

Thiago Domingos Corrêa<sup>1</sup>, Alexandre Biasi  
 Cavalcanti<sup>2</sup>, Murillo Santucci Cesar de Assunção<sup>1</sup>

# Cristaloides balanceados para ressuscitação do choque séptico

*Balanced crystalloids for septic shock resuscitation*

1. Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Israelita  
 Albert Einstein - São Paulo (SP), Brasil.  
 2. Instituto de Pesquisa, Hospital do Coração -  
 São Paulo (SP), Brasil.

## RESUMO

A administração de fluidos em tempo adequado é crucial para a manutenção da perfusão tissular nos pacientes com choque séptico. Entretanto, a questão da escolha do fluido a ser utilizado para ressuscitação no choque séptico ainda é um assunto em debate. É crescente o corpo de evidência que sugere que o tipo, a quantidade e o momento da administração de fluidos durante a evolução da sepse podem afetar os desfechos do paciente. Os cristaloides têm sido recomendados como fluidos a serem administrados em primeira linha na ressuscitação do choque. No entanto, à luz da natureza inconclusiva da literatura disponível, não se podem fazer recomendações definitivas quanto à solução cristalóide mais apropriada. A ressuscitação de pacientes críticos sépticos e não sépticos com cristaloides não balanceados, principalmente a solução salina a 0,9%,

tem sido associada a uma maior incidência de desordens do equilíbrio ácido-base e a distúrbios eletrolíticos, além de poder se associar à maior incidência de lesão renal aguda, à maior necessidade de terapia de substituição renal e à mortalidade. Foi proposto o uso de soluções cristaloides balanceadas como uma alternativa às soluções de cristaloides não balanceados, para mitigar seus efeitos deletérios. Entretanto, a segurança e a eficácia dos cristaloides balanceados para ressuscitação do choque séptico necessitam ser mais bem exploradas em estudos clínicos bem delineados, randomizados e controlados, multicêntricos e pragmáticos.

**Descritores:** Hidratação/métodos; Soluções isotônicas/administração & dosagem; Soluções para reidratação/administração & dosagem; Choque séptico; Ressuscitação/métodos; Cuidados críticos/métodos; Cuidados críticos/tendências

**Conflitos de interesse:** Nenhum.

Submetido em 22 de junho de 2016  
 Aceito em 8 de agosto de 2016

### Autor correspondente:

Thiago Domingos Corrêa  
 Unidade de Terapia Intensiva, Hospital Israelita  
 Albert Einstein  
 Av. Albert Einstein, 627/701  
 CEP: 05651-901 - São Paulo (SP), Brasil  
 E-mail: thiago.correa@einstein.br

**Editor responsável:** Pedro Póvoa

DOI: 10.5935/0103-507X.20160079

## INTRODUÇÃO

O choque séptico se caracteriza por uma intensa vasodilatação sistêmica com graus variados de hipovolemia.<sup>(1)</sup> A administração de fluidos em tempo oportuno é crucial para melhora do débito cardíaco, a restauração do suprimento de oxigênio e a reversão da hipóxia tissular.<sup>(1)</sup> Como resultado, ocorre alívio das disfunções celulares e mitocondriais, assim como da progressão para a síndrome de disfunção de múltiplos órgãos, secundária à inflamação sistêmica e à hipoperfusão tissular.<sup>(1)</sup> Logo, recomenda-se a administração de fluidos como primeira linha de intervenção para ressuscitar pacientes em choque séptico.<sup>(2)</sup>

É crescente o corpo de evidência a sugerir que o tipo, a quantidade e a ocasião da administração de fluidos durante a evolução da sepse podem afetar os desfechos do paciente.<sup>(3)</sup> Enquanto a administração precoce de fluidos tem se associado à diminuição da mortalidade hospitalar,<sup>(4)</sup> a demora para

ressuscitação tem se associado à pronunciada liberação de mediadores inflamatórios, à diminuição do conteúdo de adenosina trifosfato nos músculos esqueléticos e à disfunção mitocondrial.<sup>(5)</sup> Mais ainda, foi demonstrado que uma estratégia de administração liberal de fluidos a pacientes de choque séptico fornece um balanço líquido positivo de fluidos, o que pode contribuir para falência de órgãos e desfechos desfavoráveis.<sup>(6)</sup>

Há muitos tipos diferentes de fluidos disponíveis para escolha do médico que atua junto ao leito.<sup>(3)</sup> Apesar disso, como o tipo e a quantidade de fluidos administrados afetam os desfechos centrados no paciente,<sup>(7,8)</sup> é aconselhável cautela ao indicar e prescrever tais medicamentos.<sup>(3)</sup> Além do mais, é importante enfatizar que a administração de fluidos deve ser indicada apenas para os pacientes com comprometimento da perfusão tissular que sejam considerados responsivos a fluidos, isto é, pacientes com grande probabilidade de melhora do débito cardíaco após administração de fluidos.<sup>(9)</sup> Onde quer que se julguem necessários fluidos, devem ser antecipadamente definidos claramente os objetivos de eficácia e segurança, para assim maximizar sua eficácia e minimizar potenciais efeitos deletérios.<sup>(9)</sup>

A questão sobre qual fluido utilizar durante a ressuscitação no choque séptico ainda está em debate.<sup>(10)</sup> As atuais diretrizes da campanha Sobrevivendo à Sepse recomendam o uso de cristaloides como fluidos de primeira linha para ressuscitação no choque séptico.<sup>(2)</sup> Entretanto, até aqui não há consenso sobre qual solução cristalóide (balanceada ou não balanceada) é a mais adequada para uso nestas condições.<sup>(11)</sup>

Esta revisão narrativa discute brevemente as principais propriedades físico-químicas das soluções de cristaloides balanceadas e não balanceadas, assim como suas principais vantagens e desvantagens. Apresenta também as evidências que dão suporte ao uso de soluções cristaloides balanceadas como fluidos de escolha para ressuscitação no choque séptico.

Esta revisão narrativa da literatura incluiu artigos publicados na base de dados MEDLINE/PubMed até março de 2016 que discutiam o uso de fluidos cristaloides para ressuscitação de pacientes críticos. Como estratégia de busca, usamos o termo de pesquisa “*balanced solution*” e filtros de busca para revisões sistemáticas (*systematic [sb]*) e *randomized trials* (((*clinical[Title/Abstract]* AND *trial[Title/Abstract]*) OR *clinical trials as topic[MeSH Terms]* OR *clinical trial[Publication Type]* OR *random\*[Title/Abstract]* OR *random allocation[MeSH Terms]* OR *therapeutic use[MeSH Subheading]*)).<sup>(12)</sup> Nossa busca identificou 433 referências. Após triagem de título e resumo,

selecionamos a versão completa de 95 citações relevantes para uma análise completa. Realizamos também busca nas listas de referências dos manuscritos obtidos para identificar outros estudos relevantes.

## CRISTALOIDES

Soluções que contêm água e íons livremente permeáveis, principalmente sódio e cloreto, são classificadas como cristaloides (Tabela 1).<sup>(3)</sup> Algumas destas soluções também têm outros íons, como potássio, cálcio ou magnésio, e podem ter tampões, mais comumente bicarbonato, lactato, acetato ou gluconato, para manter neutralidade elétrica (um balanço entre íons positivos e negativos).<sup>(3)</sup> As soluções cristaloides podem ser hipotônicas, isotônicas ou hipertônicas em relação ao plasma humano.<sup>(3)</sup> Considera-se balanceada uma solução de cristaloides quando ela tem uma diferença de íons fortes (SID, sigla do inglês *strong ion difference*) próxima a 24mEq/L,<sup>(13)</sup> o que se pode obter pela substituição de quantidades variáveis de cloreto da solução salina a 0,9% por bicarbonato, lactato ou acetato (Tabela 1).<sup>(3)</sup>

### Cristaloides não balanceados

O soro fisiológico, ou solução de cloreto de sódio a 0,9%, é a solução cristalóide mais disponível e utilizada em todo o mundo.<sup>(3)</sup> O soro fisiológico é uma solução isotônica (com osmolaridade próxima à do plasma humano) e que contém concentrações equivalentes de sódio e cloreto (154nmol/L de cada), de tal forma que tem uma SID igual a zero (Tabela 1). Estudos experimentais<sup>(14-22)</sup> (Quadro 1) e clínicos<sup>(23-37)</sup> (Quadro 2) sugeriram que a ressuscitação com solução salina a 0,9% tem efeitos deletérios sobre os rins, equilíbrio ácido-base assim como homeostase eletrolítica, e que pode afetar a perfusão tissular,<sup>(38)</sup> a resposta inflamatória<sup>(14)</sup> e a coagulação (coagulopatia por diluição e/ou acidose metabólica hiperclorêmica profunda).<sup>(27,39)</sup>

A hiperclorêmia afeta a função renal de forma adversa.<sup>(40)</sup> A infusão intrarrenal (via artéria renal) de soluções contendo cloreto, como a solução salina a 0,9% ou o cloreto de amônio (NH<sub>4</sub>Cl), levam à redução do fluxo sanguíneo pela artéria renal e da taxa de filtração glomerular em rins isolados de cães saudáveis.<sup>(41)</sup> A expansão do volume intravascular com soluções contendo concentrações supra-fisiológicas de cloreto, como a solução salina a 0,9%, levam ao aumento do fornecimento de cloro às células da macula densa localizadas na região distal dos néfrons.<sup>(40)</sup> Como resultado, uma série de mediadores de sinalização, como adenosina, é liberada das células da macula densa

**Tabela 1** - Composição dos cristaloides balanceados e não balanceados disponíveis

Composição/propriedades	Plasma humano	Soluções					
		Solução salina 0,9%	Solução de Ringer	Solução de Hartmann	Ringer-lactato	Ringer acetato	Plasma Lyte
pH	7,35 - 7,45	5,5	6,0	6,5	6,5	6,7	7,4
Osmolaridade (mOsm/L)	291	308	310	279	273	270	294
Sódio (mmol/L)	135 - 145	154	147	131	130	131	140
Potássio (mmol/L)	4,5 - 5,5		4	5	4	4	5
Cálcio (mmol/L)	2,2 - 2,6		2,2	2	1,5	2	
Magnésio (mmol/L)	0,8 - 1,0					1	1,5
Cloreto (mmol/L)	94 - 111	154	156	111	109	110	98
Bicarbonato (mmol/L)	23 - 27						
Lactato (mmol/L)	1,0 - 2,0			29	28		
Acetato (mmol/L)						30	27
Gluconato (mmol/L)							23

**Quadro 1** - Resumo dos estudos experimentais que compararam cristaloides balanceados com não balanceados

Autor	Modelo experimental	Comparações*	Principais achados do estudo
Zhou et al. <sup>(14)</sup>	Sepse abdominal em ratos	Salina 0,9% Plasma Lyte	Níveis séricos de cloreto mais altos e pH mais baixo com solução salina a 0,9% do que com Plasma Lyte. Maior incidência de LRA e menor taxa de sobrevivência com solução salina a 0,9% do que com Plasma Lyte
Healey et al. <sup>(15)</sup>	Hemorragia moderada e hemorragia maciça (35% e 218% do VTS removido, respectivamente) em ratos	Salina 0,9% Ringer-lactato	Sem diferença ácido-base com hemorragia moderada. Com hemorragia maciça, menos acidose e melhor sobrevivência com Ringer-lactato do que com solução salina a 0,9%
Watters et al. <sup>(16)</sup>	Choque hemorrágico não controlado em porcos	Salina 0,9% Ringer-lactato	Inflamação pulmonar foi similar com solução salina a 0,9% e Ringer-lactato
Todd et al. <sup>(17)</sup>	Choque hemorrágico não controlado em porcos	Salina 0,9% Ringer-lactato	Foi necessário menos Ringer-lactato do que solução salina a 0,9% para restaurar a PAM basal. Débito urinário mais alto com solução salina a 0,9% do que com Ringer-lactato. Maior incidência de acidose hiperclorêmica e níveis mais baixos de fibrinogênio com solução salina a 0,9% do que com Ringer-lactato.
Noritomi et al. <sup>(18)</sup>	Choque hemorrágico em porcos (remoção de 40% do VTS)	Salina 0,9% Ringer-lactato Plasma Lyte	Aumento do excesso de base e níveis mais baixos de cloreto com Ringer-lactato e Plasma Lyte em comparação a solução salina a 0,9%. Os ânions não medidos não diferiram entre os grupos
Rohrig e Rönn. <sup>(19)</sup>	Choque hemorrágico grave em ratos	Ringer lactato Solução de Ringer	Maior taxa de sobrevivência e menor incidência de LRA com a solução de Ringer do que com Ringer-lactato
Aksu et al. <sup>(20)</sup>	Choque hemorrágico em ratos	Salina 0,9% Plasma Lyte	Fluxo sanguíneo renal e consumo renal de oxigênio melhores com Plasma Lyte do que com solução salina a 0,9%. A ressuscitação com Plasma Lyte preveniu hiperclorêmia, restaurou o equilíbrio ácido-base e preservou a SID. Sem diferença em termos de inflamação sistêmica ou estresse oxidativo
Martini et al. <sup>(21)</sup>	Choque hemorrágico grave (remoção de 60% do VTS) em porcos	Salina 0,9% Ringer-lactato	Necessidade de um volume menor de Ringer-lactato do que de solução salina a 0,9% para restaurar a PAM basal. Excesso de base restaurado com Ringer-lactato mas não com solução salina a 0,9%. Efeitos similares na coagulação. Potássio sérico aumentado com solução salina a 0,9% e não afetado com Ringer-lactato
Rohrig et al. <sup>(22)</sup>	Choque hemorrágico grave em ratos	Salina 0,9% Ringer-lactato Ringer acetato Solução de Ringer	Menor sobrevivência com Ringer-lactato do que com outras soluções. Acidose metabólica mais pronunciada com solução salina a 0,9% e solução de Ringer do que com Ringer-lactato e Ringer acetato

LRA - lesão renal aguda; VTS - volume total de sangue; PAM - pressão arterial média; SID - diferença de ions fortes. \* As comparações diferentes de solução salina a 0,9% versus soluções balanceadas não foram consideradas.

**Quadro 2** - Resumo dos estudos randomizados e controlados que compararam cristaloides balanceados e não balanceados em pacientes críticos clínicos e cirúrgicos.

Autor	N	Pacientes	Comparações*	Principais achados do estudo
McFarlane e Lee <sup>(23)</sup>	30	Cirurgia abdominal aberta	Salina 0,9% Plasma Lyte	Acidose e hiperclorêmia com solução salina a 0,9%
Waters et al. <sup>(24)</sup>	66	Cirurgia reconstrutiva da aorta	Salina 0,9% Ringer-lactato	Acidose, hiperclorêmia e aumento da necessidade de transfusões de plaquetas e hemoderivados com solução salina a 0,9%
Takil et al. <sup>(25)</sup>	30	Cirurgia da coluna	Salina 0,9% Ringer-lactato	Acidose e hiperclorêmia com solução salina a 0,9%. Acidose respiratória e leve hiponatremia com Ringer-lactato
Young et al. <sup>(26)</sup>	46	Trauma	Salina 0,9% Plasma Lyte	Acidose e hiperclorêmia com solução salina a 0,9%
Smith et al. <sup>(27)</sup>	18	Trauma	Salina 0,9% Plasma Lyte	Acidose com solução salina a 0,9%. Formação mais rápida de coágulo com Plasma Lyte
O'Malley et al. <sup>(28)</sup>	51	Transplante renal	Salina 0,9% Ringer-lactato	Acidose e hipercalemia com solução salina a 0,9%
Khajavi et al. <sup>(29)</sup>	52	Transplante renal	Salina 0,9% Ringer-lactato	Mais acidose e hipercalemia com solução salina a 0,9% do que com Ringer-lactato
Hadimioglu et al. <sup>(30)</sup>	90	Transplante renal	Salina 0,9% Ringer-lactato Plasma Lyte	Acidose hiperclorêmica com solução salina a 0,9%. Aumento dos níveis de lactato com Ringer-lactato. Níveis de potássio inalterados em todos os grupos
Modi et al. <sup>(31)</sup>	74	Transplante renal	Salina 0,9% Ringer-lactato	Acidose, hiperclorêmia e hipercalemia com solução salina a 0,9%
Kim et al. <sup>(32)</sup>	60	Transplante renal	Salina 0,9% Plasma Lyte	Acidose e hiperclorêmia com solução salina a 0,9%
Mahler et al. <sup>(33)</sup>	45	Cetoacidose diabética	Salina 0,9% Plasma Lyte	Acidose metabólica hiperclorêmica com solução salina a 0,9%
Van Zyl et al. <sup>(34)</sup>	54	Cetoacidose diabética	Salina 0,9% Ringer-lactato	Tempo mais longo para obter o nível de glicemia de 14 mmol/L com Ringer-lactato
Hasman et al. <sup>(35)</sup>	90	Desidratação moderada ou grave	Salina 0,9% Ringer-lactato Plasma Lyte	Acidose pronunciada com solução salina a 0,9%
Cieza et al. <sup>(36)</sup>	40	Desidratação grave	Salina 0,9% Ringer-lactato	Acidose e hiperclorêmia com solução salina a 0,9%
Wu et al. <sup>(37)</sup>	40	Pancreatite aguda	Salina 0,9% Ringer-lactato	Acidose e hiperclorêmia com solução salina a 0,9%. Menor incidência de SRIS e níveis mais baixos de PCR 24 horas após a randomização no grupo com Ringer-lactato comparado a solução salina a 0,9%

SRIS - síndrome de resposta inflamatória sistêmica; PCR - proteína C-reativa. \* As comparações diferentes de salina 0,9% versus soluções balanceadas não foram consideradas.

para a circulação renal (*feedback* glomerulotubular).<sup>(42)</sup> A adenosina tem um forte efeito constritivo na arteríola aferente renal, comprometendo o fluxo sanguíneo renal, a taxa de filtração glomerular e, finalmente, a função renal.<sup>(40)</sup>

O impacto da expansão do volume intravascular com soluções não balanceadas (salina a 0,9%) com conteúdos suprafsiológicos de cloreto no equilíbrio ácido-base e na homeostase eletrolítica é melhor explicado pela abordagem físico-química de Stewart.<sup>(43)</sup> Coerentemente, no corpo, predominam os cátions fortes ( $\text{Na}^+$ ,  $\text{K}^+$ ,  $\text{Mg}^{2+}$  e  $\text{Ca}^{2+}$ ) em relação aos ânions fortes ( $\text{Cl}^-$ ), produzindo uma carga líquida plasmática positiva de cerca de 40mmol/L, que é a SID.<sup>(43)</sup> Esta carga plasmática positiva deve ser contrabalanceada por uma carga negativa equivalente para sustentar

a neutralidade elétrica (lei da eletroneutralidade). A carga aniônica de equilíbrio é derivada de ácidos fracos não voláteis, principalmente albumina e fosfato.<sup>(43)</sup> A infusão de grandes quantidades de solução salina a 0,9% produz, em voluntários saudáveis e em diferentes populações de pacientes críticos, acidose metabólica hiperclorêmica (Quadro 2).

A acidose metabólica hiperclorêmica ocorre porque a solução salina a 0,9% contém cátions fortes e ânions fortes na mesma quantidade (SID igual a zero). Quando a concentração plasmática de cloreto aumenta após infusões de solução salina a 0,9%, a carga positiva líquida do plasma (SID) é reduzida. Por outro lado, são ativados mecanismos compensatórios para manter a eletroneutralidade, aumentando a carga plasmática positiva ( $\text{H}^+$ ), à medida que o pH arterial diminui.<sup>(43)</sup>

## Cristaloides balanceados

Os cristaloides balanceados foram propostos como alternativa para as soluções não balanceadas, para aliviar seus efeitos deletérios.<sup>(3)</sup> Apresentamos na tabela 1 os cristaloides balanceados mais comumente disponíveis. O Ringer-lactato é produzido pelo acréscimo de lactato de sódio como tampão a uma solução de Ringer, desta forma reduzindo sua concentração de cloreto (Tabela 1). As preocupações de que a infusão de grandes quantidades de Ringer-lactato poderiam aumentar os níveis plasmáticos de lactato em pacientes críticos levaram a desenvolvimento do Ringer acetato, no qual o tampão com lactato é substituído por acetato.<sup>(30)</sup> Assim, a composição do Ringer-lactato e do Ringer acetato é quase idêntica, com exceção do tampão adicionado (lactato ou acetato, respectivamente).

Plasma Lyte é outra solução balanceada com osmolaridade de 294mOsm/L e concentrações de sódio e cloreto de, respectivamente, 140mmol/L e 98mmol/L. Outros eletrólitos e tampões que compõem esta solução são: potássio, magnésio, acetato e gluconato (Tabela 1). Apresentamos, nas próximas seções, a evidência atual referente à comparação de cristaloides balanceados e não balanceados em modelos experimentais (Quadro 1), assim como em estudos clínicos envolvendo voluntários saudáveis e pacientes críticos sépticos e não sépticos (Quadro 2).

## ESTUDOS EXPERIMENTAIS

Em sua maioria, os estudos experimentais que compararam uma solução balanceada (em geral Ringer-lactato ou Plasma Lyte) a uma não balanceada (solução salina a 0,9%) foram realizados em modelos de choque hemorrágico em animais<sup>(15-22)</sup> (Quadro 1). Enquanto a ressuscitação com solução salina a 0,9%, porém não com uma solução balanceada, levou à acidose metabólica hiperclorêmica,<sup>(15-22)</sup> o fluxo sanguíneo renal e o consumo renal de oxigênio foram melhorados com a ressuscitação utilizando Plasma Lyte<sup>(20)</sup> (Quadro 1).

Em apenas um modelo experimental de sepse abdominal se comparou Plasma Lyte com solução salina 0,9% (Quadro 1).<sup>(14)</sup> Nesse estudo, alocaram-se ao acaso ratos para ressuscitação com Plasma Lyte ou com solução salina 0,9%, administrados por via subcutânea, 18 horas após ligadura e punção cecal.<sup>(14)</sup> A ressuscitação com Plasma Lyte se associou com manutenção dos níveis plasmáticos de cloreto e pH arterial, níveis plasmáticos mais baixos de creatinina, níveis urinários mais baixos de cistatina C, níveis mais baixos de lipocalina associada à gelatinase neutrofílica (NGAL), níveis plasmáticos mais baixos de

interleucina 6 (IL-6), menor incidência (e gravidade) de lesão renal aguda (LRA), e taxa mais elevada de sobrevivência do que o observado em animais ressuscitados com solução salina a 0,9%. Os níveis séricos de potássio, uma preocupação importante no que se refere aos cristaloides balanceados com conteúdo de potássio, não foram diferentes entre os grupos.<sup>(14)</sup>

## ESTUDOS EM VOLUNTÁRIOS SAUDÁVEIS

Quatro estudos randomizados cruzados avaliaram os efeitos da solução salina a 0,9%, Plasma Lyte, Ringer-lactato ou solução de Hartmann nos desequilíbrios do equilíbrio ácido-base e distúrbios eletrolíticos de voluntários saudáveis.<sup>(44-47)</sup> Todos os estudos relataram acidose metabólica hiperclorêmica após a infusão de solução salina a 0,9%.<sup>(44-47)</sup>

Enquanto a infusão de 50mL/kg de Ringer-lactato diminuiu transitoriamente a osmolaridade do soro e aumenta o pH venoso em voluntários saudáveis, observou-se um débito urinário mais baixo após a infusão da mesma quantidade de solução salina a 0,9%.<sup>(44)</sup> Em outro estudo, Reid et al. infundiram 2L de solução salina a 0,9% ou solução de Hartmann por 2 horas em voluntários saudáveis em duas ocasiões diferentes.<sup>(45)</sup> Além de uma expansão do volume intravascular mais pronunciada e sustentada com uso de solução salina a 0,9% do que com a solução de Hartmann, o débito urinário foi mais baixo com aquela do que com esta.<sup>(45)</sup> O mesmo grupo comparou a solução salina a 0,9% com Plasma Lyte (2L em 1 hora) em 12 voluntários saudáveis em duas ocasiões distintas (intervalo de até 10 dias).<sup>(46)</sup> Nesse estudo, Plasma Lyte e solução salina a 0,9% produziram uma expansão similar do volume intravascular. Entretanto, a solução salina a 0,9% levou à hiperclorêmia sustentada, diminuição da SID, aumento do volume extravascular (edema) e diminuição da diurese, em comparação ao Plasma Lyte.<sup>(46)</sup> Além disto, a velocidade do fluxo da artéria renal e a perfusão cortical renal avaliadas por imagens de ressonância nuclear magnética foram significativamente mais baixas após a administração de solução salina a 0,9% do que após a administração de Plasma Lyte. Não se observaram diferença nos níveis urinários de NGAL.<sup>(46)</sup>

## ESTUDOS EM PACIENTES CRÍTICOS SÉPTICOS E NÃO SÉPTICOS

São limitados os dados disponíveis a respeito do uso de soluções balanceadas em pacientes com choque séptico.<sup>(7,8,10)</sup> Metanálise que incluiu 14 estudos e 18.916 pacientes sépticos sugeriu que a ressuscitação com

cristaloides balanceados, quando comparada com a realizada com cristaloides não balanceados (solução salina 0,9%), pode associar-se com uma taxa de mortalidade mais baixa (*odds ratio* - OR, 0,78; intervalo de confiança de 95% - IC95% 0,58 a 1,05).<sup>(7)</sup> Recentemente, outra metanálise, de uma rede que incluiu dez estudos clínicos randomizados, com 6.664 pacientes sépticos, não demonstrou diferença significativa em termos de necessidade de terapia de substituição renal entre pacientes que utilizaram soluções cristaloides balanceadas ou solução salina 0,9% (OR 0,85; IC95% 0,56 - 1,30).<sup>(8)</sup>

Em sua maioria, os estudos que comparam cristaloides balanceados com não balanceados envolveram uma amostra mesclada de pacientes críticos cirúrgicos e clínicos<sup>(23-37,48-51)</sup> (Quadro 2). A segurança e a eficácia da expansão do volume com cristaloides balanceados (Plasma Lyte 148) em comparação à solução salina a 0,9% foram avaliadas em um estudo prospectivo, exploratório, randomizado por grupos, cego, duplo-cruzado.<sup>(49)</sup> Nesse estudo, que envolveu 2.278 pacientes críticos, a infusão de um volume mediano de 2L de solução cristalóide balanceada ou solução salina a 0,9% não afetou o risco de LRA, segundo a classificação *Risk, Injury, Failure, Loss, and End-Stage Kidney Disease* (RIFLE), com risco relativo (RR) de 1,04 e IC95% 0,80 - 1,36 ( $p = 0,77$ ), nem a necessidade de terapia de substituição renal (RR 0,96; IC95% 0,62 - 1,50;  $p = 0,91$ ) e a mortalidade na unidade de terapia intensiva (RR 0,92; IC95% 0,68 - 1,24;  $p = 0,62$ ) e no hospital (RR 0,88; IC95% 0,67 - 1,17;  $p = 0,40$ ).<sup>(49)</sup> Entretanto, esse estudo incluiu poucos pacientes sépticos, e não foram fornecidos os parâmetros sobre ácido-base e eletrólitos. Este fato impede a determinação de quanto, de fato, ocorreu alguma diferença fisiológica entre os grupos.<sup>(49)</sup> Mais ainda, os efeitos no desfecho primário e outros desfechos secundários binários foram avaliados por meio de teste qui quadrado simples, ignorando a falta de independência da observação para cada paciente causada pelo delineamento do estudo, com randomização em grupos.<sup>(52)</sup> Conseqüentemente, os valores de  $p$  foram artificialmente elevados, e o intervalo de confiança de 95% foi excessivamente estreito.

Uma estratégia com liberalidade de cloreto foi comparada com uma estratégia restritiva de cloreto em pacientes adultos críticos em um estudo delineado como antes/depois.<sup>(50)</sup> Em um período de controle de 6 meses (período de liberalidade com cloreto), 760 pacientes receberam fluidos endovenosos (solução salina 0,9%, solução de gelatina succilina 4% ou albumina 4%), segundo a preferência do médico atendente. Após intervalo de 6 meses, 773 pacientes receberam apenas fluidos pobres em cloreto (solução de Hartmann, Plasma Lyte ou

albumina 20%).<sup>(50)</sup> Os autores demonstraram diminuição significativa na incidência de LRA e insuficiência renal aguda (de 14,0% para 8,4%;  $p < 0,001$ ) segundo a classificação RIFLE, e na necessidade de terapia de substituição renal (de 10,0% para 6,3%;  $p = 0,005$ ). Não se observaram diferenças na mortalidade hospitalar ou em outros desfechos clínicos.<sup>(50)</sup> Um estudo retrospectivo de coorte que incluiu 53.448 pacientes sépticos apresentou achados contraditórios.<sup>(48)</sup> Nesse estudo observacional, a ressuscitação com cristaloides balanceados, mas não com cristaloides não balanceados, associou-se com diminuição do risco de mortalidade hospitalar (RR 0,86; IC95% 0,78 - 0,94;  $p = 0,001$ ). No entanto, não se relatou qualquer diferença significativa na incidência de LRA, necessidade de terapia de substituição renal e tempo de permanência na UTI.<sup>(48)</sup>

Estudo de coorte com escore de propensão com 3.116 pacientes hospitalizados com síndrome de resposta inflamatória sistêmica (SRIS), demonstrou que os cristaloides balanceados (Plasma Lyte ou Normosol), quando comparados à solução salina a 0,9%, associaram-se com taxa mais baixa de complicações importantes (fibrilação atrial, insuficiência cardíaca congestiva, insuficiência respiratória aguda, pneumonia, sepse e coagulopatia), menor frequência de anormalidades eletrolíticas e acidose hiperclorêmica, tempo mais curto de permanência no hospital, menos necessidade de readmissão ao hospital, e nível mais baixo de mortalidade hospitalar.<sup>(51)</sup> Porém, a incidência de LRA não diferiu entre os grupos estudados.<sup>(51)</sup>

Diversos pequenos estudos randomizados compararam cristaloides balanceados com solução salina 0,9%<sup>(23-37)</sup> (Quadro 2). Na maior parte deles, a solução salina 0,9% induziu acidose metabólica hiperclorêmica quando em comparação com Ringer-lactato ou Plasma Lyte (Quadro 2). O efeito da solução salina 0,9% em comparação a Plasma Lyte na coagulação (tromboelastografia) foi avaliado recentemente em 18 pacientes de trauma.<sup>(27)</sup> O tempo para amplitude de 2 para 20mm (K) foi mais curto e o ângulo  $\alpha$  mais elevado após expansão intravascular com Plasma Lyte do que com solução salina 0,9%.<sup>(27)</sup> Desordens da coagulação secundárias à infusão de cristaloides podem ter implicações clínicas, conforme sugere outro estudo que envolveu 66 pacientes submetidos à cirurgia de reconstrução da aorta.<sup>(24)</sup> Nesse estudo, pacientes que receberam solução salina 0,9% necessitaram de mais transfusões de plaquetas e hemoderivados do que os que receberam Ringer-lactato.<sup>(24)</sup> O efeito da expansão do volume intravascular, com baixos níveis de cloreto, em comparação a cristaloides, com elevado conteúdo de cloreto, em pacientes críticos ou cirúrgicos, foi recentemente avaliado em uma metanálise.<sup>(53)</sup> Incluíram-se 22 estudos

(15 estudos randomizados e controlados) com 6.253 pacientes. Embora os cristaloides com elevado conteúdo de cloreto não tenham afetado a mortalidade, elevaram o risco de hiperclôremia e acidose metabólica (taxa de risco, 2,87; IC95% 1,95 - 4,21;  $p < 0,001$ ) e o risco de LRA (taxa de risco 1,64; IC95% 1,27 - 2,13;  $p < 0,001$ ).<sup>(53)</sup> Finalmente, houve aumento do volume de transfusões de sangue após a ressuscitação com solução salina 0,9% em comparação com cristaloides com baixo teor de cloreto.<sup>(53)</sup>

Em resumo, a literatura atual sugere que a ressuscitação de pacientes críticos sépticos e não sépticos com cristaloides não balanceados, principalmente a solução salina a 0,9%, associa-se com incidência mais alta de desarranjos do equilíbrio ácido-base e distúrbios eletrolíticos. Muito importante, a ressuscitação com cristaloides não balanceados pode associar-se com aumento do risco de hemorragia e maior necessidade de transfusões, incidência mais alta de LRA, aumento da necessidade de terapias de substituição renal, e aumento da mortalidade.

## CAMINHOS FUTUROS

Embora pareça que todas as soluções cristaloides têm efeitos hemodinâmicos similares,<sup>(10)</sup> o impacto no fluxo sanguíneo regional e microcirculatório, na perfusão tissular, função mitocondrial, inflamação sistêmica e coagulação da expansão do volume intravascular com soluções balanceadas precisa ser melhor avaliado, tanto em estudo

experimentais quanto clínicos.<sup>(10)</sup> Além do mais, esta revisão, assim como qualquer revisão narrativa não sistemática, pode ter limitações em termos de abrangência da estratégia de busca de artigos relevantes e falta de métodos padronizados para extração de dados, assim como para sua análise e interpretação. Assim, são necessárias revisões sistemáticas com metanálise do assunto.

## CONCLUSÃO

Uma reposição hídrica adequada é crucial para a manutenção da pressão de perfusão e, em última análise, para manutenção da perfusão tissular em pacientes com choque séptico. Embora as atuais diretrizes em sepse recomendem o uso de cristaloides como soluções de primeira linha na ressuscitação no choque séptico, à luz da natureza inconclusiva da literatura disponível não se pode fazer qualquer recomendação definitiva a respeito da solução cristalóide mais adequada. Assim, a segurança e a eficácia das soluções balanceadas em comparação à solução salina a 0,9% para a ressuscitação no choque séptico devem ser mais bem avaliadas em estudos clínicos randomizados de grande porte, multicêntricos e pragmáticos.

## AGRADECIMENTOS

Agradecemos a Helena Spalic pela revisão deste manuscrito.

## ABSTRACT

Timely fluid administration is crucial to maintain tissue perfusion in septic shock patients. However, the question concerning which fluid should be used for septic shock resuscitation remains a matter of debate. A growing body of evidence suggests that the type, amount and timing of fluid administration during the course of sepsis may affect patient outcomes. Crystalloids have been recommended as the first-line fluids for septic shock resuscitation. Nevertheless, given the inconclusive nature of the available literature, no definitive recommendations about the most appropriate crystalloid solution can be made. Resuscitation of septic and non-septic critically ill patients with unbalanced crystalloids, mainly 0.9% saline, has been associated with a higher

incidence of acid-base balance and electrolyte disorders and might be associated with a higher incidence of acute kidney injury. This can result in greater demand for renal replacement therapy and increased mortality. Balanced crystalloids have been proposed as an alternative to unbalanced solutions in order to mitigate their detrimental effects. Nevertheless, the safety and effectiveness of balanced crystalloids for septic shock resuscitation need to be further addressed in a well-designed, multicenter, pragmatic, randomized controlled trial.

**Keywords:** Fluid therapy/methods; Isotonic solutions/administration & dosage; Rehydration solutions/administration & dosage; Shock, septic; Resuscitation/methods; Critical care/methods; Critical care/trends

## REFERÊNCIAS

- Angus DC, van der Poll T. Severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med.* 2013;369(9):840-51. Review. Erratum in: *N Engl J Med.* 2013;369(21):2069.
- Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, Sevransky JE, Sprung CL, Douglas IS, Jaeschke R, Osborn TM, Nunnally ME, Townsend SR, Reinhart K, Kleinpell RM, Angus DC, Deutschman CS, Machado FR, Rubenfeld GD, Webb S, Beale RJ, Vincent JL, Moreno R; Surviving Sepsis Campaign Guidelines Committee including The Pediatric Subgroup. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013;39(2):165-228.
- Myburgh JA, Mythen MG. Resuscitation fluids. *N Engl J Med.* 2013;369(13):1243-51. Review.
- Lee SJ, Ramar K, Park JG, Gajic O, Li G, Kashyap R. Increased fluid administration in the first three hours of sepsis resuscitation is associated with reduced mortality: a retrospective cohort study. *Chest.* 2014;146(4):908-15.
- Corrêa TD, Vuda M, Blaser AR, Takala J, Djafarzadeh S, Dünser MW, et al. Effect of treatment delay on disease severity and need for resuscitation in porcine fecal peritonitis. *Crit Care Med.* 2012;40(10):2841-9.
- Boyd JH, Forbes J, Nakada TA, Walley KR, Russell JA. Fluid resuscitation in septic shock: a positive fluid balance and elevated central venous pressure are associated with increased mortality. *Crit Care Med.* 2011;39(2):259-65.
- Rochwerg B, Alhazzani W, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip WC, Li G, Wang M, Wludarczyk A, Zhou Q, Guyatt GH, Cook DJ, Jaeschke R, Annane D; Fluids in Sepsis and Septic Shock Group. Fluid resuscitation in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Ann Intern Med.* 2014;161(5):347-55. Review.
- Rochwerg B, Alhazzani W, Gibson A, Ribic CM, Sindi A, Heels-Ansdell D, Thabane L, Fox-Robichaud A, Mbuagbaw L, Szczeklik W, Alshamsi F, Altayyar S, Ip W, Li G, Wang M, Wludarczyk A, Zhou Q, Annane D, Cook DJ, Jaeschke R, Guyatt GH; FISSH Group (Fluids in Sepsis and Septic Shock). Fluid type and the use of renal replacement therapy in sepsis: a systematic review and network meta-analysis. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1561-71. Review.
- Cecconi M, Hofer C, Teboul JL, Pettita V, Wilkman E, Molnar Z, Della Rocca G, Aldecoa C, Artigas A, Jog S, Sander M, Spies C, Lefrant JY, De Backer D; FENICE Investigators; ESICM Trial Group. Fluid challenges in intensive care: the FENICE study: A global inception cohort study. *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1529-37. Erratum in: *Intensive Care Med.* 2015;41(9):1737-8. multiple investigator names added.
- Orbegozo Cortés D, Rayo Bonor A, Vincent JL. Isotonic crystalloid solutions: a structured review of the literature. *Br J Anaesth.* 2014;112(6):968-81.
- Raghunathan K, Murray PT, Beattie WS, Lobo DN, Myburgh J, Sladen R, Kellum JA, Mythen MG, Shaw AD; ADQI XII Investigators Group. Choice of fluid in acute illness: what should be given? An international consensus. *Br J Anaesth.* 2014;113(5):772-83.
- Haynes RB, McKibbon KA, Wilczynski NL, Walter SD, Werre SR; Hedges Team. Optimal search strategies for retrieving scientifically strong studies of treatment from Medline: analytical survey. *BMJ.* 2005;330(7501):1179.
- Morgan TJ. The ideal crystalloid - what is 'balanced'? *Curr Opin Crit Care.* 2013;19(4):299-307.
- Zhou F, Peng ZY, Bishop JV, Cove ME, Singbartl K, Kellum JA. Effects of fluid resuscitation with 0.9% saline versus a balanced electrolyte solution on acute kidney injury in a rat model of sepsis\*. *Crit Care Med.* 2014;42(4):e270-8.
- Healey MA, Davis RE, Liu FC, Loomis WH, Hoyt DB. Lactated ringer's is superior to normal saline in a model of massive hemorrhage and resuscitation. *J Trauma.* 1998;45(5):894-9.
- Watters JM, Brundage SI, Todd SR, Zautke NA, Stefater JA, Lam JC, et al. Resuscitation with lactated ringer's does not increase inflammatory response in a Swine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Shock.* 2004;22(3):283-7.
- Todd SR, Malinoski D, Muller PJ, Schreiber MA. Lactated Ringer's is superior to normal saline in the resuscitation of uncontrolled hemorrhagic shock. *J Trauma.* 2007;62(3):636-9.
- Noritomi DT, Pereira AJ, Bugano DD, Rehder PS, Silva E. Impact of Plasma-Lyte pH 7.4 on acid-base status and hemodynamics in a model of controlled hemorrhagic shock. *Clinics (São Paulo).* 2011;66(11):1969-74.
- Rohrig R, Rönn T, Lendemans S, Feldkamp T, de Groot H, Petrat F. Adverse effects of resuscitation with lactated ringer compared with ringer solution after severe hemorrhagic shock in rats. *Shock.* 2012;38(2):137-45.
- Aksu U, Bezemer R, Yavuz B, Kandil A, Demirci C, Ince C. Balanced vs unbalanced crystalloid resuscitation in a near-fatal model of hemorrhagic shock and the effects on renal oxygenation, oxidative stress, and inflammation. *Resuscitation.* 2012;83(6):767-73.
- Martini WZ, Cortez DS, Dubick MA. Comparisons of normal saline and lactated Ringer's resuscitation on hemodynamics, metabolic responses, and coagulation in pigs after severe hemorrhagic shock. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2013;21:86.
- Rohrig R, Wegewitz C, Lendemans S, Petrat F, de Groot H. Superiority of acetate compared with lactate in a rodent model of severe hemorrhagic shock. *J Surg Res.* 2014;186(1):338-45.
- McFarlane C, Lee A. A comparison of Plasmalyte 148 and 0.9% saline for intra-operative fluid replacement. *Anaesthesia.* 1994;49(9):779-81.
- Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg.* 2001;93(4):817-22.
- Takil A, Eti Z, Irmak P, Yilmaz Gögüs F. Early postoperative respiratory acidosis after large intravascular volume infusion of lactated ringer's solution during major spine surgery. *Anesth Analg.* 2002;95(2):294-8. table of contents.
- Young JB, Utter GH, Schermer CR, Galante JM, Phan HH, Yang Y, et al. Saline versus Plasma-Lyte A in initial resuscitation of trauma patients: a randomized trial. *Ann Surg.* 2014;259(2):255-62.
- Smith CA, Gosselin RC, Utter GH, Galante JM, Young JB, Scherer LA, et al. Does saline resuscitation affect mechanisms of coagulopathy in critically ill trauma patients? An exploratory analysis. *Blood Coagul Fibrinolysis.* 2015;26(3):250-4.
- O'Malley CM, Frumento RJ, Hardy MA, Benvenisty AI, Brentjens TE, Mercer JS, et al. A randomized, double-blind comparison of lactated Ringer's solution and 0.9% NaCl during renal transplantation. *Anesth Analg.* 2005;100(5):1518-24. table of contents.
- Khajavi MR, Etezadi F, Moharari RS, Imani F, Meysamie AP, Khashayar P, et al. Effects of normal saline vs. lactated ringer's during renal transplantation. *Ren Fail.* 2008;30(5):535-9.
- Hadimioglu N, Saadawy I, Saglam T, Ertug Z, Dinckan A. The effect of different crystalloid solutions on acid-base balance and early kidney function after kidney transplantation. *Anesth Analg.* 2008;107(1):264-9.
- Modi MP, Vora KS, Parikh GP, Shah VR. A comparative study of impact of infusion of Ringer's Lactate solution versus normal saline on acid-base balance and serum electrolytes during live related renal transplantation. *Saudi J Kidney Dis Transpl.* 2012;23(1):135-7.
- Kim SY, Huh KH, Lee JR, Kim SH, Jeong SH, Choi YS. Comparison of the effects of normal saline versus Plasmalyte on acid-base balance during living donor kidney transplantation using the Stewart and base excess methods. *Transplant Proc.* 2013;45(6):2191-6.
- Mahler SA, Conrad SA, Wang H, Arnold TC. Resuscitation with balanced electrolyte solution prevents hyperchloremic metabolic acidosis in patients with diabetic ketoacidosis. *Am J Emerg Med.* 2011;29(6):670-4.

34. Van Zyl DG, Rheeder P, Delpont E. Fluid management in diabetic-acidosis-Ringer's lactate versus normal saline: a randomized controlled trial. *QJM*. 2012;105(4):337-43.
35. Hasman H, Cinar O, Uzun A, Cevik E, Jay L, Comert B. A randomized clinical trial comparing the effect of rapidly infused crystalloids on acid-base status in dehydrated patients in the emergency department. *Int J Med Sci*. 2012;9(1):59-64.
36. Cieza JA, Hinostroza J, Huapaya JA, León CP. Sodium chloride 0.9% versus Lactated Ringer in the management of severely dehydrated patients with choleraform diarrhoea. *J Infect Dev Ctries*. 2013;7(7):528-32.
37. Wu BU, Hwang JQ, Gardner TH, Repas K, Delee R, Yu S, et al. Lactated Ringer's solution reduces systemic inflammation compared with saline in patients with acute pancreatitis. *Clin Gastroenterol Hepatol*. 2011;9(8):710-717.e1.
38. Gruartmoner G, Mesquida J, Ince C. Fluid therapy and the hypovolemic microcirculation. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(4):276-84.
39. Kozek-Langenecker SA. Fluids and coagulation. *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(4):285-91.
40. Martensson J, Bellomo R. Are all fluids bad for the kidney? *Curr Opin Crit Care*. 2015;21(4):292-301.
41. Wilcox CS. Regulation of renal blood flow by plasma chloride. *J Clin Invest*. 1983;71(3):726-35.
42. Vallon V, Mühlbauer B, Osswald H. Adenosine and kidney function. *Physiol Rev*. 2006;86(3):901-40.
43. Seifter JL. Integration of acid-base and electrolyte disorders. *N Engl J Med*. 2014;371(19):1821-31.
44. Williams EL, Hildebrand KL, McCormick SA, Bedel MJ. The effect of intravenous lactated Ringer's solution versus 0.9% sodium chloride solution on serum osmolality in human volunteers. *Anesth Analg*. 1999;88(5):999-1003.
45. Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)*. 2003;104(1):17-24.
46. Chowdhury AH, Cox EF, Francis ST, Lobo DN. A randomized, controlled, double-blind crossover study on the effects of 2-L infusions of 0.9% saline and plasma-lyte® 148 on renal blood flow velocity and renal cortical tissue perfusion in healthy volunteers. *Ann Surg*. 2012;256(1):18-24.
47. Story DA, Lees L, Weinberg L, Teoh SY, Lee KJ, Velissaris S, et al. Cognitive changes after saline or plasmalyte infusion in healthy volunteers: a multiple blinded, randomized, cross-over trial. *Anesthesiology*. 2013;119(3):569-75.
48. Raghunathan K, Shaw A, Nathanson B, Stürmer T, Brookhart A, Stefan MS, et al. Association between the choice of IV crystalloid and in-hospital mortality among critically ill adults with sepsis\*. *Crit Care Med*. 2014;42(7):1585-91.
49. Young P, Bailey M, Beasley R, Henderson S, Mackle D, McArthur C, McGuinness S, Mehrtens J, Myburgh J, Psirides A, Reddy S, Bellomo R; SPLIT Investigators; ANZICS CTG. Effect of a Buffered Crystalloid Solution vs Saline on Acute Kidney Injury Among Patients in the Intensive Care Unit: The SPLIT Randomized Clinical Trial. *JAMA*. 2015;314(16):1701-10.
50. Yunos NM, Bellomo R, Hegarty C, Story D, Ho L, Bailey M. Association between a chloride-liberal vs chloride-restrictive intravenous fluid administration strategy and kidney injury in critically ill adults. *JAMA*. 2012;308(15):1566-72.
51. Shaw AD, Schermer CR, Lobo DN, Munson SH, Khangulov V, Hayashida DK, et al. Impact of intravenous fluid composition on outcomes in patients with systemic inflammatory response syndrome. *Crit Care*. 2015;19:334. Erratum in: *Crit Care*. 2016;20:17.
52. Donner A. Some aspects of the design and analysis of cluster randomization trials. *J R Stat Soc Ser C Appl Stat*. 1998;47(1):95-113.
53. Krajewski ML, Raghunathan K, Paluszkievicz SM, Schermer CR, Shaw AD. Meta-analysis of high- versus low-chloride content in perioperative and critical care fluid resuscitation. *Br J Surg*. 2015;102(1):24-36.