

O ESSENCIAL E O ACESSÓRIO NO TRATAMENTO DO CHOQUE HIPOVOLÊMICO

DR. JUAN ARMANDO NESI (*)

AP 2076

O essencial do tratamento do choque hipovotêmico é a supressão (nem sempre fácil) das perdas de sangue e plasma e a reconstituição do volume sanguíneo com sangue total, plasma, soluções coloidais e soluções eletrolíticas, em quantidades e proporções variáveis de acordo com a natureza da hipovolemia e com as alterações registradas nos parâmetros guias, ou seja, pressão arterial, pressão venosa central, diurese e hematócrito. Não se deve descuidar do déficit de líquido intersticial que acompanha a hipovolemia. Os sinais inconfundíveis de uma boa circulação periférica, com uma pressão sistólica nunca menos de 80 mmHg, uma PVC entre 4 e 6 cm de H₂O, uma diurese acima de 30 ml/hora e um hematócrito ao redor de 35%, são provas suficientes da eficiência do tratamento.

Muitas vezes necessitam-se medidas complementares para cuidar da ventilação pulmonar, a correção da acidose e dos eventuais transtornos iônicos do sangue e a prevenção da insuficiência renal. As drogas vasopressoras não são parte do tratamento do choque hipovolemico, mas podem ser necessárias momentaneamente, sobretudo em pacientes anestesiados, para evitar uma queda crítica da pressão arterial e do débito cardíaco enquanto se completa a restauração do volume sanguíneo. A heparina, pequenas doses repetidas, está indicada em presença de coagulação intravascular disseminada.

O tratamento é prolongado e difícil quando o choque hipovolemico se acompanha de extensa destruição de tecidos, perdas incontroláveis de líquidos e alterações graves em estruturas vitais. É então quando se devem recomendar o uso de certos recursos farmacológicos acreditados por bons resultados experimentais, mas não existe nenhum remédio "antichoque" que possa substituir ao tratamento essencial descrito neste trabalho.

Se nos atermos a realidade clínica da síndrome chamada choque hipovolêmico (1), devemos admitir que seu tratamento consiste essencialmente na supressão da origem da hipovolemia e na infusão venosa de líquidos adequados, até restabe-

(*) Professor associado da Cátedra de Anestesiologia, Faculdade de Medicina da Universidade Central da Venezuela.

lecer o volume de sangue necessário para manter uma boa irrigação em todos os tecidos do organismo. Digamos desde já que, para ajustar a administração de líquidos às necessidades quantitativas e qualitativas de cada caso, é preciso incluir nas indicações terapêuticas a determinação seriada da pressão arterial, da pressão venosa central, da diurese e do hematócrito. Quase sempre dever-se-ão aplicar também alguns procedimentos complementares, requeridos para a manutenção do equilíbrio hidro-eletrolítico, a correção da acidose, o cuidado da ventilação pulmonar e a prevenção da insuficiência renal. A patologia própria de cada paciente pode exigir outras indicações adicionais que nada têm a ver com o processo do choque.

Sempre que seja possível deter rapidamente a perda de sangue ou plasma, o choque hipovolêmico pode e deve ser dominado em poucas horas de cuidados intensivos. Infelizmente não é o caso nos estados de choque causados por desastres operatórios, por lesões traumáticas múltiplas ou por processos patológicos de difícil tratamento, ou seja naqueles casos em que se reúnem condições tão desfavoráveis como a destruição intensa de tecidos, a perda incontrollável e mantida de sangue, plasma e líquido intersticial, e a presença de lesões graves em estruturas vitais do organismo. O tratamento do choque em tais circunstâncias terá que prolongar-se necessariamente durante muitas horas ou alguns dias, não só pela persistência dos fatores determinantes da hipovolemia, como também pela necessidade de combater as outras complicações concomitantes.

É precisamente ante o fracasso aparente dos princípios ortodoxos de tratamento nos quadros complexos e desesperantes que mencionamos que se busca o auxílio de diversos agentes farmacológicos cujas propriedades "antichoque" estão sustentadas por especulações teóricas atrativas ou por observações puramente experimentais. Sem fazer juízo, todavia, sobre a utilidade desses recursos acessórios que discutiremos mais adiante, convém deixar claramente estabelecido desde já que não se pode esperar nada de bom de nenhuma medicação "antichoque", se não se aplicarem primeiro os procedimentos básicos e complementares que enunciamos e que passamos a descrever.

O ESSENCIAL DO TRATAMENTO

Como já adiantamos, compreende três procedimentos básicos a saber: a) busca e detenção das perdas líquidas; b) determinação seriada dos parâmetros guias; c) reposição de líquidos.

BUSCA E DETENÇÃO DAS PERDAS:

Nenhum tratamento do choque hipovolêmico dará os resultados esperados enquanto não se suprimem as causas da hipovolemia. O esquecimento deste princípio tão elementar induzirá muitas vezes a tornar inexplicável o fracasso da terapêutica de reposição. É que nem sempre é fácil encontrar a origem das perdas, apreciar sua magnitude e comprovar a sua supressão efetiva. O problema é relativamente simples e de solução rápida nas hemorragias externas e nas de cavidades acessíveis a exploração direta, mas não se dá o mesmo nas hemorragias internas, cujo diagnóstico, localização e tratamento são dependentes quase sempre de uma intervenção cirúrgica de emergência. Por outro lado, nos pacientes submetidos a operações muito difíceis ou nos que sofreram traumatismos graves, assim como nos queimados e nos portadores de certos processos agudos do abdômem, a complexidade e extensão da espoliação líquida dificulta muitas vezes a sua avaliação oportuna e sua detensão rápida. O tratamento do choque hipovolêmico em tais casos será igualmente difícil e prolongado.

PARÂMETROS GUIAS DO TRATAMENTO:

Em presença de qualquer processo capaz de produzir hipovolemia o quadro característico do choque, num paciente não anestesiado, corresponde comumente a um deficit de volume sanguíneo compreendido entre 20 e 50%. A avaliação da gravidade do paciente por meio de seus "sinais vitais" pode dar uma idéia quantitativa das perdas entre os dois extremos mencionados. Quando a hipovolemia ultrapassa a 50%, o quadro clínico corresponde ao que conhecemos como estado de morte eminente. Baseado nestas considerações e depois de alguma experiência em medicina aguda, pode-se calcular com aproximação razoável a quantidade mínima de líquidos que se deve administrar em infusão venosa para restabelecer a volemia do paciente. Infelizmente, estes cálculos não são aplicáveis ao paciente submetido a uma intervenção cirúrgica porque a semiologia do choque está sempre profundamente alterada pela anestesia. É possível medir com procedimentos mais ou menos práticos e mais ou menos exatos as perdas de sangue ou a redução do volume sanguíneo durante uma operação ou depois dela, mas sem negar a utilidade desses procedimentos podemos afirmar que na generalidade dos casos resulta mais fácil e seguro ir comprovando durante o tratamento a exatidão da reposição líquida mediante os dados quantitativos que a seguir vamos comentar.

Pressão arterial — Não há uma relação matemática entre as alterações da pressão arterial e as do volume sanguíneo mas, mesmo assim, os valores tensionais constituem um guia de primeira ordem para o tratamento. Pode-se dizer que o objetivo da reposição de líquidos é manter um nível aceitável de pressão arterial sem a ajuda de drogas vasopressoras e sem taquicardia nem palidez. Quando estas condições estão presentes deve-se aceitar que as condições hemodinâmica do paciente são boas e que, por conseguinte, seu volume sanguíneo já se restabeleceu.

Pressão venosa central — Pode considerar-se a PVC como um índice quantitativo da relação que existe entre a repleção do sistema venoso — 70% do volume sanguíneo total — e o rendimento da bomba cardíaca. Mas o registro da PVC serve melhor como guia de dosificação dos líquidos a administrar ao paciente hipovolêmico. Se o coração não está afetado por condições patológicas ou pela ação de anestésicos ou outros agentes depressores, ele deve ser capaz de manter um bom volume minuto e uma boa pressão na aorta quando recebe um caudal de sangue venoso suficiente para manter na aurícula direita uma pressão de uns 5 cmH₂O. Portanto, este é o nível de PVC que se tratará de manter com a administração venosa de líquidos. Por outro lado, ter-se-á presente que uma PVC maior que 15 cmH₂O, sem insuficiência cardíaca e transtorno da circulação pulmonar, indica quase sempre um excesso na infusão dos líquidos.

Diurese horária — A aparência da pele e a diurese de um paciente em choque são as únicas manifestações visíveis do estado da perfusão tissular. Daí por que a colocação de uma sonda vesical para medir a quantidade de urina produzida em determinados intervalos, resulta tão útil quanto a medida da pressão arterial e da pressão venosa central durante o tratamento de choque. Quando as boas cifras de pressão arterial e venosa, num paciente com pele rosada, seca e quente, coincidem com uma diurese de 30 a 50 ml/hora, sem se haver administrado nenhum tipo de diurético, pode-se dizer que a reposição de líquidos foi suficiente, que o volume sanguíneo se restabeleceu e que não existe um grau excessivo de vasoconstrição.

Se o volume sanguíneo não está muito diminuído, a administração ocasional de qualquer droga vasopressora pode aumentar transitoriamente a diurese, mas em presença de uma hipovolemia importante, a melhora momentânea da pressão arterial e do débito cardíaco obtida com o vasopressor, estará acompanhada por grande diminuição da eliminação urinária. Esta é precisamente, uma das conseqüências inde-

sejáveis da administração venosa gota a gota, durante períodos prolongados.

Por outro lado, ainda antes de completar a reposição de volemia pode-se ver um notável aumento da diurese — com baixa densidade de urinária — após a injeção de soluções que atuam como diuréticos osmóticos, por exemplo, glicose hipertônica, manitol, dextran de baixo peso molecular e gelatinas reconstituídas. Todas as eventualidades mencionadas, devem ser levadas em conta para não se interpretar erroneamente as alterações observadas na produção de urina durante o tratamento do choque.

Hematócrito — As alterações observadas nas determinações seriadas do hematócrito durante o tratamento do choque, permitem ajustar a proporção entre a quantidade de sangue total ou de concentrado globular e a de outros líquidos usados na terapêutica de substituição. Na primeira fase do choque por queimaduras extensas, assim como no choque causado por oclusão intestinal, por ruptura de vísceras ocas, por peritonite, pancreatite ou outras condições patológicas semelhantes, as cifras altas do hematócrito mostram a necessidade de começar o tratamento administrando quantidade suficiente de soluções eletrolíticas ou de plasma e ou soluções coloidais artificiais, deixando para mais tarde a administração de sangue total ou de concentrado globular, quando se vejam descer os valores do hematócrito. Do mesmo modo, uma queda progressiva do hematócrito durante o tratamento das hipovolemias hemorrágicas, uma vez que se tenha descartado a eventual persistência de uma hemorragia oculta ou a possibilidade de uma hemólise intravascular, deve ser tomado como evidência de uma transfusão de sangue insuficiente, ou de uma infusão excessiva de soluções complementares.

RESTAURAÇÃO DO VOLUME SANGUÍNEO

Teoricamente não se deveria usar senão sangue total ou plasma sanguíneo para correção da hipovolemia mas, felizmente, também podem ser empregados com essa finalidade outros líquidos de obtenção mais fácil e de manuseio mais simples que os citados produtos biológicos. Por outro lado, ainda quando se utiliza sangue ou plasma para a reposição, não se deve esquecer a adição de uma quota complementar de solução salina destinada ao espaço intersticial. Em suma, para corrigir o estado hipovolêmico podemos empregar três categorias de líquidos: a) produtos biológicos (sangue total, plasma e albumina do plasma); b) soluções coloidais artificiais; c) soluções eletrolíticas. Vejamos pois as indicações, vantagens e inconvenientes de cada um destes líquidos.

Sangue Citratado — A transfusão de sangue está indicada no choque causado por hemorragia, como também nas hipovolemias não hemorrágicas que se acompanham de anemia ou de hemólise intravascular. Além disso, a presença de hemoconcentração nem sempre exclui sua indicação porque aquela pode ocultar um deficit eritrocitário que se fará evidente após haver sido administrada quantidades suficiente de plasma ou outras soluções.

Daremos por conhecidos, pois não compete discutí-los aqui, os problemas que limitam a disponibilidade de sangue em situações de emergência e os riscos inerentes as alterações que experimenta o sangue após alguns dias de conservação no banco. Estas circunstâncias e as possíveis complicações das transfusões maciças bastam para justificar o contínuo interesse na busca de substitutos adequados do sangue humano para o tratamento do choque. O uso oportuno de um concentrado globular, "papa de hemáceas", complementando algumas das soluções artificiais de substituição quando o hematócrito desceu mais do que o conveniente, permitirá muitas vezes prescindir total ou parcialmente do sangue integral. Mas este será sempre indispensável em presença de hemorragias maciças.

Plasma Humano — Durante muito tempo considerou-se a infusão venosa de plasma como indispensável no tratamento das hipovolemias com hemoconcentração (queimaduras, peritonite etc.) e como complemento conveniente da transfusão de sangue para compensar a suposta migração transcápilar de água e proteínas nas etapas avançadas do choque traumático. Como era de esperar o aparecimento do plasma liofilizado despertou vivo interesse nos primeiros anos da Segunda Guerra Mundial, já que suas facilidades de conservação e transporte contrastavam notavelmente com as do sangue total. No entanto, como suas vantagens na medicina civil não são tão notáveis, resulta mais econômico e igualmente útil usar o plasma comum que atualmente se encontra disponível na maioria dos Bancos de Sangue.

Nenhuma das formas de preparo do plasma humano, incluindo sua conservação a 32°C durante 6 meses, permitiu eliminar o risco da transmissão do vírus da hepatite. Este risco e numerosas razões de caráter prático, contribuíram para valorizar aos substitutos artificiais do plasma no tratamento do choque hipovolêmico, reservando o uso do produto natural para certas indicações médicas ou para substituir a falta de sangue compatível em situações de emergência. Não obstante, o chamado plasma fresco congelado, contendo intactos os fatores labéis da coagulação, continua sendo um recurso de primeira ordem para o tratamento das coagulo-

patias de diluição ou de consumo que podem sobrevir no paciente com choque hipovolêmico, seja por transfusões maciças, por administração excessiva de soluções coloidais ou por coagulação intravascular disseminada.

Albumina de Plasma Humano — Quando foi possível separar e elaborar em escala industrial a fração de baixo peso molecular das proteínas plasmáticas, acreditou-se ter dado outro passo adiante na terapêutica do choque. As vantagens logísticas de seu emprego em Medicina Militar, são fáceis de compreender tendo-se em conta que com um pequeno frasco contendo 25 gramas de albumina liofilizada e outro com 100 ml de água, pode-se preparar em poucos minutos uma solução com poder oncótico equivalente ao de 500 ml de plasma. Contudo, a experiência clínica não revelou maiores benefícios no uso desta solução tão concentrada para o tratamento do choque e ela foi substituída nos últimos anos por uma solução já preparada de albumina humana a 5%, cujo emprego compete hoje em dia com o das soluções coloidais artificiais que descreveremos mais adiante. As soluções de albumina são esterilizadas a 60°C, pelo que estão isentas do risco de contaminação virótica.

A solução de albumina a 5% pode ser usada em vez do plasma, especialmente durante os dois primeiros dias do tratamento do queimado, quer dizer quando a hipovolemia se acompanha de hipoproteïnemia e hemoconcentração. Também pode ser útil no tratamento do choque hipovolêmico por pancreatite, peritonite ou outras lesões agudas do abdômem. Mas convém recordar que somente no plasma fresco se encontrarão intatos os fatores de coagulação e as imunoglobulinas.

Soluções Coloidais Artificiais — O dextran 70, o dextran 40, o amido hidroxietílico e as gelatinas fluídas, são os colóides mais usados atualmente no tratamento do choque hipovolêmico (2,3,4). Estes produtos são formados por grandes moléculas obtidas pela polimerização de sacarose (dextrans), de pectina (amido HOE) ou de peptideos. Todos eles dissolvem-se facilmente em água dando lugar a soluções viscosas e de alta pressão oncótica, muito estáveis e quimicamente inertes. Injetados por via venosa eles se eliminam principalmente pelo rim, deixando um resíduo que é metabolizado lentamente, até desaparecer por completo em alguns dias. A rapidez de eliminação renal é inversamente proporcional ao peso molecular do coloide, mas também depende de sua concentração e da quantidade injetada. A "vida média" do material coloide na corrente sanguínea pode variar entre 3 e 6 horas. Uma vez incorporados ao sangue circulante eles tendem a aumentar a migração intravascular de água inters-

ticial, efeito oncótico que deu-lhes o nome de "expansores do plasma".

Existem provas experimentais de que os dextrans de baixo peso molecular (dextran 40) favorecem o fluxo de sangue na microcirculação por sua ação dispersante sobre os glóbulos vermelhos e pela hemodiluição que provoca a injeção do líquido que é aumentada por seu efeito expansor. Ao contrário, os colóides de alto peso molecular (dextran 70 e amido HOE) podem dificultar o fluxo sanguíneo capilar no paciente hipovolêmico, por aumentar a viscosidade do plasma e por provocar aglomeração de eritrócitos nos locais onde a circulação é mais lenta. Este último efeito se traduz objetivamente pela aceleração da velocidade de hemossedimentação, fenômeno que podemos comprovar em experiências de laboratório. Não se deve esquecer, além disso, que as provas de aglutinação para identificar os grupos sanguíneos são dificultadas pela injeção dos dextrans de alto peso molecular. Todas essas propriedades e o temor de que em certas condições a administração do coloide poderia alterar os mecanismos de homeostasia ⁽⁵⁾, restringiram um pouco o uso de dextran 70, ou seja do que parecia ser o mais recomendável por ter um peso molecular médio muito parecido ao da albumina do plasma.

Quanto aos colóides de baixo peso molecular, que são os mais preferidos atualmente, tão pouco estão totalmente isentos de defeitos. Por exemplo, se forem injetados em quantidade demasiada eles podem provocar desidratação com hiponatremia e hipokalemia, tanto por seu efeito expansor como por sua ação diurética. Por isso não convém usar as soluções de dextran que contêm dextrose em vez de eletrólitos e também por essa razão é preciso vigiar o balanço hídrico durante sua administração. Por outro lado a eliminação renal rápida destes colóides de baixo peso molecular, particularmente a do dextran 40 em solução a 10% pode aumentar a viscosidade da urina ao ponto de influenciar sobre o fluxo da mesma pelos túbulos renais, produzindo assim uma oligúria paradoxal ⁽⁶⁾ que pode chegar a anúria quando a pressão de perfusão glomerular está diminuída ou a reabsorção tubular de água está aumentada. Qualquer das soluções coloidais, mesmo aquelas que carecem de ação específica sobre as plaquetas e os fatores de coagulação, podem provocar defeitos de coagulação por diluição quando são administradas em quantidade excessiva ⁽⁵⁾.

Aparentemente e sob o ponto de vista que estamos considerando, são mais inócuos os colóides constituídos por polipeptídeos (oxipoligelatina e gelatinas fluídas), com peso molecular médio de 35.000, dissolvidos em baixa concentração (3.5%) em diversas soluções eletrolíticas. Mas, o efeito

expansor destes coloides é quase nulo e eles se difundem tão rapidamente ao espaço extravascular e sua eliminação pelo rim é em tão pouco tempo — com efeito diurético acentuado — que sua ação como substituto do plasma resulta extremamente fugaz.

Analisando objetivamente todas as propriedades das soluções coloidais artificiais, podemos dizer que estas constituem um bom elemento de reposição nas hipovolemias e que pode-se usá-los sem temor de complicações, sempre que sejam injetadas em quantidades excessivas e sempre que se respeitem suas contra-indicações: trombocitopenia, afibrinogenemia, insuficiência renal e capilaropatias. Para estabelecer um limite prudente de quantidade para um determinado período de tempo, deve ter-se em conta a concentração do produto, seu efeito expansor e sua velocidade de filtração pelo glomerulo. Deste modo nós aceitamos como cifras máximas 10 ml/kg para o dextran 70 e o amido HOE, 15 ml/kg para o dextran 40 e 25 ml/kg para as gelatinas fluídas. Quando estas quantidades máximas foram atingidas não convém administrar mais coloides antes de transcorridas 24 horas. Para reduzir ao mínimo possível os efeitos indesejáveis dos dextrans, foi proposto diluir as soluções originais com solução salina (7).

As experiências de laboratório e muitas observações clínicas levaram a crer, até a poucos anos que na falta de anemia grave, podia-se substituir com soluções coloidais até 1/4 do volume sanguíneo total sem causar transtornos de importância. Nós costumávamos usá-las quase sistematicamente para iniciar a correção da hipovolemia, enquanto se preparava uma transfusão de sangue, ou melhor a usávamos como complemento da transfusão, depois de haver passado duas a três unidades de sangue, e ainda como único meio de reposição nas hemorragias operatórias que não necessitam mais do que 500 a 1000 ml de sangue do banco. Pouco mais ou menos, é este o critério que prevalece ainda em muitos centros cirúrgicos da Europa, mas nos hospitais militares norte-americanos, talvez por excesso de prudência, se limitou um pouco o emprego destas soluções coloidais, ao mesmo tempo que se incrementou o uso de soluções eletrolíticas balanceadas como complemento da transfusão de sangue. Na atualidade nós modificamos ligeiramente nossa conduta anterior, preferindo começar o tratamento com soluções eletrolíticas balanceadas e reservar as soluções coloidais para complemento daquelas e a transfusão de sangue como explicaremos mais adiante.

Soluções eletrolíticas — Após haver-se demonstrado a necessidade de compensar com soluções salinas o deficit de líquido intersticial que acompanha toda as formas de hipo-

volemia (8,9) e depois de retificar os exageros em que haviam incorrido alguns autores (10) pode-se comprovar mais recentemente em cirurgia de guerra que, além de sua utilidade para a indispensável hidratação complementar, as soluções eletrolíticas podem servir também como elemento de reposição transitória do líquido intravascular (11,12,13). Com efeito, as soluções salinas injetadas distribuem-se rapidamente em todo o espaço extracelular e aumentam proporcionalmente as duas frações deste, o líquido intersticial e o intravascular. Por isso, se forem administradas em quantidade suficiente, elas permitem manter uma boa pressão arterial mesmo depois de hemorragia importantes. A hemodiluição produzida desta forma, vai diminuir a viscosidade sanguínea, favorecendo então a perfusão das redes capilares compensando assim a redução teórica da capacidade de transporte de oxigênio pelo sangue. Nesta compensação intervem um aumento proporcional do débito cardíaco, sem que haja um aumento equivalente do trabalho do coração já que a resistência periférica diminuiu pela hemodiluição. Outra das vantagens desta é que favorece a diurese e provavelmente diminui o risco de necrose tubular aguda no choque.

Apesar de todas as vantagens assinaladas, a hemodiluição não pode ser levada além de certo limite (14,15,16,17) porque então sim pode prejudicar a eficiência circulatória e o aporte de oxigênio aos tecidos, além de impor um maior trabalho ao coração e de produzir uma perigosa sobrecarga de água e sódio capaz de terminar em insuficiência cardíaca, em congestão do leito vascular pulmonar ou num franco edema pulmonar. Estes riscos devem ser considerados muito seriamente ao se usar soluções eletrolíticas no paciente com choque porque para corrigir exclusivamente com elas uma hipovolemia causada por hemorragia, há que administrá-las em quantidades equivalentes a 3 ou 4 vezes a quantidade de sangue perdido.

As indicações das soluções eletrolíticas num paciente com choque hipovolêmico podem ser concretadas em 4 objetivos básicos: a) como elemento de reposição de líquido intersticial; b) como único meio de reposição nas hipovolemias não hemorrágicas; c) como complemento da transfusão de sangue; d) como substituto da transfusão em hemorragias pouco importantes. Cremos que para nenhuma destas indicações se pode confiar muito na validade dos cálculos teóricos de previsão, pelas razões que expuzemos em trabalho anterior (1), de maneira que é preferível ir regulando sua administração de acordo com as modificações observadas nos parâmetros guias. A determinação seriada do hematócrito é de grande utilidade para evitar erros de dosificação.

As soluções eletrolíticas preferíveis para o tratamento do choque hipovolêmico são aquelas que têm composição iônica e osmolaridade mais parecidas com as do líquido extracelular, como é o caso da solução de Ringer-lactato e de outras similares que contêm acetato de sódio em vez de lactato. A este respeito convém aclarar que já está bem comprovado que a administração de lactato de sódio não aumenta a acidose metabólica do choque (17), ainda que possa alterar as cifras de lactato encontradas no laboratório. Em caso de necessidade pode usar-se simplesmente a solução de cloreto de sódio 0.95%, recomendável dado ao seu alto conteúdo de cloro. Por esta mesma razão não convém usar no choque hipovolêmico soluções hipertônicas de cloreto de sódio.

NORMAS GERAIS PARA A FLUIDOTERAPIA DO CHOQUE

Não se podem aplicar regras muito estritas na conduta de líquidos necessários para o tratamento do choque, porque a conduta a seguir terá que ajustar-se as peculiaridades de cada caso e aos efeitos observados no transcurso do tratamento. Portanto, limitar-nos-emos a assinalar os princípios gerais da fluidoterapia no choque sem nos deter em demasiado nos detalhes que estão dependentes das circunstâncias individuais e da experiência e preferência de cada instituição assistencial.

1 — Os líquidos necessários para o tratamento do choque hipovolêmico destinam-se a compensar um duplo deficit, o do volume sanguíneo e o do líquido intersticial.

2 — Não pode ser prevista com exatidão a quantidade total de líquidos a injetar em determinado período de tempo. Deverá se dar tanto líquido quanto seja necessário para que desapareça o quadro clínico de choque. Como tratamento de ataque num choque de relativa gravidade, pode-se indicar uma quantidade de líquido equivalente a metade da volemia teórica do paciente, quantidade esta que se administrará mais ou menos rapidamente conforme as alterações observadas nos parâmetros guias.

3 — Os sinais inconfundíveis de uma boa circulação periférica, com uma pressão arterial sistólica acima de 80 mmHg e pressão venosa central em 4 e 6 cmH₂O, com diurese nunca menor que 30 ml/hora, são os objetivos a conseguir com a reposição de líquido. O hematócrito servirá de guia para manter uma proporção justa entre o sangue transfundido e os demais líquidos de substituição. São aceitáveis as cifras que oscilam ao redor de 35%.

4 — As soluções eletrolíticas servem em primeiro lugar para reparar o deficit do espaço extravascular, mas também

podem ser úteis para complementar a transfusão de sangue na restauração do volume sanguíneo.

5 — Uma ou duas unidades do total de sangue previsto para a transfusão podem ser substituídas pela infusão de alguma solução coloidal, sempre que o hematócrito não desça demasiado. Salvo em caso de extrema necessidade, não convém injetar mais de 1000 a 1500 ml de solução coloidal num período de 24 horas.

6 — Quando se administrar exclusivamente soluções eletrolíticas ao paciente, até a uma quantidade de 1500 a 2000 ml em 30 ou 60 minutos, será conveniente agregar uns 500 ml de alguma solução coloidal e se entre as duas soluções for completado um total de mais de 2500 ml terá que se agregar 500 ml de sangue fresco ou pelo menos, uns 300 ml de plasma fresco ou ainda, na falta deste uma unidade de concentrado de plaquetas.

7 — No *choque hipovolêmico não hemorrágico* bastará administrar Ringer-lactato e soluções coloidais em infusão mais ou menos rápida conforme a gravidade do caso e as alterações observadas na pressão venosa central, até comprovar uma melhoria nas condições aparentes do paciente, assim como nos seus parâmetros circulatórios, e na diurese. O hematócrito nos dirá se, num dado momento, haverá falta também de uma transfusão de sangue ou de concentrado globular. Um suplemento de 500 a 1000 ml de dextrose a 5% nas primeiras 12 horas servirá para compensar as perdas obrigatórios de água e para fornecer calorías.

8 — No *choque hemorrágico* pode ser seguida a seguinte ordem: primeiro, solução de Ringer-lactato; segundo, solução coloidal e terceiro, sangue total. Mas em presença de anemia ou nas hemorragias profusas o sangue terá que ser administrado em primeiro lugar. A quantidade total de sangue necessária para tratar um choque hemorrágico dependerá da quantidade que perdeu o paciente e dos valores encontrados na determinação seriada do hematócrito. Em feridos de guerra e em pacientes submetidos a operações muito cruentas e trabalhosas, a tática a seguir terá que ser decidida conforme o transcurso de acordo com a evolução do quadro.

TRATAMENTOS COMPLEMENTARES

Hidratação — Já nos referimos a necessidade de repor com solução eletrolítica as perdas de líquido intersticial que acompanham a hipocolemia. Devemos acrescentar que, nos tratamentos prolongados, também é preciso compensar as perdas obrigatórias de água, quer dizer a que se elimina pela pele, pulmões e rins. Este suplemento de líquido, num mí-

nimo de 1500 ml para 24 horas, pode ser dado em forma de solução glicosada a 5% com fim de suprir ao mesmo tempo as necessidades calóricas básicas do paciente.

É necessário fazer um balanço cuidadoso da entrada e saída de líquidos para garantir uma hidratação adequada durante o tratamento do choque. A densidade urinária também é útil como guia do tratamento e melhor ainda se se puder medir a osmolaridade. Além disso, pelo menos no transcurso das primeiras 8 horas, convém pedir ao laboratório uma determinação de eletrólitos no sangue para descobrir e corrigir as alterações eventuais que o tratamento possa ter causado nos níveis fisiológicos de sódio, potássio e cloro.

Correção da acidose — A acidose metabólica é tão comum no choque hipovolêmico que pode-se tê-la como certa mesmo antes de obter o dado do laboratório. Se o estado de choque não é muito grave, pode-se confiar na correção espontânea da acidose uma vez corrigida a volemia e melhoradas as condições circulatórias, mas nos casos graves, nos que têm várias horas de evolução e sobretudo quando se abusaram de fármacos depressores a acidose constitui um fator de agravo e pode retardar a normalização das condições circulatórias ainda que se tenha restabelecido o volume sanguíneo do paciente. Não deve ser esquecido por outro lado, que quando se administrar várias transfusões, vai-se somar a acidose própria do choque a produzida pelo sangue citratado.

O tratamento mais simples e eficiente da acidose no choque consiste na administração venosa de uma solução a 5 ou 10% de bicarbonato de sódio. É possível controlar melhor a administração do bicarbonato quando se pode medir o pH e "excesso de base" no sangue arterial, embora não acreditemos como indispensáveis as conhecidas fórmulas de dosificação. Nós costumamos começar com uma dose empírica de 100 ml da solução a 5% (cerca de 60 mEq) injetada em 30 minutos junto com alguma das soluções que o paciente está recebendo e adicionamos depois as doses complementares que sejam necessárias, de acordo com os informes de laboratório.

O bicarbonato administrado não impede a produção de ácido láctico no choque de modo que a correção da acidose que se consegue com ele será fugaz e pouco útil enquanto não se consigam melhorar as condições circulatórias para eliminar a anóxia tissualr.

Prevenção da anúria — É de temer sempre a instalação de uma insuficiência renal como sequela de um choque grave e prolongado. Se a eliminação de urina se mantém em menos de 30 ml/hora após algumas horas de tratamento e depois

de ter-se normalizado — sem ajuda de vasopressores — a pressão arterial e a venosa convém fazer uma prova de diurese induzida, administrando em 30 minutos uns 150 ml de manitol a 18%. Se ao fim de um par de horas a diurese não aumenta ou se se reduz mais ainda, será melhor não insistir com o manitol porque corre-se o risco de provocar uma sobrecarga circulatória e um edema pulmonar. Deve-se iniciar-se então o tratamento exigido pela insuficiência renal. No entanto, se com a primeira infusão de manitol se obteve uma resposta satisfatória, esta pode ser repetida cada 4 a 6 horas ou melhor pode-se continuar com uma infusão da solução a 10% regulando o goteio de acordo com os valores da diurese.

Ventilação pulmonar — No choque hipovolêmico é comum a presença de diversos graus de hipoxemia por transtornos da perfusão do leito vascular pulmonar e por alterações regionais da relação ventilação-perfusão^(18,19,20). Por esta razão na maioria dos casos e mesmo sem haver uma hipoventilação evidente, faz-se indispensável a administração de oxigênio seja com máscara, catéter nasofaríngeo ou cânula nasal. Nos pacientes com franca insuficiência respiratória ou com complicações pulmonares (mais frequentes nos traumatizados) deverá se aplicar respiração assistida ou controlada mediante aparelhos automáticos através um tubo traqueal nos casos de bom prognóstico ou de uma traqueostomia quando se presume uma evolução prolongada. A umidificação dos gases respirados e a aspiração freqüente de secreções são cuidados complementares de rotina que não devem ser descuidados nestes casos. A determinação freqüente dos gases no sangue arterial permitirá controlar melhor a ventilação artificial e permitirá também conhecer o momento oportuno para a sua interrupção.

TRATAMENTOS NÃO ESSENCIAIS

São todos os recursos acessórios que o médico se sente tentado a ensaiar quando ver fracassar inexplicavelmente o tratamento essencial do choque. Nós consideramos que nos casos difíceis pode estar justificado o emprego de qualquer fármaco que seja conhecido por estudos experimentais, mas sempre que se conheçam não somente o efeito que especificamente se espera produzir, senão também todos seus outros efeitos e todas as conseqüências que eles podem ter em presença das condições circulatórias próprias do choque hipovolêmico. Ademais, não deve ser aplicado sempre em primeiro lugar e o que não pode ser substituído por nenhum remédio "antichoque" é o plano básico ou essencial que expusemos anteriormente.

Medicação hipertensora — Nenhuma das chamadas aminas simpáticomiméticas deve ser incluída no tratamento do choque hipovolêmico porque ao mesmo tempo que aumentam o débito cardíaco e a pressão aórtica elas acentuam a isquemia periférica agravando assim a anóxia, a acidose e a oligúria. No entanto, em determinadas ocasiões elas podem ser necessárias como recurso de emergência para evitar uma parada cardíaca por queda crítica da pressão arterial. Esta indicação ocasional de um agente hipertensor pode apresentar-se com bastante frequência nos pacientes submetidos a anestesia geral. Pode-se usá-las então, mas unicamente como medicação transitória, enquanto se aumenta a volemia com os recursos já conhecidos. O que não se deve fazer com essas drogas é usá-la de forma contínua ou intermitente como parte do tratamento do choque.

A efedrina, a mefentermina (Wyamine) e o metaraminal (Metaril) são 3 exemplos de vasopressores úteis para a finalidade que mencionamos. Atuam por igual sobre as arteriolas, as veias e o coração aumentando a resistência periférica, o tônus venoso e a contratilidade cardíaca. Usando-as em doses moderadas, o suficiente para obter uma pressão sistólica de 80 mmHg de mercúrio serão conseguidos os efeitos desejados sem produzir mais do que uma moderada e passageira vasoconstricção esplancnica e renal.

A dopamina, é um precursor da noradrenalina com intensa ação inotrópica positiva e uma ação vasoconstritora periférica débil. Recomendou-se seu emprego no choque hipovolêmico substituindo aos agentes hipertensores tradicionais em relação aos quais apresenta vantagem, pelo fato de aumentar o débito cardíaco sem taquicardia nem muita alteração da pressão arterial e por produzir ao mesmo tempo vasodilatação renal com aumento da diurese. Como todos estes efeitos são transitórios, a dopamina não passa de um bom substituto dos vasopressores já citados para situações de emergência.

Isoproterenol — É um estimulante adrenérgico beta com ação inotrópica e cronotrópica positiva e ação inibidora sobre as fibras musculares lisas dos brônquios, intestinos, útero e bexiga, assim como nas arteriolas e venulas de alguns leitos vasculares. Em indivíduos normovolêmicos esta droga aumenta o débito cardíaco e diminui a resistência periférica total com efeitos variáveis sobre a pressão venosa central e com ligeira queda da pressão arterial diastólica, ainda que sem muita modificação da pressão média por aumentar ao mesmo tempo a sistólica (21). Embora tudo isto pudesse resultar muito conveniente para o tratamento do choque, o isoproterenol deve ser manejado com extremo cuidado no paciente

hipovolêmico porque nestas condições pode provocar uma queda importante da pressão arterial com taquicardia acentuada, arritmias e até fibrilação ventricular em presença de anóxia. A hipoglicemia e a liberação de ácidos graxos figuram entre seus efeitos secundários. A maneira mais conveniente de usar o isoproterenol num paciente com choque hipovolêmico é diluindo 0,2 mg em 500 ml de solução fisiológica ou glicosada fazendo esta passar a razão de 2 a 3 ml/min., cada vez que se julgue necessário. Em nossa própria experiência raramente vemos sua indicação.

Bloqueadores adrenérgicos alfa — Desde muitos anos se insiste em recomendar o uso destes agentes no choque séptico e no hipovolêmico para atenuar as respostas simpáticas das arteríolas, dos esfínteres precapilares e das venulas coletoras na microcirculação. Desta forma poder-se-iam suprimir a êstase circulatória e a isquemia dos tecidos com seu cortejo de transtornos bioquímicos e metabólicos.

Em animais de laboratório mantidos em estado de choque irreversível por hemorragia ou por endotoxinas comprovou-se que os bloqueadores alfa melhoram a circulação no leito vascular esplancnico sempre que as doses injetadas não sejam capazes de produzir uma queda do débito cardíaco e da pressão arterial. Os resultados finais traduzem-se geralmente numa porcentagem menor de mortalidade ou num aumento do tempo médio de sobrevivência.

Seria bom poder combater com medicamentos a anóxia isquêmica dos tecidos nos pacientes com choque hipovolêmico mas necessitaríamos estar seguros de que estes medicamentos vão exercer sua ação específica exclusivamente sobre a microcirculação dos tecidos isquêmicos por resposta simpática exagerada. Infelizmente não é esse o caso dos bloqueadores alfa atualmente conhecidos porque eles produzem efeitos globais e não seletivos de maneira que poderiam suprimir bruscamente todos os reajustes hemodinâmicos indispensáveis para manter a irrigação do miocárdio e do sistema nervoso central enquanto dure o estado de hipovolemia. Por esta razão os que preconizam o emprego desta medicação no choque, insistem sempre na necessidade de aumentar primeiro a volemia do paciente. Ora, nossa própria experiência clínica faz-nos supor que assim como desaparece a vasoconstrição cutânea uma vez que se conseguiu restabelecer o volume sanguíneo do paciente, também devem desaparecer os demais efeitos vasculares simpáticos que poderiam ter justificado o emprego dos bloqueadores alfa.

Creemos no entanto que no caso de um paciente que permanece pálido, frio, com sudorese e oligúrico apesar de haver recebido suficiente quantidade de líquidos em infusão venosa

e apesar de ter níveis aceitáveis de pressão arterial e venosa, poder-se-ia pensar na conveniência de combater farmacologicamente esta reação adrenérgica excessiva, persistente e inútil. Este quadro é bastante comum no choque séptico, mas mais raro no hipovolêmico. Nós o observamos unicamente em pacientes que receberam um excesso de medicação vaso-pressora sem a devida correção da hipovolemia. Mas ainda quando poderiam estar indicados em casos como estes, cremos que os bloqueadores alfa não devem ser usados sem contar com todos os elementos de controle hemodinâmico e cardiológico que só podem encontrar-se num Serviço de Cuidados Intensivos.

Três são as drogas que foram mais usadas para combater a vasoconstrição do choque: a fenoxibenzamina (Dibenzilina) ⁽²²⁾, a fentolamina (Regitina) ⁽²³⁾ e a clorpromazina ^(24,25). A primeira dessas drogas citadas, usa-se na dose de 0.5 a 1.5 mg/kg. É de ação retardada e excessivamente prolongada. A segunda (2.5 a 5 mg) é mais manejável, porque produz efeitos mais curtos e previsíveis, exercendo além disso uma curiosa ação inotrópica positiva, não se sabe se por estimulação beta ou por produção aumentada de catecolaminas no miocárdio. A clorpromazina, embora menos potente que as anteriores, e ainda que não atue como um bloqueador alfa puro, produz uma moderada vasodilatação quando é usada em doses muito pequenas, por exemplo 5 a 10 mg por vez. Também pode usar-se para o mesmo fim, o dehidrobenzoperidol (Droperidol) em pequenas doses (0.07 a 0.1 mg/kg por cada vez), já que este agente possui uma discreta ação bloqueadora alfa ⁽²⁶⁾. Claro que deverá ter-se em conta seus efeitos sobre o sistema nervoso central, por vezes convenientes mas outras vezes indesejáveis.

Glicocorticoides — As bases teóricas do emprego da hidrocortizona e de outros glicocorticóides no tratamento do choque séptico e do hipovolêmico podem ser resumidas da seguinte forma:

a - Em doses moderadas estes agentes exercem uma ação anti-inflamatória, antitóxica e anti-endotoxínica inespecífica e favorecem a produção de oxidases e transaminases que intervêm na degradação de diversos polipeptídeos liberados durante o choque e provavelmente nocivos para a microcirculação e para o miocárdio. Além disso, acredita-se que os glicocorticóides protegem ou "estabilizam" as membranas dos lisossomas, diminuindo assim a liberação de proteases e outras enzimas prejudiciais ⁽³³⁾.

b - Em doses elevadas (chamadas doses farmacológicas) os glicocorticóides exercem uma discreta ação inotrópica positiva sobre o coração, com ligeiro aumento do débito cardíaco.

co e com moderada diminuição da resistência periférica calculada (27). Além disso, atenuam a vasoconstrição do leito esplancnico no choque, não se sabe se por ação inibidora direta sobre os vasos ou por bloqueio dos receptores alfa. Um efeito similar na microcirculação, poderia diminuir a estase capilar própria da descompensação do choque (28,29).

Na verdade nada do que sabemos até agora dos mecanismos de ação farmacológica dos glicocorticóides tem caráter concludente e só podemos admitir que talvez eles sejam úteis no tratamento de certas formas de choque associadas a infecções graves, onde predominam as alterações microcirculatórias e os transtornos bioquímicos do sangue. Entretanto, não podemos encontrar vantagens clinicamente apreciáveis ao usá-los como parte do tratamento do choque hipovolêmico não complicado. Por outro lado, não cremos que seja prudente o emprego indiscriminado dos glicocorticóides em altas doses em pacientes recém-operados, já que seus efeitos colaterais podem originar complicações sérias tais como trombozes venosas por hipocoagulabilidade, crises psicóticas em pacientes predispostos, perfuração de úlceras latentes de estômago ou hemorragia por ulcerações digestivas agudas, retardo do fase inicial do processo de cicatrização da ferida operatória (30,31). Isto sem mencionar seus efeitos hormonais indesejáveis, quando a medicação se prolonga mais de 48 horas.

Antienzimas — Apesar de que ainda não está bem definida a significação clínica que estas poderiam ter no choque hipovolêmico a liberação de enzimas lisosomias, assim como outros produtos vasotóxicos e cardiodepressores provenientes da atividade enzimática de certas globulinas plasmáticas (32,33), pretende-se que a inibição farmacológica de ditos processos permite reduzir a mortalidade no choque experimental por hemorragia ou por endotoxinas. A aprotinina ou inibidor de Kunitz (Trasylo) usada nestas experiências poderia ser vantajosa para o tratamento do choque, não somente por bloquear as proteases anormais, senão também por inibir aos fatores iniciadores do processo de coagulação intravascular (fator XII, X e IX), assim como também as fibrinolisinias. Algumas observações clínicas parecem demonstrar a utilidade do trasylo no tratamento do choque (34), mas os benefícios obtidos no hipovolêmico não parecem tão evidentes como no choque por pancreatite ou peritonite.

Heparina — A microtrombose intravascular é uma das possíveis causas de agravamento do choque hipovolêmico (35,36). Na verdade, ela não é comum nas primeiras horas de evolução das hipovolemias puramente hemorrágicas e se apresentam mais como complicação nos casos de evolução prou-

gada e nos que apresentam complicações sépticas ou lesões traumáticas extensas ou cirúrgicas de tecido muscular ou de vísceras abdominais.

Sem a ajuda do laboratório é difícil saber se a causa de uma hemorragia incontrolável é uma coagulação intravascular difusa (CID) ou uma incoagulabilidade por extrema diluição dos fatores de coagulação por transfusões maciças ou infusão demasiada de soluções coloidais. Mas quando o quadro clínico e as circunstâncias do caso fazem presumir a presença de CID e quando o laboratório a confirma, impõe-se o uso de um agente anticoagulante para prevenir o aparecimento de uma coagulopatia de consumo e de microembolias pulmonares, hepáticas ou renais. O mais seguro e efetivo nesses casos é dar por via venosa 10 mg de heparina cada 2 horas durante 24 a 48 horas. Com estas pequenas doses não se afetam os mecanismos normais da hemostasia e dificilmente se produzirão hemorragias imprevistas. Fora estas indicações, não há razão para usar rotineiramente a heparina no choque hipovolêmico com a pretensão de com ela melhorar a microcirculação.

SUMMARY

ON THE TREATMENT OF HYPOVOLEMIC SHOCK

Hypovolemic shock can be overcome in most cases after a few hours of intensive care, provided that abnormal losses of blood and plasma are readily controllable. Its basic treatment consists of the restoration of blood volume with adequate fluids given intravenously under continuous monitoring of arterial blood pressure, central venous pressure, diuresis and hematocrit. Whole blood, plasma, artificial colloids and electrolyte solutions should be infused in variable quantities and proportions according to the nature of hypovolemia and the changes observed in the aforesaid parameters. A supplement of saline should be added to deal with extravascular fluid deficit. The unmistakable signs of good peripheral circulation with a systolic BP not below 80 mm Hg, a CVP between 4 and 6 cm H₂O, urinary output above 30 ml/hour and hematocrit values around 35% are the evidences of good therapeutic results.

Respiratory care, correction of acidosis and blood ionic disorders and prevention of renal failure, are the complementary procedures frequently needed for the management of the patient in shock. Vasopressor agents are useless for treatment of hypovolemic shock but they may be required temporarily, specially under anesthesia, to avoid a dangerous fall of blood pressure and cardiac output before the fluid replacement has been completed. Heparin in small divided doses will be indicated if disseminated intravascular coagulation is suspected.

Extensive tissue destruction with uncontrollable fluid losses and injury of vital structures may lead to severe and complicated forms of shock that will demand many hours and even days of intensive care. In such difficult cases many doctors would advise the use of certain pharmacologic adjuncts endorsed by good experimental results. Perhaps they may help sometimes but they never will be substitutes for the basic treatment here described.

REFERÊNCIAS

1. Nesi J A — Aspectos essenciais do choque hipovolemico em cirurgia. Rev Bras Anest 23:359, 1973.
2. Gruber U F — Blood Replacement. Berlin, Springer-Verlag, 1969.
3. Tschirren B y Lundsgaard-Hansen P — The use of fluid gelatin in the surgical patient. En: Body Fluid Replacement in the Surgical Patient, de Ch L Fox y G G Nahas. New York, Grune & Stratton, p. 125, 1970.
4. Gollub S y col — The use of hydroxyethyl starch in extensive surgical operations. Surg Gyn Obst 128:725, 1969.
5. Alexander B — Recent studies on plasma colloid substitutes. Their effects on coagulation and hemostasis. En: Body Fluid Replacement in the Surgical Patient, de Ch L Fox y G G Nahas. New York, Grune & Stratton, p. 157, 1970.
6. Mailloux L U y col — Renal effects of macromolecular substances with particular emphasis on dextran 40. En: Body Fluid Replacement in the Surgical Patient, de Ch L Fox y G G Nahas. New York, Grune & Stratton, p. 170, 1970.
7. Gollub S y col — A study of safer plasma substitutes. Surg Gyn Obst 128:1235, 1969.
8. Shires G T y col — The Role of Extravascular Fluid in Shock. En: Shock, de S G Hershey. Boston, Little Brown, p. 277, 1964.
9. Shires G T y col — Fluid therapy in hemorrhagic shock. Arch Surg 88:688, 1964.
10. Moore F D y Shires G T — Moderation. Ann Surg 166:300, 1967.
11. Rush B F y Morehouse R — Volume replacement following acute bleeding compared to replacement after hemorrhagic shock. Effectiveness of dextran, whole blood and balanced saline solutions. Surgery 61:938, 1967.
12. Gollub S y col — Electrolyte solutions in surgical patients refusing transfusion. J A M A 215:2077, 1971.
13. Lowery B D y col — Electrolyte solutions in resuscitation in human hemorrhagic shock. Surg Gyn Obst 133:272, 1971.
14. Rush B F y col — Limitations of blood replacement with electrolyte solutions. A controlled study. Arch Surg 98:49, 1969.
15. Reich M P y Eiseman B — Tissue oxygenation following resuscitation with crystalloid solution following experimental acute blood loss. Surgery 69:928, 1971.
16. Heughan C y col — Effect of excessive infusion of saline solutions on tissue oxygen transport. Sur Gyn Obst 135:257, 1972.
17. Coran A G y col — Effect of crystalloid resuscitation in hemorrhagic shock on acid-base balance. Surgery 69:874, 1971.
18. Lowery B D y col — Blood gas determinations in the severely wounded with hemorrhagic shock. Arch Surg 99:330, 1969.
19. McLaughlin J S — Physiologic consideration of hypoxemia in shock and trauma. Ann Surg 173:667, 1971.
20. Zimmermann W E y col — Disturbances in pulmonary gas exchange in traumatic-hemorrhagic shock and their treatment. Fifth World Congr Anesth Kyoto, Sept, Abstr, p. 65, 1972.
21. Benchimol A y col — Stroke volume and peripheral resistance during infusion of isoproterenol. Circulation, 31:417, 1965.
22. Fromm S y Wilson R F — Phenoxybenzamine in human shock. Surg Gyn Obst 129:289, 1969.
23. Gould L y col — Phentolamine and cardiovascular performance. Brit Heart J 31:154, 1969.
24. Winnie A P y Collins V J — Pharmacologic adjuncts to the management of shock. En: Clinical Management of the Patient in Shock, de L R Orkin. Philadelphia, F A Davis Co p. 66, 1965.

25. Laurence Hanson E y col — Effect of chlorpromazine on renal function and blood pressure. *Surg Gyn Obst* 133:565, 1971.
26. Whitwan J G y Russel W J — The acute cardiovascular changes and adrenergic blockade by droperidol in man. *Brit J Anaesth* 43:581, 1971.
27. Sambhi M P y col — Acute pharmacodynamic effects of glucocorticoids. Cardiac output and related hemodynamic changes in normal subjects and patients in shock. *Circulation* 31:523, 1965.
28. Lefer A M y Verrier R L — Role of corticosteroids in the treatment of circulatory collapse states. *Clin Pharmacol Therap* 11:630, 1970.
29. Replogle R L y col — Hemodynamic effects of dexamethasone in experimental hemorrhagic shock. *Surgery* 70:271, 1971.
30. Green J P — Steroid therapy and wound healing in surgical patients. *Brit J Surg* 52:523, 1965.
31. Stephens F O y col — Effect of delayed administration of corticosteroids on wound contraction. *Ann Surg* 173:214, 1971.
32. Glenn T M y Lefer A M — Significance of splachnic proteases in production of a toxic factor in hemorrhagic shock. *Circ Res* 29:338, 1971.
33. Bell M L y col — Role of lysosomal instability in development of refractory shock. *Surgery* 70:341, 1971.
34. Kaller H, Schnells G, Back N, Zimmermann W E y Gurd A R — Sobre la inhibición de proteinasas en el tratamiento moderno del shock. Cinco conferencias dictadas en el Colegio de Médicos del D F. (Venezuela). Folleto editado por la Fundación José María Vargas, Oct 23, 1972.
35. Hirsch E F y col — Coagulation changes after combat trauma and sepsis. *Surg Gyn Obst* 133:393, 1971.
36. McNamara J J y col — Coagulopathy after major combat injury. *Ann Surg* 176:243, 1972.