

Baixas doses de hidrocortisona possuem ação protetora no choque hemorrágico em ratos¹

Hydrocortisone in low doses has a protective effect on hemorrhagic shock in rats

Marcelo Luiz Couto Tavares¹, Andrew Moraes Monteiro², Daniel Haber Feijó², Carolina Ribeiro Mainardi², Rubens Fernando Gonçalves Ribeiro Junior², Daniela Vale Dias³, Marcus Vinicius Henriques Brito⁴

Resumo **Objetivo:** Verificar os efeitos de baixa dose de hidrocortisona no choque hemorrágico em ratos. **Método:** Vinte ratos Wistar, machos, foram randomicamente distribuídos em 04 grupos: Grupo Sham (GS); Grupo Choque (GC), animais submetidos ao choque hemorrágico; Grupo Solução Salina Hipertônica 7,5% (GSH 7,5%), com reposição volêmica de solução salina a 7,5% após choque hemorrágico; Grupo Hidrocortisona (GH), animais que receberam hidrocortisona após o choque. Foram analisadas amostras de gasometrias e variações da pressão arterial média (PAM) antes da indução do choque e após os tratamentos. Amostras de intestino delgado foram colhidas para analisar alterações histológicas. **Resultados:** A PAM foi elevada para níveis estatisticamente significantes após receber os tratamentos nos grupos GSH 7,5% (p=0,0001) e GH (p=0,0058), sendo a melhora mais efetiva no primeiro quando comparados ao GC. Quanto à gasometria, a hidrocortisona elevou o pH do sangue arterial em comparação ao GC (p=0,0372), diminuiu a PaCO₂ (p=0,0008), manteve níveis maiores de íons bicarbonato (p=0,0395), níveis menores de lactato (p=0,002). O GH (p=0,02) e o GSH 7,5% (p=0,0147) apresentaram menos lesões histológicas que o GC. **Conclusão:** Baixas doses de hidrocortisona tiveram ação protetora no choque hemorrágico em ratos.

Descritores: hidrocortisona; solução salina hipertônica; choque hemorrágico; isquemia; reperfusão; inflamação; gasometria; ratos.

Summary Purpose: To evaluate the hydrocortisone low-dose effects in hemorrhagic shock in rats. **Methods:** Twenty male Wistar rats were randomly distributed into 04 groups: Sham Group (GS); Shock group (CG), animals subjected to hemorrhagic shock; Group Hypertonic Saline 7.5% (GSH 7.5%), with volume replacement of saline solution at 7.5% after shock; Hydrocortisone Group (GH), animals received hydrocortisone after shock. Arterial blood gas samples and variations of the mean arterial blood pressure (MAP) were analyzed before the shock induction and after treatments. Intestinal samples were collected for histological analysis. **Results:** MAP was statistical significantly increased after treatment of the shock in GSH 7,5% (p=0.0001) and GH (p=0.0058) when compared to the CG. Regarding the arterial blood gas analysis, hydrocortisone increased pH of arterial blood in comparison to the GC (P=0.0372), lowered PaCO₂ (p=0.0008), maintained higher levels of bicarbonate ions (p=0.0395) and lower levels of lactate (p=0.002). GH (p=0.02), as GSH 7.5% (p=0.0147), showed less histological damage than the GC. **Conclusion:** Low dosages of hydrocortisone had protective effects against hemorrhagic shock in rats.

Keywords: hydrocortisone; hypertonic saline solution; hemorrhagic shock; ischemia; reperfusion; inflammation; blood gas analysis; rats.

¹Trabalho realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará pelo Programa de Mestrado em Cirurgia e Pesquisa Experimental da Universidade do Estado do Pará sob orientação do Prof. Dr. Marcus Vinicius Henriques Brito.

¹ Universidade do Estado do Pará – UEPA, Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Pesquisa Experimental, Belém, PA, Brasil

² Universidade do Estado do Pará – UEPA, Faculdade de Medicina, Belém, PA, Brasil

³ Universidade Federal do Pará – UFPA, Faculdade de Medicina, Belém, PA, Brasil

⁴ Universidade do Estado do Pará – UEPA, Cidade, Belém, PA, Brasil

Fonte de financiamento: Nenhuma.

Conflito de interesses: Os autores declaram não haver conflitos de interesse.

Recebido: Julho 02, 2017

Aceito: Julho 07, 2017

Trabalho realizado no Laboratório de Cirurgia Experimental da Universidade do Estado do Pará – LCE UEPA, Belém, PA, Brasil.

 Este é um artigo publicado em acesso aberto (Open Access) sob a licença Creative Commons Attribution, que permite uso, distribuição e reprodução em qualquer meio, sem restrições desde que o trabalho original seja corretamente citado.

Introdução

O trauma se destaca como uma das principais causas de morbidade e mortalidade em adultos jovens, tanto a nível nacional^{1,2} como mundial³. Neste contexto do trauma, o choque hemorrágico consiste na principal causa de mortalidade em todas as fases do período pós-trauma³, sendo que seu tratamento quando iniciado de maneira incorreta pode gerar consequências graves ao paciente⁴.

Um dos princípios do tratamento do choque hemorrágico é a restauração do volume intravascular perdido e da capacidade de transporte de oxigênio, melhorando-se, assim, o volume sistólico, o débito cardíaco e a oferta de oxigênio aos tecidos. Isto pode ser obtido através da infusão intravenosa de uma série de fluidos, a exemplo das soluções cristaloides⁵.

Pequenos volumes de solução salina hipertônica são capazes de promover imediata expansão volêmica, restaurar o débito cardíaco, o fluxo sanguíneo regional, melhorar a microcirculação e modular a resposta imune, atenuando a resposta inflamatória induzida pelo choque e o trauma⁶. Contudo, a infusão de grandes volumes de solução salina a 0,9% pode produzir acidose hiperclorêmica em pacientes vítimas de trauma⁷.

Embora a reperfusão iniciada pela reposição volêmica seja necessária para reverter o processo isquêmico, é tida como uma das principais causas de lesões aos órgãos e tecidos^{8,9}, pois o restabelecimento do suprimento de oxigênio leva à formação de espécies reativas de oxigênio, os quais são responsáveis pelo processo de peroxidação das membranas celulares, resultando em dano celular, necrose e apoptose¹⁰. A nível celular, a resposta à inflamação é manifestada pelo recrutamento de células do sistema imunológico, tais como neutrófilos, monócitos e células dendríticas. Estas células são equipadas com sensores de vigilância da superfície celular, principalmente os receptores de interleucina-1 (IL-1). Após essa estimulação, inicia-se uma cascata molecular culminando na secreção de citocinas efetoras, tais como TNF- α e IL-6^{11,12}.

Já foi demonstrado que baixas doses de hidrocortisona, apresentam efeito protetor sobre o endotélio vascular no momento da reperfusão sanguínea por um mecanismo de estabilização de membranas e da microcirculação, diminuindo a inflamação pela inibição da liberação de citocinas pró-inflamatórias, principalmente no sistema nervoso central e do trato gastrointestinal¹³⁻¹⁶.

Além disso, o uso de baixas doses de hidrocortisona sensibiliza o organismo aos efeitos de catecolaminas, ajuda na melhora da pressão arterial e uma reanimação mais rápida^{13,15,17}.

Estudos verificaram os efeitos da hidrocortisona em pacientes vítimas de trauma, choque hemorrágico e queimaduras graves^{18,19}. Todavia, a maioria dos estudos nessa área foram realizados em pacientes sépticos, havendo a necessidade de se estudar melhor os efeitos de baixas doses de hidrocortisona no trauma.

Discutem-se atualmente algumas questões a respeito do momento correto de introduzir tal terapia, bem como qual seria o corticoide ideal, juntamente com sua dose efetiva para o seu tratamento. Portanto, há necessidade de se obter mais esclarecimentos a respeito da ação dos corticoides no estado de choque. Assim, o objetivo desta pesquisa foi verificar os efeitos de baixas doses de hidrocortisona no choque hemorrágico em ratos.

Métodos

Os procedimentos foram aprovados pelo Comitê de Ética no Uso de Animais da Universidade do Estado do Pará (UEPA), sob o protocolo N° 04/2015. Foram utilizados 20 ratos Wistar (*Rattus norvegicus*), com cerca de 180 dias, peso entre 450 a 550g, oriundos do biotério do Instituto Evandro Chagas. Os ratos foram mantidos sob temperatura constante, (20-22 °C), em uma sala de luz controlada (luz por doze horas - doze horas), e receberam água e ração *ad libitum*.

Desenho do estudo e procedimentos cirúrgicos

Os animais foram distribuídos randomicamente em quatro grupos com cinco animais cada, descritos a seguir:

- Grupo Sham (GS): Animais nos quais foram estabelecidos os padrões de normalidade da amostra. Estes foram submetidos a cateterização da artéria carótida comum direita (ACCD), coleta de sangue e verificação da pressão arterial média (PAM);

- Grupo Choque (GC): Animais submetidos aos mesmos procedimentos anteriores mais a indução do choque hemorrágico de 30% da volemia, sem tratamento;
- Grupo Solução Salina Hipertônica 7,5% (GSH 7,5%): Animais submetidos aos mesmos procedimentos do GC com posterior reposição volêmica de solução salina hipertônica a 7,5% na dose de 4 ml/kg, 1 ml/min;
- Grupo Hidrocortisona (GH): Animais submetidos aos mesmos procedimentos do GC com posterior tratamento com hidrocortisona a 6 mg/kg endovenosa.

Os animais foram anestesiados com a associação de 70 mg/kg de cloridrato de cetamina e 10mg/kg de cloridrato de xilazina por via intraperitoneal. Uma vez confirmado o plano anestésico, foram submetidos a cervicotomia longitudinal paramediana direita e dissecação dos planos anatômicos até visualização do feixe carotídeo vaso-nervoso

direito, individualização e cateterização da ACCD com cateter vascular de calibre 22G²⁰.

Este acesso foi utilizado para coletar amostras de sangue, induzir o choque hemorrágico, monitorizar a PAM e realizar o tratamento de acordo com cada grupo.

A mensuração da pressão arterial média (PAM) foi efetuada utilizando-se um sistema de verificação pressórica constituído por dois segmentos de equipo, um entre uma torneira de três vias e a conexão com o cateter 22G preenchido com soro fisiológico 0,9% heparinizado, e aquele entre a torneira e o esfigmomanômetro preenchido com ar ambiente sob pressão até que o manômetro registrasse a PAM do rato⁹.

Choque hemorrágico

O choque hemorrágico foi estabelecido pela sangria contínua de 30% da volemia do animal realizada em tempo fixo de 10 minutos, via cateter carotídeo. O volume de sangue por minuto a ser retirado de cada animal foi calculado com base na volemia, de acordo com a equação abaixo (Equação 1)⁹.

$$P \times 6/100 = V_{mia} \Rightarrow V_{mia} \times 30/100 = VS \Rightarrow VS/10 = VS/\text{min}, \quad (1)$$

Em que:

P = peso corpóreo do animal em gramas;

V_{mia} = volemia do animal em mililitros;

VS = volume de sangue a ser retirado, em mililitros;

VS/min = volume de sangue a ser retirado por minuto, em mililitros.

Os animais permaneceram em estado de choque (EC) por 50 minutos tendo sua PAM aferida e anotada a cada mudança durante o período. No fim dos 50 minutos foi então iniciada a reposição de volume e ou hidrocortisona nos grupos correspondentes e apenas observação no GC.

Tratamentos

No GSH 7,5% foi realizada administração de solução hipertônica a 7,5% na dose de 4 mL/Kg, na velocidade de 1 ml/min pela ACCD⁹.

No GH foi realizada a administração de hidrocortisona pela ACCD na dose de 06 mg/Kg^{21,22}.

Foi aguardado um período de 30 minutos contatos do início da administração dos tratamentos para acompanhar as variações da PAM e coletar uma gasometria arterial ao final.

Análise bioquímica e periodização do estudo

O sangue arterial coletado foi utilizado para análise de gasometria arterial e lactato sanguíneo e foi realizada em três períodos distintos pela ACCD (Figura 1). A primeira coleta foi realizada no período T1 (início do experimento), para servir de base para as demais amostras (coleta realizada em todos os grupos). A segunda amostra de sangue foi coletada no período T3 da pesquisa (fim do EC), a qual serviu para estabelecer as alterações provenientes do choque hemorrágico (coleta realizada apenas no GC). A terceira amostra foi realizada em T4 (após 30 min de tratamento) e serviu para verificar a eficácia dos tratamentos de acordo com a gasometria arterial (coleta realizada apenas nos GH e GSH 7,5%).

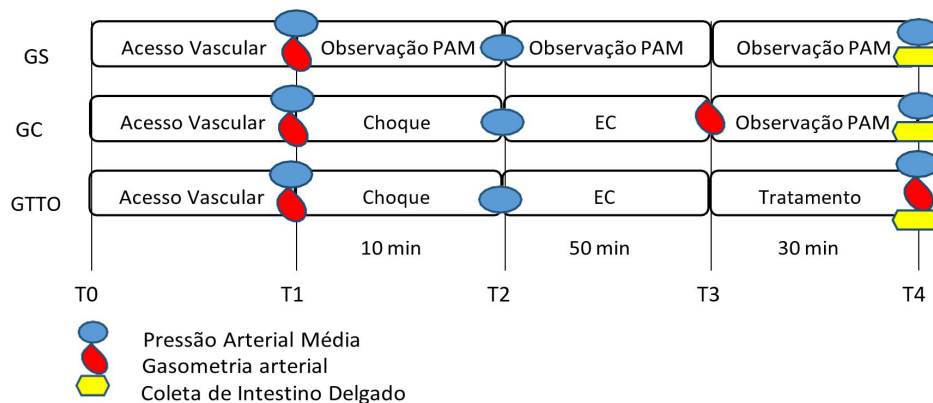


Figura 1. Esquema temporal dos procedimentos. EC = Estado de Choque; GS = Grupo Sham; GC = Grupo Choque; GTTO = Grupos Tratamento.

Avaliação Histopatológica

Após a eutanásia, foi realizada laparotomia para retirada de um segmento de 1cm de íleo distal a 5 cm da válvula ileocecal, armazenado em solução com formol tamponado a 10%. Fragmentos do íleo foram então incluídos em parafina, cortados em micrótomo (2 a 4 μm) e lâminas coradas com hematoxilina/eosina (HE) e analisadas por microscopia óptica pelos pesquisadores sem conhecimento prévio do grupo de estudo.

No estudo histológico foram avaliados os graus de lesão intestinal de acordo com a escala de Chiu et al.²³.

Análise estatística

A avaliação estatística foi obtida com o *software* BioEstat 5.3. Foram utilizados os softwares Microsoft Office Excel 2016 e Microsoft Office Word 2016 para confecção do banco de dados, das tabelas e gráficos.

Para a análise de variância das amostras entre os grupos, foi realizado o teste ANOVA. Uma vez confirmado a variância, esta foi verificada com o Teste t de Student para amostras relacionadas e independentes considerando $p < 0,05$.

Resultados

A hidrocortisona foi capaz de aumentar a PAM dos animais do GH de 34 mmHg de média após o estado de choque para níveis médios de 54 mmHg ($p=0,0016$) após o tratamento com a droga, valor este estatisticamente significativo também quando comparado ao GC ao final do período de tratamento que manteve níveis de PAM de 40 mmHg ($p=0,0058$). Níveis de PAM maiores foram alcançados pelo GSH7,5% (64 mmHg) ao final do período de tratamento em comparação com o GH (54 mmHg; $p=0,0328$), como mostrado na Figura 2.

Ao analisar a gasometria arterial dos animais no final do período de tratamento, observou-se que a hidrocortisona foi capaz de melhorar o pH (7,23 X 7,10; $p=0,0372$), a PaCO₂ (43,40 mmHg X 63,38 mmHg; $p=0,0008$), os níveis de HCO₃⁻ (19,72 mEq/l X 17,38 mEq/l; $p=0,0395$) e lactato sanguíneo (4,04mMol/l X 6,08mMol/l; $p=0,0026$) em comparação ao GC (Tabela 1).

No que diz respeito à análise histológica do intestino delgado, evidenciou-se que no GH há menos lesões histológicas quando comparado ao GC ($p=0,02$) e as lesões foram semelhantes estatisticamente às encontradas no GSH7,5% ($p=0,3854$), como mostrado na Figura 3.

Discussão

Após a indução do choque hemorrágico, observou-se uma queda acentuada dos valores da PAM em todos os grupos do estudo o que era esperado devido à metodologia empregada para induzir o choque.

Ao analisar a PAM após a aplicação dos tratamentos, pode-se observar que a solução hipertônica a 7,5% foi a que apresentou os melhores resultados, sendo estatisticamente diferente dos GC e GH. A elevação da PAM no GSH 7,5% para níveis quase semelhantes aos encontrados no GS é esperada devido a expansão do volume intravascular ocasionado pela solução quase que imediatamente, mesmo que seja

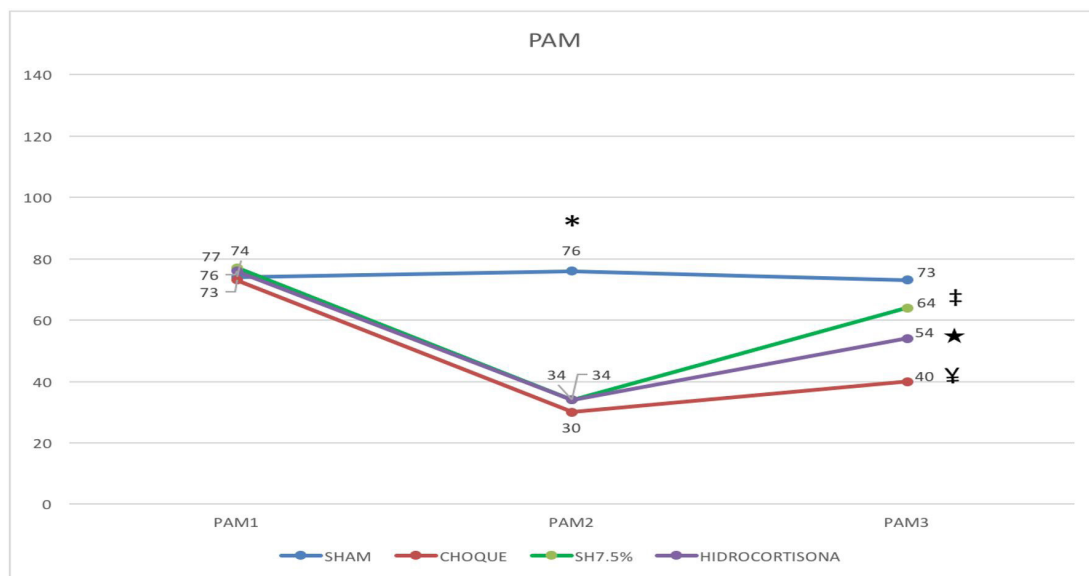


Figura 2. Variação da pressão arterial média (PAM) durante o experimento entre os grupos do estudo. Em PAM2: GS > GSH 7,5%, GH, GC (*p=0,0001); Em PAM3: GS > GSH 7,5% > GH (‡p=0,0328) > GC (¥p=0,0058) Em GH: PAM3 > PAM2 (★p=0,0016).

Tabela 1. Média dos valores de pH, PaCO₂, íon bicarbonato e lactato sanguíneo

Parâmetros	GS	GC	GSH 7,5%	GH
pH	7,334	7,10***	7,348	7,238**
PaCO ₂ (mmHg)	50,04	63,38*	36,79**	43,40*
HCO ₃ ⁻ (mEq/l)	24,94	17,38***	17,88***	19,72*
Lactato (mMol/l)	1,28	6,08**	3,38	4,04**

pH: GS = GSH 7,5% > GH** > GC*** PaCO₂: GC > GH* > GSH 7,5%* < GS** HCO₃⁻: GS > GH* > GSH 7,5%*** = GC***; Lactato: GC > GH** = GSH 7,5%**
 GH > GS**; *p < 0,001, **0,001 > p < 0,001, ***0,01 > p < 0,05. pH: GS = GSH 7,5% > GH** > GC*** PaCO₂: GC > GH* > GSH 7,5%* < GS** HCO₃⁻: GS > GH* > GSH 7,5%*** = GC***; Lactato: GC > GH** = GSH 7,5%**
 GH > GS**; *p < 0,001, **0,001 > p < 0,001, ***0,01 > p < 0,05.

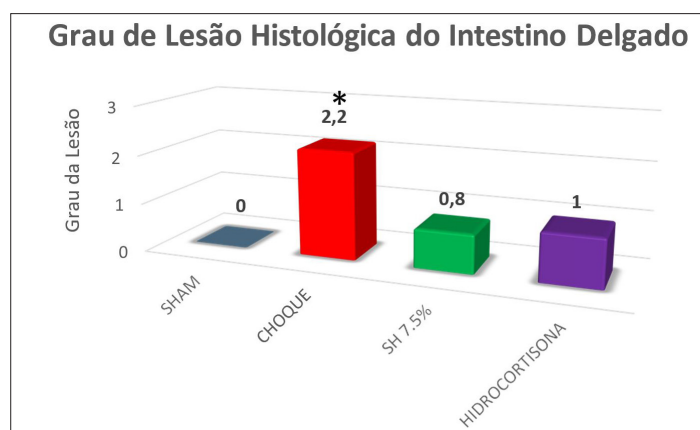


Figura 3. Análise das lesões histológicas do intestino delgado. Test. t – GH = GSH 7,5% (p=0,3854) < GC (*p=0,02).

utilizado um volume menor ao que poderia ser utilizado com soluções isotônicas como o soro fisiológico a 0,9% e o ringer lactato^{3,24}.

O GH apresentou uma elevação da PAM estatisticamente significativa e maior à observada no GC, mostrando que a hidrocortisona de forma isolada foi capaz de aumentar os níveis de PAM. De acordo com Venet et al.¹⁸, a hidrocortisona aumenta o volume sanguíneo, o tônus vascular e a reatividade do endotélio a vasopressores, fatores que por si só justificam o aumento da PAM dos animais observado no grupo GH.

Este dado reforça a teoria de que a hidrocortisona atua de forma a sensibilizar o organismo a ação de catecolaminas, desta forma, contribuiu para ajudar na própria resposta metabólica ao trauma. Resposta esta

observada no GC, pois a PAM3 neste grupo foi maior e teve valor estatisticamente diferente da sua PAM2, elucidando que mesmo sem nenhuma intervenção, o organismo é capaz de elevar a PAM nos momentos iniciais do choque hemorrágico.

Contudo, como a hidrocortisona atua inibindo também a via inflamatória do ácido araquidônico, há menor formação de leucotrienos e prostaglandinas levando a menos vasodilatação a nível capilar, o que pode ter contribuído para os resultados. Somam-se a estes dados, os efeitos mineralocorticoides da droga, com ação a nível renal de retenção de água e sódio²⁵.

Em todos os animais do estudo, o distúrbio ácido-básico encontrado foi a acidose metabólica. O GC apresentou uma acidose do tipo mista, pois seus níveis de PaCO₂ aumentaram após a indução do choque hemorrágico, provavelmente pelo choque grave induzido. O normal nesta situação é haver uma compensação respiratória com hiperventilação para que os níveis de CO₂ diminuam no sangue e assim o pH aumente²⁶.

No GH houve uma melhora dos níveis de pH, PaCO₂, HCO₃⁻ e lactato sanguíneo em comparação ao GC. Provavelmente a própria melhora dos níveis de PAM ocasionados pelos efeitos glicocorticoides (sensibilização a catecolaminas e efeito anti-inflamatório) e mineralocorticoides da hidrocortisona (retenção de sódio e água), geraram uma melhor perfusão tecidual com diminuição das lesões ocasionadas pelo choque. Este efeito foi mais evidente no GSH 7,5% que manteve níveis pressóricos ainda maiores e melhor perfusão tecidual e menos alterações na gasometria arterial.

Efeitos mineralocorticoides da droga como retenção de sódio e água nos rins e a troca desses nutrientes por íons H⁺ e retenção de HCO₃⁻ justificam ainda mais tais alterações gasométricas como o aumento do pH após a sua administração e aumento da quantidade de HCO₃⁻. Há ainda um possível efeito atribuído à hidrocortisona de estabilização das membranas lisossomais, que diminui a lesão celular e contribui para combater as lesões decorrentes do choque²⁷.

A microcirculação do intestino delgado está entre as que mais sofrem durante a hipoperfusão tecidual acarretando maiores alterações estruturais e comprometimento de suas funções protetoras, sendo considerado por muitos autores a via de disseminação de produtos citotóxicos e bactérias para a circulação e sistema linfático e assim órgãos distantes como os pulmões. Sabe-se que o efeito da solução hipertônica é capaz de melhorar a microcirculação intestinal, diminuindo as consequências negativas do choque^{9,28,29}.

Houve diferença estatística significativa entre as lesões encontradas no grupo GH e às verificadas no GC. O estudo não traz subsídios que possam afirmar o mecanismo exato deste fato, mas pode inferir que a melhora da PAM e os efeitos anti-inflamatórios da hidrocortisona foram os responsáveis por melhorar a microcirculação intestinal e levar a menor quantidade de lesões intestinais nesse grupo quando comparado ao GC.

É provável que os efeitos de baixa dose de hidrocortisona podem ser potencializados se estudados em conjunto com a solução hipertônica e um estudo nessa direção merece ser o objetivo de futuras investigações, pois observou-se com a metodologia empregada que separadas elas apresentam efeitos benéficos que poderiam ser sinérgicos se usadas em conjunto.

Conclusão

Concluiu-se que baixas doses de hidrocortisona foram capazes de melhorar os níveis de pressão arterial média, parâmetros gasométricos e diminuir lesões histológicas no intestino delgado de ratos submetidos ao choque hemorrágico.

Referências

1. Broska Jr CCAA, Folchini AB, de Ruediger RR. Comparative study of trauma in the elderly and non-elderly patients in a University Hospital in Curitiba. *Rev Col Bras Cir.* 2013;40(4):281-6. PMID:24173477.
2. Trajano AD, Pereira BM, Fraga GP. Epidemiology of in-hospital trauma deaths in a Brazilian university hospital. *BMC Emerg Med.* 2014;14(1):22. PMID:25361609. <http://dx.doi.org/10.1186/1471-227X-14-22>.
3. Hutchings SD, Naumann DN, Watts S, Wilson C, Burton C, Wendon J, et al. Microcirculatory perfusion shows wide inter-individual variation and is important in determining shock reversal during resuscitation in a porcine experimental model of complex traumatic hemorrhagic shock. *Intensive Care Medicine Experimental.* 2016;4(1):1-13. PMID:27342821. <http://dx.doi.org/10.1186/s40635-016-0088-z>.
4. Jernigan PL, Hoehn RS, Cox D, Heyl J, Dorlac WC, Pritts TA. What if i don't have blood? Hextend is superior to 3% saline in an experimental model of far forward resuscitation after hemorrhage. *Shock.* 2016;46(3 Suppl 1):148-53. PMID:27380529. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000676>.

5. Martin DT, Schreiber MA. Modern resuscitation of hemorrhagic shock: what is on the horizon? *Eur J Trauma Emerg Surg.* 2014;40(6):641-56. PMID:26814779. <http://dx.doi.org/10.1007/s00068-014-0416-5>.
6. Zanoni FL, Costa Cruz JW, Martins JO, Benabou S, Vicente Greco K, Ramos Moreno AC, et al. Hypertonic saline solution reduces mesenteric microcirculatory dysfunctions and bacterial translocation in a rat model of strangulated small bowel obstruction. *Shock.* 2013 jul;40(1):35-44. PMID:23644577. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e318299d3fa>.
7. Shih CC, Tsai MF, Chen SJ, Tsao CM, Ka SM, Huang HC, et al. Effects of small- volume hypertonic saline on acid-base and electrolytes balance in rats with peritonitis- induced sepsis. *Shock.* 2012 dez;38(6):649-55. PMID:23042200. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0b013e31826fef13>.
8. Tahir M, Arshid S, Heimbecker AMC, Castro MS, Montero EFS, Fontes B, et al. Evaluation of the effects of ischemic preconditioning on the hematological parameters of rats subjected to intestinal ischemia and reperfusion. *Clinics.* 2015;70(1):61-8. PMID:25672431. [http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2015\(01\)11](http://dx.doi.org/10.6061/clinics/2015(01)11).
9. Brito MVH, Nigro AJ, Montero EF, Nascimento JL, Silva PR, Siqueira RB. Viabilidade celular na mucosa do intestino delgado de ratos, após correção de choque hipovolêmico com solução de NaCl 7, 5%. *Acta Cir Bras.* 2003 ago;18(4):326-31. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502003000400012>.
10. Kishi S, Campanholle G, Gohil VM, Perocchi F, Brooks CR, Morizane R, et al. Meclizine preconditioning protects the kidney against ischemia-reperfusion injury. *EBioMedicine.* 2015 jul;2(9):1090-101. PMID:26501107. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ebiom.2015.07.035>.
11. Vernon PJ, Paredes RM, Sooter AJ, Schaub LJ, Grossman HM, Pusateri AE, et al. Severe hemorrhagic shock induces acute activation and expansion of IL-8+/IL-10+ neutrophils with enhanced oxidative reactivity in non-human primates. *Shock.* 2016 set;46(3 Suppl 1):129-36. PMID:27206276. <http://dx.doi.org/10.1097/SHK.0000000000000643>.
12. Kobbe P, Lichte P, Schreiber H, Reiss LK, Uhlig S, Pape HC, Pfeifer R. Inhalative IL-10 attenuates pulmonary inflammation following hemorrhagic shock without major alterations of the systemic inflammatory response. *Mediators of Inflammation.* 2012;2012:512974.
13. Dellinger RP, Levy MM, Rhodes A, Annane D, Gerlach H, Opal SM, et al. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. *Intensive Care Med.* 2013 fev;39(2):165-228. PMID:23361625. <http://dx.doi.org/10.1007/s00134-012-2769-8>.
14. Schött U, Solomon C, Fries D, Bentzer P. The endothelial glycocalyx and its disruption, protection and regeneration: a narrative review. *Scand J Trauma Resusc Emerg Med.* 2016 dez;24(1):48. PMID:27068016. <http://dx.doi.org/10.1186/s13049-016-0239-y>.
15. Tongyoo S, Permpikul C, Mongkolpun W, Vattanavanit V, Udompanturak S, Kocak M, et al. Hydrocortisone treatment in early sepsis-associated acute respiratory distress syndrome: results of a randomized controlled trial. *Crit Care.* 2016;20(1):329. PMID:27741949. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-016-1511-2>.
16. Schwartz DA, Holcomb J. Initial resuscitation and management of the hemodynamically unstable patient. In: Moore LJ, Todd SR, editors. *Common problems in acute care surgery.* Basel: Springer International Publishing; 2016. p. 3-15. <http://dx.doi.org/10.1007/978-3-319-42792-8>.
17. Lv Q-Q, Gu X-H, Chen Q-H, Yu J-Q, Zheng R-Q. Early initiation of low-dose hydrocortisone treatment for septic shock in adults: a randomized clinical trial. *Am J Emerg Med.* 2017 PMID:28615145. <http://dx.doi.org/10.1016/j.ajem.2017.06.004>.
18. Venet F, Plassais J, Textoris J, Cazalis MA, Pachot A, Bertin-Maghit M, et al. Low-dose hydrocortisone reduces norepinephrine duration in severe burn patients: a randomized clinical trial. *Crit Care.* 2015 jan;19(1):21. PMID:25619170. <http://dx.doi.org/10.1186/s13054-015-0740-0>.
19. Tsai M-H, Huang H-C, Peng Y-S, Chen Y-C, Tian Y-C, Yang C-W, et al. Critical illness-related corticosteroid insufficiency in cirrhotic patients with acute gastroesophageal variceal bleeding. *Crit Care Med.* 2014;42(12):2546-55. PMID:25083978. <http://dx.doi.org/10.1097/CCM.0000000000000544>.
20. Brito MVH, Maneschy RB, Albuquerque BC, Araújo Jr FA, Braz MN, Neto R. Técnica de dissecação e cateterização de artéria carótida comum de ratos. *Revista Paraense de Medicina.* 2004 mar;18(1):36-41.
21. Zhang L, Shen KL, Zhou T, Xue YQ, Yang P. Effects of hydrocortisone on oxygen free radicals released by polymorphonuclear neutrophils in lipopolysaccharide- induced acute lung injury in mice. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2004 set;42(9):659-62. PMID:15482665.
22. Zhou T, Fan XM, Wang YQ, Qi YJ, Chen H, Qian SY. Effects of different doses of hydrocortisone on acute lung injury in rats with early septic shock induced by *Escherichia coli*. *Zhonghua Er Ke Za Zhi.* 2004 set;42(9):644-8. PMID:15482661.
23. Chiu CJ, McArdle AH, Brown R, Scott HJ, Gurd FN. Intestinal mucosal lesion in low-flow states: I. A morphological, hemodynamic, and metabolic reappraisal. *Arch Surg.* 1970 out;101(4):478-83. PMID:5457245. <http://dx.doi.org/10.1001/archsurg.1970.01340280030009>.
24. Hirano ES, Mantovani M, Morandin RC. Isquemia e reperfusão hepática total em condições de normalidade e sob estado de choque hemorrágico controlado: efeitos no sequestro de neutrófilos no rim de rato. *Acta Cir Bras.* 2005 jul-ago;20(4):292-9. PMID:16186948. <http://dx.doi.org/10.1590/S0102-86502005000400006>.
25. Laviolle B, Annane D, Fougerou C, Bellissant E. Gluco- and mineralocorticoid biological effects of a 7-day treatment with low doses of hydrocortisone and fludrocortisone in septic shock. *Crit Care Med.* 2012 ago;38(8):1306-14. PMID:22584796.

26. Teloh JK, Ferenz KB, Petrat F, Mayer C, Groot HD. Acid-base and electrolyte status during normovolemic hemodilution with succinylated gelatin or HES-containing volume replacement solutions in rats. *PLoS One*. 2013 fev;8(9):e72848. PMID:24023785. <http://dx.doi.org/10.1371/journal.pone.0072848>.
27. Aits S, Jäättelä M, Nylandsted J. Methods for the quantification of lysosomal membrane permeabilization: a hallmark of lysosomal cell death. *Methods in cell biology lysosomes and lysosomal diseases*. *PLoS One*. 2015;8(9):261-85.
28. Wu CY, Chan KC, Cheng YJ, Yeh YC, Chien CT. Effects of different types of fluid resuscitation for hemorrhagic shock on splanchnic organ micro circulation and renal reactive oxygen species formation. *Crit Care Med*. 2015 dez;19:434. PMID:26651994.
29. Wu D, Kraut JA. Role of NHE1 in the cellular dysfunction of acute metabolic acidosis. *Am J Nephrol*. 2014;40(1):36-42. PMID:24994076. <http://dx.doi.org/10.1159/000364783>.

Autor correspondente

Marcelo Luiz Couto Tavares
Universidade do Estado do Pará – UEPA, Laboratório de Cirurgia Experimental – LCE
Travessa Perebebuí, 2623, Marco
CEP 66087-662, Belém, PA, Brasil
Tel.: (91) 99226-2156
E-mail: mlc_tavares@hotmail.com

Informação sobre os autores

MLCT é médico anesthesiologista com título de especialista em Anestesiologia emitido pela Sociedade Brasileira de Anestesiologia; mestre pelo Programa de Pós-graduação em Cirurgia e Pesquisa Experimental da Universidade do Estado do Pará (UEPA).
AMM, DHF, CRM e RFGRJ são estudantes de graduação da Faculdade de Medicina da Universidade do Estado do Pará (UEPA).
DVD é estudante da graduação da Faculdade de Medicina da Universidade Federal do Pará (UFPA).
MVHB é PhD; professor doutor e professor titular da disciplina de Técnica Operatória, Cirurgia Experimental e Anestesiologia da Universidade do Estado do Pará (UEPA).

Contribuição dos autores

MLCT: Concepção e delineamento, aquisição de dados, interpretação de dados, procedimentos técnicos, análise histológica, análise estatística, preparação e redação do artigo, versão em inglês; AMM, DHF, CRM e RFGRJ: Cuidado com os animais, procedimentos técnicos, preparação do artigo; DVD: Cuidado de animais, procedimentos técnicos, interpretação de dados, preparação do artigo; MVHB: Contribuição científica e intelectual efetiva para o estudo, concepção e delineamento, análise histológica, revisão crítica, aprovação final.

Todos os autores leram e aprovaram a versão final submetida à Pará Research Medical Journal.