

Expansores do Plasma

José Otávio Costa Auler Júnior*
Luiz Guilherme Villares da Costa**

Cristalóides

1. Definição

Soluções de íons inorgânicos e pequenas moléculas orgânicas dissolvidas em água.

2. Tipos

2.1. SOLUÇÃO SALINA DE NaCl 0,9%: ligeiramente hipertônica em relação ao plasma (308mOs/l), contendo 154 meq/l de sódio e 154 meq/l de cloreto.

2.1.1. Apresentações: soluções de 1l, 500 ml, 250 ml, 100 ml e 10 ml.

2.1.2. Indicações: reposição volêmica. Recomendado pelo *American College of Surgeons* para administração na proporção de 3:1 em relação ao volume sanguíneo perdido. Preferida em pacientes com comprometimento da barreira hemato-encefálica (BHE) – ex. TCE – alcalose metabólica hiperclorêmica e hiponatremia.

2.1.3. Farmacocinética e ações: por via venosa, distribui-se no compartimento extracelular, mas não no intracelular. Após 20 a 30 minutos da administração, apenas 20 a 25% encontra-se no intravascular.

2.1.4. Desvantagem específica: acidose metabólica hiperclorêmica com potencial redução da perfusão de órgãos-alvo.

2.2. SOLUÇÃO DE RINGER LACTATO: contém 130 meq/l de sódio, 4 meq/l de potássio, 3 meq/l de cálcio, 28 meq/l de lactato e 109 meq/l de cloreto. Apresenta 274 mOsm/l, sendo portanto, levemente hipo-osmolar em relação ao plasma.

* Professor Titular da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP
Diretor do Serviço de Anestesiologia do InCor HC FMUSP

** Médico Assistente do Serviço de Anestesiologia do InCor HC FMUSP

2.2.1. Apresentações: soluções de 500 ml.

2.2.2. Indicações: geralmente utilizado para corrigir déficits de volume isotônico plasmático.

2.2.3. Farmacocinética: comportamento semelhante à solução de NaCl 0,9%.

2.2.4. Efeitos Específicos:

a) **cerebrais** – devido a sua hipo-osmolaridade pode aumentar o conteúdo cerebral de água. Teoricamente uma diferença de 1 mOsm através de uma membrana semi-permeável, como a BHE, exerce pressão maior que 19mmHg na pressão osmótica, com grandes efeitos sobre a transferência de água.

b) **metabólicos** – cuidado em pacientes com hiperpotassemia. Em situações como choque e trauma, a capacidade de metabolização do lactato pelos rins e fígado pode estar diminuída, levando a uma piora da acidose. Ressalta-se assim, o valor da solução de Ringer acetato, já que este íon orgânico é metabolizado por muitos tecidos, mantendo a capacidade tampão da solução.

3. Vantagens

Composição balanceada de eletrólitos, capacidade tampão (RL, RA), baixo risco de efeitos colaterais, sem distúrbios de coagulação, efeito diurético e baixo custo.

4. Desvantagens

Amplas quantidades necessárias, redução de pressão colóido-osmótica, risco de super-hidratação, edema e hiponatremia.

5. Considerações Gerais

Cristalóides são freqüentemente utilizados para reposição volêmica por terem baixo custo e poucos efeitos adversos. No entanto, o restauro lento e inadequado do volume intravascular por estas soluções tem demonstrado piora do fluxo microvascular, integridade endotelial e oxigenação tecidual. Estudos experimentais (animais e humanos) acusam eventos negativos em relação à inflamação, ativação endotelial e extravazamento capilar.

SOLUÇÕES HIPERTÔNICAS CRISTALÓIDES

1. Definição

Soluções cristalóides com alto teor de sódio (250 a 1200 meq/l) e elevada osmolaridade (600 a 2400 mOsm/l). A mais famosa dessa categoria é a solução salina hipertônica a 7,5%.

2. Tipos

Soluções salinas de 3%, 7,2%, 7,5%, 20% e 30%.

3. Apresentação

3% - disponível comercialmente; confecção ocasional;

7,2 – 7,5% - soluções de 500 ml;

20 – 30% - ampolas de 10 ml.

4. Indicações

As soluções a 20 e 30% normalmente são utilizadas para confecção de soluções de manutenção de horário em pacientes internados. Alguns estudos sugerem utilização de “bolus” de

NaCl 20% para controle da hipertensão intracraniana em pacientes com insuficiência hepática fulminante refratária a outros métodos de controle. Também utilizadas para diluição progressiva para obtenção de soluções a 3 e 7,5%.

A solução salina a 7,5% é a mais estudada. Utilizada para controle da hipertensão intracraniana, reposição volêmica em choque hemorrágico, cirurgia cardíaca, aneurismectomia de aorta e transplante da fígado (atenuação de resposta hemodinâmica durante a reperfusão hepática). Também estudada em âmbito pré-hospitalar, no tratamento de traumatismo crânio-encefálico.

A solução a 3% é mais utilizada para reposição de sódio em casos de hiponatremia grave com repercussões, podendo se associada a diuréticos.

5. Dose

Solução salina hipertônica (SSH) a 7,5%: 4ml/kg em cinco minutos (a infusão muito veloz produz hipotensão por queda na resistência vascular periférica).

6. Farmacocinética

Pico de expansão plasmática em cinco minutos com duração do efeito em torno de 30 a 60 minutos. A infusão de SSH 7,5% com volume de 200 ml expande o plasma em 1600 ml; mobilização de fluido principalmente do espaço intracelular de acordo com o gradiente osmótico.

7. Farmacodinâmica

- a) *Redistribuição de fluidos*: hemodiluição*, redução da viscosidade sanguínea*, aumento do retorno venoso, aumento da pré-carga e aumento do débito cardíaco.
- b) *Vasodilatação*: redução da pós-carga, aumento do fluxo sanguíneo regional e diminuição do trabalho cardíaco.
- c) *Efeitos celulares*: melhora do fluxo capilar (aumento do diâmetro por redução do volume celular endotelial e de células sanguíneas)*, redução do edema tecidual.
- d) *Ativação simpática central*
- e) *Efeitos imunomodulatórios*: redução da resposta inflamatória ao trauma/ choque, redução da expressão de moléculas de adesão.
- f) *Reduz hipertensão intra-craniana*
- g) *Acidose hiperclorêmica transitória*
- h) *Hipernatremia*
- i) *Aumento da diurese*

* *efeitos pró-hemorreológicos*

8. Vantagens

Baixo custo, ressuscitação com pouco volume, melhora hemodinâmica e de perfusão tecidual, reduz a inflamação e a pressão intracraniana.

9. Desvantagens

Causa flebite em vasos de pequeno calibre, hipertensão se infundido em menos de cinco minutos, hipertoxicidade, risco de hemorragia subdural, efeito transitório.

10. Contra-indicações

Hiponatremia crônica (risco de mielinólise pontina central).

COLÓIDES

1. Definições

Substância homogênea não cristalina, consistindo de grandes moléculas ou partículas ultramicroscópicas de uma substância dispersa em outra.

a) Naturais (peso molecular 69 kDa)

1. Albumina – proteína plasmática natural obtida para uso clínico a partir do plasma de vários doadores por cromatografia ou fracionamento por resfriamento. Quando obtida por esses métodos, passa por pasteurização (60 °C por dez horas). Também obtida por DNA recombinante.

1.2. Estabilizadores – Caprilato de sódio (impede denaturação)

1.3. Apresentações – Albumina a 5%, 20% e 25%.

1.4. Usos – Insuficiência hepática fulminante e reposição após paracentese abdominal por ascite.

1.5. Farmacocinética – Taxa de extravasamento transcápsular de 4,5%/h com meia vida de distribuição de 15 horas. Taxa de degradação de 3,7%/dia, com meia vida de eliminação de 19 dias (ocorre em músculos e pele – 50%, fígado – 15%, rins – 10%, trato gastrointestinal – 10%). Taxa de síntese 3,8%/dia.

1.6. Expansão com albumina a 20% - cada 1 ml infundido expande o plasma em 5 ml em pacientes sem extravasamento vascular. Em 1998, apesar de várias críticas, metanálise demonstrou aumento da mortalidade com uso de albumina humana em pacientes hipoproteinúricos, hipovolêmicos e grandes queimados. Atualmente nenhum efeito benéfico convincente na perfusão, inflamação, edema tissular ou função orgânica foi demonstrado em humanos a ponto de justificar o uso clínico. No estudo SAFE (multicêntrico, randomizado, duplo-cego), a albumina a 4% em comparação com a solução salina normal em 7000 pacientes de UTI, não foi demonstrado benefício em mortalidade, morbidade ou diminuição na permanência de internação.

1.7. Desvantagens – alto custo, reações anafilatóides ou anafiláticas, riscos infecciosos (hepatite A, B, C, HIV), transmissão de doenças priogênicas (ex. Creutzfeldt-Jacob), hipotensão (alto conteúdo de ativados de pré-caliceína com geração de bradicinina) – raro atualmente, coagulopatia.

b. Semi-sintéticos

2. Gelatinas

2.1. Definição – Colóides preparados pela hidrólise do colágeno bovino (polipeptídeos polidispersos). Resistem na embalagem por três anos, são estéreis e alogênicos. Preservar em temperaturas menores que 30 °C.

2.2. Tipos – a) *Gelatina succinilada*; (peso molecular ~ 30000 Da, osmolaridade ~ 274 mOsm/l) 4%;

b) *Gelatina com pontes de uréia* (peso molecular ~ 35000 Da, osmolaridade ~ 301 mOsm/l) 3,5%;

c) *Oxipoligelatina* (peso molecular ~ 30000Da, osmolaridade 296 mOsm/l) 5,5%;

2.3. Farmacocinética – a) *Gelatina succinilada* – meia vida alfa de 4 horas; efeito expansor entre 4 e 6 horas; excreção renal (87%). Após 24 horas de administração, 60% é recuperada na urina, 10% permanece no plasma e 25% fica no extravascular. A fração não excretada é metabolizada no organismo;

b) Gelatina com pontes de uréia – o pico plasmático cai em 2,5 horas, sendo que em 24 horas, 71% da dose administrada encontra-se na urina, 16% no extravascular e 13% no plasma (3% é metabolizada pelo sistema reticulo-endotelial);

c) Oxipoligelatinas – meia vida de distribuição de 4 horas. Eliminação por filtração glomerular e clivagem reticulo-endotelial.

As gelatinas apresentam capacidade de expansão limitada, correspondendo a apenas 80% do volume infundido, ou seja, 1 ml corresponde à expansão de 0,8 ml. Isto se deve à rápida passagem para o interstício, requerendo várias doses para manter a expansão. Não há limite para dosagem.

2.4. Riscos – reações anafiláticas ou anafilactóides, transmissão de doenças priônicas (ex. Creutzfeldt-Jacob), coagulopatias (diminuição dos fatores de von Willebrand) e VIII:c; hemodiluição).

2.5. Preparações – *a)* Sussiniladas 4% em salina isotônica;

b) Gelatinas com pontes de uréia a 3 ou 5% em salina isotônica + 5,1 mmol/l de potássio e 6,5 mmol/l de cálcio.

2.6. Indicações – expansão plasmática. Há poucos relatos sobre usos adicionais.

3. Dextranas

3.1. Definição

Polímeros de glicose de alto peso molecular, cujas subunidades permanecem ligadas de forma linear através de ligações alfa 1-6. Biossintetizadas comercialmente por meio da conversão de sacarose em dextrose por hidrólise ácida e, a seguir, separada por fracionamento repetido por etanol para obtenção de produto com peso molecular menor.

3.2. Tipos

Há dois tipos comercialmente disponíveis, distinguidos pelo peso molecular médio. São eles: Dextran 40 a 10% (peso molecular médio 40000 Da) e Dextran 70 a 6% (peso molecular médio 70000 Da). O primeiro é disponível em salina normal ou dextrose a 5%, enquanto que o segundo é disponível em salina normal ou dextrose a 5% ou em solução aquosa de açúcar invertido a 10%.

3.3. Farmacocinética

- sofrem distribuição no espaço extracelular, principalmente no compartimento intravascular;
- a principal via de excreção é a renal;
- a meia vida de eliminação das dextranas varia com o tamanho das partículas (14000 – 18000 Da, 15 minutos; maior que 55000 Da vários dias);
- 70% de Dextran 40 e 30% de Dextran 70 são excretadas em 12 horas;
- após 24 horas, 20% de Dextran 40 e 30% de Dextran 70 permanecem na circulação
- partículas maiores que 80000 Da são capturadas pelo sistema reticulo-endotelial e metabolizadas em gás carbônico e água ou são recirculadas pelo sistema linfático.

3.4. Farmacodinâmica

- 1 g de Dextran 40 retém 30 ml de água e 1 g de Dextran 70 retém 25 ml de água;
- expansão volêmica: 5 horas para o Dextran 70 e 4 horas para o Dextran 40;

- efetividade expansora: 100% do volume infundido para o Dextran 70 e 175% para o Dextran 40.

3.5. Doses

Máximo diário de 1,5 g/ kg para o Dextran 40 e 70.

3.6. Efeitos Clínicos

3.6.1. Reológicos – reduz a viscosidade sanguínea (hemodiluição), diminui a agregação plaquetária. Parece diminuir a interação entre leucócitos ativados e endotélio microvascular (atenua lesão de isquemia reperfusão).

3.6.2. Reações anafiláticas e anafilatóides – causam mais reações que os amidos e gelatinas. Pode se atenuar a intensidade destas com a pré-administração de 20 ml de Dextran 1000 (PROMIT[®]) poucos minutos antes.

3.6.3. Função renal – risco de insuficiência renal, principalmente em pacientes com fatores de risco (doença renal prévia, instabilidade hemodinâmica, idosos desidratados, altas doses de dextran por vários dias).

O mecanismo proposto para disfunção renal parece ser o edema e vacuolização de células tubulares e obstrução tubular por urina hiperviscosa.

3.6.4. Alterações da coagulação – pode induzir síndrome de von Willebrand adquirida com níveis reduzidos dos fatores vWF e VIII:c.

- aumento de fibrinólise;
- diminuição da agregação plaquetária e eritrocitária.

3.6.5. Alterações bioquímicas - a) *Tipagem sanguínea* – podem interferir, pois suas moléculas recobrem os eritrócitos e induzem agregação, simulando incompatibilidade;
b) Elevação falsa de níveis glicêmicos e concentrações de proteínas e bilirrubinas.

4. Hidroxiethylamidos (HES)

4.1. Definição

Soluções sintéticas coloidais modificadas a partir da amilopectina. Este polissacarídeo é formado por subunidades de glicose interligadas por ligações alfa 1,4 e 1,6. O grau de ramificação é de 1:20, o que significa que há uma ligação alfa 1,6 para cada 20 monômeros de glicose. Para aumentar a solubilidade em água e lentificar a hidrólise pela amilase, substituem-se os grupos hidroxil pelos hidroxi-etil (principalmente nos carbonos 2, 3 e 6).

Os HES são caracterizados pelo seu grau de substituição, pela razão molar de substituição, pela razão C2/ C6, pelo peso molecular médio e concentração.

O grau de substituição é determinado pela razão entre o número de moléculas de glicose com substituição do radical hidroxi-etil e o número total de moléculas presente. A razão de substituição molar é dada pela divisão do número total de grupos hidroxi-etil pelo número de moléculas de glicose. Quanto maior o grau de substituição e/ ou a razão de substituição molar, menor é a degradação.

A razão C2/ C6 expressa o tipo de substituição, traduzindo-se no dividendo do número de moléculas de glicose com hidroxi-etilação no C2 pelo número das mesmas com hidroxi-etilação no C6. Quanto maior a razão, mais lenta é a depuração.

4.2. Farmacocinética

A principal via de excreção é a renal (moléculas menores que 50000 Da aparecem quase imediatamente na urina).

A taxa de decaimento plasmático depende de sua absorção tecidual (fígado e baço), do retorno gradual à circulação, da captação reticulo-endotelial e da degradação subsequente a partículas menores excretadas na bile e urina.

Logo após infusão venosa, as moléculas são clivadas pela alfa-amilase sérica, resultando em moléculas menores. Quanto maiores forem o peso molecular, a razão C2/ C6 e o grau de substituição, maior será a duração do efeito e mais lenta a eliminação.

4.3. TIPOS

	HES70/0,5	HES 130/0,4	HES 200/0,5	HES 200/0,62	HES 450/0,7
Concentração (%)	6	6	6 ou 10	6	6
Eficácia da expansão (%)	70 - 90	100	100 - 130	100	100
Duração da expansão (h)	1 - 2	2 - 3	3 - 4	5 - 6	5 - 6
Peso molecular médio (Da)	70000	130000	200000	200000	450000
Grau de substituição	0,5	0,4	0,5	0,62	0,7
Razão C2/ C6	4:1	9:1	6:1	9:1	4,6:1

4.4. Ações Orgânicas

4.4.1. Efeitos microcirculatorios – além de serem indicados para expansão plasmática, alguns estudos sugerem atenuação da resposta inflamatória, redução da permeabilidade capilar e diminuição da lesão/ ativação endotelial. Os efeitos hemorreológicos produzidos parecem melhorar a oxigenação tecidual. No entanto, há necessidade de estudos com maior grau de evidência para validar estes potenciais benefícios.

4.4.2. Coagulação – os HES de alto peso molecular, grau de substituição e razão C2/ C6 parecem diminuir os fatores vWF e VIII c: por precipitação, alargando o tempo de tromboplastina parcial ativada. Além disso, estes mesmos HES mostraram indução de disfunção plaquetária. Os HES mais modernos com peso molecular e grau de substituição menores parecem ser mais seguros. Estudos com maior impacto devem ser conduzidos nesta área.

4.4.3. Função Renal – os HES com alto peso molecular e alto grau de substituição induzem maior grau de disfunção (hiperviscosidade tubular com estase e edema de células tubulares). No entanto, adequada hidratação tende a anular este efeito.

Fatores como diabetes mellitus, hipertensão arterial sistêmica, desidratação, hipotensão, idade avançada, hipóxia, antibióticos, inibidores da enzima de conversão de angiotensina I e doença renal prévia têm sido relacionados ao aumento de falência renal em pacientes que receberam HES.

4.4.4. Reações alérgicas – incidência de 0,006% em relação do dextran. Acredita-se em ativação direta do complemento mediando reação anafilactóide.

4.4.5. Prurido – frequentemente associado ao uso crônico e relacionado ao acúmulo extravascular (dose-dependente de longa latência antes dos sintomas).

4.4.6. Hiperamilasemia – devido ao fato da amilase ligar-se ao HES, esta escapa da excreção renal e tem seus níveis séricos aumentados em até cinco vezes. Porém, este fato não está ligado a disfunção pancreática ou diminuição de atividade da lipase.

4.5. Posologia

A dose máxima varia com as características de cada amido. No caso do HES 450/ 0,7 a 6% recomenda-se o máximo de 20 ml/ kg/ dia ou 1500 ml/ dia. Doses de 50 ml/ kg/ dia de HES 130/ 0,4 a 6% foram aprovadas para uso clínico.



5. Soluções Combinadas (Salina Hipertônica/Colóide)

5.1. Definição

Soluções salinas hipertônicas (7,2–7,5%) adicionadas de soluções colóides (HES/ dextran).

5.2. Tipos

Atualmente temos comercialmente duas soluções:

	Hyper-HAES^R	Rescueflow^R
Concentração de eletrólitos	7,2% NaCl	7,5% NaCl
Osmolaridade (mOsm/l)	2464	2567
Colóide	HES 200/ 0,5 (6%)	Dextran 70 (6%)
Pressão osmótica coloidal	36	70
Conteúdo de sódio e cloreto (mmol/l)	1232	1283

5.3. Farmacocinética

Vide itens correspondentes para solução salina hipertônica, HES e dextranas.

5.4. Farmacodinâmica

5.4.1. Aspectos gerais – inerentes aos componentes, como descrito nas respectivas sessões.

5.4.2. Aspectos específicos – manutenção prolongada da expansão volêmica.

5.5. Doses

4 ml/ kg IV em cinco minutos (~ 250 ml).

5.6. Indicações

Ressuscitação volêmica a baixos volumes em trauma penetrante e fechado, traumatismo crânio-encefálico (pressão intracraniana elevada) acompanhado de hipotensão. Estende-se suas aplicações à cirurgia cardíaca, cirurgia vascular, neurocirurgia (pressão intracraniana elevada) e a pacientes sépticos.

5.7. Contra-Indicações

Hiponatremia crônica (risco de mielinólise pontina central), sensibilidade alérgica conhecida aos componentes.

Referências Bibliográficas

1. Auler Jr, JOC et al: Equilíbrio hidroeletrólítico e reposição volêmica em UTI. Ano 10, vol 16, 2005. Ed. Atheneu;
2. Boldt, J et al: Volume replacement. Uni-med Science, 2004;
3. Grocott, MPW et al: Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. Anesth Analg 2005; 100:1093–1106;
4. Chiara, O et al: Resuscitation from hemorrhagic shock: Experimental model comparing normal saline, dextran

- and hypertonic saline solutions. *Crit Care Med.* 2003, 31 (7);
5. Kramer, GC: Hypertonic resuscitation: Physiologic mechanisms and recommendations for Trauma Care. *J Trauma* 2003; 54: S89 – 99;
 6. Dubick, MA et al: Issues of concern regarding the use of hypertonic/ hyperoncotic fluid resuscitation of hemorrhagic hypotension. *Shock* 2006; 25 (4) 321-328;
 7. Rossaint, R et al: Key issues in advanced bleeding care in trauma. *Shock* 2006; 26 (4): 322 – 331;
 8. Revell, M et al: Fluid resuscitation in prehospital trauma care: a consensus review. *Emerg Med J* 2002; 19: 494 – 498;
 9. Boldt, J: Do plasma substitutes have additional properties beyond correcting volume deficits? *Shock* 2006; 25 (2): 103 – 116;
 10. de Jonge, E et al: Effects of different plasma substitute on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001; 29 (6): 1261 – 1266;
 11. Barron, ME et al: A systematic review of the comparative safety of colloids. *Arch Surg* 2004; 139: 552 – 563;
 12. Kreimeier, U et al: Small – volume resuscitation: from experimental evidence to clinical routine. Advantages and disadvantages of hypertonic solutions. *Acta Anesthesiol Scand* 2002; 46: 625 – 638;
 13. Jungheinrich, C et al: Pharmacokinetics of hydroxyethyl Starch. *Clin Pharmacokinet* 2005; 44 (7): 681 – 699;
 14. Cottom, BA et al: The cellular, metabolic and systemic consequences of aggressive fluid resuscitation strategies. *Shock* 2006; 26 (2): 115 – 121.

