

1363
**O PULMÃO NO CHOQUE HEMORRÁGICO E
O USO DE CORTICOSTERÓIDE (*)**

DR. M. XIMENES-NETO ()**

DR. DÉCIO F. GORINI (*o*)

DR. JOSÉ LUIZ D. MESTRINHO (**)**

DR. JOUBERT A. ESTEVES (***)**

DR. JOSÉ MESQUITA RIBEIRO, F.º (***)**

APM 1074

Foi realizado um estudo experimental em 20 cães com o objetivo de estudar o efeito protetor exercido por um corticosteróide (metilprednisolona, MR) sobre a estrutura pulmonar no choque hipovolêmico de natureza irreversível. Os animais foram divididos em três grupos. Cinco animais foram sacrificados para estudo da arquitetura pulmonar normal, dez receberam a droga na dosagem de 30 mg/kg antes do choque e cinco foram chocados, sem nenhuma proteção. Foram medidos os seguintes parâmetros: pressão arterial média, pressão venosa central, pH, PaCO₂, PaO₂, excesso de base, saturação do oxigênio arterial e venoso e "shunt". Os pulmões foram estudados por cortes seriados e o grau de alterações microscópicas codificadas de acordo com o critério de Willwerth.

Os resultados evidenciaram que não houve diferença estatística significativa nos parâmetros medidos, tanto nos que receberam, como aqueles que não receberam o corticosteróide. As alterações pulmonares foram bem menos importantes naqueles cães que foram "protegidos" pela metilprednisolona, enquanto que os animais não tratados, demonstraram modificações significativas na sua arquitetura pulmonar.

Um número significativo de pacientes em estado de choque séptico ou hemorrágico morre em decorrência das alterações pulmonares que culminam com a insuficiência res-

(*) Trabalho da Divisão de Pesquisa do Hospital das Forças Armadas, Brasília, DF.

(**) Chefe da Divisão, Cirurgião de Tórax; Professor Livre Docente da Faculdade de Medicina da UFGO; FACS, FICS, TCBC.

(***) Patologista.

(****) Cirurgião.

(***** Residentes.

piratória aguda. A seqüência de eventos do ponto de vista clínico, foram bem descritos por Moore (9) nas quatro fases seguintes: (1) período de lesão, ressuscitação e alcalose ; (2) fase de estabilização circulatória e início da dificuldade respiratória; (3) insuficiência pulmonar progressiva e (4) hipóxia terminal com hipercarbia e assistolia. A patologia dessas alterações estão representadas por lesão pulmonar capilar, edema intersticial, atelectasia congestiva, rompimento do alvéolo, edema e pneumonite (24). Essas alterações descritas, são encontradas não sómente nos estados de choque, como também em uma série de outros eventos clínicos que demonstram a pobre capacidade reativa do pulmão a diversos insultos, revelando-se ao estudo anátomo-patológico numa lesão comum, representada por aumento da água pulmonar, diminuição da capacidade residual funcional, atelectasia e graus variados de perturbação da fisiologia normal pulmonar (26,27,28).

Diversos estudos já demonstraram os efeitos salutares dos corticosteróides na prevenção e tratamento dessas lesões, especialmente aquelas produzidas no choque séptico (8,9,18,23). Neste último a experiência clínica e laboratorial comprovadamente demonstrou a obrigatoriedade da utilização do corticoesteróide no manuseio desses pacientes, além das outras medidas rotineiras, tais como antibioticoterapia e suporte ventilatório. No choque hemorrágico, ainda faltam estudos que provem o seu valor terapêutico de forma definitiva, embora seu uso seja preconizado em muitas publicações (12,19,20,30).

O presente trabalho tem como objetivo estudar as alterações pulmonares no choque hemorrágico de natureza irreversível e o possível papel protetor de um corticosteróide (metilprednisolona, MR solumedrol) na preservação da estrutura pulmonar.

MATERIAL E MÉTODO

Vinte cães cujo peso variou entre 8 a 15 quilos foram utilizados nas experiências. O modelo experimental foi o de Wiggers já descritos em trabalhos anteriores (31,22). Os animais eram anestesiados com nembutal na dose de 30 mg/kg por via venosa, a seguir heparinizados com 5 mg/kg. Eram canuladas as artérias femurais utilizando-se uma delas para sangria do animal e a outra para registro da pressão arterial média, a qual foi feita num manômetro de mercúrio. A veia jugular interna era dissecada e conectada a um ma-

nômetro d'água para medir a pressão venosa central e coleta de sangue para as dosagens de gases. Os seguintes parâmetros foram medidos, pressão arterial média, pressão venosa central, pH, PaCO₂, PaO₂, excesso de base saturação de oxigênio arterial e venoso e "shunt". Esses dados eram colhidos no início da experiência como medida basal e a seguir cada hora até a morte do animal. A sangria era feita num frasco colocado a uma altura de aproximadamente 45 cm e de maneira rápida, até baixar a pressão arterial média (PAM) para 50 mmHg, a qual era mantida durante todo o desenrolar da experiência, reinfundindo ou retirando sangue. O critério adotado para avaliar o grau das alterações pulmonares foi o descrito por Willwerth (25). De forma sumária esse último consiste de quatro graus a seguir: o grau um está representado por achados de pequena monta, como edema, espessamento e/ou dilatação capilar; grau dois, consiste em congestão moderada das arteríolas e vênulas, edema pulmonar mais pronunciado e ocasionalmente extravasamento de sangue nos espaços alveolares; grau três está representado por atelectasia e congestão vascular e ruptura e finalmente o grau quatro possui hemorragia extensa em todas as áreas pulmonares e perda da arquitetura normal. Os animais foram divididos da seguinte maneira: dez receberam o corticoesteróide na dose preconizada e antes da sangria do animal, cinco foram sacrificados para estudo da arquitetura normal pulmonar e outros cinco foram chocados e não receberam nenhuma medicação. Após o êxito letal abria-se a caixa torácica e retirados os pulmões os quais eram formolizados durante três dias, ao fim dos quais eram colhidas partes representativas para estudo microscópico. O patologista ao fazer análise das alterações pulmonares, não sabia qual o tipo de pulmão com o qual estava lidando. Após a classificação pelo critério de Willwerth era feita a identificação.

Os resultados obtidos foram analisados numa programadora de mesa, Olivetti 101 e apurando-se os dados referentes à média, desvio padrão da média e teste T de Student. Os métodos utilizados para obtenção dos gases, saturação de oxigênio arterial e venoso, bem como o "shunt" com o animal recebendo oxigênio a 0.21% já foram previamente descritos (27).

RESULTADOS

Os dados obtidos com referência aos parâmetros medidos estão mostrados nas figuras um, dois e três. Foi observado que não houve diferença estatisticamente significativa tanto

nos animais tratados com o corticoesteróide como naqueles que foram chocados e não receberam a medicação. Na figura um, podemos notar que a saturação de oxigênio mantém-se satisfatória durante toda a experiência, representando o esfor-

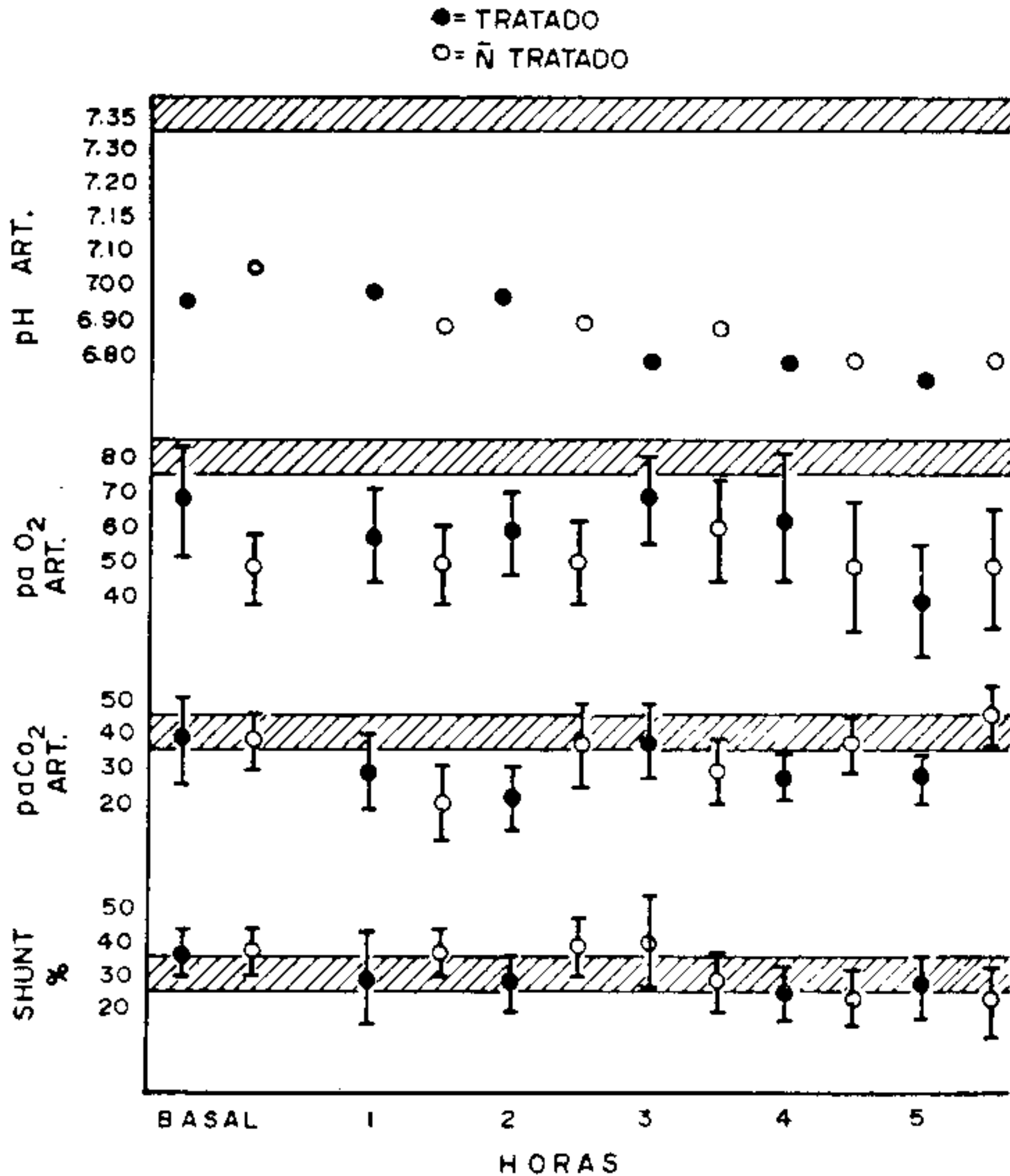


FIGURA 1

Dados referentes a saturação de oxigênio arterial e venoso e pH, notando-se que esses níveis não diferem entre os animais tratados e os não tratados.

ço ventilatório provocado pela hipóxia. O pH caiu para níveis acidóticos bastantes expressivos. A saturação de oxigênio venoso manteve-se em níveis normais durante as primeiras horas da experiência, diminuindo um pouco nas horas finais. Não houve aumento excessivo da mistura venosa, traduzindo certamente um pequeno "shunt".

Na figura dois, observa-se a queda da pressão arterial média que era mantida durante as três primeiras horas da experiência, caindo a seguir para níveis ainda mais baixos, apesar do retorno de todo o sangue retirado. A PvCO₂, manteve-se em níveis um pouco acima da normalidade, mas sem diferença significativa entre aqueles animais tratados e não

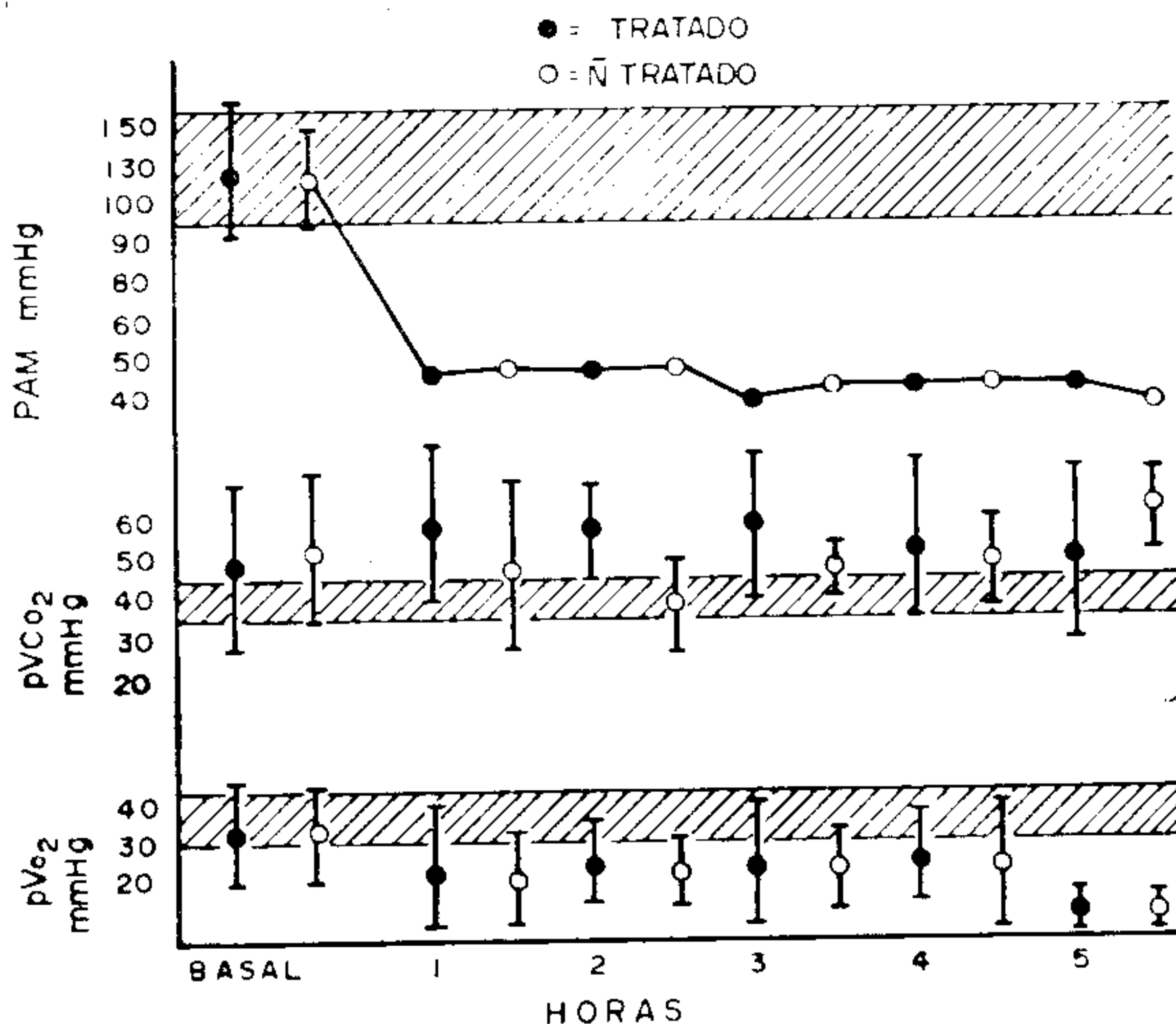


FIGURA 2

Resultados da PVO₂, PVCO₂ e pressão arterial média. Note-se a queda da pressão arterial e uma tendência a elevação dos níveis da PVCO₂.

tratados. A PvO₂ diminuiu um pouco nas últimas horas da experiência, em todos os animais.

Com referência aos dados do pH arterial PaO₂, PaCO₂ e "shunt", notamos que tanto os animais tratados como aqueles não tratados, os resultados se equivalem. O pH cai a níveis extremamente baixos, a PaCO₂ diminui consideravelmente, como consequência da intensa taquipnéia nas primeiras horas da experiência, para começar a subir nas duas horas fi-

nais, quando começavam a se manifestar as dificuldades respiratórias com provável retenção de CO₂. A PaO₂ arterial diminui realmente nas duas últimas horas de choque. O grau de "shunt" pulmonar mantém-se num nível considerado acei-

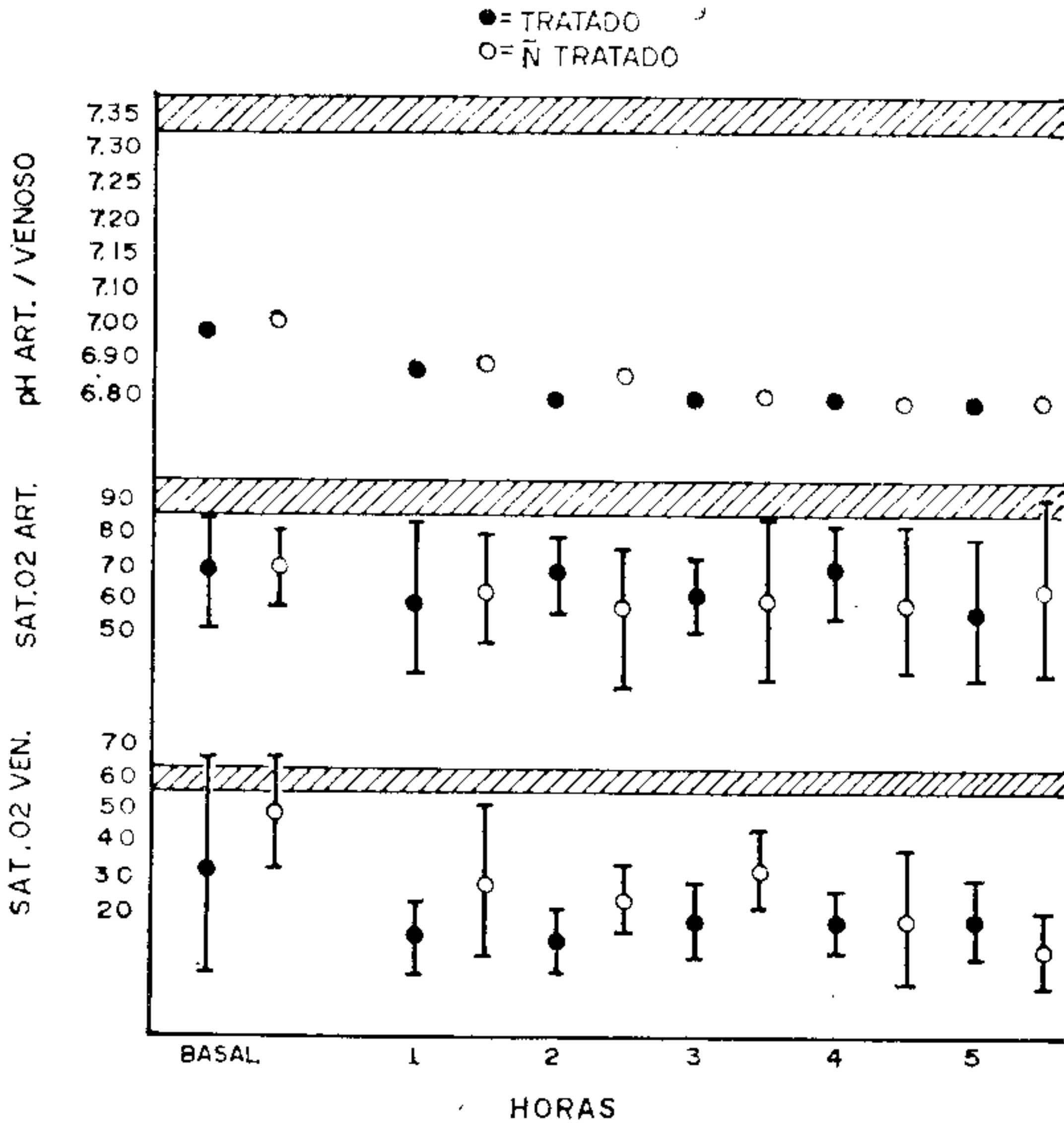


FIGURA 3

Dados referentes ao pH, PAO₂, PACO₂ e shunt. Discussão no texto.

tável, embora muito acima dos valores normais de três a oito por cento. O "shunt" em torno de 30% é detrimental, mas o cão tolera esse nível por bastante tempo, as dificuldades maiores se manifestando quando sobe a 40%.

Os resultados do estudo microscópico dos pulmões estão tabulados nos quadros um e dois.

QUADRO I
O PULMÃO NO CHOQUE HEMORRÁGICO
Animais tratados com corticoesteróide

Animal	Gráu	Sobrevida
1	1	7 hs.
2	*	*
4	2	3 hs.
5	1	*
6	1	4 hs.45'
7	3	5 hs.
11	—	7 hs.15'
13	2	7 hs.
14	1	*
15	4	3 hs.
MÉDIA		5 hs.28'

* Não sobreviveu pelo menos 3 horas

Esses resultados demonstram que não houve diferença quando a sobrevida em horas dos animais tratados e os não tratados. Note-se todavia que três cães morreram antes de completar pelo menos as três primeiras horas de hipovolemia. Os graus de modificações histopatológicas foram bastante

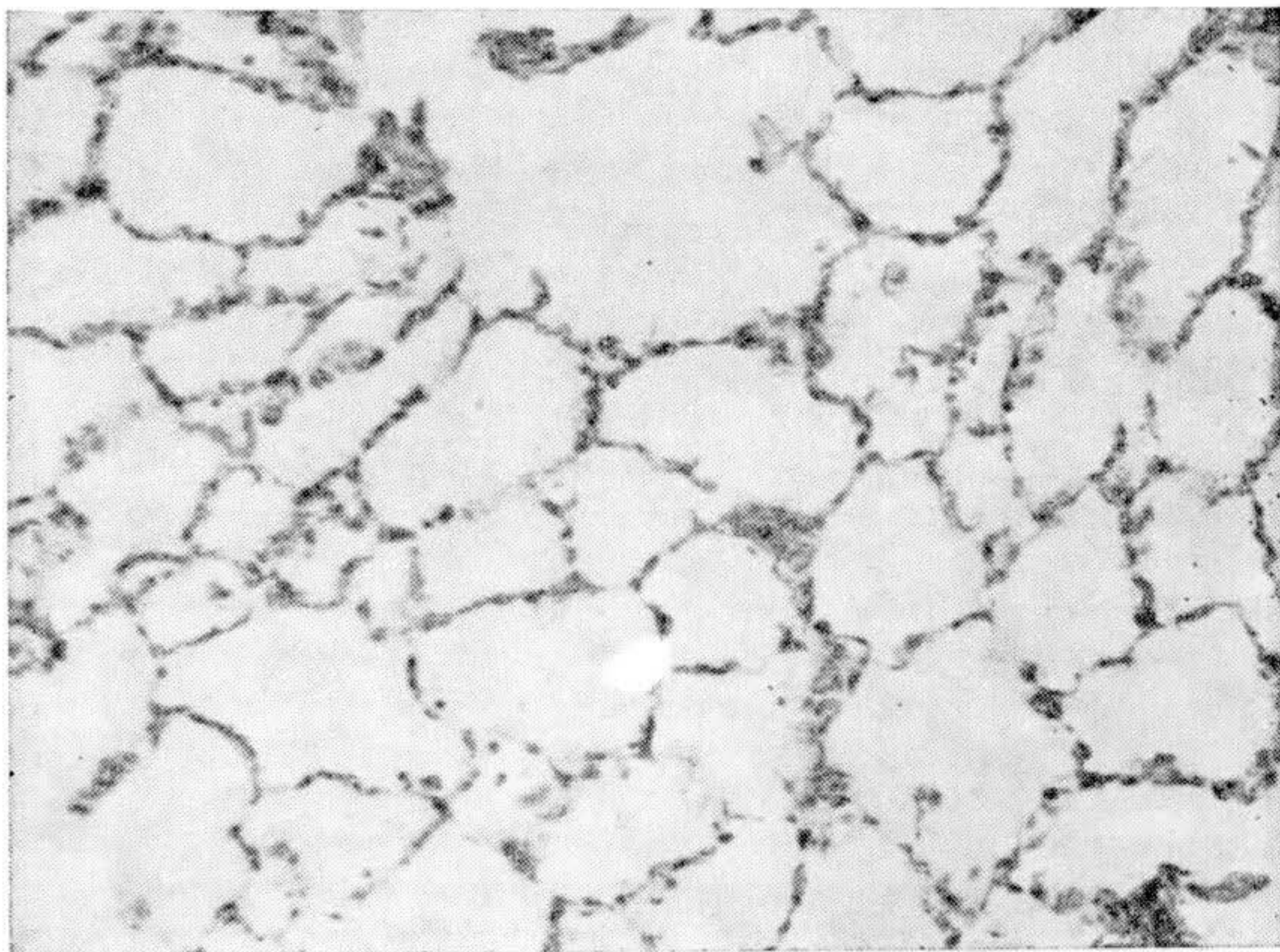


FIGURA 4

Gráu I de alterações pulmonares, mostrando alguns septos com congestão capilar (H.E. x 160).

QUADRO II

O PULMÃO NO CHOQUE HEMORRÁGICO
Animais controle — Choque s/ corticóide

Animal	Gráu	Sobrevida
10	3	4 hs.15'
16	2	6 hs.35'
17	2	3 hs.45'
19	4	6 hs.
20	3	5 hs.39'
MÉDIA		5 hs.39'

reduzidos, observando-se na maioria dos cães, o estágio um e dois na classificação adotada (figuras 4, 5, 6, 7, 8, 9).

No quadro dois, notou-se nos animais que não receberam o corticosteróide, um grau mais significativo de modificações, sempre acima de dois. A sobrevida em ambos os grupos foi mais ou menos idêntica, não havendo diferença estatisticamente importante. Os pulmões desses cães apresentavam-se hemorrágicos ao estudo macroscópico e com profundas alte-

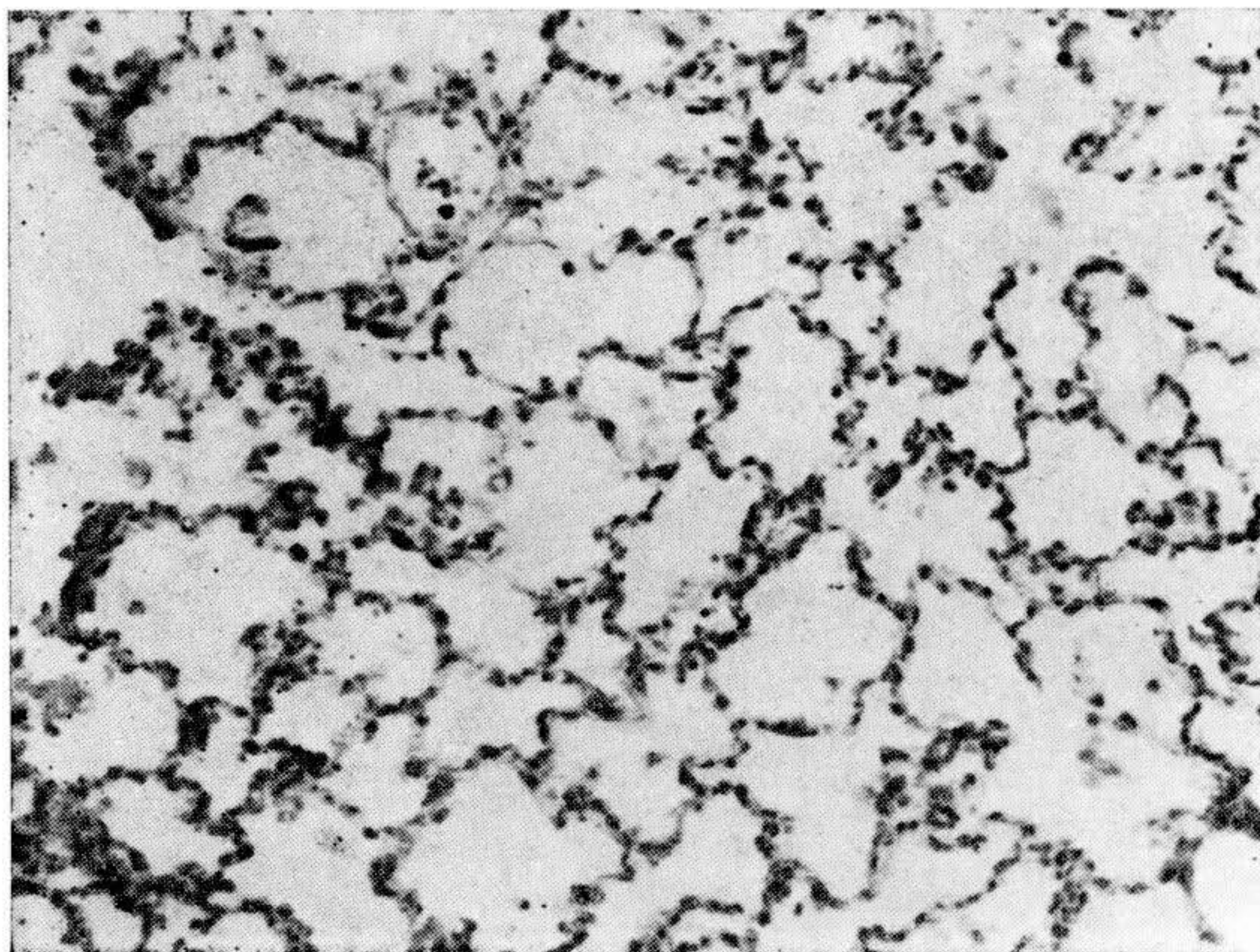


FIGURA 5

Gráu 2, onde se nota moderada congestão capilar e extravasamento ocasional de hemácias (H.E. x 160).

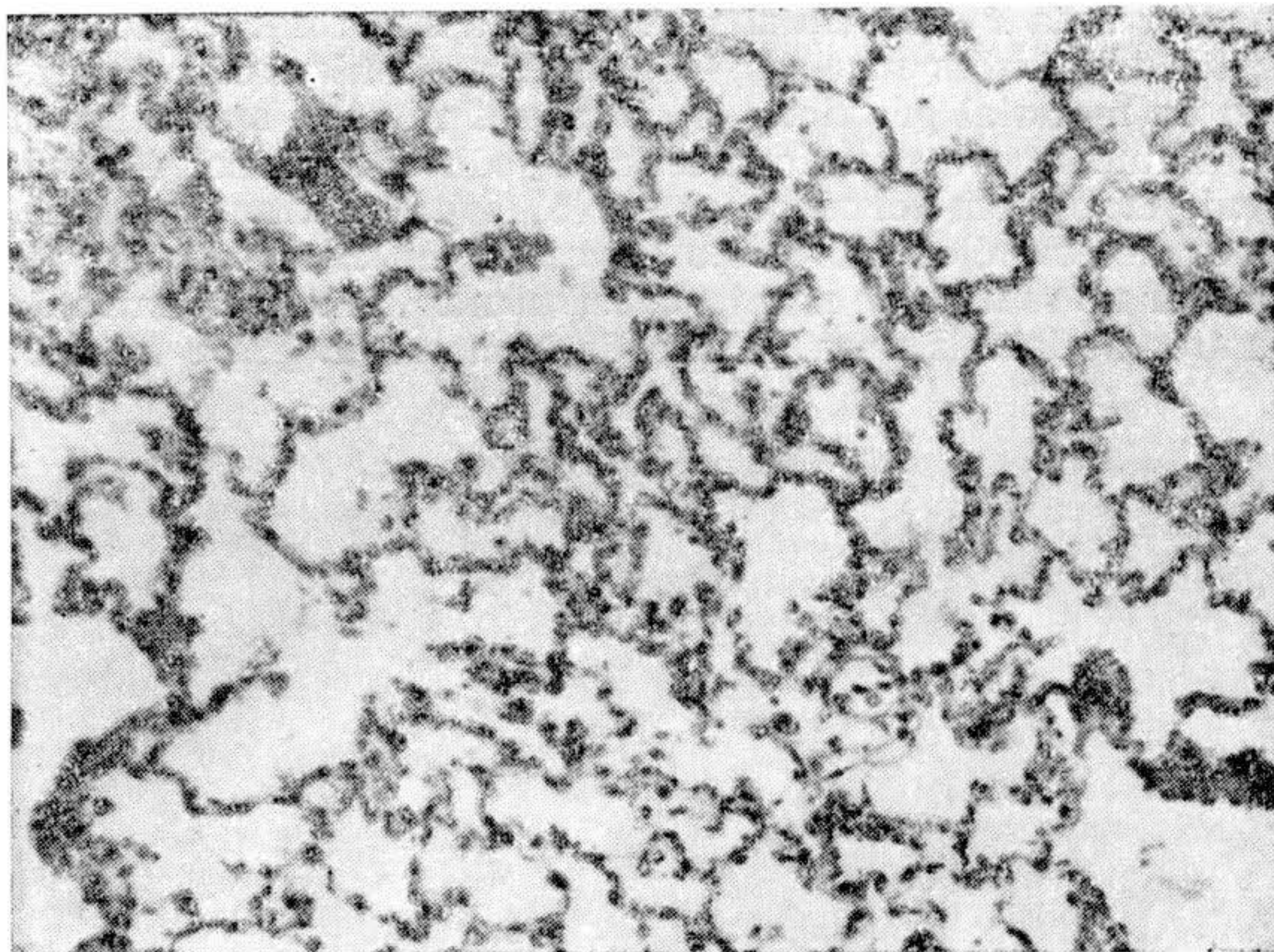


FIGURA 6

Gráu 3, mostrando alterações difusas caracterizadas por congestão capilar mais intensa e maior número de hemácias extravasadas (H.E. x 160).

rações estruturais com rompimento da arquitetura normal, observando-se congestão intensa, extravasamento sangüíneo, agregação leucocitária e edema, além de atelectasia.

DISCUSSÃO

O papel protetor que seria exercido pelos corticoesteróides na vigência de choque, séptico ou hemorrágico têm merecido a atenção de numerosos investigadores desse assunto. Uma vez diagnosticado o quadro clínico, radiológico e laboratorial do pulmão no choque ou síndrome de "angústia" respiratório (SDR), algumas medidas importantes terão que ser tomadas com certa rapidez no sentido de impedir a progressão do quadro, e entre estas se inclui a utilização de doses farmacológicas de corticosteróide, tais como as preconizadas no presente trabalho (metilprednisolona, 30 a 50 mg/kg). Medidas profiláticas devem ser tomadas para evitar o surgimento da síndrome e que poderão ser as seguintes: (1) substituir a perda volêmica apenas na quantidade suficiente para

manter uma PVC adequada, evitando a superhidratação; (2) evitar transfusões maciças; (3) fazer a profilaxia da aspiração de material gástrico; (3) a albumina pode ser utilizada para aumentar a pressão oncótica e reduzir o edema; (4) oxigenioterapia em torno de 40%; (5) evitar a traqueostomia. O corticoesteróide nas doses descritas, em nosso estudo, foi salutar no sentido de manter a estrutura pulmonar dentro de limites aceitáveis num quadro de hemorragia grave e fatal.

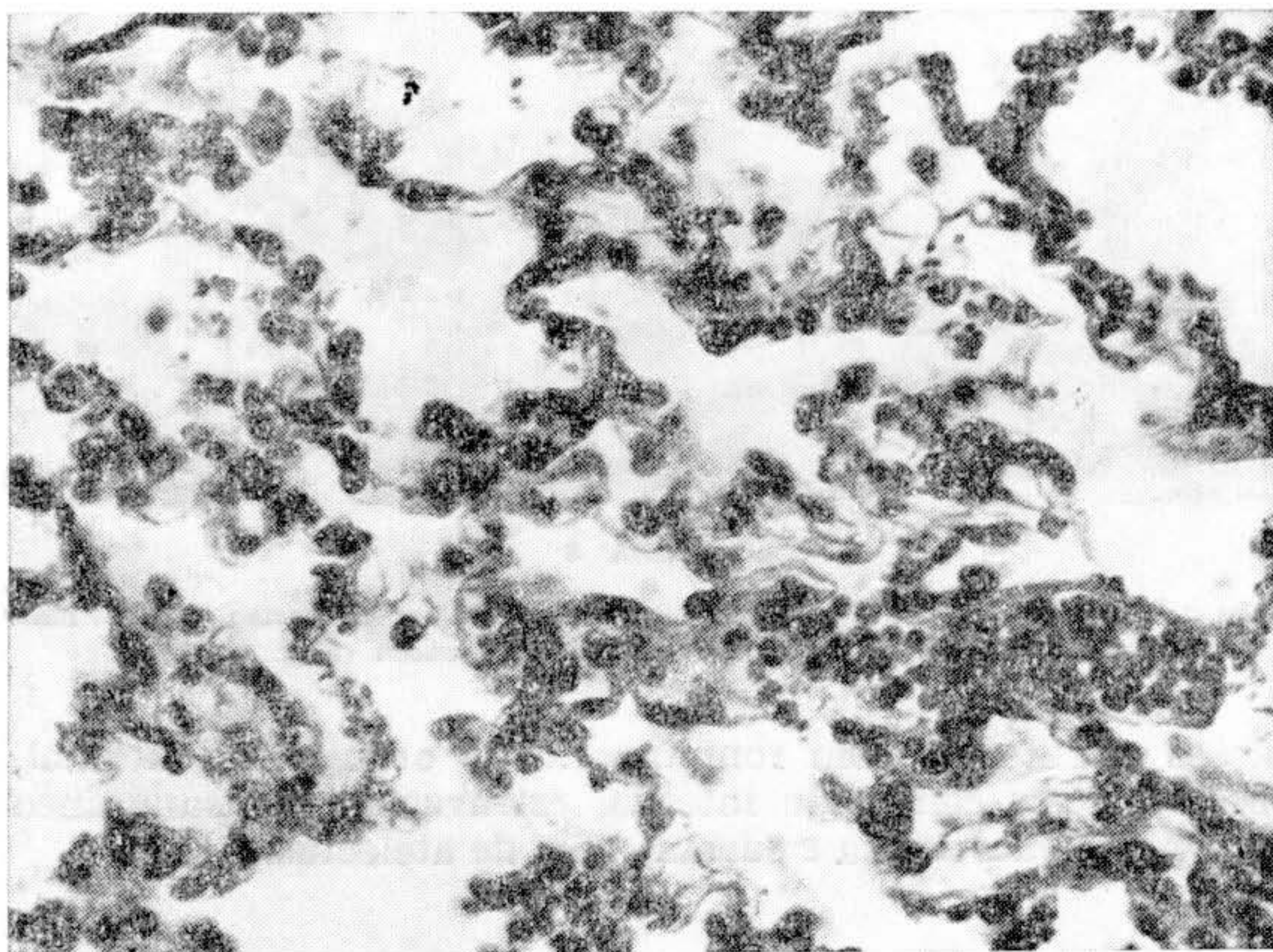


FIGURA 7

Gráu 4 de alterações pulmonares no choque, evidenciada num detalhe, onde se observa intensa congestão capilar e venular, além de hemácias e polimorfonucleares na luz alveolar (H.E. x 400).

Esses mesmos efeitos verificados no pulmão, certamente podem ser extrapolados para outras áreas do organismo. Os seguintes efeitos têm sido demonstrados quando do uso dessa substância no choque hemorrágico ou séptico: (1) preservação das plaquetas, (2) preservação da membrana dos polimorfonucleares e seu conteúdo, (3) mantém a habilidade dos leucócitos para formarem pseudópodos capazes de agirem nos processos de infecção, (4) diminui o edema nas células endoteliais e das células epiteliais tipo I, (5) redução ou abolição da destruição da mitocôndria contida nas células alveolares

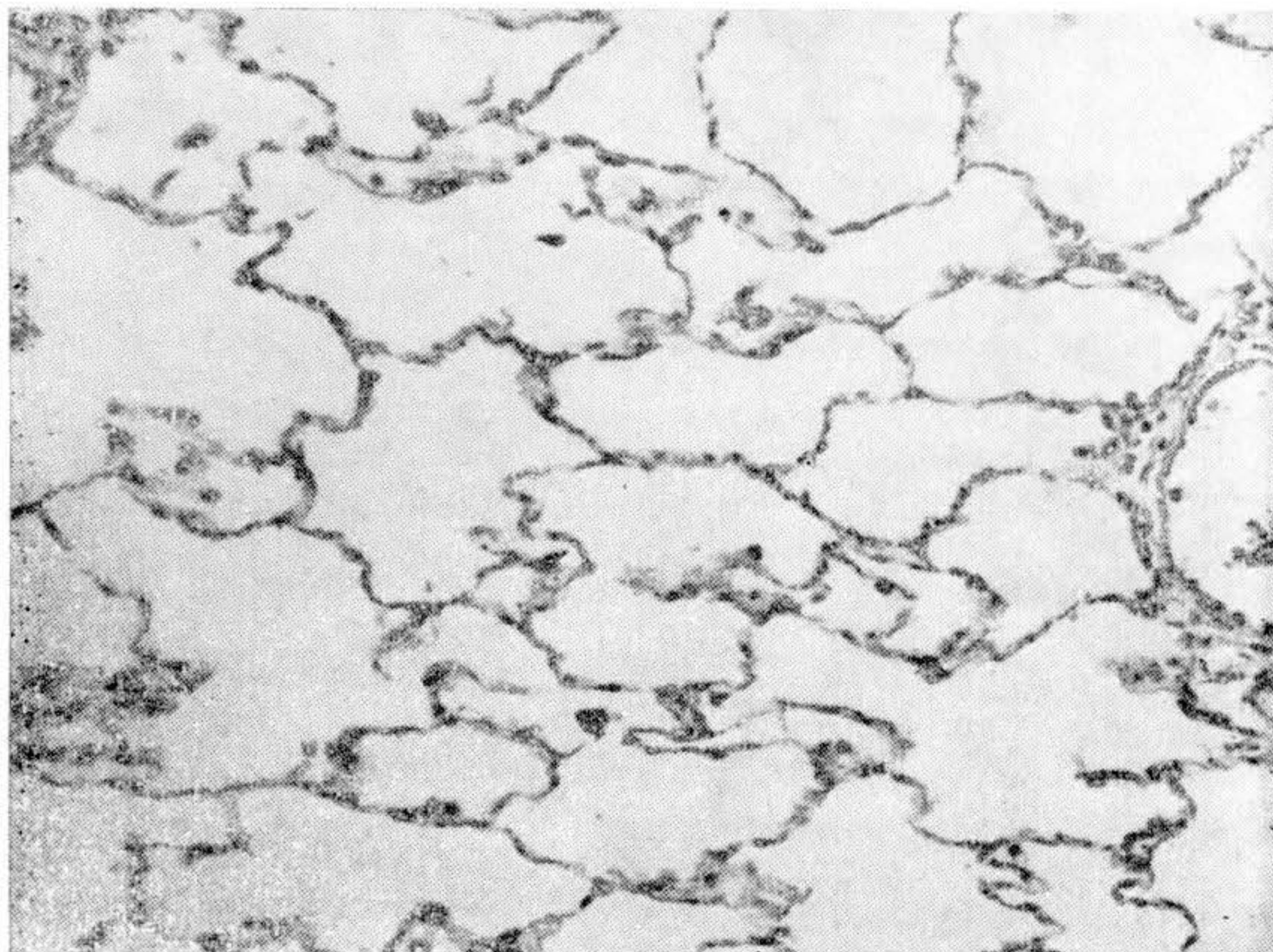


FIGURA 8

Microscopia de pulmão normal, onde se notam septos alveolares delgados e cavidades isentas de hemácias ou polimorfonucleares (H.E. x 160).

tipo II, (6) estimula as células alveolares tipo II durante os estados de baixo fluxo e conseqüentemente pode melhorar a produção de surfactante, capaz de manter o pulmão viável, (7) estabilização celular e da membrana do lisosomo, prevenindo a produção de enzimas tóxicas (2,7,10,11,22,29,33).

O mecanismo de ação da metilprednisolona é ainda bastante discutido nesses estados de choque. Parece que seu papel é similar tanto na hemorragia como na sepsis. Wilson (23) alinha algumas das ações desse produto, mormente o anel de succinato de sódio. Este último age como estabilizador da membrana, produz alcalose urinária e como antídoto na intoxicação pelo barbitúrico. Além disso, em grandes doses, produz um efeito anticoagulante, diminui a perda de potássio e magnésio intracelular permitindo o metabolismo, mesmo em estados de baixo fluxo. Todos esses efeitos favoráveis permitiriam a manutenção da integridade celular por um período bastante longo e suficiente para que as medidas mais efetivas possam ser tomadas e destarte, permitir a recuperação orgânica. A associação desse esteróide e de um inibidor da protease no choque refratário foi estudada por Smith (21).

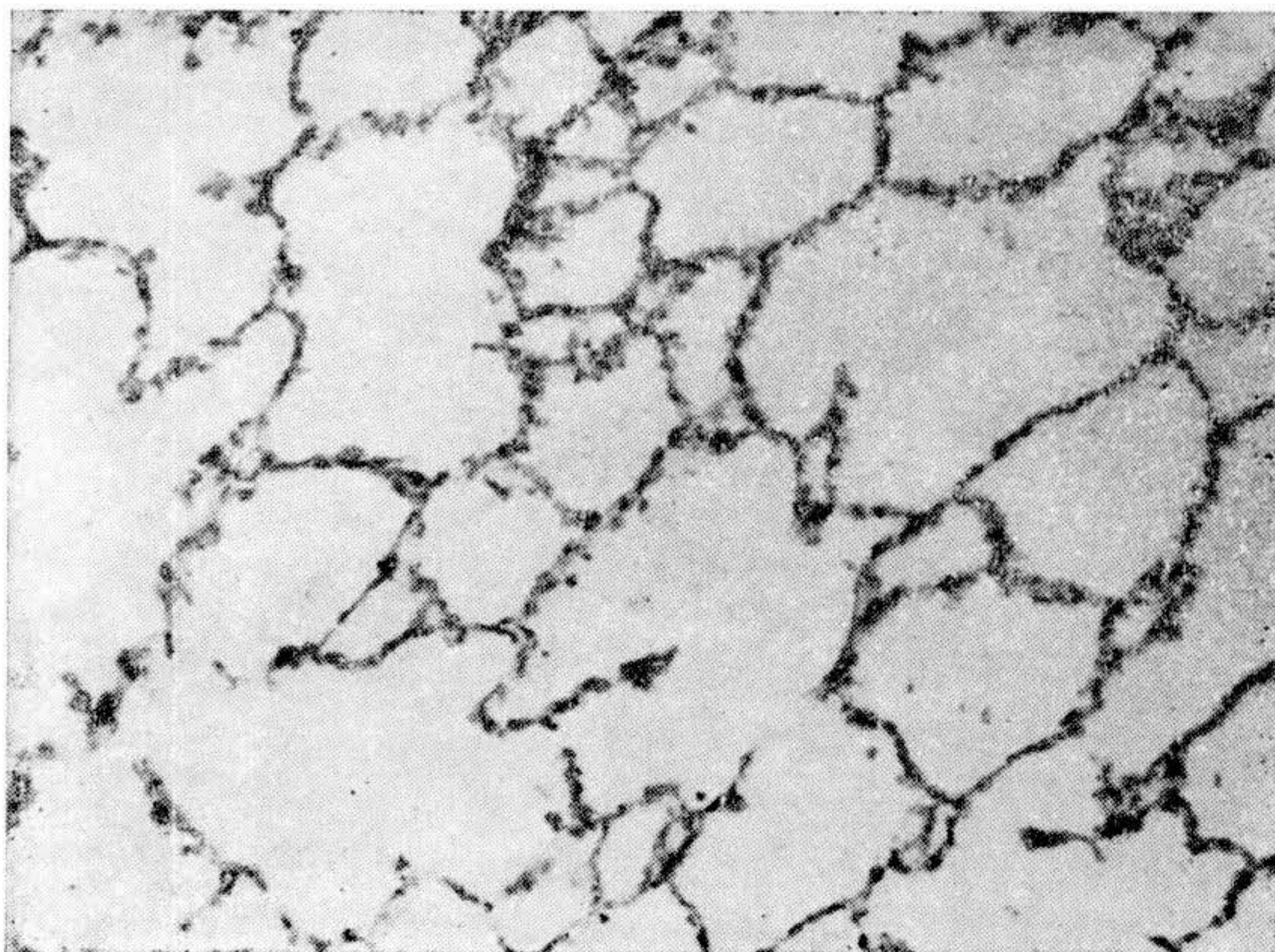


FIGURA 9

Pulmão de animal tratado com corticoesteróide, mostrando pequena congestão de caráter focal (H.E. x 160).

Esse grupo demonstrou que a administração do trasilol antes da indução do choque, manteve o débito cardíaco em nível mais baixo do que no grupo que recebeu esteróide ou no grupo não tratado. Observou ainda melhoria da disponibilidade de oxigênio e pagamento do débito deste último. Essa mesma droga, quando usada uma hora após o início da hemorragia não alterou esses parâmetros. A metilprednisolona, quando utilizada no início da hipovolemia, teve um efeito similar, o qual persistiu quando foi usada, mesmo uma hora após o começo do choque.

A agregação leucócito-plaquetária observada principalmente no pulmão seria responsável pela liberação de enzimas altamente letais e da serotonina com conseqüente aumento da resistência pulmonar (14,15,16,34). No choque séptico, o corticoide previne a interação entre a endotoxina e o complemento, assim impedindo a reação imune responsável pela maioria dos fenômenos fisiológicos nessa síndrome. No choque hemorrágico, a liberação das aminas vasoativas também poderia ser impedida através de um mecanismo de bloqueio a nível celular. O mesmo ocorreria com a diminuição da de-

posição plaquetária nos vasos pulmonares, desde que o esteroide fosse utilizado numa fase inicial. Uma vez iniciado o processo de dificuldade respiratória num caso de choque a corticoesteróideterapia não deve ser retardada.

Clowes (3,6) chama a atenção para as duas fases dos problemas pulmonares no choque séptico e hemorrágico. Numa primeira fase ocorre "shunt" pulmonar, evidenciado pela hipoxemia e aspecto radiológico do tórax normal. Do ponto de vista histológico, o mesmo autor notou a presença de edema intersticial, deposição de leucócitos nos septos e vasos, congestão vascular e colapso alveolar difuso. Numa segunda etapa progride para pneumonite ou broncopneumonia, que geralmente é fatal. Esses mesmos achados foram observados por diversos autores (1,3,4,13). Clinicamente é importante evitar a passagem do estágio um para o estágio seguinte, quando as dificuldades de recuperação são muito menores.

SUMMARY

THE LUNG IN HEMORRHAGIC SHOCK AND THE USE OF CORTICOSTEROIDS

An experimental study with dogs was carried out in order to determine the role of a corticosteroid (methylprednisolone sodium succinate, Solu-Medrol) in the prevention of lung changes in irreversible hemorrhagic shock. The animals were divided in three groups. Five of them were killed and the normal architecture studied, ten received the drug in the amount of 30 mg/kg before shock and five others were shocked without any protection. The following parameters were measured: mean arterial blood pressure, central venous pressure, pH, PaO₂, PaCO₂, base excess, venous and arterial oxygen saturation and shunt, hourly. The lungs were studied through microscopic sections, according to the criteria described by Willwerth.

The results did not show statistically significant difference, as far as the parameters that were measured, among the two groups, those who received the steroid and those that did not. The microscopic changes, however, were much less extensive in the "protected" dogs, than in those that did not receive the medication, showing significant changes in its architecture.

AGRADECIMENTO

Ao laboratório UPJOHN pelo fornecimento generoso do medicamento METIL-PREDNISOLONA, sódio succinato, SOLUMEDROL.

REFERÊNCIAS

1. Agostini A A, Ximenes-Neto M, Scoffield W, Barbosa H — Alterações microscópicas do trato digestivo nas septicemias. Forum Pesq 1:25, 1972.
2. Blaisdell F W — Pathophysiology of the respiratory distress syndrome. Arch Surg 108:44, 1974.
3. Cahill J M, Jouasset-Strieder D, Byrne J J — The effect of endotoxin administration on the canine lung function. Surg 63:980, 1968.
4. Corrin B — Lung pathology in septic shock. Acta Chir Belg 72:273, 1973.

5. Clowes G H A, Jr — Pulmonary abnormalities in sepsis. *Surg Clin North Am* 54:5, 1974.
6. Clowes G H A, Jr, O'Donnell T F, Jr, Tyan N T, Blackburn G L — Energy metabolism in sepsis. Treatment based on different patterns in shock and high output stages. *Ann Surg* 175:684, 1974.
7. Clowes G H A, Hirsch E M F, Williams L, Kwasnik E, O'Donnell T F Jr, Cuevas P, Saini V K, Moradi I, Farizan M, Savaris C, Stone M, Kuffler J — Septic lung and shock lung in man. *Ann Surg* 181:681, 1975.
8. Massion W H, Rosenbluth B, Kux M — Protective effect of methyl prednisolone against lung complication in endotoxin shock. *South Med J* 65:941, 1972.
9. Moore F D, Lyons J H, Pierce E C, Morgan A P Jr, Drinker P A, MacArthur J D, Dammin G J — Post-traumatic pulmonary insufficiency. W B Saunders Company, Philadelphia, Pa USA, 1969 pg 99.
10. Moss G S, Newson B, DasGupta T K — The normal electron histochemistry and the effect of hemorrhagic shock on the pulmonary surfactant system. *Surg Gynecol Obstet* 140:53, 1975.
11. Motsay G J, Alho A V, Romero L H, Lillehei R C — The pulmonary microcirculation in endotoxin-shocked dogs: effects of phenoxybenzamine and methylprednisolone on the precapillary and post capillary resistances. *J Surg Res* 14:406, 1973.
12. Replogle R L, Cazzaniga A B, Grosse R E — Use of corticosteroid during cardiopulmonary bypass: Possible lysosome stabilization. *Circulation*, 1966, Sup 1:33,86.
13. Robb J J, Marculis R R, Jabs C M — Role of pulmonary microembolism in the hemodynamic of endotoxin shock. *Surg Gynecol Obstet* 135:777, 1972.
14. Rush B F — In discussion of Schumer W — Steroids in the treatment of clinical septic shock. *Ann Surg* 184:339, 1976.
15. Seneca H, Grant J P — Glucocorticoid therapy in sepsis shock caused by Gram-negative microorganisms. *J Am Geriatr Soc* 23:943, 1975.
16. Schuler J J, Erve P R, Schumer W — Glucocorticoid effect on carbohydrate metabolism in the endotoxin shocked monkey. *Ann Surg* 183:345, 1976.
17. Schumer W — Steroids in the treatment of septic shock. *Ann Surg* 184:333, 1976.
18. Schumer W, Erve P R, Obernolte R P — Mechanism of steroid protection in septic shock. *Surgery* 72:119, 1972.
19. Schumer W — Evolution of the modern therapy of shock: Science versus empirism. *Surg Clin North Am* 51:3, 1971.
20. Schumer W, Nyhus L — Treatment of shock: Principles and practice. Lea & Febiger, Philadelphia, 1974, pg 185.
21. Smith J A R, Norman J N, Smith G — Steroid and protease in refractory shock. *Brit J Surg* 62:164, 1975.
22. Wilson J W — Pulmonary factors produced by septic shock: Cause or consequence of shock lung. *J Reprod Med* 8:307, 1972.
23. Wilson J W — Treatment or prevention of pulmonary cellular damage with pharmacologic doses of corticosteroid. *Surg Gynecol Obstet* 134:651, 1972.
24. Wilson R F, Sibbald W J — Acute respiratory failure. *Crit Care Med* 4:79, 1976.
25. Willwerth B M, Crawford B N, Young W G Jr, Sealy W C — The role of functional demand on the development of pulmonary lesions during hemorrhagic shock. *J Thorac Cardiovasc Surg* 45:658, 1967.
26. Ximenes-Neto M, Ribeiro J C M — Pulmão no choque. Síndrome do distress respiratório. *J Pneumol* 1:27, 1975.
27. Ximenes-Neto M — Alterações pulmonares no choque hemorrágico experimental. Tese de Livre-Docência, Faculdade de Medicina UFGO, 1974.
28. Ximenes-Neto M, Barbosa H, Resende M S, Ginani F — Estados sépticos fatais. Estudo clínico de 25 pacientes. *Rev Assoc Med Minas Gerais* 23:93, 1972.
29. Ximenes-Neto M, Barbosa J A, Avelino M G — Mecanismo da icterícia nas infecções graves. Valor do uso de corticóide. *Brasília Med* 9:17, 1973.

30. Ximenes-Neto M, Saraiva R A, Gabalhia C A R, Barbosa J A — Reposição volêmica com um expansor plasmático. Rev Bras Cir 62:7, 1972.
31. Ximenes-Neto, Tavares P, Martinelli J G — Um bloqueador adrenérgico alfa (dibenzilina) no choque hemorrágico. Estudo experimental. Rev Bras Anest 21:583, 1971.
32. Ximenes-Neto M, Tavares P — Bloqueio adrenérgico beta com propanolol no choque hemorrágico. Estudo experimental. Rev Bras Anest 22:378, 1972.
33. Ximenes-Neto M, Tavares P, Martinelli J G — Alterações metabólicas no choque hemorrágico. Estudo experimental. Rev Goiana Med 18:193, 1972.
34. Ximenes-Neto, M — The biological significance of serotonin. Brasília Med 6:53, 1971.



O 25.º CONGRESSO BRASILEIRO DE ANESTESIOLOGIA será realizado na cidade de Porto Alegre, de 25 de novembro a 1.º de dezembro de 1978.

O tema central a ser desenvolvido no evento é “**A Realidade da Anestesiologia Brasileira**”, onde se procurará correlacionar e ajustar o progresso da Anestesiologia com as realidades sócio-econômicas da época em que estamos vivendo no Brasil.

Todos os colegas que prestigiarem este acontecimento com sua presença terão uma ampla visão desse tema de inegável importância atual ao mesmo tempo em que gozarão da tradicional hospitalidade gaúcha.

Maiores informações poderão ser obtidas na Secretaria Geral do Congresso, à Rua Santos Neto, 247 — fone: 21-5108. 90.000 — Porto Alegre — RS.