os benefícios e os riscos);*
7. *Aperfeiçoamento e utilização (uma vez concluída a revisão sistemática sofrerá críticas e receberá sugestões que devem ser incorporadas subseqüentemente, podendo, inclusive, ser atualizada cada vez que surjam novos estudos sobre o tema). Tendo-se como ponto de partida estas orientações, foi possível encontrar-se os principais Randomised Controlled Trials (RCT), metanálises de ensaios clínicos e revisões sistemáticas que possibilitassem responder à questão de investigação.*

2.1 – Métodos

Para se proceder à elaboração da questão de investigação, recorreu-se ao método PI[C]OD (Higgins & Green 2011) e com base nos pressupostos teóricos, definiu-se a seguinte questão de investigação:

- Qual a eficácia da administração de soluções salinas hipertónicas durante a ressuscitação pré-hospitalar na redução da morbilidade e mortalidade até à admissão hospitalar do adulto vítima de trauma?

Importa salientar que se fez uma revisão da literatura no motor de busca Google Académico, com o intuito de se proceder à identificação dos termos mais recorrentes nos artigos científicos no âmbito da temática em estudo, procurando-se, deste modo, definir as palavras-chave preliminares ao estudo. Assim, após a leitura rigorosa de vários artigos científicos, surgiram as seguintes palavras-chave: “*Hypertonic Saline Solution*”, “*Hemorrhagic Shock*”, “*shock, Traumatic*”, “*Resuscitation*”. Posteriormente, verificou-se se as palavras-chave constituíam descritores MeSH (*Medical Subject Headings*), recorrendo à plataforma informática MeSH Browser (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/mesh>), tendo-se obtido os seguintes resultados: “*Saline Solution, Hypertonic*”, “*Shock, Traumatic*”, “*Shock, hemorrhagic*” e “*Resuscitation*”.

2.2 – Critérios de inclusão e exclusão

Os critérios de inclusão consistem nas características da população alvo e acessível. Assim, definiram-se os seguintes critérios de inclusão e de exclusão:

Critério de inclusão: estudos realizados com participantes adultos (definida com a idade legal no país onde foi desenvolvido o estudo, resultando como idade dos participantes ≥ 16 anos) vítimas de trauma e que foram submetidos a ressuscitação volémica com soluções salinas hipertónicas ou soluções cristalóides isotónicas no pré-hospitalar.

Critério de exclusão: População não adulta (idade inferior à idade legal considerada no país onde foi desenvolvido o estudo e cuja idade dos participantes fosse inferior 16 anos), grávidas, vítimas de trauma em choque não traumático (exemplo Sépsis) e todos os estudos que envolvessem doentes a quem no pré-hospitalar foi administrado um volume de cristalóide superior a 2000 ml ou administrado qualquer volume de soluções não cristalóide

(tal como albumina) ou drogas antifibrinolíticas. No quadro 1 estão patentes os critérios de inclusão e exclusão de acordo com o método PI[C]OD.

Quadro 1- Critérios de inclusão e exclusão para a seleção dos estudos

Critérios de seleção	Critérios de inclusão	Critérios de exclusão
Participantes	<ul style="list-style-type: none"> Estudos realizados em adultos (≥ 16 anos). Vítimas de trauma em choque hemorrágico com ou sem TCE. 	<ul style="list-style-type: none"> População não adulta (idade inferior à idade legal considerada no país onde é desenvolvido o estudo e cuja idade máxima dos participantes fosse inferior a 16 anos). Doentes em choque de origem não traumática.
Intervenções	<ul style="list-style-type: none"> Ressuscitação volémica com solução salina hipertónica em vítimas em choque hemorrágico traumático. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos os estudos que não referiam a administração de soluções salinas hipertónicas.
Comparações	<ul style="list-style-type: none"> Ressuscitação volémica com solução salina hipertónica versus soluções cristalóides isotónicas no pré-hospitalar. 	<ul style="list-style-type: none"> Todos os estudos que não comparem os grupos dos critérios de inclusão.
“Outcomes”	<ul style="list-style-type: none"> Estudar as variáveis: <ul style="list-style-type: none"> Tipo de solução administrada; Quantidade e ritmo de administração no pré-hospitalar; Morbilidade e mortalidade à admissão e/ou 28 dias; Medidas fisiológicas (por exemplo a PAM e/ou PAS, FC); Disfunção neurológica (Escala Coma de Glasgow). 	<ul style="list-style-type: none"> Todos os estudos que não analisem as variáveis de inclusão.
Desenho	<ul style="list-style-type: none"> Estudos experimentais e quase-experimentais. Revisão sistemática com e sem metanálise. 	<ul style="list-style-type: none"> Outros tipos de estudos para além dos de inclusão (estudos observacionais descritivos e analíticos, opinião de peritos).

2.3 – Estratégia de pesquisa

A elaboração da estratégia de pesquisa é a componente chave de um estudo de revisão sistemática da literatura, a sua elaboração deve ser pensada a partir dos componentes da questão de pesquisa estruturada no formato PI[C]OD. Ou seja, deve responder a uma pergunta claramente formulada utilizando métodos sistemáticos e explícitos para identificar, seleccionar e avaliar criticamente pesquisas relevantes, e recolher e analisar dados de estudos incluídos na revisão. A busca por estudos deve ser suficientemente abrangente para assegurar a recuperação de toda a evidência científica disponível para a questão de pesquisa. Acima de tudo, deve ser reproduzível para garantir a sua validade. As evidências científicas são o resultado de pesquisas objetivas e científicas, obtidas por meio de procedimentos que incorporaram critérios de validade, minimizando-se

o grau de viés. Para se considerar os resultados de estudos como evidência científica, esses devem obedecer aos critérios de viabilidade, adequação, significância e eficácia (FAME: *Feasibility, Appropriateness, Meaningfulness, Effectiveness*) (De-la-Torre-Ugarte, Takahashi, & Bertolozzi 2011).

A pesquisa, com recurso aos descritores e às bases de dados, foi realizada nos idiomas: português e inglês. Uma estratégia que permite aumentar a sensibilidade da busca na base de dados consistiu em incluir os denominados “*entry terms*”, que se encontram dentro da definição do termo MeSH. Com a definição dos termos a serem utilizados, os resultados foram combinados, recorrendo-se aos operadores booleanos “AND” e “OR”. Os operadores booleanos são importantes na construção da estratégia, uma vez que, eles irão fazer a ligação dos termos de busca que permitirão relacionar as palavras ou os grupos de palavras no processo de elaboração da pesquisa. Em relação às bases de dados utilizadas, recorreu-se à *PUBMED, The Cochrane Library, Scielo, Embase* e *Google Académico* enquanto motores de pesquisa científica. E os descritores utilizados foram “*Saline Solution, Hypertonic*”, “*Shock Traumatic*”, “*Shock, hemorrhagic*”, “*Resuscitation*”, tendo sido adotada a seguinte estratégias de pesquisa nas bases de dados referidas:

#1 MeSH descriptor “*Saline Solution, Hypertonic*” (explode all tress);

#2 MeSH descriptor “*Shock, Traumatic*” (explode all tress);

#3 MeSH descriptor “*shock, hemorrhagic*” (explode all tress);

#4 MeSH descriptor “*Resuscitation*” (explode all tress);

A estratégia de pesquisa utilizou os termos acima citados, conjugando-os com os operadores booleanos da seguinte forma: “*resuscitation*” AND “*saline solutions, hypertonic*” AND “*shock, traumatic*” OR “*shock, hemorrhagic*” nos motores de busca *PUBMED, The Cochrane Library, Scielo, Embase* e *Google Académico*. Considerámos os artigos publicados entre 01 de Janeiro de 2007 e 31 de Agosto de 2017, sendo integrados na revisão sistemática os ensaios clínicos: Bulger et al (2008); Bulger et al (2011); Junger et al (2012); Wang et al (2014); Han et al (2015) e Motaharinia et al (2015).

2.4 – Seleção dos estudos

A pesquisa de estudos nas fontes de dados gerou um número mais elevado de artigos do que os que realmente eram elegíveis pelos critérios estabelecidos. Este processo, segundo Buehler et al. (2013), ocorre porquanto a estratégia de busca é elaborada com o objetivo de alcançar a sensibilidade em detrimento da especificidade.

Após a pesquisa nas bases de dados selecionadas, a seleção dos artigos concretizou-se através de uma leitura cuidadosa dos títulos e resumos, sendo rejeitados os artigos que não obedeciam aos critérios de inclusão pré-estabelecidos o que possibilitou realizar uma triagem das referências e rejeitar um considerável número de estudos científicos que não se enquadravam nos critérios de elegibilidade estabelecidos para esta revisão sistemática. O somatório dos artigos selecionados nas bases de dados foi registado de modo a constar na elaboração do fluxograma de seleção dos artigos, parte integrante da apresentação dos resultados. De salientar que, um mesmo artigo estava indexado em mais do que uma base de dados, o que resultou em referências duplicadas no arquivo tendo de ser eliminados os duplicados. No entanto, o número de artigos duplicados também é apresentado como resultado no fluxograma de seleção dos artigos. Posteriormente excluíram-se os artigos que não preenchiam os critérios de elegibilidade, mantendo-se os restantes. Em alguns casos, o resumo não estava disponível, todavia, como o título era sugestivo de inclusão do artigo, o mesmo acabou por permanecer na base e passou-se para a etapa seguinte, que se tratou da avaliação da elegibilidade pela leitura do artigo completo. Os motores de pesquisa científica foram identificados como S1, S2, S3, S4, S5, PUBMED, The Cochrane Library, Scielo, Embase e Google Académico, respetivamente.

Inicialmente a amostra era constituída por 8888 estudos, após a aplicação de limitadores de pesquisa, tais como, a data de publicação de janeiro de 2007 a agosto de 2017, participantes adultos e estudos em humanos; a amostra ficou reduzida a 1065 estudos. Esta seleção teve por base os critério de inclusão e exclusão previamente definidos que constituem o teste de relevância I. Segundo Pereira e Bachion (2006), o Teste de Relevância Preliminar ou Teste de Relevância I, deve seguir as mesmas recomendações do teste de relevância que será utilizado na seleção dos artigos na íntegra, ou seja, deve ser composto de uma lista clara de perguntas, que devem ser respondidas pelo avaliador mediante a afirmação ou negação, quando qualquer pergunta tiver como resposta uma negação, o estudo deve ser excluído da revisão (Quadro 2).

Quadro 2 - Teste de Relevância I

Referência do estudo:		
Questões	Sim	Não
1. O estudo está de acordo com o tema investigado?		
OPERACIONALIZAÇÃO <ul style="list-style-type: none"> • Incluir: <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudos que incluam adultos (idade ≥ 16 anos); ○ Serem vítimas de trauma com sinais de choque hemorrágico; ○ Administração de solução salina hipertônica no pré-hospitalar. • Excluir: <ul style="list-style-type: none"> ○ População não adulta (idade < 16 anos); ○ Estudos que incluam grávidas; ○ Publicações referentes a cartas de leitores, artigos de opinião e comentários; ○ Doentes em choque não hemorrágico (Ex: sépsis, neurogênico, cardiogênico ou status pós paragem cardiorrespiratória); ○ Estudos que comparem a solução salina hipertônica com outras soluções não cristalóides (Ex: Colóides, manitol); ○ Administração por outras vias que não a endovenosa (Ex: Inalatória). 		
2. O estudo foi publicado dentro do tempo estipulado?		
<ul style="list-style-type: none"> • Estudos publicados entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de agosto de 2017 		
3. O estudo foi publicado no idioma estipulado para o projeto?		
<ul style="list-style-type: none"> • Português • Inglês 		
4. O estudo encontra-se disponível em <i>full text</i>?		
5. O estudo envolve seres humanos?		

Após a aplicação do teste de Relevância I foram excluídos 1037 estudos por serem irrelevantes para o desenho do estudo ou por se encontrarem em duplicado. Nos estudos identificados em duplicado optou-se por escolher a base de dados onde foi primeiramente identificado ou a data de publicação mais recente. De salientar que, nos casos em que após a leitura do título e do resumo não era completamente claro se o estudo deveria ser elegível, optou-se por manter até ser realizada a leitura do texto integral do estudo. Deste modo, nesta fase, os estudos selecionados para o *screening* foram 27. Posteriormente, estes estudos foram submetidos à aplicação do Teste de Relevância II. Seguindo as mesmas premissas do teste de relevância I, também o Teste de Relevância II (Quadro 3) é constituído por diversas perguntas às quais se deve responder de forma afirmativa ou negativa eliminando os estudos sempre que em alguma questão a resposta for negativa. (Pereira & Bachion 2006).

Quadro 3 – Teste relevância II

Referência do estudo:		
Questões	Sim	Não
1. O estudo está de acordo com o tema investigado?		
OPERACIONALIZAÇÃO <ul style="list-style-type: none"> • Incluir: <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudos que incluam adultos (idade ≥16 anos); ○ Serem vítimas de trauma com sinais de choque hemorrágico; ○ Administração de solução salina hipertônica no pré-hospitalar. • Excluir: <ul style="list-style-type: none"> ○ População não adulta (idade <16 anos); ○ Estudos que incluam grávidas; ○ Publicações referentes a cartas de leitores, artigos de opinião e comentários; ○ Doentes em choque não hemorrágico (Ex: sépsis, neurogênico, cardiogênico ou status pós paragem cardiorrespiratória); ○ Estudos que comparem a solução salina hipertônica com outras soluções não cristaloides (Ex: Coloides, manitol); ○ Administração por outras vias que não a endovenosa (Ex: Inalatória). 		
2. O desenho do estudo vai ao encontro do predefinido?		
<ul style="list-style-type: none"> • Incluir <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudos experimentais e quasi-experimentais; ○ Revisões sistemáticas com e sem metanálise. • Excluir <ul style="list-style-type: none"> ○ Outros desenhos para além dos de inclusão. 		
3. O estudo foi publicado dentro do tempo estipulado?		
Estudos publicados entre 1 de janeiro de 2007 e 31 de agosto de 2017		
4. O estudo foi publicado no idioma estipulado para o projeto?		
<ul style="list-style-type: none"> • Português • Inglês 		
5. O estudo envolve seres humanos?		
6. Os <i>outcomes</i> do estudo vão de encontro com o predefinido?		
<ul style="list-style-type: none"> • Incluir: <ul style="list-style-type: none"> ○ Estudos com as variáveis: <ul style="list-style-type: none"> ○ Tipo de solução administrada; ○ Quantidade e ritmo de administração no pré-hospitalar; ○ Morbilidade e mortalidade à admissão e/ou 28 dias; ○ Medidas fisiológicas (EX:PAM e/ou PAS, FC); ○ Disfunção neurológica (Escala Coma de Glasgow). • Excluir: <ul style="list-style-type: none"> ○ Todos os estudos que não analisem as variáveis de inclusão. 		

Após a aplicação do Teste de Relevância II (resultados disponibilizados no anexo I), a amostra ficou composta por 6 (seis) estudos tendo sido eliminados 21. De salientar que o conjunto final dos 6 estudos é composto por quatro ensaios clínicos randomizados controlados e duas revisões sistemáticas. O diagrama seguinte mostra o processo de seleção dos estudos (Figura 2).

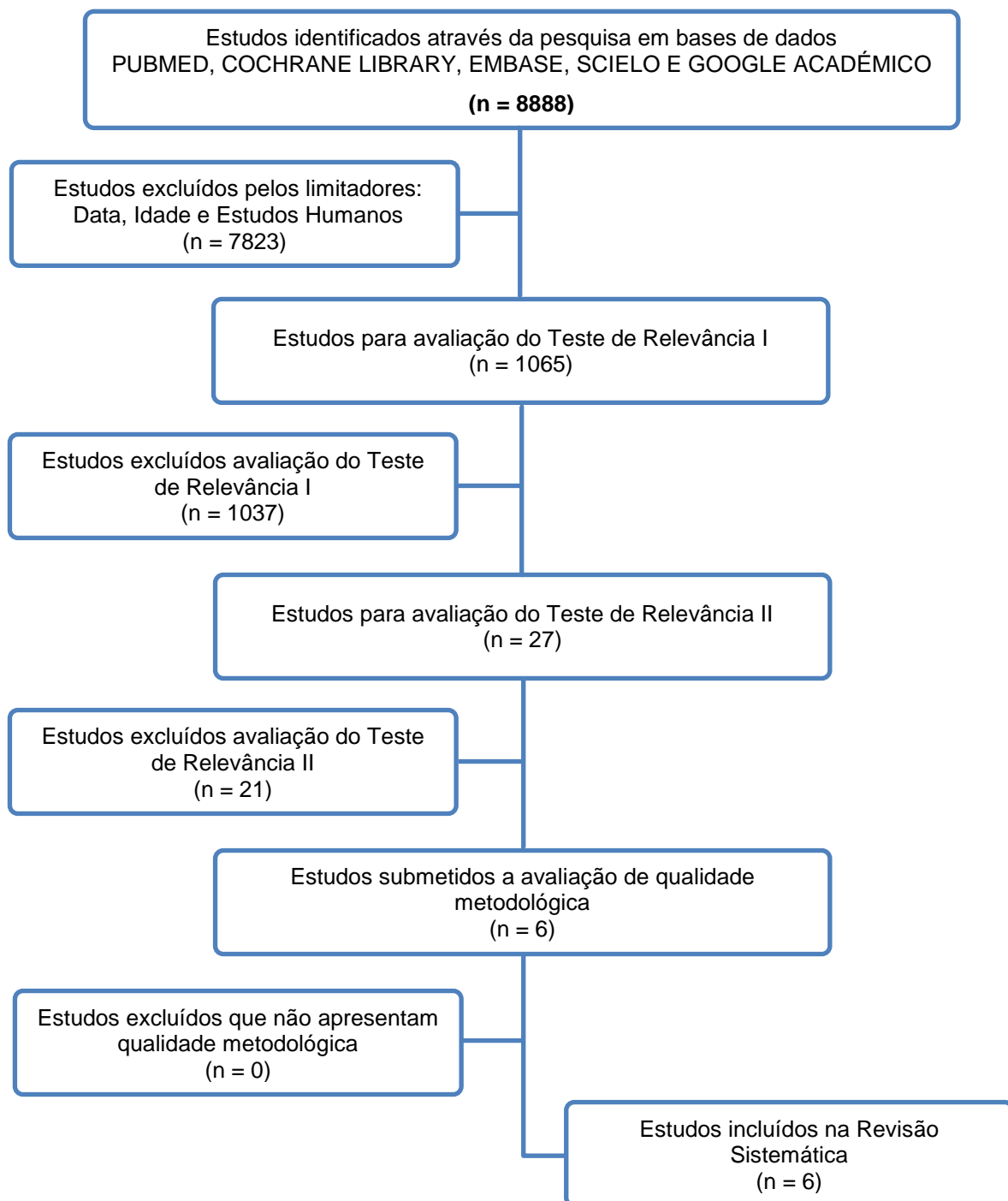


Figura 2 – Processo de seleção dos estudos

3 – Análise Crítica dos Estudos

Os ensaios clínicos, como instrumentos de determinação do benefício e risco de intervenções terapêuticas (farmacológicas ou outras), constituem peças de evidência absolutamente fundamentais para a prática clínica, necessitando por isso de uma abordagem sistematizada da sua qualidade metodológica e prática (Carneiro, 2008). Então, após a seleção da evidência publicada, o passo seguinte é a avaliação crítica em termos metodológicos para definição da sua validade, importância e aplicabilidade (Roque, Bugalho & Carneiro 2007). A qualidade de uma revisão sistemática depende da qualidade dos estudos incluídos.

No presente estudo procedeu-se apenas à análise da qualidade dos estudos, tendo em conta a validade interna, a validade externa e o método estatístico usado em cada estudo e no conjunto. A validade externa de um estudo é avaliada pelo conhecimento da situação clínica, e estima a aplicabilidade dos resultados. Já a validade interna é verificada pelo conhecimento do método científico, verificar se o desenho do estudo não sofreu viés (Higgins & Green 2008). Dessa análise resultaram a primeira e a segunda parte dos resultados da presente revisão sistemática, ou seja, a descrição da qualidade metodológica. Neste âmbito, para a avaliação da qualidade dos estudos incluídos, foi necessário fazer-se a deteção de semelhanças (homogeneidades) e diferenças (heterogeneidades) entre eles. Os aspetos analisados envolveram método, participantes, intervenção e resultados clínicos. A análise crítica da evidência científica constitui um passo fundamental na utilização da ciência como base de decisão para a prática clínica. Isto consegue-se através da análise estruturada das publicações, utilizando as respostas a questões metodológicas específicas para cada estudo, sendo diferentes conforme o tipo de desenho de base da investigação analisada (Carneiro, 2008).

As questões metodológicas enunciadas no Quadro 4 pretendem analisar os parâmetros de validade, importância e aplicabilidade dos estudos clínicos de terapêutica, enunciados anteriormente.

Quadro 4 - Regras para avaliação crítica de ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado

VALIDADE DOS RESULTADOS	Sim	?	Não	N/A
1. A gama de doentes foi bem definida?	2	1	0	N/a
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2	1	0	N/a
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2	1	0	N/a
4. Os doentes foram aleatorizados?	2	1	0	N/a
5. A aleatorização foi ocultada?	2	1	0	N/a
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?	2	1	0	N/a
7. O método de aleatorização foi explicado?	2	1	0	N/a
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2	1	0	N/a
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognósticos conhecidos?	2	1	0	N/a
10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2	1	0	N/a
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2	1	0	N/a
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2	1	0	N/a
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2	1	0	N/a
14. O seguimento (<i>follow-up</i>) final foi superior a 80%?	2	1	0	N/a
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS				
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT)* foi importante?	2	1	0	N/a
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2	1	0	N/a
17. Esse efeito tem importância clínica?	2	1	0	N/a
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS				
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2	1	0	N/a
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2	1	0	N/a
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2	1	0	N/a

* RRR – Redução do Risco Relativo; RRA – Redução do Risco Absoluto; NNT – Número Necessário Tratar.

FONTE: Roque, A. Bugalho, A. & Carneiro, A.V. (2007). Manual de elaboração, disseminação e implementação de normas de orientação clínica: 50-54. <http://www.fm.ul.pt/cembe/index2.html>

Em relação à avaliação das revisões sistemáticas temos de responder a 10 questões. No quadro 5 estão plasmadas as regras para a avaliação crítica de uma revisão sistematizada.

Quadro 5 – Regras para avaliação crítica de uma revisão sistematizada

VALIDADE DOS RESULTADOS	Sim	?	Não	N/a
1. A revisão aborda de forma explícita uma questão clínica sensível?	2	1	0	N/a
2. A pesquisa dos estudos relevantes foi detalhada e exaustiva?	2	1	0	N/a
3. Os estudos primários têm elevada qualidade metodológica?	2	1	0	N/a
4. A interpretação dos estudos é reproduzível?	2	1	0	N/a
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS	Sim	?	Não	N/a
5. Os resultados foram semelhantes entre os estudos?	2	1	0	N/a
6. Quais são os resultados gerais dos estudos?	2	1	0	N/a
7. Quão precisos são os resultados?	2	1	0	N/a
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS	Sim	?	Não	N/a
8. Qual é a melhor forma de interpretar os resultados para aplicá-los na prática clínica?	2	1	0	N/a
9. Foram considerados todos os “outcomes” clinicamente importantes?	2	1	0	N/a
10. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2	1	0	N/a

FONTE: Ascensão, R., Julião, M., Fareleira, F., & Carneiro, A. V. (2009). Manual de prescrição farmacológica racional. Norma de Orientação Clínica, ed. CEMBE da FML.

Assim, cada artigo foi classificado através dos pressupostos enumerados e os resultados constam no anexo II. Segundo Ascensão et al. (2009), as grelhas de avaliação crítica de uma revisão sistemática utilizam as mesmas orientações gerais dos ensaios clínicos, mas com questões específicas diferentes. Nos ensaios clínicos, responde-se a um questionário com 20 questões e a cada questão pode ser atribuída uma de quatro respostas possíveis. Em termos práticos, cada questão é classificada em 4 hipóteses (Tabela 3).

Tabela 3 – Codificação da grelha de avaliação de um ensaio clínico

• Resposta afirmativa	Sim	Codificada com 2
• Pouco claro/possivelmente	?	Codificada com 1
• Resposta negativa	Não	Codificada com 0
• Não aplicável	N/A	N/A

FONTE: Ascensão, R., Julião, M., Fareleira, F., & Carneiro, A. V. (2009). Manual de prescrição farmacológica racional. Norma de Orientação Clínica, ed. CEMBE da FML.

Cada artigo foi então classificado através de um score, constituído pela soma de todos os scores atribuídos às guias individuais, normalizado para o número de questões aplicáveis ao estudo específico, sendo a classificação final a razão entre o score total e o máximo aplicável (Tabela 4).

Tabela 4 – Fórmula de cálculo da classificação final da qualidade de um ensaio clínico

Score total (soma dos scores atribuídos)	_____	[A]
Nº de questões aplicáveis (Max. 20)	_____	[B]
Score máximo possível (2 x B)	_____	[C]
CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %)	_____	%

FONTE: Ascensão, R., Julião, M., Fareleira, F., & Carneiro, A. V. (2009). Manual de prescrição farmacológica racional. Norma de Orientação Clínica, ed. CEMBE da FML.

Os ensaios clínicos classificados com uma pontuação total de $\geq 75\%$ são considerados de boa qualidade e reúnem condições para serem considerados evidência de boa qualidade. Todos os outros são, em princípio, excluídos, não devendo ser utilizados na prática clínica (Ascensão, Julião, Fareleira & Carneiro, 2009). Os quadros contantes no Anexo II constituíram as grelhas para avaliação crítica, sendo específicos conforme o tipo de estudo em análise: neste caso, apenas ensaios clínicos e revisões sistemáticas.

Relativamente à hierarquização da evidência científica utilizado nesta revisão baseou-se nas recomendações do *Centre for Evidence Based Medicine*, de Oxford, Reino Unido. É, no entanto, importante referir que este sistema não se diferencia muito do que tem vindo a ser desenvolvido a nível internacional, designado como GRADE (*Grading of Recommendations Assessment, Development and Evaluation*). Em seguida, no Quadro 6, apresenta-se os níveis de evidência e os graus de recomendação terapêutica.

Quadro 6 – Níveis de evidência e graus de recomendação terapêutica

Grau de recomendação	Nível de evidência	Análise metodológica
A	1a	RS* (com homogeneidade† interna) de EACs§
	1b	EAC individuais (com IC# curtos)
	1c	Todos ou nenhuns¶
B	2a	RS* (com homogeneidade† interna) de estudos de coorte
	2b	Estudos de coorte individuais (incluindo EACs§ de baixa qualidade, por ex. <80% de follow-up)
	2c	Investigação sobre resultados ("outcomes research") §§
	3a	RS* (com homogeneidade† interna) de estudos casos-controle
	3b	Estudos casos-controle individuais
C	4	Estudos de séries de casos (e também estudos coorte e casos-controle de baixa qualidade**)
D	5	Opinião de peritos sem explicitação prévia da metodologia de avaliação crítica da evidência, ou baseada em investigação básica (extrapolação), ou em "princípios primários"††

FONTE: Roque, A. Bugalho, A. & Carneiro, A.V. (2007). Manual de elaboração, disseminação e implementação de normas de orientação clínica: 50-54. <https://www.fm.ul.pt/cembe/index2.htm>.

No Quadro seguinte estão plasmados os níveis de evidência e graus de recomendação sobre prognósticos (Quadro 7).

Quadro 7 – Níveis de evidência e graus de recomendação sobre prognóstico

Grau de recomendação	Nível de evidência	Análise metodológica
A	1a	RS* (com homogeneidade† interna) de estudos com populações iniciais bem definidas (<i>inception cohort</i>); ou uma RPCΔ testada numa amostra de validação apropriada
	1b	Estudos de coorte em populações iniciais bem definidas (<i>inception cohort</i>) com <i>follow-up</i> > 80% dos doentes
	1c	Todos ou nenhuns estudos de série de casos (<i>case-series</i>)
B	2a	RS* (com homogeneidade† interna) de estudos de coorte retrospectivos ou grupos de controlo de RCT não tratados
	2b	Estudos de coorte retrospectivos ou follow-up de doentes de grupos de controlo de RCT não tratados; ou uma RPCΔ não-testada numa amostra de validação apropriada
	2c	Investigação sobre resultados ("outcomes research") §§
C	4	Estudos de séries de casos (<i>case-series</i>) (e também estudos prognósticos de coorte de baixa qualidadeΘ)
D	5	Opinião de peritos sem explicitação prévia da metodologia de avaliação crítica da evidência, ou baseada em investigação básica (extrapolação), ou em "princípios primários" ††

FONTE: Roque, A. Bugalho, A. & Carneiro, A.V. (2007). Manual de elaboração, disseminação e implementação de normas de orientação clínica: 50-54. <http://www.fm.ul.pt/cembe/index2.html>.

NOTAS REFERENTES AOS QUADROS 6 E 7

*RS: revisões sistematizadas.

§EACs: ensaios aleatorizados e controlados (RCT: *Randomized Controlled Trials*)

† Homogeneidade: é uma RS com um baixo grau de heterogeneidade na direção e magnitude dos resultados dos estudos individuais nela incluídos.

IC: intervalos de confiança.

¶ Quando todos os doentes faleciam antes do tratamento estar disponível, mas alguns agora sobrevivem; ou quando alguns doentes faleciam antes do tratamento estar disponível, mas nenhum agora morre quando o faz.

** Os estudos de coorte de baixa qualidade são os que não definiram claramente os grupos em comparação; e/ou não mediram as exposições e resultados de maneira objetiva (de preferência em ocultação) em ambos os grupos (expostos e não expostos); e/ou não identificaram ou controlaram apropriadamente os fatores de confusão (confounders); e/ou não levaram a cabo um seguimento (follow-up) suficientemente longo e completo. Os estudos casos-controle de baixa qualidade são aqueles que não definiram claramente os grupos em comparação; e/ou não mediram as exposições e

resultados (outcomes) de maneira objetiva (de preferência em ocultação) em ambos os grupos (casos e controlos); e/ou não identificaram ou controlaram apropriadamente os fatores de confusão (confounders).

§§ A investigação sobre resultados ("outcomes research") consiste - segundo a definição americana dos PORT - nos estudos de coorte de doentes com idêntico diagnóstico (AVC, EAM, etc.) que relacionam os seus resultados clínicos (clinical outcomes), sejam eles a mortalidade, morbilidade, eventos, etc., com os cuidados médicos recebidos (aspirina, cirurgia, reabilitação); este tipo de investigação não utiliza EACs pelo que se torna impossível a atribuição de efetividade a uma determinada manobra terapêutica. A vantagem desta abordagem é que permite reconhecer se os outcomes esperados correspondem aos encontrados na clínica diária.

†† Por princípios primários entendem-se os conceitos fisiopatológicos que presidem à prática médica (controlo da tensão arterial em doentes com dissecção da aorta, por exemplo); como é óbvio, estes princípios, se não testados em estudos rigorosos, podem conduzir, por vezes, a práticas erradas.

Δ RPC: regra de predição clínica.

Ψ SpPin absoluto: é um dado diagnóstico cuja especificidade (Specificity) é tão elevada que um resultado positivo confirma (rules-in) o diagnóstico; SnNout absoluto: é um dado diagnóstico cuja sensibilidade (Sensitivity) é tão elevada que um resultado negativo exclui (rules-out) o diagnóstico.

Φ Uma gama inapropriada de doentes é aquela em que não existe prova que algum paciente com a doença em causa alguma tenha tido (todos) ou sofrido (nenhum) um determinado resultado (outcome), por exemplo, morte.

Θ Os estudos prognósticos de coorte de baixa qualidade são aqueles em que: i) se verificou um enviesamento na amostragem a favor dos doentes possuidores da patologia/ resultado em causa ou ii) a medição de resultados (outcomes) foi conseguida em apenas <80% do total dos doentes estudados ou iii) os resultados (outcomes) foram determinados sem ocultação e de maneira não-objetiva ou iiiii) não existiu correção para os fatores de confusão.

4 – Resultados

O objetivo nesta etapa é resumir e combinar os resultados dos estudos primários incluídos na revisão sistemática, através da síntese descritiva e da análise qualitativa: sumarização das características principais dos estudos (população, intervenção, acontecimentos) e dos resultados. As características principais dos estudos, como por exemplo: autores, ano, desenho metodológico, amostra, grupos de controlo, variáveis e principais resultados, podem ser apresentados numa tabela (Higgins & Green 2008; Monteiro, 2010).

Após todo o processo de seleção de estudos, anteriormente descrito, procede-se à análise dos 6 estudos que constituem o *corpus* documental. Assim, realiza-se uma sistematização dos principais conteúdos que cada um deles aborda. Para o efeito, foi elaborado para cada um dos estudos um quadro individual de extração de dados, incluindo as componentes da questão de investigação, seguindo a matriz PI[C]OD, onde são assinaladas as principais características e dimensões dos estudos.

No Quadro 8 apresenta-se o resumo da análise do estudo de *Motaharinia et al. (2015)*, descrevendo os seus resultados, conclusões e implicações sugeridas para a prática. Este artigo analisa a evidência clínica de insuficiência orgânica e mortalidade em pacientes com choque hemorrágico ressuscitados com solução salina hipertónica. Trata-se de uma revisão sistemática da literatura, sem meta-análise, que incluiu 11 ensaios clínicos controlados e aleatorizados, prospetivos e duplamente cegos, que compararam a solução salina hipertónica com ou sem dextrano com soluções de cristalóides isotónicas. Em todos, a dose escolhida foi um bólus de 250 ml de solução salina hipertónica ou cristalóide isotónico, sendo a ressuscitação continuada por soluções de cristalóides isotónicas quando necessário. Como *outcomes* foram avaliados a sobrevivência do paciente e falência de órgãos. Foram incluídos estudos, com amostras de adultos, vítimas de choque hemorrágico, em que foi administrado solução salina hipertónica para ressuscitação. Foram excluídos os trabalhos que avaliam a ressuscitação com solução salina hipertónica em vítimas de choque hemorrágico traumático com traumatismo crânio encefálico associado.

Quadro 8 – Resumo da análise do estudo de Motaharinia et al. (2015)

<p>Motaharinia, J., Etezadi, F., Moghaddas, A., & Mojtahedzadeh, M. (2015). Immunomodulatory effect of hypertonic saline in hemorrhagic shock. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 23, 47. http://doi.org/10.1186/s40199-015-0130-9</p>		
Métodos	Revisão sistemática sem meta-análise. Excluindo estudos onde os participantes apresentassem choque hemorrágico e traumatismo crânio encefálico concomitantemente.	
Critérios de inclusão	Espaço temporal	Publicações desde 1990 até à data do estudo (2015).
	Participantes	Envolveu 11 RCT, com cerca de 2530 participantes. Adultos (idade > 15 anos, com choque hemorrágico excluindo aqueles em que estava presente choque hemorrágico e traumatismo crânio encefálico concomitante).
	Intervenções	Comparação da administração dum bólus de 250 ml de solução salina hipertónica versus solução salina 0,9% como fluido de ressuscitação inicial administrado a pacientes traumatizados em choque hemorrágico no ambiente pré-hospitalar. A ressuscitação foi continuada com soluções de cristalóides isotónicas quando necessário e de acordo com os algoritmos <i>standard</i> .
Dados colhidos	Nome do estudo e data de publicação; método de intervenção; População incluída em cada estudo; comparação dos efeitos das soluções utilizadas; Sobrevivência às 24 horas, alta hospitalar e 28 dias; variáveis hemodinâmicas; os “ <i>outcomes</i> ” dos doentes e a correlação entre o grupo de controlo e o grupo de tratamento.	
Resultados	<p>Nos 11 ensaios incluídos nesta revisão sistemática, que avaliaram mais de 2530 casos, os resultados mostraram que um pequeno volume de solução salina hipertónica com dextrano ou solução salina hipertónica sem dextrano melhorou as variáveis hemodinâmicas, como a pressão arterial e o débito cardíaco.</p> <p>Quase todos os ensaios confirmaram que o uso de solução salina hipertónica com dextrano ou solução salina hipertónica era seguro e eficaz para pacientes com trauma, no entanto, essas melhorias não se revelam estatisticamente significativas ($p = 0,91$).</p> <p>Os resultados dos ensaios não foram capazes de mostrar qualquer melhoria de sobrevivência; apenas um estudo demonstrou em 1997 que o tratamento com solução salina hipertónica com dextrano melhorou significativamente a sobrevivência após 24 horas. Noutros estudos que incluíram pacientes com traumatismo crânio encefálico, com baixa pressão arterial média que exigiam transfusões maciças ou submetidos a cirurgia, a análise de subgrupos pós-hoc sugere que certas populações podem ser mais propensas a beneficiar com a solução salina hipertónica;</p>	
Conclusões	<p>A solução salina hipertónica é segura quando usada como fluido de ressuscitação na fase inicial do trauma / choque hemorrágico</p> <p>A solução salina hipertónica revela-se vantajosa para pacientes com lesão grave e requerem transfusões de sangue maciças ou cirurgia e em pacientes com traumatismo crânio encefálico.</p> <p>A evidência sugere que esses pacientes podem experimentar uma resposta inflamatória significativa que pode ser melhorada pelos efeitos anti-inflamatórios da solução salina hipertónica.</p>	
Implicações práticas	<p>O estudo sugere que novos ensaios clínicos com amostras maiores devem ser realizados para esclarecer qual subgrupo de pacientes de trauma / choque beneficiam da ressuscitação com solução salina hipertónica.</p> <p>Novos ensaios clínicos devem ser projetados para quantificar com maior eficácia os benefícios clínicos da ressuscitação contínua após a administração do primeiro bólus de solução salina hipertónica.</p> <p>Também é necessário considerar o estado ácido-base de um paciente antes da administração de solução salina hipertónica porque o seu alto teor de cloreto pode piorar a acidose láctica pré-existente de acidose hiperclorêmica sobreposta.</p>	

O estudo realizado por Wang et al (2014) (conforme Quadro 9), uma revisão sistemática com meta-análise com o objetivo de identificar o benefício da utilização da solução salina hipertónica em comparação com a solução salina isotónica no tratamento de pacientes com o diagnóstico de choque hipovolémico traumático. Nesta investigação, foram incluídos seis ensaios clínicos randomizados controlados (*Randomized Controlled Trials - RCT*) prospetivos, englobando um total de 1254 participantes, dos quais 567 pacientes (45,2%) foram incluídos no grupo de tratamento com solução salina hipertónica. A idade dos participantes nos estudos incluídos variou entre 31 e 38 anos. Foram excluídos os estudos não aleatorizados e controlados ou que não envolviam diretamente os efeitos da solução salina hipertónica no tratamento de pacientes com choque hipovolémico traumático. Todos os ensaios clínicos incluídos tiveram critérios distintos de inclusão e exclusão, no entanto é referido pelos autores que não havia diferenças significativas nas características basais dos participantes entre os grupos nestes ensaios. O *outcome* primário analisado foi a mortalidade na alta hospitalar. Os *outcomes* secundários incluíram alterações da pressão arterial sistólica após a administração de solução salina hipertónica, requisitos de fluidos no período de pesquisa agendado para cada teste, e o nível sérico de sódio após a administração de solução salina hipertónica.

Quadro 9 – Resumo da análise do estudo Wang et al. (2014)

Wang, J. W., Li, J. P., Song, Y. L., Tan, K., Wang, Y., Li, T., ... & Zhao, Q. H. (2014). Hypertonic saline in the traumatic hypovolemic shock: meta-analysis. Journal of surgical research, 191(2), 448-454. DOI: 10.1016/j.jss.2014.04.027	
Métodos	Revisão sistemática com meta-análise. Incluídos seis ensaios clínicos randomizados controlados prospectivos. Os estudos não randomizados e controlados ou que não envolviam diretamente os efeitos da solução salina hipertônica no tratamento de pacientes com choque hipovolêmico traumático foram eliminados.
Participantes	Total de 1254 participantes, dos quais 567 pacientes (45,2%) foram incluídos no grupo de tratamento com solução salina hipertônica. A idade dos participantes variou de 31 a 38 anos.
Intervenções	A concentração e o volume de solução salina hipertônica utilizada, nos seis ensaios clínicos, foi de 7,5% e 250 ml no grupo de casos, e nos grupos controle foram tratados com 250 ml de solução salina normal em três ensaios e 250 ml de solução de Lactato de Ringer nos outros três ensaios. A ressuscitação foi continuada com soluções de cristalóides isotônicos quando necessário e de acordo com os algoritmos <i>standard</i> . O <i>outcome</i> primário analisado foi a mortalidade na alta hospitalar. Os <i>outcomes</i> secundários incluíram alterações da pressão arterial sistólica, fluido necessário e o nível de sódio sérico após a administração da solução salina hipertônica.
Resultados	O risco relativo de mortalidade no momento da alta hospitalar utilizando a solução salina hipertônica em comparação com solução cristalóide isotônica foi de 0,96 (IC 95% 0,82-1,14; p=0,66), indicando que, embora a mortalidade aquando da alta hospitalar fosse inferior não se verificaram diferenças significativas na mortalidade entre os grupos tratados com solução salina hipertônica ou isotônica. A diferença média combinada na pressão arterial sistólica usando solução salina hipertônica em comparação com solução salina isotônica em cinco estudos foi de 6,47 (IC 95% 1,31-11,63; p=0,01), o que sugere que a solução salina hipertônica pode aumentar de forma significativa a pressão arterial sistólica em pacientes com choque hipovolêmico traumático. Um dos RCT incluídos na revisão concluiu que era necessário um volume de fluidos significativamente menor para restaurar a pressão sistólica no grupo tratado com solução salina hipertônica do que apenas com cristalóide isotônico administrado durante o processo de ressuscitação (mediana: 1000 ml versus 2000 ml, p<0,01), o que sugeria menor quantidade de fluido necessária na ressuscitação com solução salina hipertônica. Contudo, outro estudo concluiu que o requisito de fluidos totais durante as primeiras 24 horas no grupo tratado com solução salina hipertônica foi semelhante ao tratamento com solução cristalóide isotônica (11,6 ±10,4 versus 12,3±12,1; p>0,05).
Conclusões	Não houve diferença significativa na mortalidade no momento da alta hospitalar no grupo tratado com solução salina hipertônica comparado com o tratado com cristalóide isotônico. A solução salina hipertônica foi mais eficaz do que a solução salina isotônica na restauração da pressão sanguínea. Os dados atuais foram insuficientes para avaliar se a solução salina hipertônica pode reduzir a quantidade de fluido no processo de ressuscitação. Comparado com o tratamento com solução cristalóide isotônico, a administração de solução salina hipertônica pode tender a aumentar significativamente o nível sérico de sódio imediatamente após a infusão.
Implicações práticas	A presente revisão sistemática com meta-análise não demonstra uma melhoria clinicamente significativa na mortalidade como resultado da administração de solução salina hipertônica. Além disso, verificou que a administração de solução salina hipertônica também acompanhou um aumento significativo da pressão arterial e do nível sérico do sódio. São necessários RCT prospectivos com maior tamanho amostral para esclarecer os problemas atuais em relação ao uso de solução salina hipertônica em pacientes com choque hipovolêmico traumático.

Quanto ao estudo de Han, Ren, Zhao, Wu & Qiao (2015), com o objetivo de comparar os efeitos e complicações na ressuscitação associados a diferentes concentrações de solução salina hipertônica 3%, solução salina hipertônica 7,5% tendo como fluido padrão o Lactato de Ringer. No presente ensaio clínico randomizado, duplamente cego, foram considerados elegíveis, no total, 294 pacientes com trauma grave no período de dezembro de 2008 a fevereiro de 2012. Os participantes foram ressuscitados no pré-hospitalar com solução salina hipertônica 3% (250 ml); solução salina hipertônica 7,5% (250 ml) ou Lactato de Ringer (250 ml). A pressão arterial (PAM e PAS) e a frequência cardíaca foram monitorizadas e registadas antes da infusão do fluido e após a infusão aos 10', 30', 45' e 60 minutos. A incidência de complicações e a taxa de sobrevivência foram analisadas. Os *outcomes* revelaram uma sobrevivência às 24 horas, não sendo detetadas diferenças estatisticamente significativas entre as diferentes concentrações de solução salina hipertônica 3%, solução salina hipertônica 7,5% e Lactato de Ringer. Foram também analisados outros *outcomes* como variações hemodinâmicas (pressão arterial média e frequência cardíaca), alterações analíticas, complicações e reações adversas ao tratamento nos diferentes grupos. De acordo com os autores, não foram observados distúrbios eletrolíticos graves nem anafilaxia nos três grupos. A concentração de solução salina hipertônica 3% teve efeitos semelhantes na ressuscitação comparativamente aos grupos de solução salina hipertônica 7,5% e de Lactato de Ringer, mas obtiveram um menor número de complicações quando utilizada a solução salina hipertônica 3%. Portanto, para os autores do estudo, fica demonstrada a eficácia e a segurança de solução salina hipertônica 3% na ressuscitação de pacientes com choque hipovolêmico.

Quadro 10 – Resumo da análise do estudo Han et al. (2015)

<p>Han, J., Ren, H. Q., Zhao, Q. B., Wu, Y. L., & Qiao, Z. Y. (2015). Comparison of 3% and 7.5% hypertonic saline in resuscitation after traumatic hypovolemic shock. Shock, 43(3), 244-249. doi: 10.1097/SHK.0000000000000303.</p>	
Métodos	<p>Ensaio clínico randomizado, duplo cego, realizado numa única unidade de Saúde. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos e complicações associadas à ressuscitação com solução salina hipertônica 3%, solução salina hipertônica 7,5% relativamente aos cristalóides isotônicos (Lactato de Ringer e cloreto de sódio 0,9%).</p>
Participantes	<p>Vítimas de trauma com pressão arterial sistólica pré-hospitalar ≤ 70 mmHg ou 70 a 90 mmHg e uma FC ≥ 108 b/m e com idades >15 anos. Os critérios de exclusão foram: menores de 16 anos, tempo de lesão superior 4 horas, hipotermia ($<28^{\circ}\text{C}$), administração de dopamina ou outros agentes vasoativos, administração de mais de 2000 ml de cristalóide antes do fluido do estudo, ressuscitação cardiopulmonar em curso, disfunção cardiorrespiratória grave, gravidez conhecida ou suspeita, TCE, ou morte dentro da 1ª hora após a intervenção.</p>
Intervenções	<p>De dezembro de 2008 a fevereiro de 2012, foram admitidos 294 pacientes com choque hipovolémico. Como resultado, 246 pacientes foram inseridos no estudo. Sendo que, de forma aleatória, a um grupo foi administrado 250 ml de solução salina hipertônica 3% (n=82), a outro grupo 250 ml de solução salina hipertônica 7,5% (n=80) e ao grupo de controlo foi administrado 250 ml lactato de Ringer (n=84).</p>
Resultados	<p>A sobrevivência às 24 horas no grupo de indivíduos tratados com solução salina hipertônica foi superior relativamente ao grupo de indivíduos tratados com solução salina isotônica, sem diferenças estatísticas significativas ($p=0,295$). O valor da pressão arterial média pré-infusão foi semelhante nos três grupos: $49\pm 6,6$ mmHg no grupo solução salina hipertônica 3%; $51\pm 9,7$ mmHg no grupo solução salina hipertônica 7,5% e $52\pm 4,7$ mmHg no grupo do lactato de Ringer. Os pacientes tratados com solução salina hipertônica 3% ou 7,5% apresentaram uma restauração rápida e sustentada da pressão arterial média em comparação com o grupo do lactato de Ringer. O volume total de infusão foi significativamente maior ($p < 0,001$) no grupo do lactato de Ringer ($2,040\pm 285$ ml) em comparação com os grupos tratados com solução salina hipertônica 3% ($1,138\pm 210$ ml) e solução salina hipertônica 7,5% ($1,015\pm 175$ ml). Um único <i>bólus</i> de infusão de solução salina hipertônica 7,5% resultou num aumento da FC. Em média, a FC do grupo de solução salina hipertônica 7,5% aumentou para 127 b/min nos 10 minutos após o início da administração do fluido, seguido por uma diminuição; no entanto, manteve-se num nível superior em comparação com os dos outros grupos. As variações de FC entre os pacientes no grupo solução salina hipertônica 3% foram semelhantes às do grupo solução salina hipertônica 7,5%. 31 Participantes desenvolveram taquicardia severa, incluindo cinco pacientes no grupo em que foi utilizada solução salina hipertônica 3%, 22 pacientes no grupo de solução salina hipertônica 7,5% e 4 pacientes no grupo lactato de ringer. A FC média desses pacientes excedeu 120 b/min, tendo o exame eletrocardiográfico revelado taquicardia sinusal. As taxas de incidência de complicações, como: coagulopatia ($p < 0,001$), insuficiência renal aguda ($p < 0,001$) e edema pulmonar ($p < 0,001$), foram superiores no grupo tratado com Lactato de Ringer em comparação com os grupos tratados com solução salina hipertônica. Além disso, os resultados indicaram que em cinco pacientes ocorreu um quadro de síndrome de dificuldade respiratória aguda, incluindo quatro (um no grupo de solução salina hipertônica 7,5% e três no grupo do lactato de ringer) nas primeiras 24 horas e um (grupo solução salina hipertônica 3%) após 5 dias.</p>
Conclusões	<p>Não houve diferença significativa na mortalidade nos grupos tratados com solução salina hipertônica comparada com o grupo controlo ressuscitado com Lactato de Ringer; A administração de solução salina hipertônica 3% ofereceu benefícios hemodinâmicos equivalentes aos da infusão de solução salina hipertônica 7,5%, mas com menor grau de hipernatremia e hiperclóremia, e ainda, menor risco de disritmia cardíaca e hipotensão transitória. Além disso, houve maior incidência de edema pulmonar, insuficiência renal e coagulopatia no grupo tratado com lactato de ringer.</p>
Implicações práticas	<p>Não foi observado benefício na sobrevivência dos indivíduos do presente estudo. No entanto, os autores consideram a solução salina hipertônica, especialmente na concentração de solução salina hipertônica 3%, como uma estratégia ativa para o tratamento da hipotensão pós-traumática, devido aos seus efeitos de expansão de volume através de infusão de menor quantidade de fluido em certas situações urgentes e em campos de batalha.</p>

Junger et al. (2012) procurou demonstrar a eficácia anti-inflamatória de fluidos hipertônicos, uma vez que, em animais, os fluidos de ressuscitação hipertônica mostraram inibir a inflamação e reduzir a Síndrome da Disfunção Múltipla de Órgãos.

Trata-se de um estudo que foi conduzido como um subgrupo de análise, sendo parte de um ensaio randomizado alargado, controlado por placebo e duplamente cego, no âmbito do *Resuscitation Outcomes Consortium*. No estudo foram criados três grupos de acordo com a solução administrada, nomeadamente: solução salina hipertônica 7,5% (n=9); solução salina hipertônica 7,5% com dextrano (n=8) e cloreto de sódio 0,9% (n=17).

Os dados clínicos recolhidos após a admissão hospitalar incluíram idade, sexo, mecanismo de lesão e Índice de gravidade de lesões. Outros *outcomes* foram: a taxa de sobrevivência a 28 dias, quantidade de fluidos e transfusões de sangue administradas, parâmetros fisiológicos e evidência de infeções (Quadro 11).

Quadro 11 – Resumo da análise do estudo de Junger et al. (2012)

<p>Junger, W. G., Rhind, S. G., Rizoli, S. B., Cuschieri, J., Shiu, M. Y., Baker, A. J., ... Bulger, E. M. (2012). Resuscitation of traumatic hemorrhagic shock patients with hypertonic saline - without dextran - inhibits neutrophil and endothelial cell activation. Shock (Augusta, Ga.), 38(4), 341–350. http://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182635aca</p>	
Métodos	Estudo randomizado, duplamente cego, que comparou os efeitos da infusão de bólus de 250 ml de solução salina hipertônica ou solução salina hipertônica com dextrano <i>versus</i> solução salina normal como os fluidos de ressuscitação inicial no pré-hospitalar a vítimas de trauma em choque hemorrágico.
Participantes	Incluiu 34 participantes em choque com pressão arterial sistólica pré-hospitalar ≤ 70 mmHg e pacientes com PAS entre 71 – 90 mmHg, bem como uma FC ≥ 108 b/m concomitante. Os pacientes foram excluídos se tivessem idade <15 anos de idade, gravidez ou se receberam no pré-hospitalar fluidos intravenosos (> 2000 ml de fluidos cristalóides isotônicos, colóides ou qualquer produto sanguíneo) antes do tratamento com fluidos de estudo. Outros critérios de exclusão foram ressuscitação cardiopulmonar pré-hospitalar, hipotermia grave ($<28^{\circ}\text{C}$), afogamento ou asfixia devido a enforcamento, queimaduras $>20\%$ da área total da superfície corporal, lesão na cabeça penetrante isolada, incapacidade de obter acesso intravenoso ou se um sujeito potencial fosse conhecido por ser um prisioneiro. Um grupo de vinte adultos assintomáticos foi considerado o grupo controle saudável para comparação da resposta inflamatória.
Intervenções	Vítimas de trauma em choque hipovolêmico que foram ressuscitadas em ambiente pré-hospitalar com 250 ml de solução salina hipertônica 7,5% (n=9), solução salina hipertônica 7,5% com dextrano (n=8) ou cloreto de sódio 0,9 % (n=17).
Resultados	<p>Todos os pacientes tratados com solução salina hipertônica com dextrano ou solução salina hipertônica sobreviveram, enquanto dois pacientes no grupo isotônico morreram uma semana após a hospitalização.</p> <p>A pressão arterial sistólica média no grupo solução salina hipertônica foi maior do que no grupo solução salina hipertônica com dextrano ou no grupo isotônico. (Média de PAS na admissão: solução salina hipertônica – 141 mmHg\pm31 mmHg, solução salina hipertônica/dextrano – 126\pm25mmHg, cristalóide isotônico – 112 mmHg\pm27mmHg; p $<0,05$).</p> <p>A contagem total de leucócitos não diferiu entre os grupos de pacientes. No entanto, a contagem inicial de neutrófilos no grupo solução salina hipertônica foi significativamente menor do que no grupo cristalóide isotônico (p$<0,05$).</p> <p>A solução salina hipertônica é mais eficaz do que a solução salina hipertônica/dextrano na redução de alterações pós-traumáticas nos perfis de marcadores de ativação celular de neutrófilos e células endoteliais.</p> <p>Ao longo do período de observação subsequente de 24 horas, a expressão de marcadores inflamatórios aumentou em todos os grupos de tratamento para níveis significativamente maiores em comparação com o grupo de controle. Isso indica que a inibição inicial desse processo de desgranulação dos neutrófilos é relativamente curta.</p> <p>O índice médio de disfunção múltipla de órgãos dos pacientes tratados com cristalóide isotônico foi maior do que o dos grupos solução salina hipertônica e solução salina hipertônica/dextrano, mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas (Pior índice médio de disfunção múltipla de órgãos foi: solução salina hipertônica 4,9\pm3,9; solução salina hipertônica com dextrano 4,8\pm5,3; cristalóide isotônico 6,6\pm7,2).</p>
Conclusões	<p>Este estudo demonstrou que a ressuscitação inicial com solução salina hipertônica, contrariamente à solução salina hipertônica/dextrano ou cristalóides isotônico, pode atenuar a ativação pós-traumática de neutrófilos e células endoteliais em pacientes com choque hemorrágico. Os dados obtidos, sugerem que a ressuscitação hipertônica sem dextrano pode inibir a inflamação pós-traumática. No entanto, apesar deste efeito, nem a solução salina hipertônica nem a solução salina hipertônica/dextrano reduziram a índice médio de disfunção múltipla de órgãos em pacientes traumáticos com choque hemorrágico.</p> <p>O tamanho reduzido da amostra representa uma limitação do estudo, pelo que, as diferenças encontradas não foram estatisticamente significativas.</p>
Implicações práticas	<p>Este estudo, demonstra que pacientes com trauma a quem foram administradas diferentes formulações de fluidos de ressuscitação hipertônica regulam diferencialmente várias vias inflamatórias celulares e moleculares.</p> <p>Não obstante a falta de utilidade clínica observada no estudo, os efeitos imunomodulador específicos observados nos grupos de pacientes estudadas, justificam uma investigação mais aprofundada da ressuscitação hipertônica como meio de atenuar as respostas inflamatórias pós-traumáticas excessivas.</p>

Outro estudo realizado com o objetivo de demonstrar os benefícios na ressuscitação pré-hospitalar recorrendo a solução salina hipertónica em indivíduos com lesão grave e choque hemorrágico em comparação com indivíduos em que foram utilizados os cristalóides isotónicos (Bulger et al., 2011). Trata-se de ensaio clínico randomizado, duplamente cego, que decorreu de maio de 2006 a agosto de 2008, envolvendo 114 instituições de serviços médicos de emergência na América do Norte que constituem o *Resuscitation Outcomes Consortium*. No total foram incluídos 853 participantes vítimas de trauma em choque hemorrágico. O *outcome* primário foi a sobrevivência aos 28 dias. Os *outcomes* secundários incluíram: necessidade de fluidos e sangue nas primeiras 24 horas; medidas fisiológicas e parâmetros fisiológicos de disfunção orgânica; sobrevivência livre da síndrome de dificuldade respiratória aguda até aos 28 dias, índice médio de disfunção múltipla de órgãos e infeções nosocomiais. Não se verificaram diferenças significativas na mortalidade à alta hospitalar ou aos 28 dias. Houve uma melhoria nos valores de pressão arterial sistólica à chegada ao serviço de urgência relativamente à primeira avaliação, no entanto essa melhoria não foi significativa ($p=0,19$). Foi observado um nível mais baixo de hemoglobina na admissão nos indivíduos tratados com soluções hipertónicas. Não foram observadas diferenças nas necessidades de transfusões de sangue, requisitos de fluidos de 24 horas e eventos adversos entre os grupos em estudo. Também não verificaram diferenças significativas entre os grupos no que se refere ao índice médio de disfunção múltipla de órgãos ou infeção nosocomial.

Em resumo, após análise do estudo não se observou uma melhoria clinicamente relevante e estatisticamente significativa resultante da ressuscitação pré-hospitalar com solução salina hipertónica relativamente à solução cristalóides isotónica em nenhum dos *outcomes* analisados.

Quadro 12 – Resumo da análise do estudo de Bulger et al. (2011)

Bulger, E. M., May, S., Kerby, J. D., Emerson, S., Stiell, I. G., Schreiber, M. A. ... Hoyt, D. B. (2011). Out-of-hospital Hypertonic Resuscitation After Traumatic Hypovolemic Shock: A Randomized, Placebo Controlled Trial. <i>Annals of Surgery</i>, 253(3), 431–441. http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181fcd822	
Métodos	Estudo randomizado, duplamente cego, que decorreu de maio de 2006 a agosto de 2008, envolvendo 114 instituições de serviços médicos de emergência na América do Norte que constituem o <i>Resuscitation Outcomes Consortium</i> . Para determinar se a ressuscitação pré-hospitalar com solução salina hipertônica melhoraria a sobrevivência após lesão grave e em choque hemorrágico relativamente aos fluidos padrão (Lactato de Ringer e cloreto de sódio 0,9%).
Participantes	Incluiu 853 participantes em choque com PAS pré-hospitalar ≤ 70 mmHg e pacientes com pressão arterial sistólica entre 71 e 90 mmHg, e uma FC ≥ 108 b/m concomitante. Os pacientes com idade <15 anos, gravidez ou se receberam fluidos intravenosos no pré-hospitalar (> 2000 ml de fluidos cristalóides isotônicos, colóides ou quaisquer produtos sanguíneos) antes do tratamento com os fluidos em estudo foram excluídos. Outros critérios de exclusão foram ressuscitação cardiopulmonar pré-hospitalar, hipotermia grave ($<28^{\circ}\text{C}$), afogamento ou asfixia devido a enforcamento, queimaduras $> 20\%$ da área total da superfície corporal, lesão na cabeça penetrante isolada, incapacidade de obter acesso intravenoso ou se um potencial sujeito fosse conhecido por ser um prisioneiro. O outcome primário foi a sobrevivência aos 28 dias. Por recomendação do painel de monitorização de dados e segurança, o estudo foi interrompido antecipadamente (23% do tamanho proposto da amostra) por futilidade e potencial preocupação de segurança.
Intervenções	Vítimas de trauma em choque hemorrágico que foram ressuscitados, em ambiente pré-hospitalar, com 250 ml de solução salina hipertônica 7,5%, solução salina hipertônica 7,5% com dextrano ou cristalóides isotônico (solução salina 0,9%).
Resultados	No total foram incluídos 853 participantes, dos quais 62% apresentaram traumatismo contuso e 38% com trauma penetrante. Houve uma maior proporção de óbitos no ambiente pré-hospitalar ou em sala de emergência nos grupos hipertônicos [solução salina hipertônica com dextrano: 11,4% (3,4%; IC95% -2,0 a 8,7); solução salina hipertônica: 12,9% (4,9%, IC95% 0,4 a 10,2); e cristalóides isotônico: 8%; mas sem significância estatística ($p= 0,12$). Essa diferença foi menos evidente quando todas as mortes ocorridas dentro das primeiras 6 horas após a admissão foram avaliadas [solução salina hipertônica com dextrano: 16,4% (0,1% IC95% 6,4 a 6,6); solução salina hipertônica: 19,1% (2,9%, IC95% -3,6 a 9,3) e cristalóides isotônico: 16,3%; $p= 0,60$]. Não se verificaram diferenças na sobrevivência aos 28 dias ($p= 0,91$) [solução salina hipertônica com dextrano: 74,5% (0,1%; IC 95% -7,5 a 7,8); solução salina hipertônica: 73,0% (-1,4%; IC95% -8,7 a 6,0); e cristalóides isotônico: 74,4%]. Houve uma maior mortalidade para o subgrupo pós randomização de pacientes que não receberam transfusões de sangue nas primeiras 24 horas, que receberam solução salina hipertônica em comparação com cristalóide isotônico [mortalidade aos 28 dias: solução salina hipertônica com dextrano: 10% (5,2%; IC95% 0,4 a 10,1); solução salina hipertônica: 12,2% (7,4%; IC95% 2,5 a 12,2); e cristalóides isotônico: 4,8%; $p < 0,01$]. Houve uma maior proporção de pacientes que na admissão hospitalar apresentavam uma PAS inferior a 90 mm Hg no grupo solução salina 0,9%, mas isso não atingiu significância estatística (solução salina hipertônica com dextrano: 25,9%; solução salina hipertônica: 28,0%; cristalóides isotônico: 32,7%; $p= 0,19$). PAS média na admissão hospitalar (solução salina hipertônica com dextrano – 110,3 mmHg \pm 40,4 mmHg; solução salina hipertônica – 106,2 mmHg \pm 47 mmHg, solução salina 0,9% – 102,8 mmHg \pm 41,2 mmHg; $p= 0,10$). Foi observado um nível mais baixo de hemoglobina na admissão nos grupos hipertônicos. Não foram observadas diferenças entre os grupos na necessidade de transfusão de sangue, requisitos de fluidos nas 24 horas após admissão e eventos adversos. Não houve diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito a síndrome de disfunção múltipla de órgãos ou infecção nosocomial.
Conclusões	O estudo não demonstrou uma melhoria clínica na sobrevivência fruto da administração pré-hospitalar de soluções hipertônicas. Observou-se uma maior mortalidade para pacientes ressuscitados com soluções hipertônicas no subgrupo de pacientes que não receberam transfusões de sangue nas primeiras 24 horas. Isso pode ser explicado por mortalidade precoce em pacientes tratados com as soluções salinas hipertônicas, no entanto, sem significância estatística. Contudo, a interpretação destes resultados é limitada pelo cancelamento precoce do ensaio clínico.
Implicações práticas	A ressuscitação inicial com solução salina hipertônica ou solução salina hipertônica com dextrano em comparação com cristalóides isotônico, não resultou numa sobrevivência estatisticamente significativa tanto no momento da alta hospitalar como aos 28 dias.

No estudo que se segue, Bulger et al. (2008), com o objetivo de demonstrar o benefício da administração no pré-hospitalar de solução salina hipertónica/dextrano comparativamente com a solução de Lactato de Ringer em vítimas de trauma com hipotensão. *Trata-se de um estudo randomizado e controlado* que decorreu de 1 de outubro 2003 a 31 de agosto de 2005. De um total de 4260 vítimas admitidas num único centro de trauma diretamente do local do acidente, foram incluídos no estudo 209 participantes que cumpriam todos os critérios de inclusão e exclusão, estratificados em dois grupos: solução salina hipertónica com dextrano (n=110) e solução de Lactato de Ringer (n=99). Sendo o primeiro *outcome* do estudo a sobrevivência sem síndrome de dificuldade respiratória aguda aos 28 dias, o que não é especificamente um *outcome* em estudo nesta revisão sistemática optou-se pela sua inclusão na análise da revisão sistemática. Isso deveu-se ao facto, do desenho do estudo, participantes, população elegível e restantes *outcomes* estarem de acordo com o tema da revisão. Não houve diferenças significativas entre os grupos de tratamento em relação à idade, raça, sexo ou mecanismo de lesão. Embora não houvesse diferenças significativas na gravidade da lesão entre os grupos, o grupo solução salina hipertónica com dextrano tendeu a uma maior gravidade da lesão, como se manifesta pela proporção de pacientes com índice de gravidade de lesões superior a 25, cerca de 57,3% no grupo ao qual foi administrada a solução salina hipertónica com dextrano e 48,5% no grupo ao qual foi administrado Lactato de Ringer. Assim, relativamente ao *outcome* sobrevivência sem síndrome de dificuldade respiratória aguda, não se obtiveram diferenças significativas entre os grupos de análise.

A taxa de sobrevivência estimada aos 28 dias sem síndrome de dificuldade respiratória aguda foi de 54% no grupo solução salina hipertónica com dextrano e 64% no grupo Lactato de Ringer (p=0,16).

A mortalidade aos 28 dias foi de 29% e 22% nos grupos solução salina hipertónica com dextrano e Lactato de Ringer, respetivamente (p=0,30).

Em relação à variação dos valores de pressão arterial sistólica no pré-hospitalar e à chegada ao serviço de emergência também não houve diferenças significativas entre os grupos. No entanto, no grupo ao qual foi administrada a solução salina hipertónica com dextrano os valores mantiveram-se mais elevados por um período mais alargado como se comprova pelos valores mínimos de pressão arterial sistólica registados durante o tempo de observação no serviço de emergência.

Quadro 13 – Resumo da análise do estudo de Bulger et al. (2008)

Bulger, E. M, Jurkovich GJ, Nathens AB, Copass MK, Hanson S, Cooper C, Liu P, Neff M, Awan AB, Warner K, Maier RV. Hypertonic Resuscitation of Hypovolemic Shock After Blunt Trauma A Randomized Controlled Trial. Arch Surg. (2008); 143(2):139–148. doi:10.1001/archsurg.2007.4	
Métodos	Estudo randomizado e controlado realizado num único centro de trauma que comparou os efeitos da infusão de um bólus de 250 ml de solução salina hipertônica 7,5% com dextrano versus Lactato de Ringer como fluidos de ressuscitação inicial no pré-hospitalar a vítimas de trauma e hipotensão concomitante.
Participantes	Incluiu 209 participantes, em choque com pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg no pré-hospitalar. Foram excluídos os participantes com idades < 17 anos e ainda aqueles que receberam fluidos intravenosos no pré-hospitalar (> 2000 ml de fluidos cristaloides isotônicos, colóides ou quaisquer produtos sanguíneos) antes do tratamento com fluidos de estudo e gravidez. Outros critérios de exclusão foram ressuscitação cardiopulmonar pré-hospitalar e trauma penetrante isolado. O <i>outcome</i> primário foi a sobrevivência sem síndrome de dificuldade respiratória aguda aos 28 dias para pacientes que receberam solução salina hipertônica/dextrano em comparação com a ressuscitação convencional. Os <i>outcomes</i> secundários incluíram índice de síndrome de disfunção múltipla de órgãos, infecção nosocomial, mortalidade aos 28 dias, número de dias sem ventilação assistida, tempo de internamento em cuidados intensivos.
Intervenções	Vítima de trauma com hipotensão que foram ressuscitadas, em ambiente pré-hospitalar, com 250 ml de solução salina hipertônica 7,5% com dextrano <i>versus</i> solução Lactato de Ringer.
Resultados	No total foram incluídos 209 participantes, após randomização foram incluídos no grupo solução salina hipertônica/dextrano (n=110) e no grupo lactato de Ringer (n=99). Não houve diferença na pressão arterial média no pré-hospitalar antes da administração do fluido ou da pressão arterial média ao chegar ao serviço de emergência. No grupo solução salina hipertônica com dextrano apresentaram elevação significativa no nível sérico de sódio na admissão (147 ± 6 mEq/L vs. 140 ± 4 mEq/L no grupo lactato de Ringer; $p < 0,001$). O hematócrito no momento da admissão também foi menor no grupo solução salina hipertônica/dextrano, mas não houve diferença significativa nos marcadores de coagulopatia ($p = 0,31$) Aproximadamente 22% dos participantes no grupo solução salina hipertônica com dextrano e 15% dos pacientes no grupo lactato de Ringer necessitaram de transfusão maciça, conforme definido pela necessidade de 10 U ou mais de concentrado de eritrócitos nas primeiras 24 horas após a lesão. A taxa de sobrevivência estimada aos 28 dias sem síndrome de dificuldade respiratória aguda foi de 54% para o grupo solução salina hipertônica/dextrano e 64% para o grupo lactato de Ringer ($p = 0,16$). Não houve diferença estatística significativa da mortalidade aos 28 dias – (solução salina hipertônica/dextrano 29% e lactato de ringer 22%; $p = 0,30$). Da análise dos <i>outcomes</i> secundários não foram evidenciadas diferenças significativas. A infecção nosocomial mais comum em ambos os grupos foi a pneumonia. Não houve eventos adversos relacionados com o tratamento. Especificamente, não houve evidência de reação alérgica à solução salina hipertônica/dextrano.
Conclusões	Embora não tenha sido demonstrada nenhuma diferença significativa na sobrevivência sem síndrome de dificuldade respiratória aguda, houve benefício no subgrupo de pacientes que requereram 10 U ou mais de concentrado de eritrócitos nas primeiras 24 horas. A transfusão maciça parece ser um melhor preditor de síndrome de dificuldade respiratória aguda do que a hipotensão pré-hospitalar.
Implicações práticas	O OR ajustado de Lactato de Ringer <i>versus</i> solução salina hipertônica com dextrano para sobrevivência livre de síndrome de dificuldade respiratória aguda com base no tratamento foi de 1,02 (IC95% 0,64 a 1,63), sem diferença estatística significativa ($p = 0,94$).

5 – Discussão dos Resultados

Após concretizada a análise dos 6 estudos que compõem o corpus documental desta revisão, composto por 2 revisões sistemáticas e 4 ensaios clínicos randomizados, importa refletir sobre os resultados e aspetos metodológicos que contribuíram para as conclusões expressas. Nesse sentido, procurando responder à questão de investigação que esteve na origem desta investigação, irá ser realizada uma discussão dos resultados e sua aplicabilidade.

Para seleção de estudos foi definido um espaço temporal das publicações efetuadas desde janeiro de 2007 a agosto de 2017. Sendo que, através de um processo exaustivo de seleção, anteriormente descrito, foram identificados e incluídos 6 estudos: Bulger et al. (2008); Bulger et al. (2011); Junger et al. (2012); Wang et al. (2014); Han et al. (2015) e Motaharinia et al. (2015).

A mortalidade foi selecionada como o principal *outcome* nesta revisão sistemática, uma vez que, no contexto de doença crítica, morte ou sobrevivência é um resultado clinicamente relevante que é de importância imediata para os pacientes, sendo os dados da mortalidade relatados na, quase, totalidade dos estudos. Além disso, pode-se esperar que os dados de mortalidade sejam menos propensos a erros de avaliação ou relatórios tendenciosos do que os dados sobre os resultados fisiopatológicos. O uso de um ponto final fisiopatológico como substituto de um resultado adverso pressupõe uma relação direta entre os dois, uma suposição que às vezes pode ser inadequada. Finalmente, quando os ensaios colhem dados sobre uma série de respostas fisiológicas, existe o potencial de viés, devido à publicação seletiva de conclusões que potenciam os efeitos do tratamento (Bunn, Roberts, Tasker & Akpa, 2004).

Outros dos *outcomes* analisados foram a restauração dos valores de pressão arterial, quantidade de fluidos necessários e a resposta inflamatória ao trauma. Nos estudos analisados, todos prospetivos e duplamente cegos, referentes a intervenções realizadas em ambiente pré-hospitalar, foi administrado um *bólus* de 250 ml de solução salina hipertónica 7,5% com ou sem dextrano *versus* solução cristalóide isotónica (Lactato de Ringer ou solução salina 0,9%), seguida de ressuscitação adicional com solução padrão cristalóide conforme procedimentos preconizados. Os seis ensaios pré-hospitalares, de uma forma

geral, demonstraram um benefício na sobrevivência em pacientes tratados com solução salina hipertônica versus ressuscitação isotônica convencional, mas em nenhum foi conseguido alcançar uma significância estatística.

As principais limitações dos primeiros estudos de ressuscitação hipertônica foram o número insuficiente de pacientes para permitir a detecção de diferenças clinicamente significativas nos *outcomes*. Outra limitação foi a heterogeneidade entre os participantes incluídos nos estudos ou a falta de foco na população específica de pacientes com maior probabilidade de beneficiar desta intervenção, que se deve à diversa tipologia do trauma, sistemas envolvidos e protocolos de atuação nos diferentes serviços de emergência. Esses estudos também foram conduzidos antes da evolução da evidência científica dos efeitos da hipertonia na resposta imuno-inflamatória (Bulger & Hoyt 2012).

No estudo randomizado de Bulger et al. (2008), que pretendeu avaliar o efeito da solução cristalóide isotônica sobre a mortalidade, insuficiência múltipla de órgãos e infecção nosocomial em vítimas de trauma com choque hipovolêmico, numa amostra de 209 pacientes com pressão arterial sistólica ≤ 90 mmHg aleatorizados para receber solução cristalóide isotônica com dextrano (n=110) ou lactato de Ringer (n=99) no pré-hospitalar. O *outcome* primário foi a sobrevivência sem síndrome de dificuldade respiratória aguda aos 28 dias e os *outcomes* secundários foram: mortalidade aos 28 dias, infecção nosocomial, síndrome de disfunção múltipla de órgãos, quantidade de fluidos administrados e complicações não infecciosas. No geral, não houve benefício na ressuscitação com a solução salina hipertônica com dextrano, com um *Hazards Ratio* não ajustado de 0,75 (IC95% 0,49 a 1,15), não houve diferença estatística significativa ($p=0,16$) na sobrevivência sem síndrome de dificuldade respiratória aguda. Depois de ajustar para as variáveis *Injury Severity Score* superior a 25, e transfusão maciça (≥ 10 U de concentrado de eritrócitos em 24h), as diferenças mantêm-se não significativas ($p=0,94$) (1,01; IC95% 0,63 a 1,60). No entanto, houve evidência de melhoria no resultado para os pacientes que estavam em choque grave, como demonstrado pela necessidade de 10 unidades ou mais de concentrado de eritrócitos transfundidos nas primeiras 24 horas após a lesão, cerca de 19% da amostra (2,18; IC 95% 1,09 a 4,36). A falta de uma melhoria geral nos resultados deste estudo foi atribuída à inclusão de um número significativo de pacientes que eram transitoriamente hipotensivos no ambiente pré-hospitalar, mas não estavam verdadeiramente em choque hemorrágico, manifestado pelo facto de 45% dos pacientes incluídos não terem recebido qualquer transfusão de sangue nas primeiras 24 horas (Bulger et al., 2008). Os autores concluíram que, embora não existissem diferenças significativas na sobrevivência sem síndrome de dificuldade respiratória aguda e nos *outcomes* secundários, houve um benefício de sobrevivência no subgrupo de pacientes com maior risco de síndrome de dificuldade

respiratória aguda, como aqueles que receberam 10 unidades ou mais de concentrado de eritrócitos nas primeiras 24 horas (Bulger et al., 2008; Motaharinia et al., 2015).

No estudo conduzido por Bulger et al. (2011), implementado pelo *Resuscitation Outcome Consortium*, comparou a administração de 250 ml de solução salina hipertônica a 7,5%, solução salina com dextrano e solução salina 0,9% como líquido de ressuscitação inicial administrado no pré-hospitalar após lesão traumática grave com evidência de choque hipovolêmico e traumatismo crânio encefálico grave. Os participantes em choque foram incluídos com base em sinais vitais iniciais de pressão arterial sistólica inferior a 70mmHg ou 70-90mmHg, com uma frequência cardíaca ≥ 108 b/m. Os autores não verificaram diferença na sobrevivência aos 28 dias entre os grupos solução salina hipertônica, solução salina hipertônica com dextrano e solução cristalóide isotônica [solução salina hipertônica com dextrano 74,5% (diferença absoluta nas probabilidades de sobrevivência de 28 dias = 0,1; IC95% 7,5 a 7,8); solução salina hipertônica 73,0% (1,4; IC95% 8,7 a 6,0) e cristalóide isotônico 74,4%; $p=0,91$]. A taxa de insuficiência orgânica ou infecção nosocomial em pacientes tratados com cristalóide isotônico foi maior do que nos indivíduos tratados com soluções hipertônicas mas sem diferenças estatisticamente significativas. Os autores concluíram que a ressuscitação inicial com solução hipertônica no pré-hospitalar não melhorou a sobrevivência a 28 dias. Contudo, houve uma maior mortalidade para o subgrupo de pós randomização de pacientes que não receberam transfusões de sangue nas primeiras 24 horas e que receberam fluidos hipertônicos em comparação com o cristalóide isotônico (mortalidade aos 28 dias: solução salina hipertônica com dextrano – 10%; solução salina hipertônica – 12,2%; cristalóide isotônico – 4,8%; $p < 0,01$). Foi então levantada a hipótese de que a mortalidade é maior no grupo que não recebe transfusão de sangue devido a uma mudança em relação à mortalidade precoce nos grupos tratados com soluções hipertônicas, de modo que alguns pacientes morrem antes que as transfusões de sangue estejam disponíveis ou administradas. Duas explicações possíveis para esta tendência temporal incluem uma maior taxa de hemorragia precoce nos pacientes tratados com solução hipertônica, ou uma mudança no comportamento do médico, levando ao reconhecimento tardio de choque e posterior atraso na transfusão (Bulger et al., 2011).

O valor de hemoglobina na admissão hospitalar foi significativamente menor nos grupos hipertônicos, o que pode refletir quer um aumento de hemorragia quer um aumento do volume intravascular devido à carga osmótica (Bulger et al., 2011). Dado tratar-se de um estudo em que a todos os prestadores de cuidados foi ocultado a intervenção, é possível que pacientes que receberam fluidos hipertônicos apresentem à chegada ao hospital uma pressão arterial sistólica superior, atrasando assim o reconhecimento do choque. Vários estudos recentes identificaram o atraso no reconhecimento do choque como uma das

principais causas da morte evitável ou potencialmente evitável após trauma grave (Johansson, Stensballe & Ostrowski 2012; Lai et al., 2016).

Outro aspecto relevante do estudo Bulger et al. (2011) foi que ao analisar o volume total de fluidos administrados no pré-hospitalar não houve uma redução, como seria expectável, na quantidade total infundida aos pacientes do grupo solução salina hipertónica e solução salina hipertónica com dextrano comparativamente ao grupo ao qual foi administrado o cristalóide isotónico, o que contraria as estratégias atuais de ressuscitação com restrição de fluidos até controlo da hemorragia.

A inflamação pós-traumática e a ativação excessiva de neutrófilos causam síndrome de disfunção de múltiplos órgãos sendo uma das principais causas de morte entre pacientes com choque hemorrágico. As estratégias tradicionais de ressuscitação podem exacerbar a inflamação e, assim, novos tratamentos com fluidos são necessários para reduzir essas complicações pós-traumáticas (Santry & Alam 2010).

Uma vez que, em modelos animais, os fluidos de ressuscitação hipertónica mostraram inibir a inflamação e reduzir a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, Junger et al. (2012) realizaram um ensaio clínico randomizado com o objetivo de verificar a eficácia anti-inflamatória de fluidos hipertónicos. Neste estudo, dos 34 pacientes randomizados, nove receberam 250 ml de solução salina hipertónica (n=9), outros receberam um volume igual de solução salina hipertónica/dextrano (n=8) e outro grupo de pacientes receberam 250 ml de cristalóide isotónico (n=17). Não houve diferenças significativas entre esses três grupos de tratamento em relação à distribuição por género, idade, tipo de lesão e índice de gravidade da lesão (Junger et al., 2012). O índice médio de disfunção de órgãos múltiplos dos pacientes tratados com cristalóide isotónico foi maior do que os dos grupos solução salina hipertónica e solução salina hipertónica com dextrano, mas essas diferenças não foram estatisticamente significativas. No entanto, os pacientes tratados com solução salina hipertónica chegaram ao serviço de emergência com uma pressão arterial sistólica média significativamente maior do que nos outros grupos de tratamento (Junger et al., 2012). Curiosamente, enquanto a pressão sistólica média no grupo solução salina hipertónica foram maiores do que no grupo solução salina hipertónica com dextrano, essas diferenças não podem ser explicadas pelos níveis correspondentes de sódio. Como esperado, as concentrações médias de sódio plasmático em pacientes tratados com solução salina hipertónica e solução salina hipertónica com dextrano foram semelhantes e significativamente maiores do que no grupo isotónico, com níveis de sódio variando no suporte inferior de valores normais comparativamente a adultos saudáveis. Resumindo, síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, leucocitose e mortalidade foram menores nos grupos tratados com solução salina hipertónica e solução salina hipertónica com dextrano

do que no grupo tratado com solução salina normal. No entanto, devido ao tamanho da amostra essas diferenças não foram estatisticamente significativas. Também Motaharinia et al. (2015), numa revisão sistemática estudou a evidência clínica de insuficiência orgânica e mortalidade em pacientes com choque hemorrágico ressuscitados com solução salina hipertônica. Os efeitos imunomoduladores da solução salina hipertônica têm significância clínica e incluem redução na incidência de lesão pulmonar aguda e complicações infecciosas após o choque hemorrágico. Estudos em animais mostraram que a solução salina hipertônica diminuiu a lesão pulmonar aguda e melhoram a sobrevivência. No entanto, a evidência de que a solução salina hipertônica beneficia a sobrevivência em pacientes com choque hemorrágico não é conclusiva. O tempo de administração da solução salina hipertônica parece ser crítico. Demonstrou-se que a administração tardia de solução salina hipertônica exacerba a resposta inflamatória e os danos nos tecidos após o trauma. Outro estudo com pacientes em choque séptico mostrou que os efeitos benéficos da solução salina hipertônica diminuía se fosse administrado após ressuscitação isotônica (Inoue et al., 2008; Motaharinia et al., 2015). Os resultados de estudos experimentais e clínicos indicam que o melhor momento para administrar a solução salina hipertônica para prevenir os efeitos colaterais inflamatórios é numa fase precoce da ressuscitação no pré-hospitalar. Contudo, os resultados da ressuscitação pré-hospitalar em ensaios clínicos não mostraram efeito significativo sobre a sobrevivência ou melhoria nos *outcomes*.

Várias razões surgem para explicar a divergência entre os resultados em estudos com animais e humanos e configurações clínicas foram propostas. Em primeiro lugar, a quantidade e duração da infusão de solução salina hipertônica utilizada em estudos clínicos poderia ter sido insuficiente para diminuir a resposta inflamatória em humanos. Para Junger et al. (2012), o motivo dos resultados decepcionantes dos ensaios clínicos pode estar relacionado com os efeitos colaterais pró-inflamatórios causados pela administração tardia de fluidos hipertônicos. Esta hipótese baseou-se nos resultados de que a solução salina hipertônica aumenta a desgranulação de neutrófilos que foram estimulados antes de serem expostos à hipertonidade. Além disso, foi demonstrado que o efeito protetor da ressuscitação hipertônica em modelo de choque em animais foi perdido ou revertido quando a solução salina hipertônica foi administrada se previamente já tinham sido administrados soluções cristalóides isotônicas (Inoue et al., 2011). Embora os estudos experimentais em humanos tenham demonstrado efeitos anti-inflamatórios de solução salina hipertônica, devido ao baixo tamanho da amostra desses estudos, não se pode concluir que a solução salina hipertônica possa produzir efeitos anti-inflamatórios clinicamente relevantes.

Outra razão para o desacordo pode ser a diferença no desenho dos estudos. Os animais foram ressuscitados usando solução salina hipertônica ou cristalóides isotônicos

imediatamente após ser induzida a hipovolémia. Em estudos clínicos em condições reais, a ressuscitação acontece de uma forma mais retardada e a administração de fluidos isotônicos continuou após o tratamento hipertônico. Evidências sugerem que a ressuscitação com soluções isotônicas potencia a ativação de neutrófilos associados ao aumento da lesão orgânica. Também foi demonstrado que a hipervolemia isolada ou a ressuscitação maciça em vítimas de trauma aumenta o risco de síndrome de dificuldade respiratória do adulto e mortalidade (Junger et al., 2012). Parece que a ressuscitação isotônica após a administração de solução salina hipertônica atenua os efeitos protetores da hipertonia em lesões nos tecidos e síndrome de disfunção múltipla de órgãos subsequentes (Motahirinia et al., 2015).

Numa meta-análise realizada por Wang et al. (2014), foi estudada a eficácia da administração de solução salina hipertônica em pacientes com choque hipovolêmico traumático comparativamente à solução salina isotônica. Através dos *outcomes* analisados, que foram: a mortalidade, pressão arterial, necessidades de fluidos e nível sérico de sódio, foi incapaz de demonstrar uma melhoria clinicamente importante na mortalidade após a administração da solução salina hipertônica. Neste estudo, o índice de risco combinado para a mortalidade na alta hospitalar foi de 0,96 (IC95% 0,82 a 1,14; $p=0,66$), enquanto a diferença da média para a alteração da pressão arterial sistólica a partir da linha de base e o nível sérico de sódio após a infusão foi de 6,47 (IC95% 1,31 a 11,63; $p=0,01$) e 7,94 (IC95% 7,38 a 8,51; $p<0,000001$) respectivamente. Apesar de nenhuma diferença significativa na mortalidade ser encontrada entre os grupos, os resultados demonstram que o tratamento com solução salina hipertônica contribuiu para o aumento significativo da pressão arterial e do sódio sérico em comparação com a solução cristalóide isotônica (Wang et al., 2014).

O aumento da pressão arterial é apenas um objetivo prático, podendo ser pouco relevante e até controverso se não for enquadrado e acompanhado de melhoria nos *outcomes* funcionais do paciente (Lai et al., 2016). A pressão arterial sistólica menor do que a frequência cardíaca tanto na chegada quanto na saída do serviço de emergência, pode ser um preditor de desfecho negativo em pacientes vítimas de trauma, mesmo na ausência de hipotensão notável (Lai et al., 2016). Não obstante esta limitação crucial, acredita-se que os dados sobre a restauração efetiva da hipotensão são valiosos para a prática clínica no tratamento de pacientes em choque hipovolêmico traumático uma vez que, a pressão arterial está indubitavelmente incluída na orientação terapêutica direcionada para a ressuscitação em pacientes em choque (Schochl & Schlimp 2013).

Apesar da sobrecarga de fluidos acompanhada de ressuscitação em pacientes em choque ser uma questão crítica, ela merece toda a atenção, pois pode levar a consequências viciosas como o edema tecidual, aumento da hemorragia e disfunção

orgânica. Os estudos incluídos nesta revisão, não demonstraram de forma significativa uma efetiva redução do volume total administrado em cada um dos grupos em análise. Na sua maioria os estudos descreveram a administração inicial do fluido em estudo, seguido da administração de fluidos adicionais isotônicos de acordo com os protocolos locais. Apenas Bulger et al. (2011), faz a descrição da quantidade total de fluidos administrados nas primeiras 24h após a lesão entre o grupo solução salina hipertônica e o grupo cristalóide isotônico, não sendo esta diferença significativa ($p=0,57$). Portanto, embora inúmeras experiências com animais já tenham confirmado o efeito da ressuscitação de pequeno volume decorrente da administração de solução salina hipertônica, os dados clínicos atuais são insuficientes para avaliar se a sua utilização reduz a quantidade de fluido administrado durante todo o processo de ressuscitação (Wang et al., 2014).

Também é importante considerar os possíveis efeitos negativos diretos, como a hipernatremia associada à administração de solução salina hipertônica. Na presente revisão sistemática, o efeito da solução salina hipertônica sobre o nível sérico de sódio também foi estudado, sendo descrito que a administração de solução salina hipertônica tende a aumentar o nível sérico de sódio logo após a administração como se comprova pelos valores registrados na admissão hospitalar o que é consistente com pesquisas anteriores (Bulger et al., 2008; Junger et al., 2012). No entanto, a hipernatremia após a infusão de solução salina hipertônica é transitória e não durará mais do que 24 horas, especialmente após uma única dose administrada (Motahirinia et al., 2015). Além disso, Dubick et al. (2006) confirmou que a hipernatremia transitória após o bólus inicial não tem consequências adversas. Numa revisão sistemática que analisou 25 ensaios clínicos, de pacientes em cuidados intensivos, que compararam os efeitos da solução salina hipertônica como fluido de ressuscitação com outras soluções cristalóides disponíveis, concluiu que a ressuscitação com solução salina hipertônica resulta em expansão de volume e menor volume de infusão total (Pfortmuller & Schefold 2017). Isso pode ser de interesse para pacientes edematosos com depleção de volume intravascular. Quando essas estratégias são empregadas, os efeitos renais podem diferir de acordo com estado prévio de volume intravascular. As alterações induzidas pela solução salina hipertônica na osmolaridade sérica e os eletrólitos retornam à linha de base dentro de um período limitado no tempo (Pfortmuller & Schefold 2017). No entanto, são escassas as evidências de que a ressuscitação com solução salina hipertônica resulte em menos complicações peri-operatórias, dias de internamento em cuidados intensivos e mortalidade em pacientes selecionados. Em conclusão, o uso de solução salina hipertônica pode ter características benéficas em pacientes criticamente doentes, se selecionados de forma criteriosa (Pfortmuller & Schefold 2017).

6 – Conclusões

A ressuscitação de uma vítima de trauma em choque hemorrágico é um processo desafiante para qualquer equipa de emergência dado a complexidade e o conjunto de variáveis que contribuem para o prognóstico, que se pretende de sucesso, de cada situação em particular. A administração de fluidos numa fase inicial da abordagem é apenas um dos vetores da ressuscitação. No entanto, assume especial atenção quando as vítimas se encontram numa situação de desequilíbrio hemodinâmico em que os fluidos administrados podem corrigir ou agravar de forma irreversível todo o processo.

As *guidelines* atuais para o tratamento de vítimas em choque hipovolémico traumático recomendam uma abordagem de controlo de dano em que é aceitável uma hipotensão permissiva, ou seja, uma estratégia de ressuscitação que visa alcançar uma pressão arterial sistólica inferior a 80-90 mmHg. O conceito de reposição restrita de fluidos em pacientes sem traumatismo crânio encefálico e/ou lesão medular é apoiada pela literatura, porém ainda carece de forte evidência científica assente em estudos randomizados.

A pressão arterial é uma medida fisiológica que serve muitas vezes como ponto de partida para se considerar a existência ou não de choque. Contudo, sendo desenquadrada e vista com um elemento isolado pode contribuir para uma classificação errada ou mesmo atrasar o reconhecimento do choque, como nos casos do choque compensado em que, dependendo da vítima, os mecanismos compensatórios ainda são capazes de manter uma resposta fisiológica minimamente satisfatória.

Apesar da sua inconsistência, a pressão arterial foi um dos *outcomes* considerados nesta revisão sistemática. Isso deveu-se ao facto de os valores de pressão arterial sistólica ou pressão arterial média serem um dos fatores de inclusão de participantes em vários dos estudos realizados no tema. Nos estudos analisados nesta revisão, ficou demonstrado o aumento dos valores médios da pressão arterial no momento da admissão hospitalar dos grupos tratados com soluções salinas hipertónicas comparativamente ao grupo tratados inicialmente com soluções cristaloides isotónicas.

Após a análise e discussão dos resultados pode concluir-se que a solução salina hipertónica é segura quando usada como fluido de ressuscitação na fase inicial do trauma em que o choque hemorrágico está presente. Apesar de vários estudos em animais em

choque hemorrágico terem demonstrado benefício para as taxas de sobrevivência, os estudos analisados não conseguiram suportar esses resultados em seres humanos.

Verificou-se que, a solução salina hipertônica pode ser benéfica em alguns subgrupos como é o caso de pacientes com lesão grave que requereram transfusões de sangue maciça ou cirurgia e em pacientes com traumatismo crânio encefálico. A evidência sugere que esses pacientes podem experimentar uma resposta inflamatória importante que pode ser melhorada pelos efeitos anti-inflamatórios da solução salina hipertônica, contudo os estudos analisados foram incapazes de mostrar uma diferença estatisticamente significativa. No entanto, não há evidência que melhorem a sobrevivência nem o resultado neurológico após traumatismo crânio encefálico.

O presente estudo sugere que novos ensaios clínicos com tamanhos amostrais superiores sejam realizados para esclarecer qual subgrupo de pacientes de trauma/choque beneficia da ressuscitação com solução salina hipertônica. Também é necessário considerar o estado ácido-base, ainda no pré-hospitalar, de um paciente antes da administração de solução salina hipertônica porque o alto teor de cloreto de sódio pode piorar a acidose láctica pré-existente de acidose hiperclorêmica sobreposta. Novos ensaios clínicos devem ser projetados para melhor quantificar os benefícios clínicos da ressuscitação contínua após a administração do primeiro *bólus* de solução salina hipertônica.

É importante que em futuros estudos seja clara a quantificação do total de fluidos infundidos para aferir da real restrição de fluidos administrados até controle da hemorragia.

Não existem evidências suficientes para demonstrar uma melhoria clinicamente relevante na mortalidade após a administração de solução salina hipertônica. Portanto, apesar de alguns benefícios identificados nos diferentes estudos analisados, a presente investigação foi incapaz de demonstrar de forma estatisticamente significativa o benefício da administração de solução salina hipertônica na ressuscitação pré-hospitalar em situações de choque hemorrágico traumático.

Referências Bibliográficas

- Alberdi, F., García, I., Atutxa, L., & Zabarte, M. (2014). Epidemiology of severe trauma. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 38 (9), 580-588. <http://dx.doi.org/10.1016/j.medine.2014.06.002>
- Allen, S. J. (2014). Fluid Therapy and Outcome: Balance Is Best. *The Journal of Extracorporeal Technology*, 46 (1), 28 – 32.
- Ascensão, R., Julião, M., Fareleira, F., & Carneiro, A. V. (2009). Manual de prescrição farmacológica racional. *Norma de Orientação Clínica, ed. CEMBE da FML*.
- ATLS Subcommittee. Advanced trauma life support (ATLS®): the ninth edition. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*. 2013;74(5):1363–1366.
- Barbosa Neto, José Osvaldo, Moraes, Marcos Fernando Breda de, Nani, Ricardo Souza, Rocha Filho, Joel Avancini, & Carmona, Maria José Carvalho. (2013). Hemostatic resuscitation in traumatic hemorrhagic shock: case report. *Revista Brasileira de Anestesiologia*, 63(1), 103-106. <https://dx.doi.org/10.1590/S0034-70942013000100008>
- Battison C, Andrews PJ, Graham C, Petty T (2005). Randomized, controlled trial on the effect of a 20 % mannitol solution and a 7.5 % saline/6 % dextran solution on increased intracranial pressure after brain injury. *Crit Care Med*. 2005;33(1):196–202. discussion 257–8.
- Bickell, W. H., Wall Jr, M. J., Pepe, P. E., Martin, R. R., Ginger, V. F., Allen, M. K., & Mattox, K. L. (1994). Immediate versus delayed fluid resuscitation for hypotensive patients with penetrating torso injuries. *New England Journal of Medicine*, 331(17), 1105-1109. doi: 10.1056/nejm199410273311701
- Bogert, J. N., Harvin, J. A., & Cotton, B. A. (2016). Damage control resuscitation. *Journal of intensive care medicine*, 31(3),177-186. DOI:<https://doi.org/10.1177/0885066614558018>
- Buehler, A.M.; Figueiró, M.; Moreira, F.R.; Sasse, A.; Cavalcanti, A.B. & Berwanger, O. (2013). *Diretrizes metodológicas. Elaboração de revisão sistemática e metanálise de*

estudos diagnósticos de Acuráci. Ministério da Saúde. Secretaria de Ciência, Tecnologia e Insumos Estratégicos. Departamento de Ciência e Tecnologia. Acedido: http://200.214.130.94/rebrats/publicacoes/dbrs_Diagn_v_final.pdf.

Bulger, E. M, Jurkovich GJ, Nathens AB, Copass MK, Hanson S, Cooper C, Liu P, Neff M, Awan AB, Warner K, Maier RV. Hypertonic Resuscitation of Hypovolemic Shock After Blunt Trauma A Randomized Controlled Trial. *Arch Surg.* (2008); 143(2):139–148. doi:10.1001/archsurg.2007.41

Bulger, E. M., May, S., Kerby, J. D., Emerson, S., Stiell, I. G., Schreiber, M. A. ... Hoyt, D. B. (2011). Out-of-hospital Hypertonic Resuscitation After Traumatic Hypovolemic Shock: A Randomized, Placebo Controlled Trial. *Annals of Surgery*, 253(3), 431–441. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181fcd22>

Bulger, E. M., & Hoyt, D. B. (2012). Hypertonic Resuscitation After Severe Injury. Is it of Benefit? *Advances in Surgery*, 46(1), 73-85. DOI: 10.1016/j.yasu.2012.03.001

Bunn, F., Roberts, I., Tasker, R., & Akpa, E. (2004). Hypertonic versus near isotonic crystalloid for fluid resuscitation in critically ill patients. DOI: 10.1002/14651858.CD002045.pub2

Burch, J. M., Ortiz, V. B., Richardson, R. J., Martin, R. R., Mattox, K. L., & Jordan, G. L. (1992). Abbreviated laparotomy and planned reoperation for critically injured patients. *Annals of Surgery*, 215(5), 476–484. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC1242479/>

Cannon, J. W., Khan, M. A., Raja, A. S., Cohen, M. J., Como, J. J., Cotton, B. A., ... & Holcomb, J. B. (2017). Damage control resuscitation in patients with severe traumatic hemorrhage: a practice management guideline from the Eastern Association for the Surgery of Trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 82(3), 605-617. doi: 10.1097/TA.0000000000001333

Carneiro, António Vaz. (2008). Como avaliar a investigação clínica. O exemplo da avaliação crítica de um ensaio clínico. *Jornal Português de Gastrenterologia*, 15(1), 30-36. Recuperado em 09 de novembro de 2017, de http://www.scielo.mec.pt/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0872-81782008000100007&lng=pt&tlng=pt.

-
- Carrick, M. M., Leonard, J., Slone, D. S., Mains, C. W., & Bar-Or, D. (2016). Hypotensive Resuscitation among Trauma Patients. *BioMed Research International*, 2016, 8901938. <http://doi.org/10.1155/2016/8901938>
- Cooper, D. J., Myles, P. S., McDermott, F. T., Murray, L. J., Laidlaw, J., Cooper, G., ... & HTS Study Investigators. (2004). Prehospital hypertonic saline resuscitation of patients with hypotension and severe traumatic brain injury: a randomized controlled trial. *Jama*, 291(11), 1350-1357. doi:10.1001/jama.291.11.1350
- Cottingham, C. A. (2006). Resuscitation of Traumatic Shock A Hemodynamic Review. *AACN advanced critical care*, 17(3), 317-326. doi: 10.4037/15597768-2006-3009
- Cotton, B. A., Dossett, L. A., Haut, E. R., Shafi, S., Nunez, T. C., Au, B. K., & Young, P. P. (2010). Multicenter validation of a simplified score to predict massive transfusion in trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 69(1), S33-S39. doi: 10.1097/TA.0b013e3181e42411
- Cotton, B. A., Guy, J. S., Morris Jr, J. A., & Abumrad, N. N. (2006). The cellular, metabolic, and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock*, 26(2), 115-121. DOI: 10.1097/01.shk.0000209564.84822.f2
- Cotton, B. A., Jerome, R., Collier, B. R., Khetarpal, S., Holevar, M., Tucker, B., & Gunter, O. L. (2009). Guidelines for prehospital fluid resuscitation in the injured patient. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 67 (2), 389-402. DOI: 10.1097/TA.0b013e3181a8b26f
- Committee on Trauma, American College of Surgeons. Advanced trauma life support course manual. 9th ed. Chicago: American College of Surgeons; 2012.
- Curry, N., & Davis, P. W. (2012). What's new in resuscitation strategies for the patient with multiple trauma?. *Injury*, 43 (7), 1021-1028. Doi:10.1016/j.injury.2012.03.014
- D'Angelo, M. R., & Dutton, R. P. (2009). Hemodynamic measurement in the operating room: a review of conventional measures to identify hypovolemia. *AANA journal*, 77 (4), 279-284.
- Delano, M. J., Rizoli, S. B., Rhind, S. G., Cuschieri, J., Junger, W., Baker, A. J., ... Bulger, E. M. (2015). Prehospital Resuscitation of Traumatic Hemorrhagic Shock with Hypertonic Solutions Worsens Hypocoagulation and Hyperfibrinolysis. *Shock (Augusta, Ga.)*, 44(1), 25-31. <http://doi.org/10.1097/SHK.0000000000000368>

- De-la-Torre-Ugarte, M. C., Takahashi, R. F., & Bertolozzi, M. R. (2011). Revisão sistemática: noções gerais. *Revista da Escola de Enfermagem da USP*, 45(5), 1260-1266. <https://dx.doi.org/10.1590/S0080-62342011000500033>
- Dubick, M. A., Shek, P., & Wade, C. E. (2013). ROC trials update on prehospital hypertonic saline resuscitation in the aftermath of the US-Canadian trials. *Clinics*, 68(6), 883-886. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2013\(06\)25](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2013(06)25)
- Duchesne, J. C., McSwain Jr, N. E., Cotton, B. A., Hunt, J. P., Dellavolpe, J., Lafaro, K., ... & Greiffenstein, P. (2010). Damage control resuscitation: the new face of damage control. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 69(4), 976-990. doi: 10.1097/TA.0b013e3181f2abc9
- Duchesne, J. C., Kaplan, L. J., Balogh, Z. J., & Malbrain, M. L. (2015). Role of permissive hypotension, hypertonic resuscitation and the global increased permeability syndrome in patients with severe hemorrhage: adjuncts to damage control resuscitation to prevent intra-abdominal hypertension. *Anaesthesiology intensive therapy*, 47(2), 143-155. DOI: 10.5603/AIT.a2014.0052
- Dutton, R. P. (2001). Resuscitation from traumatic shock. *Current Opinion in Anesthesiology*, 14(2), 217-220.
- Dzik, W. H., Blajchman, M. A., Fergusson, D., Hameed, M., Henry, B., Kirkpatrick, A. W., ... & MacAdams, C. (2011). Clinical review: Canadian national advisory committee on blood and blood products-massive transfusion consensus conference 2011: report of the panel. *Critical Care*, 15(6), 242. <https://doi.org/10.1186/cc10498>
- Edelmuth, R. C. L., Buscariolli, Y. D. S., Junior, R., & Fontenelle, M. A. (2013). Damage control surgery: an update. *Revista do Colégio Brasileiro de Cirurgias*, 40 (2), 142-151. <http://dx.doi.org/10.1590/S0100-69912013000200011>
- Ferrara, A., MacArthur, J. D., Wright, H. K., Modlin, I. M., & McMillen, M. A. (1990). Hypothermia and acidosis worsen coagulopathy in the patient requiring massive transfusion. *The American Journal of Surgery*, 160(5), 515-518. [https://doi.org/10.1016/S0002-9610\(05\)81018-9](https://doi.org/10.1016/S0002-9610(05)81018-9)
- Fortin, M. F. (2009). *O Processo de Investigação: da concepção à realização*. Loures: Lusociência.

-
- Galvagno, S. M., & Mackenzie, C. F. (2013). New and future resuscitation fluids for trauma patients using hemoglobin and hypertonic saline. *Anesthesiology clinics*, 31(1), 1-19. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.anclin.2012.10.004>
- Garnacho, M., J., Fernández, M, E., Ferrer, R., R., Herrera, G., M. E., Lorente, J. A., Ruiz-Santana, S., & Artigas, A. (2015). Crystalloids and colloids in critical patient resuscitation. *Medicina Intensiva (English Edition)*, 39(5), 303-315. <https://doi.org/10.1016/j.medine.2015.05.002>
- Geeraedts, L. M., Pothof, L. A., Caldwell, E., de Lange-de Klerk, E. S., & D'Amours, S. K. (2015). Prehospital fluid resuscitation in hypotensive trauma patients: Do we need a tailored approach?. *Injury*, 46(1), 4-9. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.001>
- Guidet, B., Soni, N., Rocca, G. D., Kozek, S., Vallet, B., Annane, D., & James, M. (2010). A balanced view of balanced solutions. *Critical Care*, 14(5), 325. <http://doi.org/10.1186/cc9230>
- Gutierrez, G., Reines, H., & Wulf-Gutierrez, M. E. (2004). Clinical review: hemorrhagic shock. *Critical care*, 8(5), 373. <http://dx.doi.org/10.1186/cc2851>
- Hagiwara A, Sakamoto T (2009). Clinical significance of plasma ammonia in patients with traumatic hemorrhage. *J Trauma* Jul;67(1):115-20. DOI: 10.1186/cc7245
- Hampton, D. A., Fabricant, L. J., Differding, J., Diggs, B., Underwood, S., De La Cruz, D., ... Schreiber, M. A. (2013). Pre-Hospital Intravenous Fluid is Associated with Increased Survival in Trauma Patients. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 75(1), S9–S15. <http://doi.org/10.1097/TA.0b013e318290cd52>
- Han, J., Ren, H. Q., Zhao, Q. B., Wu, Y. L., & Qiao, Z. Y. (2015). Comparison of 3% and 7.5% hypertonic saline in resuscitation after traumatic hypovolemic shock. *Shock*, 43(3), 244-249. doi: 10.1097/SHK.0000000000000303.
- Higgins, J.P.T. & Green, S. (2008). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* Version 5.0.1 Melbourne: The Cochrane Collaboration. Disponível em www.cochrane-handbook.org.
- Holcomb, J. B., Jenkins, D., Rhee, P., Johannigman, J., Mahoney, P., Mehta, S., & Flaherty, S. F. (2007). Damage control resuscitation: directly addressing the early coagulopathy of trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 62 (2), 307-310. doi: 10.1097/TA.0b013e3180324124

- Inoue, Y., Tanaka, H., Sumi, Y., Woehrle, T., Chen, Y., Hirsh, M. I., & Junger, W. G. (2011). A3 adenosine receptor inhibition improves the efficacy of hypertonic saline resuscitation. *Shock* (Augusta, Ga.), 35(2), 178–183. <http://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3181f221fb>
- Johansson, P. I., Stensballe, J., & Ostrowski, S. R. (2012). Current management of massive hemorrhage in trauma. *Scandinavian Journal of Trauma, Resuscitation and Emergency Medicine*, 20, 47. <http://doi.org/10.1186/1757-7241-20-47>
- Junger, W. G., Rhind, S. G., Rizoli, S. B., Cuschieri, J., Shiu, M. Y., Baker, A. J., ... Bulger, E. M. (2012). Resuscitation of traumatic hemorrhagic shock patients with hypertonic saline - without dextran - inhibits neutrophil and endothelial cell activation. *Shock* (Augusta, Ga.), 38(4), 341–350. <http://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182635aca>
- Júnior, A. C. (2014). Controle de danos: uma luz no fim do túnel. *Rev. méd. Minas Gerais*, 24 (4). DOI: 10.5935/2238-3182.20140142
- Jurkovich, G. J., Greiser, W. B., Luterman, A., & Curreri, P. W. (1987). Hypothermia in trauma victims: an ominous predictor of survival. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 27(9), 1019-1024.
- Kasotakis, G., Sideris, A., Yang, Y., de Moya, M., Alam, H., King, D. R.. The Inflammation and Host Response to Injury Investigators. (2013). Aggressive Early Crystalloid Resuscitation adversely affects Outcomes in Adult Blunt Trauma Patients: An Analysis of the Glue Grant Database. *The Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 74(5), 1215–1222. <http://doi.org/10.1097/TA.0b013e3182826e13>
- Kasper, D. L., Fauci, A. S., Hauser, S. L., Longo, D. L. 1., Jameson, J. L., & Loscalzo, J. (2015). *Harrison's principles of internal medicine* (19th edition.). New York: McGraw Hill Education.
- Kauvar, D. S., Lefering, R., & Wade, C. E. (2006). Impact of hemorrhage on trauma outcome: an overview of epidemiology, clinical presentations, and therapeutic considerations. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 60(6), S3-S11. doi: 10.1097/01.ta.0000199961.02677.19
- Kelly, J. M., Callum, J. L., & Rizoli, S. B. (2013). 1: 1: 1—Warranted or wasteful? Even where appropriate, high ratio transfusion protocols are costly: early transition to individualized care benefits patients and transfusion services. *Expert Review of Hematology*, 6:6, 631-633, DOI: 10.1586/17474086.2013.859520

-
- Kortbeek, J. B., Al Turki, S. A., Ali, J., Antoine, J. A., Bouillon, B., Brasel, K., ... & Burton, R. A. (2008). Advanced trauma life support, the evidence for change. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 64(6), 1638-1650. doi: 10.1097/TA.0b013e3181744b03
- Kreimeier, U., & Messmer, K. (2002). Small-volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions. *Acta anaesthesiologica scandinavica*, 46(6), 625-638. DOI: 10.1034/j.1399-576.2002.460601
- Kwan I, Bunn F, Chinnock P, Roberts I. Timing and volume of fluid administration for patients with bleeding. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2014, Issue 3. Art. No.: CD002245. DOI: 10.1002/14651858.CD002245.pub2.
- Lai, W. H., Wu, S. C., Rau, C. S., Kuo, P. J., Hsu, S. Y., Chen, Y. C., ... & Hsieh, C. H. (2016). Systolic blood pressure lower than heart rate upon arrival at and departure from the emergency department indicates a poor outcome for adult trauma patients. *International journal of environmental research and public health*, 13(6), 528. doi:10.3390/ijerph13060528.
- Lenz, A., Franklin, G. A., & Cheadle, W. G. (2007). Systemic inflammation after trauma. *Injury*, 38(12), 1336-1345. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2007.10.003>
- Mangat, H. S., Chiu, Y. L., Gerber, L. M., Alimi, M., Ghajar, J., & Härtl, R. (2015). Hypertonic saline reduces cumulative and daily intracranial pressure burdens after severe traumatic brain injury. *Journal of neurosurgery*, 122(1), 202-210. <http://thejns.org/doi/abs/10.3171/2014.10.JNS132545>
- Marie-Jocelyne Martel, M.C.J.M., MD; Marc-Yvon Arsenault, MD; Elias Bartellas, MD; Michael C. Klein, MD; Carolyn A. Lane, MD; Marie-Jocelyne Martel, MD; Ann E. Sprague; Ann Kathleen Wilson, Hemorrhagic Shock. *J Obstet Gynaecol Can*, 2002. 24: p. 504-11
- Monteiro, R. N. M. (2010). *Metodologias de meta-análise aplicadas nas Ciências da Saúde* (Doctoral dissertation, Universidade da Beira Interior). <http://hdl.handle.net/10400.6/1849>
- Morrison, C. A., Carrick, M. M., Norman, M. A., Scott, B. G., Welsh, F. J., Tsai, P., & Mattox, K. L. (2011). Hypotensive resuscitation strategy reduces transfusion requirements and severe postoperative coagulopathy in trauma patients with hemorrhagic shock:

preliminary results of a randomized controlled trial. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 70(3), 652-663. doi:10.1097/TA.0b013e31820e77ea

Morrison, L. J., Baker, A. J., Rhind, S. G., Kiss, A., MacDonald, R. D., Schwartz, B., ... & Stuss, D. T. (2011). The Toronto prehospital hypertonic resuscitation—head injury and multiorgan dysfunction trial: feasibility study of a randomized controlled trial. *Journal of critical care*, 26(4), 363-372. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2010.08.021>

Motaharinia, J., Etezadi, F., Moghaddas, A., & Mojtahedzadeh, M. (2015). Immunomodulatory effect of hypertonic saline in hemorrhagic shock. *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23, 47. <http://doi.org/10.1186/s40199-015-0130-9>

Mutschler, M., Paffrath, T., Wöfl, C., Probst, C., Nienaber, U., Schipper, I. B., & Maegele, M. (2014). The ATLS® classification of hypovolaemic shock: A well-established teaching tool on the edge?. *Injury*, 45, S35-S38. <https://doi.org/10.1016/j.injury.2014.08.015>

Myburgh, J. A., & Mythen, M. G. (2013). Resuscitation fluids. *New England Journal of Medicine*, 369(13), 1243-1251. DOI: 10.1056/NEJMra1208627

Nunez, T. C., Voskresensky, I. V., Dossett, L. A., Shinall, R., Dutton, W. D., & Cotton, B. A. (2009). Early prediction of massive transfusion in trauma: simple as ABC (assessment of blood consumption)?. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 66(2), 346-352. doi: 10.1097/TA.0b013e3181961c35

Paladino, L., Sinert, R., Wallace, D., Anderson, T., Yadav, K., & Zehtabchi, S. (2008). The utility of base deficit and arterial lactate in differentiating major from minor injury in trauma patients with normal vital signs. *Resuscitation*, 77 (3), 363-368. <https://doi.org/10.1016/j.resuscitation.2008.01.022>

Parks, J. K., Elliott, A. C., Gentilello, L. M., & Shafi, S. (2006). Systemic hypotension is a late marker of shock after trauma: a validation study of Advanced Trauma Life Support principles in a large national sample. *The American journal of surgery*, 192(6), 727-731. DOI: <http://dx.doi.org/10.1016/j.amjsurg.2006.08.034>

Patanwala, A. E., Amini, A., & Erstad, B. L. (2010). Use of hypertonic saline injection in trauma. *American Journal of Health-System Pharmacy*, 67(22). DOI: [10.2146/ajhp090523](https://doi.org/10.2146/ajhp090523)

-
- Patil, V., & Shetmahajan, M. (2014). Massive transfusion and massive transfusion protocol. *Indian Journal of Anaesthesia*, 58(5), 590–595. <http://doi.org/10.4103/0019-5049.144662>
- Pereira, Â. L., & Bachion, M. M. (2006). Atualidades em revisão sistemática de literatura, critérios de força e grau de recomendação de evidência. *Revista Gaúcha de Enfermagem*, 27(4), 491.
- Perel P, Roberts I, Ker K., (2013). Colloids versus crystalloids for fluid resuscitation in critically ill patients. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2013, Issue 2. Art. No.: CD000567. DOI: 10.1002/14651858.CD000567.pub 6.
- Pfortmueller, C. A., & Schefold, J. C. (2017). Hypertonic saline in critical illness-a systematic review. *Journal of critical care*, 42, 168-177. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2017.06.019>
- Pinto, F C., Capone-Neto A., Prist R., MR ES, Poli-de-Figueiredo LF (2006). Volume replacement with lactated Ringer's or 3% hypertonic saline solution during combined experimental hemorrhagic shock and traumatic brain injury. *J Trauma* 60(4):758-763; discussion 763-764. doi: 10.1097/01.ta.0000214581.89316.73
- Privette, A. R., & Dicker, R. A. (2013). Recognition of hypovolemic shock: using base deficit to think outside of the ATLS box. *Critical Care*, 17(2), 124. DOI: 10.1186/cc12513
- Portugal, Direção Geral de Saúde, (2013). Abordagem da Transfusão Maciça no Adulto, Norma nº 011/2013 de 30/07/2013 atualizado a 18/07/2017.
- Reynolds, B. R., Forsythe, R. M., Harbrecht, B. G., Cuschieri, J., Minei, J. P., Maier, R. V., ... Sperry, J. L. (2012). Hypothermia in massive transfusion: Have we been paying enough attention to it? *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 73(2), 486-491. DOI: [10.1097/TA.0b013e31825c163b](https://doi.org/10.1097/TA.0b013e31825c163b)
- Rhee, P., Koustova, E., & Alam, H. B. (2003). Searching for the optimal resuscitation method: recommendations for the initial fluid resuscitation of combat casualties. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 54(5), S52-S62.
- Rizoli, S. B., Rhind, S. G., Shek, P. N., Inaba, K., Filips, D., Tien, H., ... Rotstein, O. (2006). The Immunomodulatory Effects of Hypertonic Saline Resuscitation in Patients Sustaining Traumatic Hemorrhagic Shock: A Randomized, Controlled, Double-Blinded Trial. *Annals of Surgery*, 243 (1), 47–57. <http://doi.org/10.1097/01.sla.0000193608.93127.b1>

- Roque, A.; Bugalho, A. & Carneiro, A.V. (2007). Manual de elaboração, disseminação e implementação de normas de orientação clínica: 50-54. <https://www.fm.ul.pt/cembe/index2.htm>
- Rose, A. H., Kotzé, A., Doolan, D., Norfolk, D. R., & Bellamy, M. C. (2009). Massive transfusion—evaluation of current clinical practice and outcome in two large teaching hospital trusts in Northern England. *Vox sanguinis*, 97(3), 247-253. DOI:[10.1111/j.1423-0410.2009.01198.x](https://doi.org/10.1111/j.1423-0410.2009.01198.x)
- Rossaint, R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T. J., Duranteau, J., Fernández-Mondéjar, E., Spahn, D. R. (2016). The European guideline on management of major bleeding and coagulopathy following trauma: fourth edition. *Critical Care*, 20, 100. <http://doi.org/10.1186/s13054-016-1265-x>
- Rowell, S. E., Fair, K. A., Barbosa, R. R., Watters, J. M., Bulger, E. M., Holcomb, J. B., ... Schreiber, M. A. (2016). The Impact of Pre-Hospital Administration of Lactated Ringer's Solution versus Normal Saline in Patients with Traumatic Brain Injury. *Journal of Neurotrauma*, 33(11), 1054–1059. <http://doi.org/10.1089/neu.2014.3478>
- Santry HP, Alam HB. Fluid resuscitation: past, present, and the future. *Shock* (Augusta, Ga). 2010;33(3): 229-241. doi:10.1097/SHK.0b013e3181c30f0c.
- Sakabe, D., Chade, M., Mestieri, L., & Rodrigues, J. (2007). Reposição volêmica em pacientes politraumatizados. *Revista da Faculdade de Ciências Médicas de Sorocaba*. ISSN eletrônico 1984-4840, 6 (1), 21-28. <https://revistas.pucsp.br/index.php/RFCMS/article/view/357>
- Schochl H, Schlimp CJ. Trauma bleeding management: the concept of goal-directed primary care. *Anesth Analg*; (2013). <http://dx.doi.org/10.1213/ANE.0b013e318270a6f7>.
- Sethi, A. K., Sharma, P., Mohta, M., & Tyagi, A. (2003). Shock—A short review. *Indian J Anesth*, 47, 245-359.
- Sihler, K. C., & Napolitano, L. M. (2010). Complications of massive transfusion. *CHEST Journal*, 137 (1), 209-220. Doi:10.1378/chest.09-0252
- Spahn, D. R., Bouillon, B., Cerny, V., Coats, T. J., Duranteau, J., Fernández-Mondéjar, E., Rossaint, R. (2013). Management of bleeding and coagulopathy following major

-
- trauma: an updated European guideline. *Critical Care*, 17(2), R76. <http://doi.org/10.1186/cc12685>
- Tsuei, B. J., & Kearney, P. A. (2004). Hypothermia in the trauma patient. *Injury*, 35(1), 7-15. [https://doi.org/10.1016/S0020-1383\(03\)00309-7](https://doi.org/10.1016/S0020-1383(03)00309-7)
- Wang, J. W., Li, J. P., Song, Y. L., Tan, K., Wang, Y., Li, T., ... & Zhao, Q. H. (2014). Hypertonic saline in the traumatic hypovolemic shock: meta-analysis. *journal of surgical research*, 191(2), 448-454. DOI: 10.1016/j.jss.2014.04.027
- Wade, C. E., Grady, J. J., & Kramer, G. C. (2003). Efficacy of hypertonic saline dextran fluid resuscitation for patients with hypotension from penetrating trauma. *Journal of Trauma and Acute Care Surgery*, 54(5), S144-S148. DOI: 10.1097/01.TA.0000047223.62617.AB
- Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg*. 2001; 93:817---22.
- Wilson, M., Davis, D. P., & Coimbra, R. (2003). Diagnosis and monitoring of hemorrhagic shock during the initial resuscitation of multiple trauma patients: a review. *The Journal of emergency medicine*, 24(4), 413-422. [https://doi.org/10.1016/S0736-4679\(03\)00042-8](https://doi.org/10.1016/S0736-4679(03)00042-8)
- Wise, R., Faurie, M., Malbrain, M. L., & Hodgson, E. (2017). Strategies for intravenous fluid resuscitation in trauma patients. *World journal of surgery*, 41(5), 1170-1183. DOI <https://doi.org/10.1007/s00268-016-3865-7>
- Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308:1566---72.
- Zhao, J., Wang, B., You, G., Wang, Y., Chen, G., Wang, Q., He, Y. (2015). Hypertonic Saline Dextran Ameliorates Organ Damage in Beagle Hemorrhagic Shock. *PLoS ONE*, 10(8), e0136012. <http://doi.org/10.1371/journal.pone.0136012>

Anexos

Anexo I – Resultados da aplicação do Teste de Relevância II

Referência do estudo		Questões												Reúne critérios para avaliação da qualidade metodológica	
		1		2		3		4		5		6			
		Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não	Sim	Não
S4	Pfortmueller et al 2017		X	X		X		X		X		X			X
S1	Pelleiter et al 2016		X	X		X		X		X			X		X
S3	Motaharinia et al 2015	X		X		X		X		X		X		X	
S1	Delano et al 2015	X		X		X		X		X			X		X
S2	Han et al 2015	X		X		X		X		X		X		X	
S1	Tisherman et al 2015		X		X	X		X		X			X		X
S4	Wang et al 2014	X		X		X		X		X		X		X	
S4	Lourens 2014		X	X		X		X		X		X			X
S1	Dubick et al 2013	X		X		X		X		X		X			X
S1	Junger et al 2013		X	X		X		X		X		X			X
S1	Junger et al 2012	X		X		X		X		X		X		X	
S4	Bulger et al 2012	X			X	X		X		X		X			X
S4	Morrison et al 2011		X	X		X		X		X			X		X
S1	Bulger et al 2011		X	X		X		X		X			X		X
S1	Bulger 2011		X		X	X		X		X			X		X
S1	Rhind et al 2010		X	X		X		X		X			X		X
S5	Patanwala et al 2010		X		X	X		X		X		X			X
S1	Bulger et al 2010	X		X		X		X		X		X		X	
S1	Morrison et al 2009		X		X	X		X		X		X			X
S4	Vicenzi et al, 2009	X		X		X		X			X		X		X
S5	Scarpelin et al, 2008	X		X		X		X			X		X		X
S1	Bulger et al 2008	X		X		X		X		X		X		X	
S4	Brasel et al 2008	X			X	X		X			X		X		X
S4	Zehtabchi 2008		X	X		X		X		X		X			X
S4	Bauer et al 2008		X		X	X		X		X			X		X
S2	Ghafari et al 2008		X	X		X		X		X		X			X
S1	Bulger et al 2007	X		X		X		X		X			X		X

Anexo II – Resultado da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada ao estudo Motaharinia et al 2015.

Identificação do estudo: **Motaharinia, J., Etezadi, F., Moghaddas, A., & Mojtahedzadeh, M. (2015). Immunomodulatory effect of hypertonic saline in hemorrhagic shock. DARU Journal of Pharmaceutical Sciences, 23, 47. <http://doi.org/10.1186/s40199-015-0130-9>**

VALIDADE DOS RESULTADOS	Sim	?	Não	N/a
1. A revisão aborda de forma explícita uma questão clínica sensível?	2			
2. A pesquisa dos estudos relevantes foi detalhada e exaustiva?	2			
3. Os estudos primários têm elevada qualidade metodológica?		1		
4. A interpretação dos estudos é reprodutível?	2			
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS	Sim	?	Não	N/a
5. Os resultados foram semelhantes entre os estudos?			0	
6. Quais são os resultados gerais dos estudos?	2			
7. Quão precisos são os resultados?		1		
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS	Sim	?	Não	N/a
8. Qual é a melhor forma de interpretar os resultados para aplicá-los na prática clínica?	2			
9. Foram considerados todos os “outcomes” clinicamente importantes?	2			
10. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?		1		

- Score total (soma dos scores atribuídos) → 15 [A]
- Nº de questões aplicáveis (máx. 20) → 10 [B]
- Score máximo possível (2 x B) → 20 [C]
- **CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %)** → **75%**

Anexo III – Resultado da aplicação da avaliação crítica de uma revisão sistematizada ao estudo Wang et al 2014.

Identificação do estudo: **Wang, J. W., Li, J. P., Song, Y. L., Tan, K., Wang, Y., Li, T., ... & Zhao, Q. H. (2014). Hypertonic saline in the traumatic hypovolemic shock: meta-analysis. *journal of surgical research*, 191(2), 448-454. DOI: [10.1016/j.jss.2014.04.027](https://doi.org/10.1016/j.jss.2014.04.027)**

VALIDADE DOS RESULTADOS	Sim	?	Não	N/a
1. A revisão aborda de forma explícita uma questão clínica sensível?	2			
2. A pesquisa dos estudos relevantes foi detalhada e exaustiva?	2			
3. Os estudos primários têm elevada qualidade metodológica?	2			
4. A interpretação dos estudos é reprodutível?	2			
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS	Sim	?	Não	N/a
5. Os resultados foram semelhantes entre os estudos?	2			
6. Quais são os resultados gerais dos estudos?	2			
7. Quão precisos são os resultados?	2			
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS	Sim	?	Não	N/a
8. Qual é a melhor forma de interpretar os resultados para aplicá-los na prática clínica?	2			
9. Foram considerados todos os “outcomes” clinicamente importantes?	2			
10. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?		1		

- Score total (soma dos scores atribuídos) → 19 [A]
- Nº de questões aplicáveis (máx. 20) → 10 [B]
- Score máximo possível (2 x B) → 20 [C]
- **CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %)** → **95 %**

Anexo IV – Resultado da aplicação da avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado ao estudo Han et al 2015

Identificação do estudo: **Han, J., Ren, H. Q., Zhao, Q. B., Wu, Y. L., & Qiao, Z. Y. (2015). Comparison of 3% and 7.5% hypertonic saline in resuscitation after traumatic hypovolemic shock. Shock, 43(3), 244-249. doi: 10.1097/SHK.0000000000000303.**

VALIDADE DOS RESULTADOS		Sim	?	Não	N/A
1.	A gama de doentes foi bem definida?			0	
2.	O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2			
3.	Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2			
4.	Os doentes foram aleatorizados?	2			
5.	A aleatorização foi ocultada?	2			
6.	Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?	2			
7.	O método de aleatorização foi explicado?	2			
8.	A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?			0	
9.	Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognósticos conhecidos?	2			
10.	Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2			
11.	Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2			
12.	Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2			
13.	Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?			0	
14.	O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?	2			
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS					
15.	A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?		1		
16.	A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?		1		
17.	Esse efeito tem importância clínica?	2			
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS					
18.	Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2			
19.	Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2			
20.	Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2			

- Score total (soma dos scores atribuídos) → 32 [A]
- Nº de questões aplicáveis (máx. 20) → 20 [B]
- Score máximo possível (2 x B) → 40 [C]
- **CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %)** → **80%**

Anexo V – Resultado da aplicação da avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado ao estudo Junger et al 2012

Identificação do estudo: **Junger, W. G., Rhind, S. G., Rizoli, S. B., Cuschieri, J., Shiu, M. Y., Baker, A. J., ... Bulger, E. M. (2012). Resuscitation of traumatic hemorrhagic shock patients with hypertonic saline - without dextran - inhibits neutrophil and endothelial cell activation. Shock (Augusta, Ga.), 38(4), 341–350. <http://doi.org/10.1097/SHK.0b013e3182635aca>**

VALIDADE DOS RESULTADOS		Sim	?	Não	N/A
1. A gama de doentes foi bem definida?		2			
2. O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?		2			
3. Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?		2			
4. Os doentes foram aleatorizados?		2			
5. A aleatorização foi ocultada?		2			
6. Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?		2			
7. O método de aleatorização foi explicado?		2			
8. A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?		2			
9. Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos?		2			
10. Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?		2			
11. Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?		2			
12. Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?				0	
13. Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?				0	
14. O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?		2			
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS					
15. A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?		2			
16. A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?			1		
17. Esse efeito tem importância clínica?		2			
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS					
18. Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?		2			
19. Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?		2			
20. Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?		2			

- Score total (soma dos scores atribuídos) → 35 [A]
- Nº de questões aplicáveis (máx. 20) → 20 [B]
- Score máximo possível (2 x B) → 40 [C]
- **CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %)** → **88%**

Anexo VI – Resultado da aplicação da avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado ao estudo Bulger et al 2011.

Identificação do estudo: **Bulger, E. M., May, S., Kerby, J. D., Emerson, S., Stiell, I. G., Schreiber, M. A., ... Hoyt, D. B. (2011). Out-of-hospital Hypertonic Resuscitation After Traumatic Hypovolemic Shock: A Randomized, Placebo Controlled Trial. Annals of Surgery, 253(3), 431–441. <http://doi.org/10.1097/SLA.0b013e3181fcd22>**

VALIDADE DOS RESULTADOS		Sim	?	Não	N/A
1.	A gama de doentes foi bem definida?	2			
2.	O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2			
3.	Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2			
4.	Os doentes foram aleatorizados?	2			
5.	A aleatorização foi ocultada?	2			
6.	Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?	2			
7.	O método de aleatorização foi explicado?	2			
8.	A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2			
9.	Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos?	2			
10.	Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2			
11.	Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2			
12.	Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?	2			
13.	Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?	2			
14.	O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?	2			
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS					
15.	A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2			
16.	A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2			
17.	Esse efeito tem importância clínica?	2			
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS					
18.	Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2			
19.	Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2			
20.	Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?			0	

- Score total (soma dos scores atribuídos) → 38 [A]
- Nº de questões aplicáveis (máx. 20) → 20 [B]
- Score máximo possível (2 x B) → 40 [C]
- **CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %)** → **95%**

Anexo VII – Resultado da aplicação da avaliação crítica de um artigo descrevendo um ensaio clínico prospetivo, aleatorizado e controlado ao estudo Bulger et al 2008.

Identificação do estudo: **Bulger, E. M, Jurkovich GJ, Nathens AB, Copass MK, Hanson S, Cooper C, Liu P, Neff M, Awan AB, Warner K, Maier RV. Hypertonic Resuscitation of Hypovolemic Shock After Blunt Trauma A Randomized Controlled Trial. Arch Surg. (2008); 143(2):139–148. doi:10.1001/archsurg.2007.41**

VALIDADE DOS RESULTADOS		Sim	?	Não	N/A
1.	A gama de doentes foi bem definida?	2			
2.	O diagnóstico da doença estava bem caracterizado?	2			
3.	Os critérios de inclusão e exclusão são lógicos e claros?	2			
4.	Os doentes foram aleatorizados?	2			
5.	A aleatorização foi ocultada?	2			
6.	Os doentes foram analisados nos grupos para os quais tinham sido aleatorizados inicialmente (intenção-de-tratar)?	2			
7.	O método de aleatorização foi explicado?	2			
8.	A dimensão da amostra foi estatisticamente calculada?	2			
9.	Os doentes nos grupos em comparação eram semelhantes em termos dos seus fatores de prognóstico conhecidos?	2			
10.	Com exceção do tratamento em estudo, todos os doentes foram tratados da mesma maneira?	2			
11.	Foi ocultado aos doentes o grupo a que pertenciam?	2			
12.	Foram ocultados aos investigadores os grupos em estudo?			0	
13.	Foram ocultados aos analisadores dos dados os grupos em estudo?			0	
14.	O seguimento (follow-up) final foi superior a 80%?	2			
IMPORTÂNCIA DOS RESULTADOS					
15.	A dimensão do efeito terapêutico (RRR, RRA, NNT) foi importante?	2			
16.	A estimativa do efeito é suficientemente precisa (IC)?	2			
17.	Esse efeito tem importância clínica?	2			
APLICABILIDADE DOS RESULTADOS					
18.	Os doentes do estudo são semelhantes aos da prática clínica do médico individual?	2			
19.	Foram considerados todos os resultados clínicos importantes?	2			
20.	Os benefícios do tratamento sobrepõem-se aos potenciais riscos e custos da sua implementação?	2			

- Score total (soma dos scores atribuídos) → 36 [A]
- Nº de questões aplicáveis (máx. 20) → 20 [B]
- Score máximo possível (2 x B) → 40 [C]
- **CLASSIFICAÇÃO FINAL (A/C em %) → 90%**