Alexandre Evangelista Silva

Efeitos do halotano, sevoflurano e isoflurano nas funções cardiovascular e renal em cães submetidos a choque hemorrágico

Tese apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, para obtenção do título de Doutor em Anestesiologia.

Prof. Titular José Reinaldo Cerqueira Braz
Orientador

Botucatu – SP
2008

Livros Grátis

http://www.livrosgratis.com.br

Milhares de livros grátis para download.

"Se queres conhecer o passado, examina o presente que é o resultado; se queres conhecer o futuro, examina o presente que é a causa."

Confúcio

Ao Professor Titular

José Reinaldo Cerqueira Braz

"O valor das coisas não está no tempo em que elas duram, mas na intensidade com que acontecem. Por isso existem momentos inesquecíveis, coisas inexplicáveis e pessoas incomparáveis."

Fernando Pessoa

Para

Ismália,

Alexandre,

Ilana, e...

...todos que eu amo.

A semente foi germinada. Colheremos juntos os frutos.

Agradecimentos

A realização deste estudo só foi possível graças à colaboração de profissionais dedicados e competentes. Manifestamos a nossa infinita e eterna gratidão a todos que, de alguma forma, participaram deste trabalho e, em particular:

– À **FAPESP** pela concessão ao meu orientador, Professor José Reinaldo Cerqueira Braz, dos Auxílios à Pesquisa, processos nºs 96/3302-0, 97/09982 e 99/12572-0, que permitiram a realização da pesquisa.

– À **CAPES**, pela concessão de Bolsa de Doutorado.

– Aos Docentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, **UNESP**, por todos os ensinamentos repassados.

– Aos funcionários Cristiano Corrêa de Oliveira, Jurandir Antonio e Mara Elizabeth Gaiotto Seabra do Laboratório Experimental do Departamento de Anestesiologia da

Faculdade de Medicina de Botucatu, **UNESP**, pelo auxílio fundamental na realização do experimento.

– À Profª Drª Lídia Raquel de Carvalho, do Departamento de Bioestatística do Instituto de Biociências de Botucatu, **UNESP**, pela análise estatística dos resultados.

– À Sônia Maria Martins e Silva, Neli Aparecida Pavan e Joana Jacirene Costa Teixeira, funcionárias da secretaria do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, **UNESP**, e André Passaroni, funcionário do serviço de computação do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, **UNESP**, pela dedicação, amizade e competência.

– À Selma Maria de Jesus bibliotecária do Campus de Botucatu, **UNESP**, pela elaboração da ficha catalográfica.

– À minha colega de pós-graduação Suzane Lilian Beier, pelo apoio no experimento, competência e amizade.

– Ao ex-aluno do curso de graduação da Faculdade de Medicina de Botucatu, **UNESP,** Wellington Matheus Roberto, pela participação na pesquisa com bolsa de iniciação científica concedida pela **FAPESP**.

– *Aos meus companheiros do serviço de anestesia - **G.P.A.** (Grupo Particular de Anestesia, Salvador - Bahia), pelo apoio e compreensão nesta jornada.*

– *Ao Grupo de Apoio à Pesquisa da Faculdade de Medicina de Botucatu, **UNESP**, pelo auxílio na revisão do abstract do trabalho.*

Silva AE. Efeitos do halotano, sevoflurano e isoflurano nas funções cardiovascular e renal em cães submetidos a choque hemorrágico. Botucatu, 2008. 154p. Doutoramento em Anestesiologia. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

RESUMO

Justificativa e Objetivos – Os anestésicos inalatórios halogenados podem apresentar papel importante na patogênese das alterações cardiocirculatórias e renais durante o choque hemorrágico por alterarem, de maneira dose dependente, os mecanismos de defesa compensatórios. O presente estudo teve como objetivo comparar os efeitos de uma concentração alveolar mínima (CAM) de halotano, sevoflurano e isoflurano sobre o sistema cardiovascular e renal em cães submetidos a choque hemorrágico e reposição volêmica com o sangue retirado do animal.

Métodos – O estudo aleatório foi realizado em trinta cães, sem raça definida, distribuídos em três grupos de acordo com o anestésico inalatório halogenado utilizado durante a anestesia, em concentrações eqüipotentes de uma CAM: GH (n=10) - halotano a 0,89%; GS (n=10) - sevoflurano a 2,4%; e GI (n=10) - isoflurano a 1,4%. Todos os cães foram ventilados mecânicamente, esplenectomizados e submetidos a sangramento, com retirada em torno de 40% do volume sangüíneo, visando manter a pressão arterial média de 40 a 50 mm Hg durante 45 minutos. A seguir, os cães foram submetidos à expansão volêmica com o sangue removido. Os atributos hemodinâmicos foram determinados no momento controle, após 45 minutos de hemorragia, e 15 e 60 minutos após a reposição sangüínea. Os atributos renais foram medidos nos mesmos momentos, exceto no período hemorrágico, pela ausência de diurese.

Resultados – No momento controle, a maioria das variáveis hemodinâmicas e renais foram semelhantes entre os grupos, com exceção da fração de filtração, cujos valores foram menores no grupo GI, em relação aos grupos GH e GS ($p < 0,05$), e da osmolalidade urinária, cujos valores foram maiores no grupo GS, em comparação com o grupo GH ($p < 0,05$). Após a hemorragia, houve deterioração dos atributos hemodinâmicos, sem diferença significante entre os grupos ($p > 0,05$). Após 15 minutos da reposição volêmica, houve recuperação da maioria dos atributos hemodinâmicos e renais, sem diferença significante entre os grupos ($p > 0,05$), com exceção da excreção fracionária de sódio, cujos valores foram superiores no grupo GI, em relação aos grupos GH e GS ($p < 0,05$). Nos grupos, os atributos retornaram a valores semelhantes aos níveis pré-hemorrágicos após uma hora da reanimação ($p > 0,05$), com exceção da fração de filtração, cujos valores foram maiores no grupo GS, em comparação aos grupos GH e GI ($p < 0,05$), e da osmolalidade urinária, cujos valores foram menores no grupo GI, em relação ao grupo GS ($p < 0,05$).

Conclusão – No cão, nas condições experimentais empregadas, durante o choque hemorrágico e na primeira hora após a reposição sangüínea, a escolha do anestésico inalatório halogenado: halotano, sevoflurano ou isoflurano, em concentração expirada de uma CAM, não determina respostas diferenciadas dos atributos cardiovasculares e renais.

Palavras-chave: Choque hemorrágico; anestésicos halogenados: halotano, sevoflurano e isoflurano; função renal; função cardiovascular; cão.

Effects of halothane, sevoflurane and isoflurane on the cardiovascular and renal function of dogs subjected to hemorrhagic shock. Botucatu, 2008. 154p. Doutoramento em Anestesiologia. Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

ABSTRACT

Background and Objectives – Halogenated anesthetics may play an important role in the pathogenesis of cardiovascular and renal changes during hemorrhagic shock because they modify, in a dose-dependent manner, compensatory defense mechanisms. The aim of the present study was to compare the effects of a minimum alveolar concentration (MAC) of halothane, sevoflurane and isoflurane on the cardiovascular and renal systems of dogs subjected to hemorrhagic shock followed by restoration of blood volume with shed blood.

Methods – Thirty mongrel dogs were randomly distributed into three groups according to the halogenated anesthetic used for anesthesia. They were anesthetized with halothane (H group; n=10), sevoflurane (S group; n=10) or isoflurane (I group; n=10) and anesthesia was maintained at 1.0 MAC: 0.89%, 2.4%, and 1.4%, respectively. All the dogs were mechanically ventilated, splenectomized and subjected to bleeding with 40% blood reduction to keep mean arterial pressure between 40 and 50 mm Hg for 45 min. Thereafter, the dogs were resuscitated with shed blood. The hemodynamic attributes were determined at the control moment, after 45 min of hemorrhage, 15 and 60 min after restoration of blood volume. The renal attributes were determined at the described moments, except during the hemorrhage period, for lack of diuresis.

Results – At the control moment, most of the hemodynamic and renal variables were similar among the groups, except for the filtered fraction,

which was lower in GI than in groups GH and GS ($p < 0.05$), and for urinary osmolarity, which was higher in GS compared to GH ($p < 0.05$). After hemorrhage, the hemodynamic attributes decreased, without significant differences among the groups ($p > 0.05$). Fifteen minutes after resuscitation, most of the hemodynamic and renal attributes were compromised, without significant difference among the groups ($p > 0.05$), except for fractional sodium excretion, which was higher in group GI compared to groups GH and GS ($p < 0.05$). Within the groups, the attributes were restored to near pre-hemorrhagic values 1 hour after reanimation ($p > 0.05$), except for the filtered fraction, which was higher in group GS compared to groups GH and GI ($p < 0.05$), and urinary osmolarity, which was lower in group GI compared to group GS ($p < 0.05$).
Conclusion – In dogs under the experimental conditions described, no difference could be detected choosing equipotent alveolar concentrations (1 MAC) of halothane, sevoflurane, or isoflurane in relation to cardiovascular and renal variables during hemorrhagic shock and in the first hour after resuscitation.

Key-words: hemorrhagic shock, halogenated anesthetics: halothane, sevoflurane and isoflurane; renal function; cardiovascular function; dog.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 Temperatura ambiente (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 42

Figura 2 Temperatura esofágica (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 43

Figura 3 Freqüência cardíaca (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 44

Figura 4 Pressão arterial média (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 45

Figura 5 Pressão do átrio direito (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 46

Figura 6 Pressão da artéria pulmonar (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 47

Figura 7 Pressão da artéria pulmonar ocluída (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 48

Figura 8 Índice sistólico (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 49

Figura 9 Índice cardíaco (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupos)..... 50

Figura 10 Índice de resistência vascular sistêmica (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 51

Figura 11 Índice de resistência vascular pulmonar (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 52

Figura 12 Hemoglobina (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 53

Figura 13 Hematócrito (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 54

Figura 14 Depuração de para-aminohipurato de sódio (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (p>0,05)..... 55

Figura 15 Fluxo sangüíneo renal (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (p>0,05)..... 56

Figura 16 Resistência vascular renal (valores máximo, mínimo, mediana e 1º e 3º quartis) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 57

Figura 17 Débito urinário (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 58

Figura 18 Depuração de creatinina (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (p>0,05)..... 59

Figura 19 Fração de filtração (valores máximo, mínimo, mediana e 1º e 3º quartis) nos momentos estudados dos três grupos ($^{\#}$p<0,05 Hal,Sev > Iso;§ Hal,Iso < Sev; *p<0,05 *vs* controle no mesmo grupo)..... 60

Figura 20 Osmolalidade urinária (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos ($^{\#}p<0,05$ Hal < Sev;† Sev > Iso; *p<0,05 *vs* controle no mesmo grupo)..... 61
Figura 21 Osmolalidade plasmática (valores máximo, mínimo, mediana e 1º e 3º quartis) nos momentos estudados dos três grupos (p>0,05)..... 62
Figura 22 Depuração osmolar (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (p>0,05)..... 63
Figura 23 Depuração de água livre (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 64
Figura 24 Sódio plasmático (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (p > 0,05)..... 65
Figura 25 Excreção urinária de sódio (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 66
Figura 26 Depuração de sódio (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 67
Figura 27 Excreção fracionária de sódio (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos ($^{\#}p<0,05$ Hal,Sev < Iso ;*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 68
Figura 28 Pressão expiratória final de dióxido de carbono (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 69
Figura 29 Pressão parcial de dióxido de carbono arterial (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 70
Figura 30 pH arterial (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos ($^{\#}p<0,05$ Sev,Iso < Hal; *p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 71
Figura 31 Bicarbonato arterial (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo)..... 72

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 Atributos antropométricos e distribuição do sexo nos grupos, com indicação dos valores de p..... 41

Tabela 2 Média e desvio-padrão dos valores da temperatura ambiente (^{0}C) segundo momentos e grupos..... 42

Tabela 3 Média e desvio-padrão dos valores da temperatura esofágica (^{0}C) segundo momentos e grupos..... 43

Tabela 4 Média e desvio-padrão dos valores da freqüência cardíaca (bat. min^{-1}) segundo momentos e grupos..... 44

Tabela 5 Média e desvio-padrão dos valores da pressão arterial média (mm Hg) segundo momentos e grupos..... 45

Tabela 6 Média e desvio-padrão dos valores da pressão do átrio direito (mm Hg) segundo momentos e grupos..... 46

Tabela 7 Média e desvio-padrão dos valores da pressão da artéria pulmonar (mm Hg) segundo momentos e grupos..... 47

Tabela 8 Média e desvio-padrão dos valores da pressão da artéria pulmonar ocluída (mm Hg) segundo momentos e grupos..... 48

Tabela 9 Média e desvio-padrão dos valores do índice sistólico ($mL.bat^{-1}.m^{-2}$) segundo momentos e grupos..... 49

Tabela 10 Média e desvio-padrão dos valores do índice cardíaco ($L.min^{-1}.m^{-2}$) segundo momentos e grupos..... 50

Tabela 11 Média e desvio-padrão dos valores do índice de resistência vascular sistêmica ($dina.s.cm^{-5}.m^{-2}$) segundo momentos e grupos..... 51

Tabela 12 Média e desvio-padrão dos valores do índice de resistência vascular pulmonar ($dina.s.cm^{-5}.m^{-2}$) segundo momentos e grupos..... 52

Tabela 13 Média e desvio-padrão dos valores da hemoglobina ($mg.dL^{-1}$) segundo momentos e grupos..... 53

Tabela 14 Média e desvio-padrão dos valores da hematócrito (%) segundo momentos e grupos..... 54

Tabela 15 Média e desvio-padrão dos valores da depuração de para-aminohipurato de sódio ($mL.min^{-1}.kg^{-1}$) segundo momentos e grupos..... 55

Tabela 16 Média e desvio-padrão dos valores do fluxo sangüíneo renal ($mL.min^{-1}.kg^{-1}$) segundo momentos e grupos..... 56

Tabela 17 Mediana, 1º e 3º quartis, dos valores de resistência vascular renal (mm Hg. mL^{-1}. min^{-1}) segundo momentos e grupos..... 57

Tabela 18 Média e desvio-padrão dos valores do débito urinário ($mL.min^{-1}.kg^{-1}$) segundo momentos e grupos..... 58

Tabela 19 Média e desvio-padrão dos valores da depuração de creatinina ($mL.min^{-1}.kg^{-1}$) segundo momentos e grupos..... 59

Tabela 20 Mediana, 1º e 3º quartis, dos valores de fração de filtração segundo momentos e grupos..... 60

Tabela 21 Média e desvio-padrão dos valores da osmolalidade urinária ($mOsm.kgH_2O^{-1}$) segundo momentos e grupos..... 61

Tabela 22 Mediana, 1º e 3º quartis, dos valores de osmolalidade plasmática (mOsm.kgH_2O^{-1}) segundo momentos e grupos..... 62
Tabela 23 Média e desvio-padrão dos valores da depuração osmolar (mL.min^{-1}) segundo momentos e grupos..... 63
Tabela 24 Média e desvio-padrão dos valores da depuração de água livre (mL .min^{-1}) segundo momentos e grupos..... 64
Tabela 25 Média e desvio-padrão dos valores do sódio plasmático (mEq.L^{-1}) segundo momentos e grupos..... 65
Tabela 26 Média e desvio-padrão dos valores de excreção urinária de sódio (µEq.min^{-1}) segundo momentos e grupos..... 66
Tabela 27 Média e desvio-padrão dos valores da depuração de sódio (mL.min^{-1}) segundo momentos e grupos..... 67
Tabela 28 Média e desvio-padrão dos valores de excreção fracionária de sódio (%) segundo momentos e grupos..... 68
Tabela 29 Média e desvio-padrão dos valores da pressão expiratória final de dióxido de carbono (mm Hg) segundo momentos e grupos..... 69
Tabela 30 Média e desvio-padrão dos valores da pressão parcial de dióxido de carbono arterial (mm Hg) segundo momentos e grupos..... 70
Tabela 31 Média e desvio-padrão dos valores do pH arterial segundo momentos e grupos..... 71
Tabela 32 Média e desvio-padrão dos valores do bicarbonato arterial (mMol. L^{-1}) segundo momentos e grupos..... 72
Tabela 33 Dados antropométricos: superfície corpórea (BSA), comprimento (Comp) e peso (P); sexo (S); e volume sangüíneo retirado do cão (Sang.)..... 121
Tabela 34 Volume corrente (ml. kg-1) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 122
Tabela 35 Freqüência respiratória (mov.min^{-1}) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 123
Tabela 36 Temperatura ambiente (°C) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 124
Tabela 37 Temperatura esofágica (°C) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 125
Tabela 38 Freqüência cardíaca (bat.min^{-1}) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 126
Tabela 39 Pressão arterial média (mm Hg) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 127
Tabela 40 Pressão do átrio direito (mm Hg) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 128
Tabela 41 Pressão da artéria pulmonar (mm Hg) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 129
Tabela 42 Pressão da artéria pulmonar ocluída (mm Hg) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 130
Tabela 43 Índice sistólico (mL.bat^{-1}.m $^{-2}$) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 131

Tabela 44 Índice cardíaco ($L.min^{-1}.m^{-2}$) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 132
Tabela 45 Índice de resistência vascular sistêmica ($dina.s.cm^{-5}.m^{-2}$) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 133
Tabela 46 Índice de resistência vascular pulmonar ($dina.s.cm^{-5}.m^{-2}$) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 134
Tabela 47 Hemoglobina ($g.dL^{-1}$) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 135
Tabela 48 Hematócrito (%) dos cães nos momentos e grupos estudados 136
Tabela 49 Depuração de para - aminohipurato de sódio ($mL.min.^{-1}.kg^{-1}$) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 137
Tabela 50 Fluxo sangüíneo renal ($mL.min.^{-1}.kg^{-1}$) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 138
Tabela 51 Resistência vascular renal (mm Hg. mL^{-1}. min^{-1}) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 139
Tabela 52 Débito urinário (mL. min^{-1}. kg^{-1}) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 140
Tabela 53 Depuração de creatinina (mL. min^{-1}. kg^{-1}) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 141
Tabela 54 Fração de filtração dos cães nos momentos e grupos estudados..... 142
Tabela 55 Osmolalidade urinária ($mOsm.kgH2O^{-1}$) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 143
Tabela 56 Osmolalidade plasmática ($mOsm.kgH2O^{-1}$) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 144
Tabela 57 Depuração osmolar (mL. min^{-1}) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 145
Tabela 58 Depuração de água livre (mL. min^{-1}) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 146
Tabela 59 Sódio plasmático (mEq. L^{-1}) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 147
Tabela 60 Excreção urinária de sódio (µEq. min^{-1}) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 148
Tabela 61 Depuração de sódio (mL. min^{-1}) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 149
Tabela 62 Excreção fracionária de sódio (%) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 150
Tabela 63 Pressão expiratória final de dióxido de carbono (mm Hg) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 151
Tabela 64 Pressão parcial de dióxido de carbono arterial (mm Hg) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 152
Tabela 65 pH arterial dos cães nos momentos e grupos estudados.... 153
Tabela 66 Bicarbonato arterial ($mMol.L^{-1}$) dos cães nos momentos e grupos estudados..... 154

SUMÁRIO

RESUMO

ABSTRACT

LISTA DE FIGURAS

LISTA DE TABELAS

1 INTRODUÇÃO E LITERATURA 20

2 OBJETIVO 26

3 MATERIAL E MÉTODO 27

3.1 Seqüência Experimental 28

3.1.1 Primeira fase..... 28

3.1.2 Segunda fase..... 33

3.1.3 Terceira fase..... 34

3.2 Atributos Estudados 35

3.2.1 Atributos estudados para controle da homogeneidade do estudo 35

3.2.2 Atributos principais para atender as finalidades do experimento 35

3.3 Momentos Estudados 37

3.4 Técnicas e Fórmulas Utilizadas 38

3.5 Análise Estatística 40

4 RESULTADOS 41

4.1 Dados Antropométricos e Sexo..... 41

4.2 Temperatura Ambiente..... 42

4.3 Temperatura Esofágica..... 43

4.4 Freqüência Cardíaca 44

4.5 Pressão Arterial Média 45

4.6 Pressão Média do Átrio Direito 46

4.7 Pressão da Artéria Pulmonar 47

4.8 Pressão da Artéria Pulmonar Ocluída..... 48

4.9 Índice Sistólico 49

4.10 Índice Cardíaco 50

4.11 Índice de Resistência Vascular Sistêmica 51
4.12 Índice de Resistência Vascular Pulmonar 52
4.13 Hemoglobina 53
4.14 Hematócrito..... 54
4.15 Depuração de Para-Aminohipurato de Sódio..... 55
4.16 Fluxo Sangüíneo Renal..... 56
4.17 Resistência Vascular Renal..... 57
4.18 Débito Urinário..... 58
4.19 Depuração de Creatinina..... 59
4.20 Fração de Filtração..... 60
4.21 Osmolalidade Urinária..... 61
4.22 Osmolalidade Plasmática..... 62
4.23 Depuração Osmolar..... 63
4.24 Depuração de Água Livre..... 64
4.25 Sódio Plasmático..... 65
4.26 Excreção Urinária de Sódio..... 66
4.27 Depuração de Sódio..... 67
4.28 Excreção Fracionária de Sódio..... 68
4.29 Pressão Expiratória Final de Dióxido de Carbono..... 69
4.30 Pressão Parcial de Dióxido de Carbono Arterial..... 70
4.31 pH Arterial 71
4.32 Bicarbonato Arterial..... 72
5 DISCUSSÃO 73
5.1 Discussão da Metodologia 73
5.1.1 Grupos experimentais..... 73
5.1.2 Anestesia empregada..... 74
5.1.3 Hidratação 75
5.1.4 Indução ao choque hemorrágico.....76
5.1.5 Temperatura central.....78
5.2 Discussão dos Resultados 79
5.2.1 Atributos hemodinâmicos..... 79
5.2.2 Atributos renais 84

5.2.3 pH e gases sangüíneos arteriais..... 87

6 CONCLUSÕES 105

7 REFERÊNCIAS 106

ANEXOS..... 121

1 INTRODUÇÃO E LITERATURA

Durante cirurgias de grande porte, devido à manipulação cirúrgica importante, não é incomum o anestesiologista enfrentar situações em que o paciente normovolêmico desenvolve hipovolemia e choque hemorrágico.

Com o objetivo final de obtenção de energia para sobrevivência da célula, o organismo desencadeia mecanismos de respostas imediatas à agressão e ao choque, incluindo alterações cardiovasculares, renais, respiratórias e neuroendócrinas, resultando em aumento do volume de sangue circulante e, conseqüentemente, em maior oferta de oxigênio aos tecidos (Birolini, 1996).

A redução do volume sangüíneo no choque hipovolêmico determina diminuição primária do retorno venoso e, também, do volume sistólico e da pressão arterial. Essas alterações determinam correções cardiorrespiratórias imediatas, desencadeadas por reflexos mediados pelos barorreceptores e quimiorreceptores, e caracterizadas por hiperventilação, ativação simpática do coração e constrição de vasos de resistência e capacitância.

A constrição dos vasos de resistência não é generalizada, respeitando territórios vasculares específicos, como a circulação cerebral e miocárdica. Já a constrição dos vasos de capacitância é generalizada e enseja grande mobilização central do sangue localizado nas pequenas e grandes veias. Por

outro lado, a vasoconstrição restringe o fluxo sangüíneo aos territórios cutâneo, muscular, esquelético, renal e esplâncnico, enquanto no cérebro e miocárdio ocorrem vasodilatação mediada localmente, com manutenção das necessidades metabólicas locais, apesar de haver na circulação grande quantidade de hormônios vasoconstritores (Rocha e Silva & Poli de Figueiredo, 2000).

O rim desempenha papel fundamental na homeostase corporal, não apenas porque elimina produtos indesejáveis do metabolismo, mas também por manter constantes o volume e a composição dos líquidos corporais, regulando o ambiente das células para o desempenho adequado das diversas atividades. Além de efetuar funções endócrinas, o rim atua de forma importante no controle de variações da pressão arterial (Zatz, 2002). Neste sentido, em situações de isquemia, é necessário que o fluxo sangüíneo renal e o ritmo de filtração glomerular se mantenham constantes, por meio da auto-regulação renal e da produção intra-renal de substâncias vasodilatadoras (Galvão, 1996).

Os anestésicos inalatórios podem apresentar papel importante na patogênese das alterações cardíacas durante o choque hemorrágico, por causa de seus efeitos sobre a hemodinâmica cardiovascular, liberação de hormônios mediadores e transporte de oxigênio. Esses agentes alteram as respostas fisiológicas de maneira significativa, de acordo com o fármaco e

a concentração empregada (Kotrly et al., 1984 ; Bernard et al., 1990;1992; Pagel et al., 1990 ; 1991). Nesse cenário, há aumento do risco de colapso cardiovascular durante o choque, pois o halotano, um agente inalatório halogenado, conhecido por determinar, de maneira dose-dependente, diminuição da atividade autonômica eferente (Yamamura et al., 1983; Picker et al., 2001), pode acarretar alterações importantes dos mecanismos compensatórios cardiovasculares, como o reflexo barorreceptor (Wilkinson et al., 1980).

Mesmo se considerando que o isoflurano e o halotano diminuem a resposta barorreceptora à diminuição da pressão arterial (Seagard et al., 1983), o isoflurano parece manter melhor os mecanismos compensatórios do que o halotano, por manter a freqüência cardíaca em valores mais elevados na presença de estados hipotensivos (Kotrly et al., 1984). Alguns estudos sugerem que o sevoflurano pode também manter, satisfatoriamente, especialmente no cão, o reflexo barorreceptor na presença da hipotensão arterial e, conseqüentemente, o débito cardíaco (Bernard et al., 1990; 1992; Mutoh et al., 1997; Oliva et al., 2000). Assim, as pesquisas experimentais referem que o sevoflurano e o isoflurano determinam respostas cardiovasculares similares e de intensidade proporcional à concentração utilizada (Bernard et al., 1990, 1992; Mutoh et al., 1997; Tomiyasu et al., 1999).

No cão, o isoflurano determina menor depressão do débito cardíaco, da contratilidade e da condução miocárdica do que o halotano (Pagel et al., 1990; 1991; Nakaigawa et al., 1995). Já no cão sob elevadas concentrações de anestésico inalatório para manter a pressão arterial média em 45 mm Hg, a performance cardíaca foi melhor mantida com isoflurano do que com halotano e o enflurano (Hysing et al., 1992).

As modificações induzidas pelos agentes anestésicos inalatórios podem atuar indiretamente na função renal, provocando mudanças na função cardiovascular e na atividade neuroendócrina, por meio da diminuição da pressão arterial e do débito cardíaco, estimulando a atividade simpática, a liberação de renina, angiotensina e aldosterona. Esses efeitos geralmente são dose-dependentes. Além disso, podem interferir diretamente na função renal dependendo das peculiaridades farmacológicas provocadas na auto-regulação do fluxo sangüíneo e do ritmo de filtração glomerular, afetando a filtração e a reabsorção (Mercatello, 1990; Höhne et al., 2004).

A resposta renal em situações de hemorragia inclui a redução do fluxo sangüíneo renal, do ritmo de filtração glomerular e do débito urinário, e aumento da reabsorção tubular proximal (Lameire, 2005). Para manutenção do fluxo sangüíneo renal e do ritmo de filtração glomerular, a despeito da diminuição da pressão arterial, o rim, por meio de sua auto-

regulação, ativa o sistema renina - angiotensina - aldosterona e a secreção de vasopressina, que podem ou não restaurar a pressão de perfusão renal (Ullman, 2000; Höhne et al., 2004; Lameire, 2005). Assim, estes mecanismos de compensação renais ativados pelo sistema simpático e pelo sistema renina - angiotensina - aldosterona determinam vasoconstricção e podem levar à isquemia renal (Diego et al., 2007).

A restauração volêmica e a manutenção do débito cardíaco são as metas principais na recuperação da função renal após o choque hemorrágico, para que a perfusão e a oferta de oxigênio sejam restabelecidas (Diego et al., 2007). Todos os fármacos anestésicos, sejam eles inalatórios ou venosos, podem influenciar a função renal por produzirem alterações na pressão arterial e no débito cardíaco, que se acompanham de retenção de sódio e água e diminuição de produção de urina. Essas alterações tornam-se mais intensas quando associadas à hemorragia (Stoelting & Hillier, 2006). Isoflurano e sevoflurano apresentam maior efeito vasodilatador do que o halotano (Nakaigawa et al. 1995; Heerdt e Pleimann, 1996). Após a reposição volêmica, eles poderiam manter melhor o fluxo sangüíneo para os órgãos, especialmente a circulação renal (Ahlgren et al., 1978; Seyde e Longnecker, 1984). No entanto, a administração do halotano em cães em normovolemia e hipovolemia, provocada por hemorragia aguda, não determinou diminuição

significante do fluxo sangüíneo renal, embora provocasse diminuição da pressão de perfusão renal (Priano, 1985). Este efeito, segundo o autor, ocorreu devido à ação de diminuição da resistência vascular renal provocada pelo fármaco.

Em animais de experimentação, os anestésicos inalatórios halogenados parecem provocar efeito protetor sobre a lesão renal desencadeada pela isquemia - reperfusão (Lee et al., 2004).

Durante o choque hemorrágico, a preocupação não deve ser apenas direcionada às alterações hemodinâmicas, mas também à função renal. Os efeitos comparativos dos anestésicos halogenados halotano, sevoflurano e isoflurano na função renal durante o choque hemorrágico e ressuscitação ainda não foram estudados.

Considerando-se as evidências de que o halotano deprime o sistema cardiovascular mais do que o sevoflurano e o isoflurano, sustentamos a hipótese de que este agente inalatório poderia resultar na manutenção em piores condições da hemodinâmica cardiocirculatória e renal, quando comparado em concentrações alveolares eqüipotentes com o sevoflurano e isoflurano, em situação experimental de choque hemorrágico induzido e de reposição com o sangue retirado.

2 OBJETIVO

Em modelo de choque hemorrágico no cão e reposição volêmica com o sangue retirado do animal, o objetivo do estudo foi comparar os efeitos de uma concentração alveolar mínima (CAM) do halotano, sevoflurano e isoflurano sobre os sistemas cardiovascular e renal.

3 MATERIAIS E MÉTODO

Após aprovação pela Comissão de Ética em Pesquisa Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu, UNESP, foram utilizados 30 cães adultos, sem raça definida, de ambos os sexos, com peso entre 16 e 26 kg, fornecidos pelo Biotério do Campus de Botucatu da UNESP. Os cães apresentaram valores da hemoglobina considerados normais.

Os animais foram distribuídos, aleatoriamente, em três grupos experimentais, com dez animais em cada grupo, de acordo com o anestésico inalatório halogenado empregado:

GH - Manutenção anestésica com halotano a 0,89% (1,0 concentração alveolar mínima – CAM).

GS - Manutenção anestésica com sevoflurano a 2,4% (1,0 CAM).

GI - Manutenção anestésica com isoflurano a 1,4% (1,0 CAM).

A CAM utilizada dos halogenados no cão esteve de acordo com a proposição de Kazama e Ikeda (1988).

Os grupos tiveram três fases experimentais: na primeira, foi feita a preparação anestésico-cirúrgica, caracterizada por indução anestésica com propofol e fentanil, intubação traqueal e manutenção anestésica com halotano, isoflurano ou sevoflurano - dependendo do grupo estudado - e brometo de rocurônio, ventilação artificial, monitorização da ventilação,

hemodinâmica cardiovascular, função renal e temperatura, seguida de laparotomia mediana para retirada do baço; na segunda fase, foi realizado o sangramento do animal, com retirada ao redor de 40% do volume sangüíneo, em tempo total de dez minutos, com a finalidade de manter a pressão arterial de 40 a 50 mm Hg durante 45 minutos, seguido de estudo de ventilação, hemodinâmica cardiovascular e temperatura; na terceira fase, foi feita a reposição volêmica com sangue total retirado do animal, seguida de novo período de estudo de ventilação, hemodinâmica, função renal e temperatura após 15 e 60 minutos da reposição sangüínea.

3.1 Seqüência Experimental

3.1.1 Primeira fase

- Jejum alimentar de 12 horas, com livre acesso à água;
- pesagem dos animais;
- instalação do biomonitor AS 3 da Datex-Engstrom (Finlândia) para leitura e registro de parâmetros ventilatórios, cardiovasculares, gases e agentes halogenados, e de temperatura;

- administração venosa de propofol (Diprivan®, Astra Zeneca, Milão, Itália), na dose de 6 $mg.kg^{-1}$ e fentanil (Fentanil®, Janssen, São Paulo), na dose de 5 $\mu g.kg^{-1}$;
- posicionamento do animal em decúbito dorsal na goteira de Claude Bernard;
- administração venosa da dose inicial do bloqueador neuromuscular brometo de rocurônio (Esmeron, Organon, São Paulo), na dose de 0,6 $mg.kg^{-1}$;
- intubação orotraqueal e instalação de ventilação mandatória intermitente, com fluxo de gases frescos de ar comprimido (1,2 $L.min^{-1}$) e oxigênio (0,8 $L.min^{-1}$) e volume corrente de 20 $mL.kg^{-1}$, utilizando circuito com absorvedor de CO_2, por meio do aparelho Ohmeda modelo Excel 210 SE (Madison, Wisconsin, EUA). O controle do volume corrente e da pressão inspiratória foi feito por meio de módulo específico. Manutenção anestésica com halogenado, empregando-se inicialmente duas CAM: halotano a 1,8% (Astra Zeneca, São Paulo), isoflurano a 2,8% (Cristália, São Paulo) e sevoflurano a 4,8% (Abbott, São Paulo), por meio de vaporizador calibrado específico para cada halogenado, da Ohmeda (EUA), e com controle das frações inspirada e expirada do anestésico, dióxido

de carbono (Pet CO_2) e de O_2, por meio do módulo de Análise de Gases e Halogenados, utilizando captor da amostra situado junto à válvula em Y do circuito respiratório;

- instalação do eletrocardiógrafo de três canais (derivação DII), do sensor do termômetro no terço inferior do esôfago, do sensor da temperatura ambiente, e da oximetria de pulso (SpO_2), com sensor colocado na língua do animal;
- aquecimento do tórax e da cabeça do animal com insuflação de ar aquecido entre 42 e 46ºC, por meio de manta específica (CareQuilt, Malinckrodt Medical, St. Louis, MO, EUA) utilizando-se o aparelho WarmTouch modelo 5200 da Mallinckrodt (EUA);
- tricotomia das regiões inguinais esquerda e direita, abdominal (linha mediana) e pescoço (na região da veia jugular externa direita);
- dissecção e cateterismo da veia femoral esquerda (VFE) com cateter de polietileno PE 240 para infusão contínua da solução de Ringer lactato (6 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$). Após 30 minutos, foi feito o "prime" das soluções de creatinina a 3% (Sigma – Aldrich, St. Louis, MO, EUA) para-aminohipurato de sódio (PAH) (Sigma – Aldrich, St. Louis, MO, EUA) a 0,4%, sendo utilizado 1 $ml.kg^{-1}$ da solução. A seguir, colocou-se a solução de Ringer com lactato (6 $ml.kg^{-1}.h^{-1}$) com PAH

(0,24%) e creatinina (0,6%), administrando-se por minuto, até o final do experimento 0,6 $mg.kg^{-1}$ de creatinina e 0,2 $mg.kg^{-1}$ de PAH até o término do experimento, por meio de bomba infusora Volumed (Santronic-Suiça) conectada ao sistema de aquecimento de fluidos Hotline HL-90 (Hotline Warming System, Graseby Medical, Watford, Herts, UK).

- dissecção e cateterismo da veia femoral direita (VFD) com cateter de polietileno PE240 para administração de brometo de rocurônio ($10\mu g.kg^{-1}.min^{-1}$), por meio da bomba de infusão contínua de dois canais modelo Anne da Abbott (EUA) e coleta de sangue.
- dissecção e cateterismo da artéria femoral direita (AFD) com cateter depolietileno PE240 para sangria do animal;
- dissecção e cateterismo da artéria femoral esquerda (AFE) com cateter de polietileno PE240, para medida da pressão arterial média (PAM) e coleta de sangue;
- dissecção e cateterismo da veia jugular externa direita com introdutor 8,5 F e passagem de cateter de Swan Ganz 7F (Baxter, Irvine, CA, EUA) na artéria pulmonar, para medida do débito cardíaco (DC) por termodiluição e das pressões no átrio direito (PAD), na artéria pulmonar (PAP) e artéria pulmonar ocluída (PAPO);

- realização de laparotomia mediana e retirada do baço;
- cateterização uretral para coleta de urina em provetas graduadas;
- medida da distância entre a extremidade do focinho e o ânus, pela superfície ventral, para determinação do comprimento do animal;
- aquecimento de todo o corpo do animal com insuflação de ar aquecido entre 42 e 46°C, por meio de manta específica;
- diminuição da CAM expirada do halogenado de duas para uma CAM;
- fim do período de preparação cirúrgica e início do período de estabilização hemodinâmica com duração de 30 minutos;
- determinação da PAM, PAP, PAD, PAPO e registro do traçado eletrocardiográfico na derivação DII;
- determinação da SpO_2, $PetCO_2$ e freqüência cardíaca (FC);
- medida do volume corrente (VC) e freqüência respiratória (FR);
- determinação do débito cardíaco (DC) e das temperaturas esofagiana (T_{esof}) e ambiente (T_{amb});
- coleta de sangue venoso e arterial;
- coleta de urina.

3.1.2 Segunda fase

- Retirada de sangue do animal (3 $mL.kg^{-1}.min^{-1}$), em tempo total de 12 a 15 minutos, por meio do cateter da artéria femoral direita, em volume suficiente para determinar pressão arterial média de 40 a 50 mm Hg, com anotação do volume retirado. Esses valores pressóricos foram mantidos por 45 minutos por sangramento adicional, se necessário;
- colocação do sangue retirado em bolsa para sangue contendo ácido cítrico, adenina, fosfato de sódio, citrato de sódio e dextrose (CPDA);
- pesagem da(s) bolsa(s) de sangue;

Após 45 minutos de choque hemorrágico:

- determinação da PAM, PAP, PAD e PAPO e registro de traçado eletrocardiográfico na derivação DII;
- determinação da SpO_2, $PetCO_2$ e FC;
- medida do VC e FR;
- determinação do DC, T_{esof} e T_{amb};
- coleta de sangue venoso e arterial.

3.1.3 Terceira fase

- Reposição volêmica com o sangue retirado, em tempo total de 15 minutos, utilizando-se o sistema de aquecimento Hotline (UK).

Após 15 e 60 minutos de completada a reposição volêmica:

- determinação da PAM, PAP, PAD, PAPO e registro de traçado eletrocardiográfico em DII;
- determinação da SpO_2, $PetCO_2$ e FC;
- medida do VC e FR;
- determinação do DC, T_{esof} e T_{amb};
- coleta de sangue venoso e arterial;
- coleta de urina;
- término do experimento e sacrifício do animal com injeção venosa de cloreto de potássio a 19,1% (20 ml), sob inalação de anestésico halogenado (3 CAM).

3.2 Atributos Estudados

3.2.1 Atributos para controle da homogeneidade do estudo

- **Antropométricos**: comprimento (cm); peso (kg); superfície corporal (m^2);
- **sexo**;
- **temperatura**: temperatura esofágica (T_{esof} - °C); temperatura ambiente (T_{amb} - °C);
- **ventilatórios**: volume corrente (VC - $mL.kg^{-1}$); freqüência respiratória (FR – mov. min^{-1}); pressão expiratória final do CO_2 (Pet CO_2 - mm Hg).

3.2.2 Atributos principais para atender as finalidades do experimento

- **Hemodinâmicos**: freqüência cardíaca (FC - $bat.min^{-1}$); pressão arterial média (PAM-mm Hg); pressão média do átrio direito (PAD - mm Hg) pressão média da artéria pulmonar (PAP - mm Hg); pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPO- mm Hg); índice cardíaco (IC = DC / SC), em $L.min^{-1}.m^{-2}$); índice sistólico (IS = IC / FC), em $mL.bat^{-1}.m^{-2}$; índice de resistência vascular sistêmica - IRVS = [(PAM – PAD / IC) x 79,92], em $dina.s.cm^{-5}.m^{-2}$; índice de

resistência vascular pulmonar - IRVP = [(PAP – PAPO / IC) x 79,92], em dina.s.cm^{-5}.m^{-2}; superfície corporal (SC = k x $peso^{2/3}$, onde k = 0,09 e peso em kg) (Nakaigawa et al., 1995).

- **Renais:** débito urinário (DU – mL.min^{-1}.kg^{-1}); depuração de para-aminohipurato de sódio (DPAH = U_{PAH} x DU / P_{PAH}), em mL. min^{-1}.kg^{-1}, para medida de fluxo plasmático renal (FPR); fluxo sangüíneo renal (FSR = D_{PAH} /1-Ht), em mL.min^{-1}.kg^{-1}; resistência vascular renal (RVR = PAM x 80/FSR x 10^{-3}), em mm Hg. mL^{-1}. min^{-1}; depuração da creatinina (D_{cr} = U_{Cr} x DU / P_{Cr}), em mL.min^{-1}.kg^{-1}, para determinação do ritmo de filtração glomerular (RFG); fração de filtração (FF = D_{cr} / DPAH); osmolalidade urinária (Uosm – mOsm.kgH_2O^{-1}); depuração osmolar (Dosm = Uosm x DU/Posm), em mL.min^{-1}; depuração de água livre (DH_2O = DU – Dosm), em mL. min^{-1}; excreção urinária de sódio (EU_{Na} = DU x U_{Na}), em µEq.min^{-1}; depuração de sódio (D_{Na} = DU x P_{Na}), em mL.min^{-1}; excreção fracionária de sódio (EF_{Na} = D_{Na}/D_{cr} x 100), em %.

- **Sangüíneos**: hemoglobina (Hb-mg.dL^{-1}); hematócrito (Ht%); bicarbonato plasmático (HCO_3-mMol.L^{-1}); pH arterial (pHa); pressão parcial de dióxido de carbono arterial ($PaCO_2$ – mm Hg).
- **Plasmáticos:** osmolalidade plasmática (Posm – mOsm.kg H_2O $^{-1}$); sódio plasmático (P_{Na} – mEq.L^{-1}).

3.3 Momentos Estudados

Os atributos hemodinâmicos, sangüíneos, de oxigenação, ventilatórios e de temperatura foram estudados nos seguintes momentos:

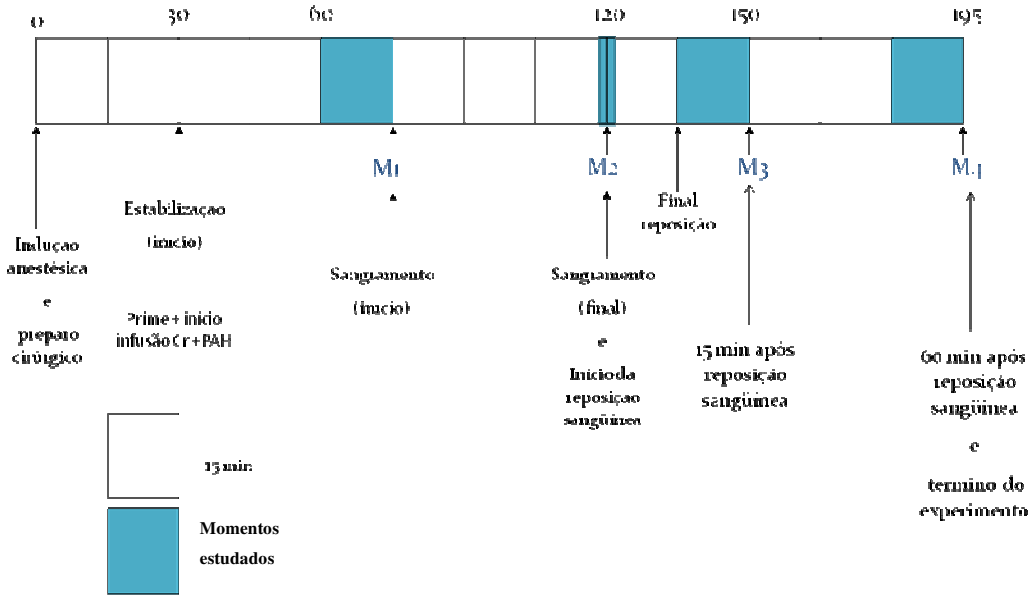
M1(controle): imediatamente após o término do período de estabilização hemodinâmica de 30 minutos;

M2: após 45 minutos de choque hemorrágico, com pressão arterial média de 40 a 50 mm Hg;

M3: 15 minutos após a reposição sangüínea;

M4: 60 minutos após a reposição sangüínea.

Os atributos renais foram estudados nos momentos M1 (controle), M3 (15 minutos após a reposição sangüínea) e M4 (60 minutos após a reposição sangüínea), pois durante o período de choque hemorrágico (M2), os cães apresentaram volume urinário insuficiente para análise.



3.4 Técnicas Utilizadas

As medidas e registros dos atributos hemodinâmicos, ventilatórios e de temperatura foram realizados em módulos específicos do biomonitor MS 3 da Datex-Engstron (Finlândia). Deve-se ressaltar que os valores iniciais da Pet CO_2, ao redor de 35 mm Hg, foram utilizados para controle da ventilação por meio de alterações na freqüência respiratória. Nos momentos de estudo, não mais se alteraram os parâmetros ventilatórios.

Para cálculo do volume sangüíneo retirado em cada animal, utilizou-se a fórmula: V = M / D onde,

V = volume (ml) de sangue retirado;

M = massa (g) de sangue retirada;

D = densidade específica do sangue, com valor de 1,053 $g.mL^{-1}$.

As determinações do pH, gases sangüíneos, hemoglobina e bicarbonato plasmático foram realizadas no aparelho Chiron Diagnostics modelo Rapidlab 865 (Inglaterra).

A duração do período de coleta de urina foi de 15 minutos em cada momento estudado. As coletas de sangue venoso para determinação dos valores de PAH e creatinina foram sempre feitas na metade de cada período da coleta de urina. Para as dosagens de PAH e creatinina no plasma e na urina empregou-se o espectrofotômetro 20 da Genesys da Spectronic Instruments (EUA). As dosagens de sódio plasmático e urinário foram realizadas no aparelho Analisador de Eletrólitos 9180 de AVL Instruments (EUA); para a determinação do hematócrito foi utilizado o aparelho Centremico da Fanem (Brasil).

Na determinação da osmolalidade urinária e plasmática foi utilizado o osmômetro Osmette II da Precision Systems (EUA).

A pesquisa foi desenvolvida no Laboratório Experimental de Anestesiologia do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP.

3.5 Análise Estatística

A distribuição normal dos dados foi confirmada utilizando o teste de Kolmogorov – Smirnov. Para as variáveis antropométricas e volume de sangue retirado, foi utilizada a análise de variância. No estudo da distribuição dos animais segundo o sexo, foi utilizado o teste do qui-quadrado (X^2). Os dados paramétricos contínuos foram avaliados entre os grupos utilizando-se ANOVA para medidas repetidas, seguida pelo método de Tukey para investigar diferenças entre os momentos dentro de cada grupo. Neste caso, os dados são apresentados como média ± desvio padrão. Os dados não-paramétricos contínuos foram comparados entre os grupos utilizando - se o teste de Kruskal-Wallis para medidas repetidas, seguido pelo teste de Friedman para investigar diferenças entre momentos do mesmo grupo. Neste caso, os dados são apresentados como mediana, 1º e 3º quartis. O nível de significância utilizado foi de 5%.

4 RESULTADOS

Quatro dos 30 cães morreram de hipotensão refratária após a exsangüinação ou durante a reposição sangüínea. Eles foram repostos por outros cães. O volume sangüíneo retirado foi de 27,8 ± 12,4 ml/kg no grupo halotano, 28,8 ± 11,3 ml/kg no grupo sevoflurano e 32,9 ± 8,0 ml/kg no grupo isoflurano, sem diferença significante entre os grupos ($p > 0,05$).

4.1 Dados Antropométricos e Sexo

Os grupos mostraram-se homogêneos em relação aos valores antropométricos e a distribuição do sexo (Tabela 1).

Tabela 1 – Atributos antropométricos e distribuição do sexo nos grupos, com indicação dos valores de p

Atributo	Grupo			Valor de p
	Halotano	Sevoflurano	Isoflurano	
Peso (kg)*	21,2 ± 3,5	18,9 ± 2,3	20,0 ± 2,8	p = 0,23
Comprimento (cm)*	109,1 ± 9,3	102,8 ± 10,7	105,3 ± 6,2	p = 0,30
Superfície corporal (m^2)*	0,78 ± 0,10	0,72 ± 0,09	0,74 ± 0,07	p = 0,27
Sexo (M/F)**	5/5	9/1	8/2	p = 0,11

Não houve diferença significante entre os grupos (p>0,05)
*Valores expressos em média ± DP
**Valores expressos em distribuição de freqüências

4.2 Temperatura Ambiente

Tabela 2 – Média e desvio-padrão dos valores da temperatura ambiente (°C) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	25,76 ± 1,94 c [1] A [2]	26,08 ± 1,88 b A	26,18 ± 1,80 ab A	26,45 ± 1,79 a A
SEVOFLURANO	25,11 ± 1,59 c A	25,46 ± 1,41 b A	25,86 ± 1,36 ab A	26,21 ± 1,28 a A
ISOFLURANO	24,74 ± 2,58 c A	25,00 ± 2,63 b A	25,10 ± 2,48 ab A	25,20 ± 2,63 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

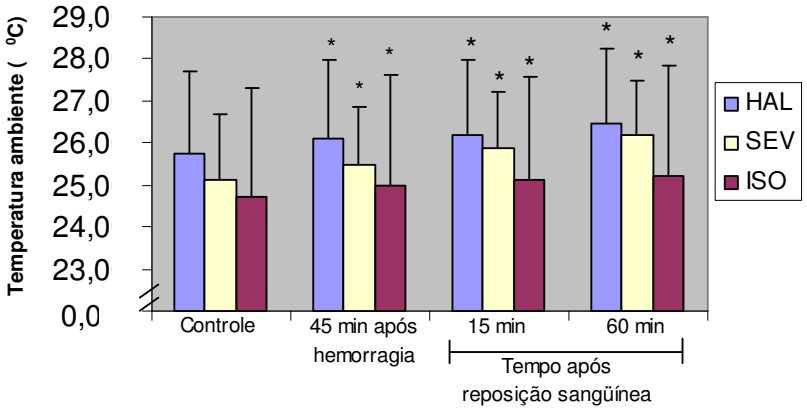


Figura 1 - Temperatura ambiente (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante da temperatura ambiente entre os grupos. Seus valores aumentaram significantemente, ao redor de 1°C, ao longo do experimento, em todos os grupos.

4.3 Temperatura Esofágica

Tabela 3 – Média e desvio-padrão dos valores da temperatura esofágica (^{0}C) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	37,05 ± 1,08 c [1] A [2]	37,38 ± 1,26 a A	37,25 ± 1,42 bc A	37,56 ± 1,44 a A
SEVOFLURANO	36,98 ± 0,37 c A	37,41 ± 0,33 a A	37,18 ± 0,32 bc A	37,48 ± 0,43 a A
ISOFLURANO	37,05 ± 0,74 c A	37,51 ± 0,84 a A	37,18 ± 0,65 bc A	37,58 ± 0,52 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

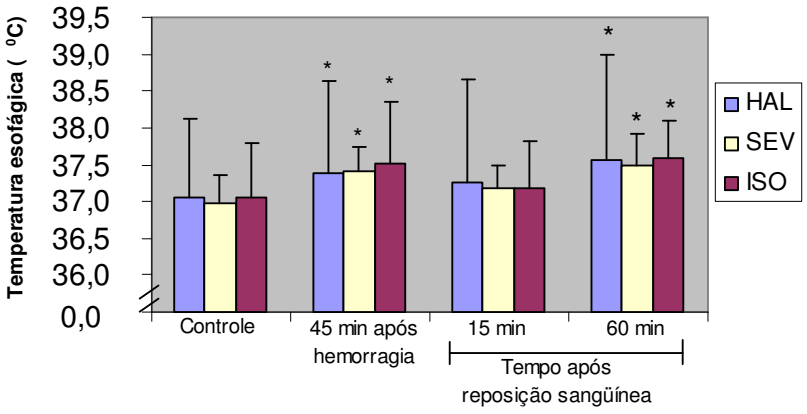


Figura 2 - Temperatura esofágica (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante da temperatura esofágica entre os grupos. Seus valores aumentaram significantemente após 45 minutos de hemorragia nos grupos. Após 15 minutos da reposição sangüínea, seus valores diminuíram para níveis semelhantes aos do controle. Após 60 minutos de ressuscitação, os seus valores aumentaram significantemente, em torno de 0,5°C, acima dos do controle.

4.4 Freqüência Cardíaca

Tabela 4 – Média e desvio-padrão dos valores da freqüência cardíaca (bat. min^{-1}) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	131 ± 33 b [1] A [2]	165 ± 42 a A	143 ± 26 b A	139 ± 31 b A
SEVOFLURANO	137 ± 21 b A	168 ± 34 a A	150 ± 21 b A	145 ± 17 b A
ISOFLURANO	128 ± 22 b A	163 ± 32 a A	138 ± 14 b A	150 ± 13 b A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

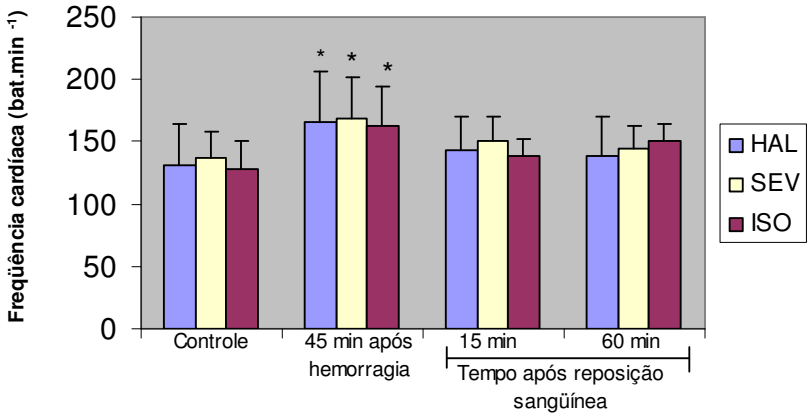


Figura 3 - Freqüência cardíaca (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante da freqüência cardíaca entre os grupos. Seus valores aumentaram significantemente, em relação ao controle, após 45 minutos de sangramento, mas retornaram a valores semelhantes aos iniciais após a reposição sangüínea, em todos os grupos.

4.5 Pressão Arterial Média

Tabela 5 – Média e desvio-padrão dos valores da pressão arterial média (mm Hg) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	88,70 ± 14,99 a [1] A [2]	47,20 ± 2,20 c A	81,90 ± 11,61 b A	90,70 ± 15,00 a A
SEVOFLURANO	89,60 ± 23,00 a A	47,10 ± 3,38 c A	85,50 ± 13,84 b A	94,00 ± 9,12 a A
ISOFLURANO	96,40 ± 21,69 a A	45,70 ± 4,95 c A	85,50 ± 11,32 b A	97,20 ± 11,87 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

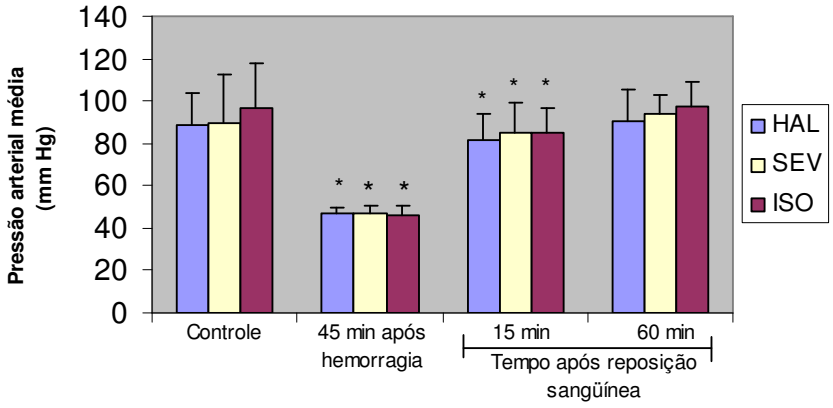


Figura 4 - Pressão arterial média (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante da pressão arterial média entre os grupos. Seus valores diminuíram significantemente após 45 minutos de sangramento e 15 minutos após a reposição sangüínea, em relação ao momento controle, retornando aos valores iniciais após 60 minutos da ressuscitação, em todos os grupos.

4.6 Pressão do Átrio Direito

Tabela 6 – Média e desvio-padrão dos valores da pressão do átrio direito (mm Hg) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	2,30 ± 0,95 c [1] A [2]	0,70 ± 0,82 d A	3,40 ± 1,35 a A	2,90 ± 1,52 b A
SEVOFLURANO	3,50 ± 1,35 c A	1,40 ± 1,07 d A	4,20 ± 1,23 a A	3,90 ± 1,29 b A
ISOFLURANO	2,90 ± 0,74 c A	1,30 ± 1,34 d A	4,30 ± 1,34 a A	3,40 ± 1,43 b A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

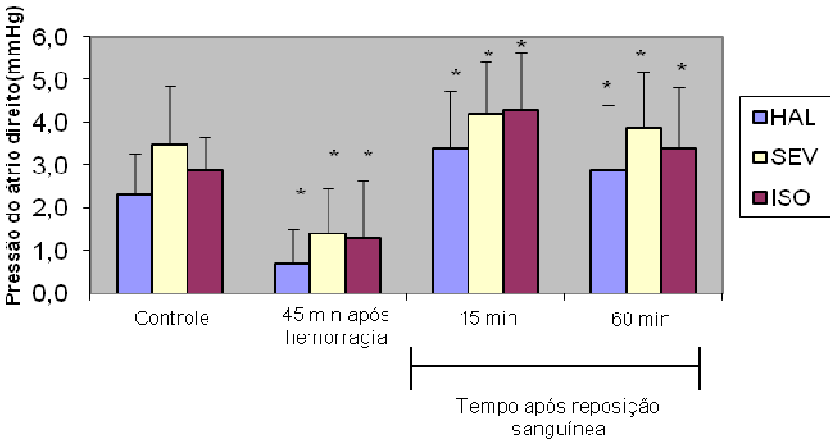


Figura 5 - Pressão do átrio direito (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: os valores da pressão do átrio direito não apresentaram diferença significante entre os grupos. Seus valores diminuíram significantemente após 45 minutos de sangramento, em relação ao controle, mas aumentaram após a reposição sangüínea, em todos os grupos, em valores superiores aos do controle.

4.7 Pressão da Artéria Pulmonar

Tabela 7 – Média e desvio-padrão dos valores da pressão da artéria pulmonar (mm Hg) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	11,30 ± 2,21 b [1] A [2]	6,90 ± 2,42 c A	14,60 ± 2,32 a A	13,00 ± 2,45 a A
SEVOFLURANO	12,00 ± 1,94 b A	7,10 ± 2,38 c A	13,30 ± 2,87 a A	13,20 ± 2,66 a A
ISOFLURANO	12,00 ± 1,83 b A	6,80 ± 2,10 c A	15,30 ± 1,95 a A	14,10 ± 1,45 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

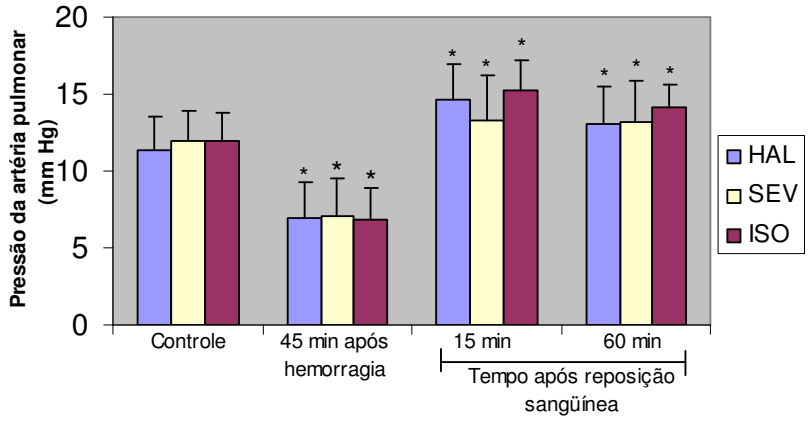


Figura 6 - Pressão da artéria pulmonar (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: os valores da pressão da artéria pulmonar não apresentaram diferença significante entre os grupos. Os valores diminuíram significantemente após 45 minutos de sangramento, em relação ao controle, mas aumentaram após a reposição sangüínea, em todos os grupos, em valores superiores aos do controle.

4.8 Pressão da Artéria Pulmonar Ocluída

Tabela 8 – Média e desvio-padrão dos valores da pressão da artéria pulmonar ocluída (mm Hg) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	3,50 ± 1,72 a [1] A [2]	0,90 ± 1,20 b A	4,70 ± 1,57 a A	4,70 ± 2,67 a A
SEVOFLURANO	4,00 ± 2,00 a A	1,70 ± 0,67 b A	5,10 ± 1,37 a A	4 ,00± 2,16 a A
ISOFLURANO	4,00 ± 1,63 a A	0,60 ± 0,97 b A	4,50 ± 1,78 a A	3,40 ± 1,07 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

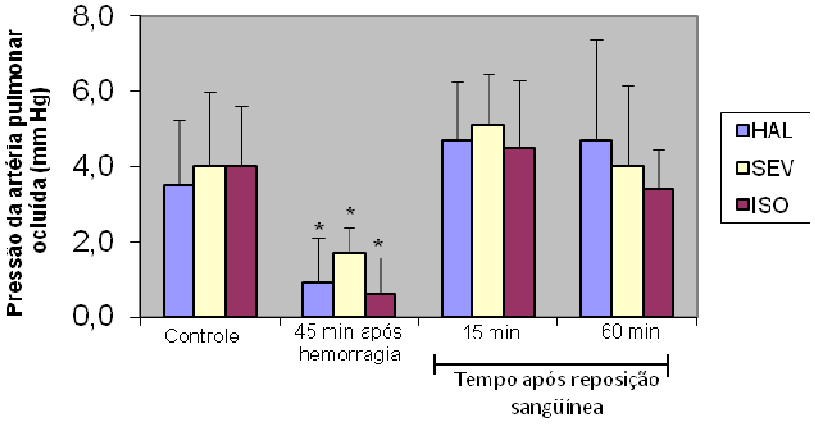


Figura 7 - Pressão da artéria pulmonar ocluída (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante da pressão da artéria pulmonar ocluída entre os grupos. Seus valores diminuíram significantemente após 45 minutos de sangramento, em relação ao controle, mas retornaram aos valores iniciais após a reposição sangüínea, em todos os grupos.

4.9 Índice Sistólico

Tabela 9 – Média e desvio-padrão dos valores do índice sistólico ($mL.bat^{-1}.m^{-2}$) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	21,15 ± 6,30 b [1] A [2]	9,15 ± 4,38 c A	25,53 ± 8,82 a A	25,21 ± 14,86 b A
SEVOFLURANO	21,53 ± 6,73 b A	8,60 ± 3,87 c A	29,72 ± 11,49 a A	24,10 ± 8,92 b A
ISOFLURANO	25,45 ± 7,01 b A	8,89 ± 3,43 c A	32,84 ± 6,52 a A	25,71 ± 6,63 b A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

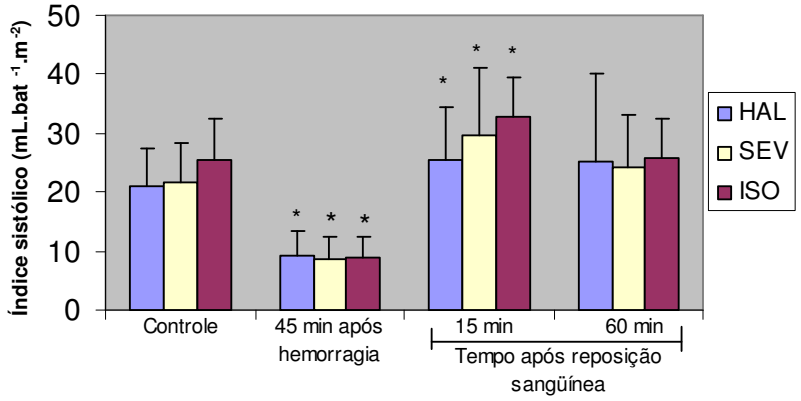


Figura 8 - Índice sistólico (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: os valores do índice sistólico não apresentaram diferença significante entre os grupos. Seus valores diminuíram significantemente após 45 minutos de sangramento, em relação ao controle, mas aumentaram significantemente 15 minutos após a reposição sangüínea, em valores superiores aos do controle, e retornaram aos valores iniciais após 60 minutos da reposição, em todos os grupos.

4.10 Índice Cardíaco

Tabela 10 – Média e desvio-padrão dos valores do índice cardíaco ($L.min^{-1}.m^{-2}$) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	2,66 ± 0,64 c [1] A [2]	1,38 ± 0,46 d A	3,58 ± 1,20 a A	3,36 ± 1,84 b A
SEVOFLURANO	2,88 ± 0,74 c A	1,35 ± 0,36 d A	4,33 ± 1,47 a A	3,43 ± 1,22 b A
ISOFLURANO	3,16 ± 0,68 c A	1,37 ± 0,34 d A	4,51 ± 0,88 a A	3,85 ± 1,07 b A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

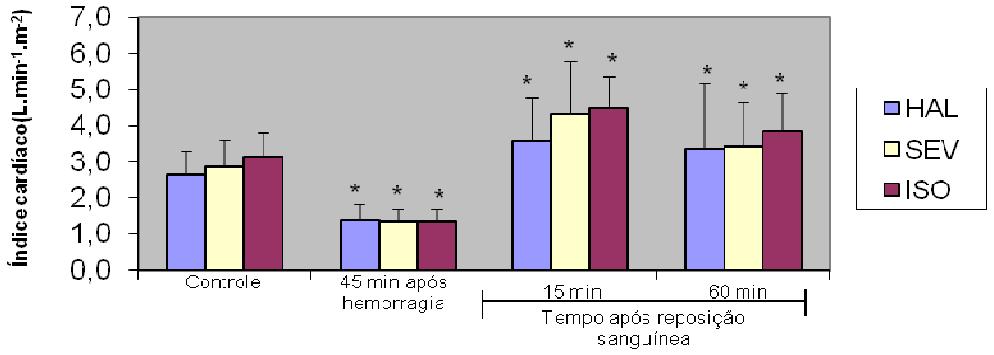


Figura 9 – Índice cardíaco (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (8<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: o índice cardíaco não apresentou diferença significante entre os grupos. Seus valores diminuíram significantemente após 45 minutos de sangramento, em relação ao controle, mas aumentaram durante toda a fase de reposição sangüínea, em todos os grupos, para valores superiores aos do controle.

4.11 Índice de Resistência Vascular Sistêmica

Tabela 11 – Média e desvio-padrão dos valores do índice de resistência vascular sistêmica (dina.s.cm^{-5}.m^{-2}) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	2689 ± 579 ab [1] A [2]	2912 ± 744 a A	1934 ± 707 c A	2522 ±1147 b A
SEVOFLURANO	2464 ± 621ab A	2915 ± 883 a A	1643 ± 600 c A	2269 ± 574 b A
ISOFLURANO	2519 ±1043 ab A	2711 ± 636 a A	1508 ± 483 c A	2100 ± 689 b A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

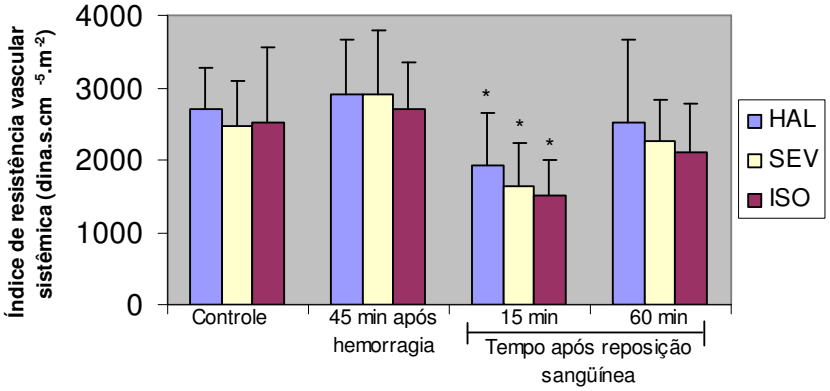


Figura 10 - Índice de resistência vascular sistêmica (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante do índice de resistência vascular sistêmica entre os grupos. A única diferença significante nos grupos ocorreu 15 minutos após a reposição sangüínea, quando seus valores foram menores do que os do controle.

4.12 Índice de Resistência Vascular Pulmonar

Tabela 12 – Média e desvio-padrão dos valores do índice de resistência vascular pulmonar (dina.s.cm^{-5}.m^{-2}) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	255 ± 130 b [1]	377 ± 187 a	239 ± 93 b	252 ± 161 b
	A [2]	A	A	A
SEVOFLURANO	237 ± 80 b	362 ± 223 a	171 ± 80 b	236 ± 78 b
	A	A	A	A
ISOFLURANO	221 ± 116 b	375 ± 164 a	207 ± 107 b	244 ± 102 b
	A	A	A	A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

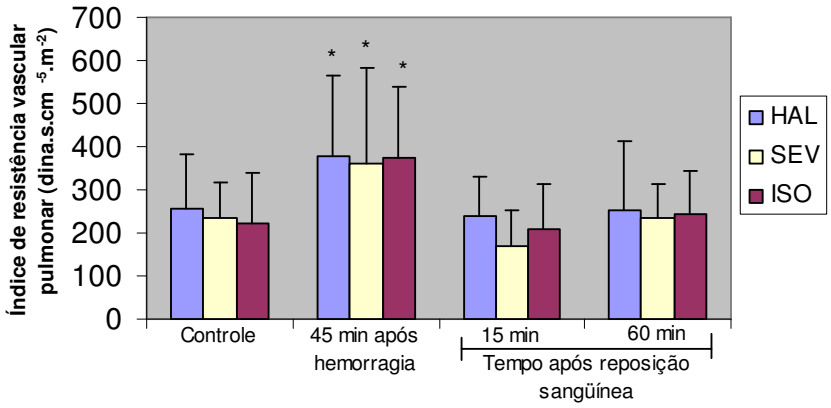


Figura 11 - Índice de resistência vascular pulmonar (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante do índice de resistência vascular pulmonar entre os grupos. Seus valores aumentaram significantemente após 45 minutos de sangramento, retornando a valores semelhantes aos iniciais após a reposição sangüínea, em todos os grupos.

4.13 Hemoglobina

Tabela 13 – Média e desvio-padrão dos valores da hemoglobina (mg. dL^{-1}) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	14,12 ± 3,12 a [1] A [2]	11,31 ± 1,94 c A	12,52 ± 2,20 b A	13,09 ± 2,26 b A
SEVOFLURANO	14,26 ± 2,24 a A	10,61 ± 1,68 c A	13,07 ± 2,27 b A	12,99 ± 2,55 b A
ISOFLURANO	13,87 ± 1,79 a A	11,50 ± 1,93 c A	13,77 ± 1,93 b A	13,70 ± 1,58 b A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

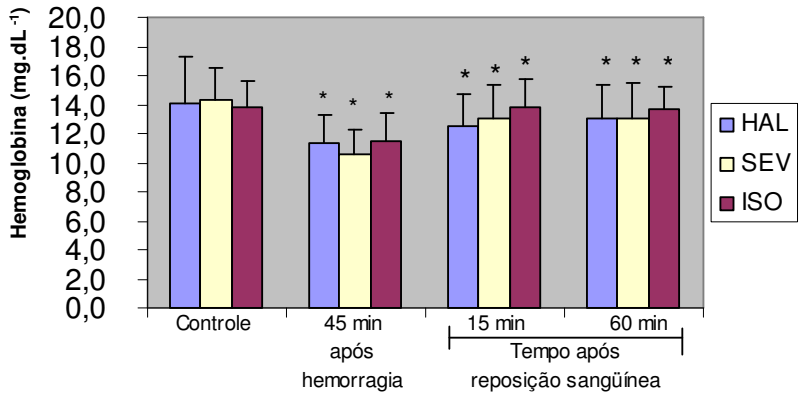


Figura 12 - Hemoglobina (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante dos valores da hemoglobina entre os grupos. Seus valores diminuíram significantemente após 45 minutos de hemorragia e não retornaram aos valores iniciais após a reposição sangüínea, em todos os grupos.

4.14 Hematócrito

Tabela 14 – Média e desvio-padrão dos valores da hematócrito (%) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	42,60 ± 8,81 a [1] A [2]	38,00 ± 7,89 d A	40,60 ± 7,49 c A	41,00 ± 7,80 b A
SEVOFLURANO	47,70 ± 7,15 a A	40,90 ± 7,46 d A	44,70 ± 6,38 c A	45,40 ± 6,42 b A
ISOFLURANO	46,90 ± 6,01 a A	39,90 ± 6,10 d A	43,20 ± 6,36 c A	44,30 ± 6,11 b A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

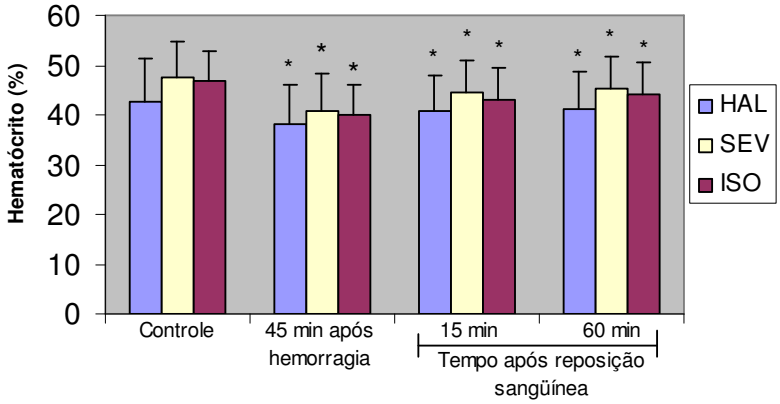


Figura 13 - Hematócrito (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante do hematócrito entre os grupos. Seus valores diminuíram significantemente após 45 minutos de hemorragia e não retornaram aos valores iniciais após a reposição sangüínea, em todos os grupos.

4.15 Depuração de Para-Aminohipurato de Sódio

Tabela 15 – Média e desvio-padrão dos valores da depuração de para-aminohipurato de sódio ($mL.min^{-1}.kg^{-1}$) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Tempo (min) após reposição sangüínea	
		15	60
HALOTANO	7,01 ± 4,64 a [1] A [2]	11,45 ± 6,98 a A	9,55 ± 4,53 a A
SEVOFLURANO	6,14 ± 4,49 a A	7,46 ± 6,11 a A	5,1 ± 2,08 a A
ISOFLURANO	7,93 ± 3,01 a A	7,57 ± 3,65 a A	7,60 ± 3,47 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente)
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

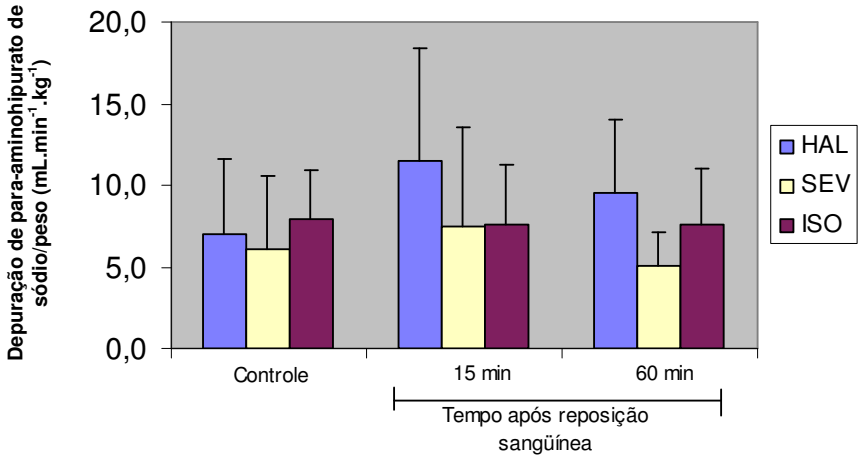


Figura 14 - Depuração de para-aminohipurato de sódio (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (p>0,05).

Comentário: não houve diferença significante da depuração de para-aminohipurato de sódio entre grupos e momentos (*p*>0,05).

4.16 Fluxo Sangüíneo Renal

Tabela 16 – Média e desvio-padrão dos valores do fluxo sangüíneo renal ($mL.min^{-1}.kg^{-1}$) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Tempo (min) após reposição sangüínea	
		15	60
HALOTANO	12,20 ± 7,43 a [1] A [2]	19,92 ± 13,95 a A	16,57 ± 8,09 a A
SEVOFLURANO	11,69 ± 7,91 a A	13,49 ± 11,00 a A	9,13 ± 3,65 a A
ISOFLURANO	15,04 ± 5,87 a A	13,28 ± 6,47 a A	13,39 ± 5,46 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

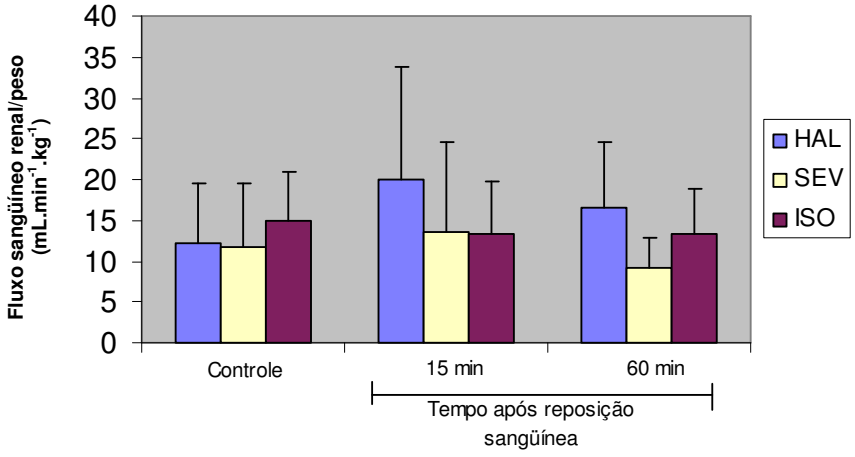


Figura 15 - Fluxo sangüíneo renal (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (p>0,05).

Comentário: não houve diferença significante do fluxo sangüíneo renal entre grupos e momentos (*p*>0,05).

4.17 Resistência Vascular Renal

Tabela 17 – Mediana, 1º e 3º quartis, dos valores de resistência vascular renal (mm Hg. mL^{-1}. min^{-1}) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Tempo (min) após reposição sangüínea	
		15	60
HALOTANO	0,427[0,244;0,597]a A	0,232[0,147; 0,348]b A	0,240[0,189; 0,414]b A
SEVOFLURANO	0,442[0,331; 0,675]a A	0,442[0,401; 0,499]a A	0,496[0,423; 0,695]a A
ISOFLURANO	0,281[0,241;0,667]a A	0,331[0,222; 0,509]a A	0,368[0,303; 0,517]a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (medianas seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (medianas seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

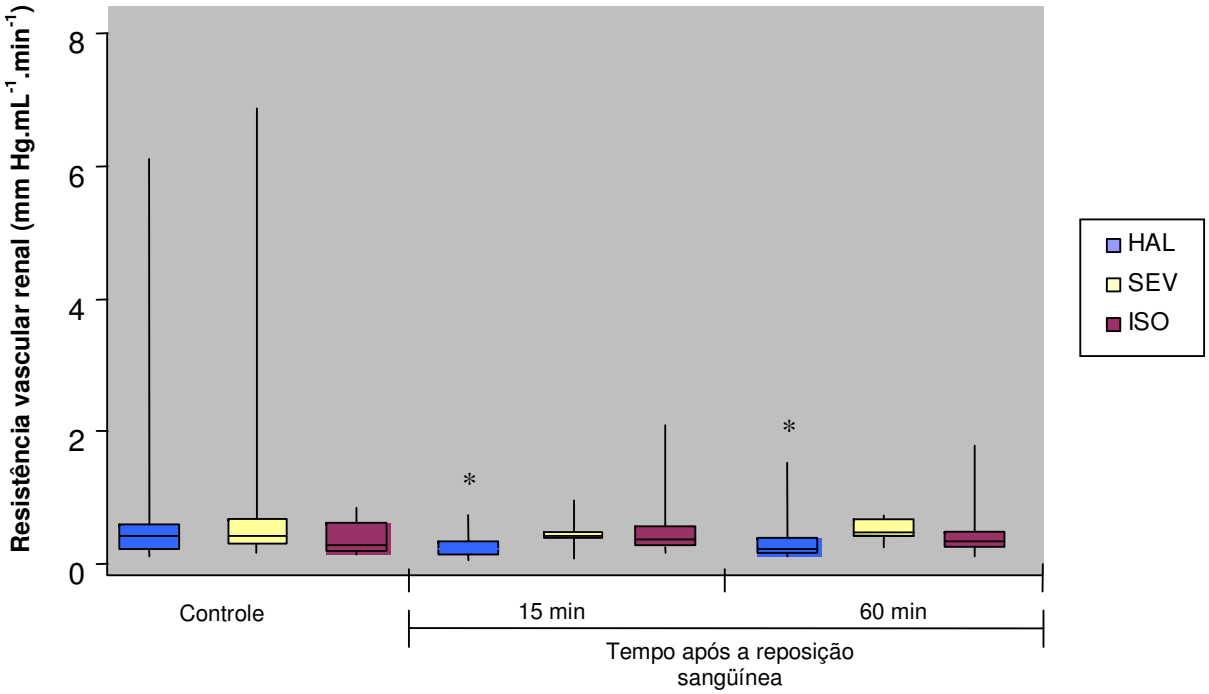


Figura 16 - Resistência vascular renal (valores máximo, mínimo, mediana e 1º e 3º quartis) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante da resistência vascular renal entre os grupos. Após a reposição sangüínea, somente no grupo halotano os valores foram significantemente menores em relação aos do controle.

4.18 Débito Urinário

Tabela 18 – Média e desvio-padrão dos valores do débito urinário ($mL.min^{-1}.kg^{-1}$) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Tempo (min) após reposição sangüínea	
		15	60
HALOTANO	0,04 ± 0,02 b [1] A [2]	0,06 ± 0,04 a A	0,03 ± 0,02 b A
SEVOFLURANO	0,03 ± 0,02 b A	0,06 ± 0,03 a A	0,03 ± 0,02 b A
ISOFLURANO	0,03 ± 0,03 b A	0,06 ± 0,02 a A	0,04 ± 0,02 b A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

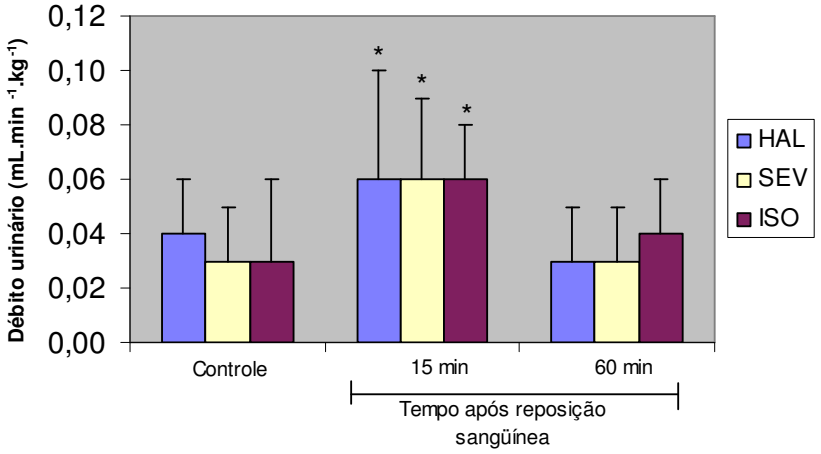


Figura 17 - Débito urinário (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante do débito urinário entre os grupos. Seus valores aumentaram significantemente após 15 minutos da reposição sangüínea, mas retornaram aos valores iniciais após 60 minutos da reposição sangüínea, em todos os grupos.

4.19 Depuração de Creatinina

Tabela 19 – Média e desvio-padrão dos valores da depuração de creatinina ($mL.min^{-1}.kg^{-1}$) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Tempo (min) após reposição sangüínea	
		15	60
HALOTANO	3,45 ± 1,59 a [1] A [2]	3,35 ± 1,26 a A	3,77 ± 1,48 a A
SEVOFLURANO	3,26 ± 2,20 a A	2,48 ± 1,40 a A	3,22 ± 1,35 a A
ISOFLURANO	2,14 ± 1,54 a A	2,28 ± 1,17 a A	3,21 ± 1,65 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

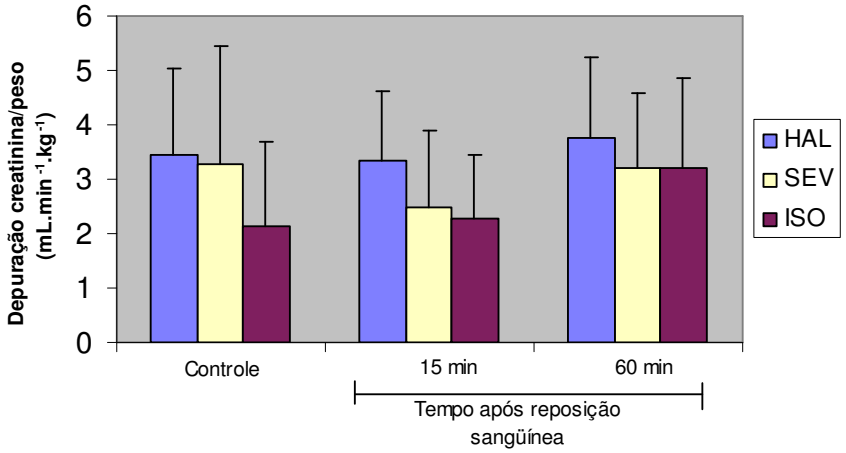


Figura 18 - Depuração de creatinina (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (p>0,05).

Comentário: não houve diferença significante da depuração de creatinina entre grupos e momentos (*p*>0,05).

4.20 Fração de Filtração

Tabela 20 – Mediana, 1º e 3º quartis, dos valores de fração de filtração segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Tempo (min) após reposição sangüínea	
		15	60
HALOTANO	0,506[0,362;0,643]a A	0,354[0,208; 0,417]b A	0,462[0,381; 0,489]a B
SEVOFLURANO	0,499[0,453; 0,723]a A	0,370[0,251; 0,442]b A	0,579[0,500; 0,648]a A
ISOFLURANO	0,299[0,118;0,417]a B	0,330[0,262; 0,394]a A	0,477[0,376; 0,518]a B

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (medianas seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (medianas seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).

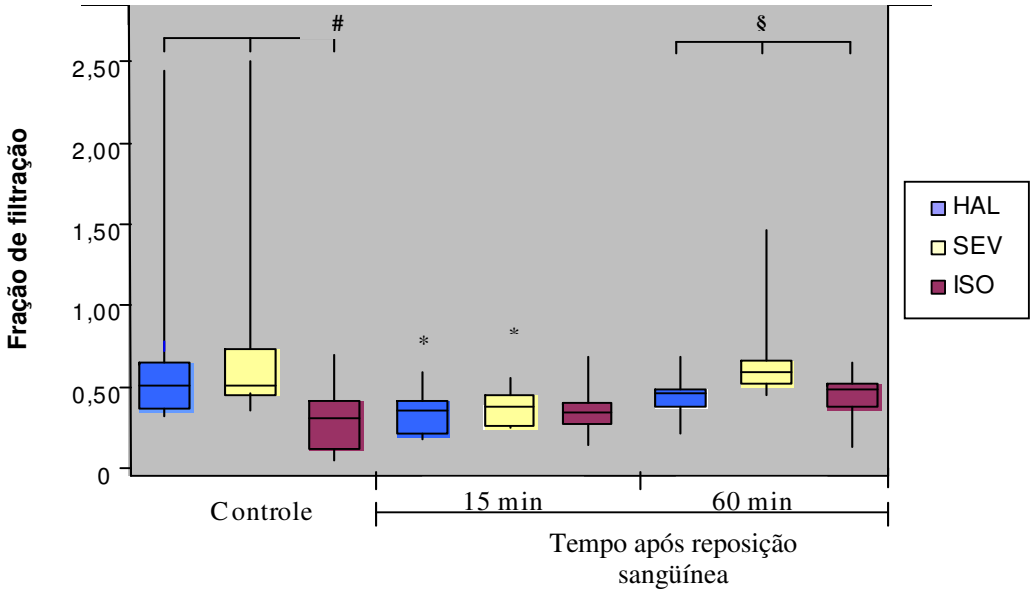


Figura 19 - Fração de filtração (valores máximo, mínimo, mediana e 1º e 3º quartis) nos momentos estudados dos três grupos ([#]p<0,05 Hal,Sev > Iso;[§] Hal,Iso < Sev; *p<0,05 *vs* controle no mesmo grupo).

Comentário: o grupo isoflurano apresentou valores significantemente menores da fração de filtração do que os grupos halotano e sevoflurano, no momento controle. Após 60 minutos da reposição sangüínea, o grupo sevoflurano apresentou valores significantemente maiores do que os dos demais grupos. Dentro de cada grupo, seus valores diminuíram significantemente, após 15 minutos da reposição sangüínea, nos grupos halotano e sevoflurano, mas retornaram a valores semelhantes aos do controle, após 60 minutos da reposição sangüínea.

4.21 Osmolalidade Urinária

Tabela 21 – Média e desvio-padrão dos valores da osmolalidade urinária ($mOsm.kgH_2O^{-1}$) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Tempo (min) após reposição sangüínea	
		15	60
HALOTANO	765,90 ± 307,43 ab [1] B [2]	512,60 ± 174,94 b A	800,70 ± 341,28 a AB
SEVOFLURANO	1158,60 ± 423,59 a A	590,90 ± 309,92 c A	992,10 ± 340,08 b A
ISOFLURANO	958,00 ± 227,41 a AB	477,00 ± 87,35 b A	614,80 ± 210,67 b B

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (momentos seguidos de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (grupos seguidos de letras diferentes diferem estatisticamente).

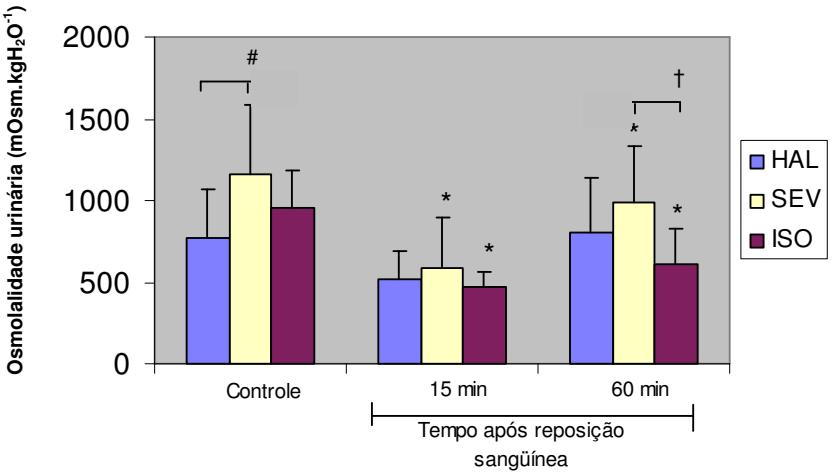


Figura 20 - Osmolalidade urinária (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos ([#]p<0,05 Hal < Sev;[†] Sev > Iso; *p<0,05 *vs* controle no mesmo grupo).

Comentário: no momento controle, o grupo sevoflurano apresentou valores significantemente maiores da osmolalidade urinária do que o grupo halotano. Após 60 minutos da reposição sangüínea, o grupo isoflurano apresentou valores significantemente menores do que os do grupo sevoflurano. Nos grupos sevoflurano e isoflurano, seus valores foram significantemente menores do que os do controle após 15 e 60 minutos da reposição volêmica.

4.22 Osmolalidade Plasmática

Tabela 22 – Mediana, 1º e 3º quartis, dos valores de osmolalidade plasmática ($mOsm.kgH_2O^{-1}$) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	286,5[273,0;296,0]a[1] A[2]	300,0[291,0;376,0] a A	290,5[280,0; 322,0]a A	290,5[280,0; 375,0]a A
SEVOFLURANO	280,5[249,0; 293,0]a A	291,0[283,0;316,0] a A	287,0[281,0; 293,0]a A	296,5[280,0; 330,0]a A
ISOFLURANO	284,5[272,0;293,0]a A	285,0[283,0;297,0] a A	290,5[286,0; 293,0]a A	285,0[281,0; 292,0]a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (medianas seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (medianas seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

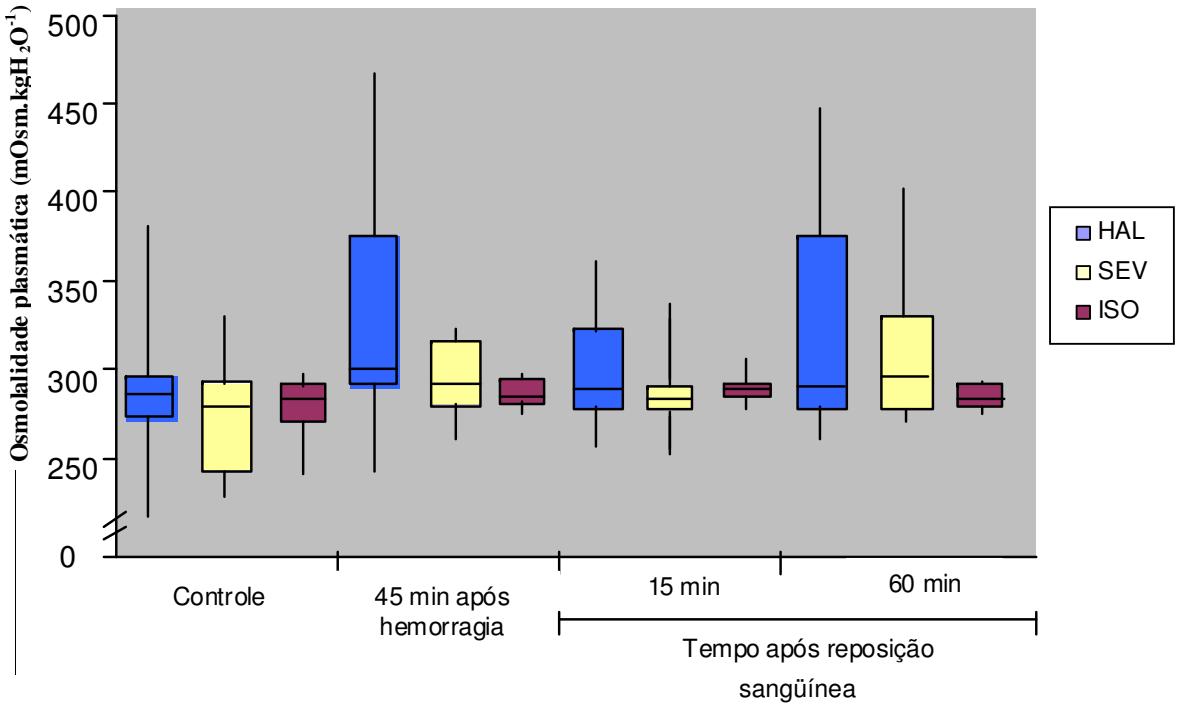


Figura 21 - Osmolalidade plasmática (valores máximo, mínimo, mediana e 1º e 3º quartis) nos momentos estudados dos três grupos (p>0,05).

Comentário: não houve diferença significante da osmolalidade plasmática entre grupos e momentos (*p*>0,05).

4.23 Depuração Osmolar

Tabela 23 – Média e desvio-padrão dos valores da depuração osmolar (mL.min^{-1}) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Tempo (min) após reposição sangüínea	
		15	60
HALOTANO	2,08 ± 1,55 a [1] A [2]	1,82 ± 0,80 a A	1,61 ± 0,75 a A
SEVOFLURANO	2,65 ± 2,08 a A	1,72 ± 0,65 a A	1,97 ± 0,77 a A
ISOFLURANO	1,58 ± 1,04 a A	2,01 ± 0,95 a A	1,70 ± 0,50 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

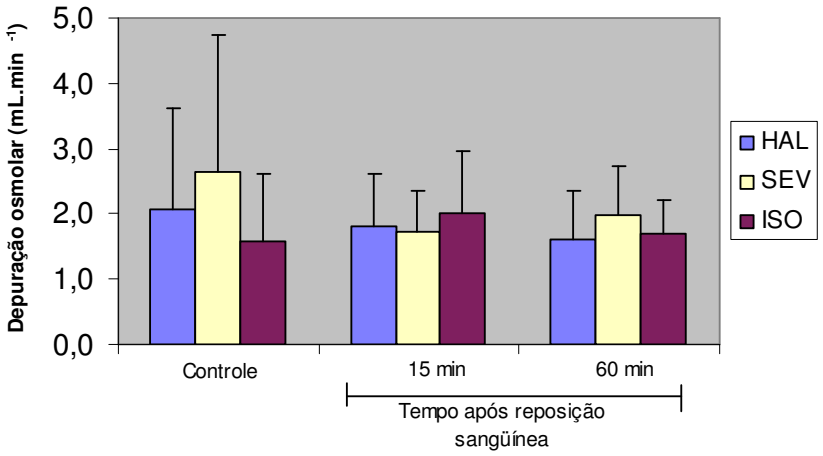


Figura 22 - Depuração osmolar (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (p>0,05).

Comentário: não houve diferença significante da depuração osmolar entre grupos e momentos (*p*>0,05).

4.24 Depuração de Água Livre

Tabela 24 – Média e desvio-padrão dos valores da depuração de água livre (mL .min^{-1}) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Tempo (min) após reposição sangüínea	
		15	60
HALOTANO	-1,29 ± 1,21 a [1] A [2]	-0,66 ± 0,46 b A	-0,90 ± 0,73 ab A
SEVOFLURANO	-2,03 ± 1,70 a A	-0,70 ± 0,39 b A	-1,34 ± 0,65 ab A
ISOFLURANO	-1,05 ± 0,57 a A	-0,79 ± 0,62 b A	-0,85 ± 0,45 ab A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

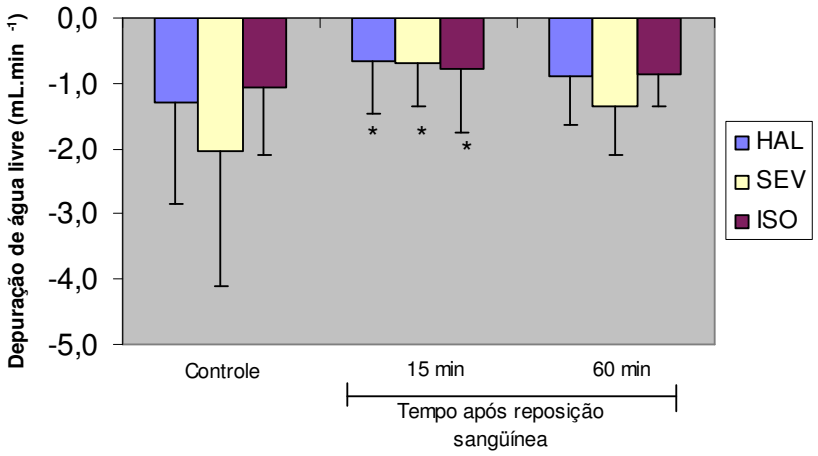


Figura 23 - Depuração de água livre (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante da depuração de água livre entre os grupos. Em todos os grupos, seus valores aumentaram significantemente após 15 minutos da reposição sangüínea.

4.25 Sódio Plasmático

Tabela 25 – Média e desvio-padrão dos valores do sódio plasmático ($mEq.L^{-1}$) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	134,20 ± 9,33 a [1] A [2]	135,10 ± 8,77 a A	136,80 ± 5,79 a A	134,50 ± 10,16 a A
SEVOFLURANO	134,80 ± 4,80 a A	134,10 ± 8,95 a A	133,80 ± 5,98 a A	136,40 ± 4,81 a A
ISOFLURANO	137,50 ± 11,48 a A	139,90 ± 3,51 a A	142,80 ± 2,86 a A	142,00 ± 1,94 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

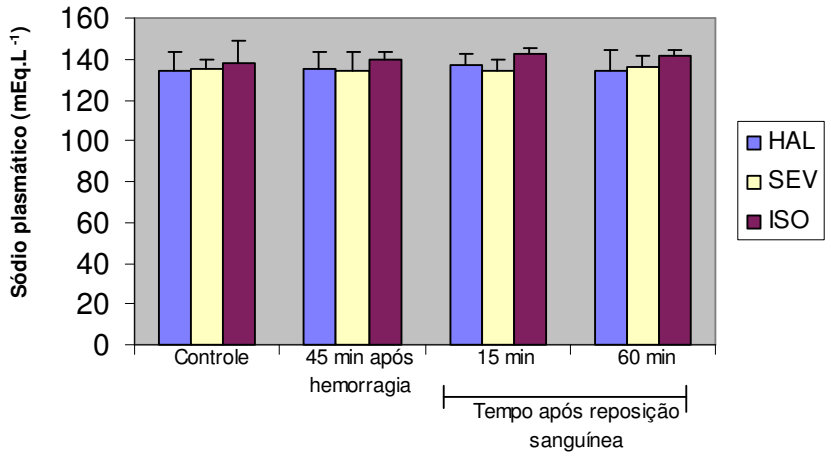


Figura 24 - Sódio plasmático (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos ($p > 0,05$).

Comentário: não houve diferença significante do sódio plasmático entre grupos e momentos (p>0,05).

4.26 Excreção Urinária de Sódio

Tabela 26 – Média e desvio-padrão dos valores de excreção urinária de sódio (µEq.min^{-1}) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Tempo (min) após reposição sangüínea	
		15	60
HALOTANO	61,39 ± 72,84 b [1] A [2]	80,45 ± 71,87 a A	32,28 ± 32,69 b A
SEVOFLURANO	36,34 ± 44,04 b A	68,43 ± 53,10 a A	18,02 ± 13,64 b A
ISOFLURANO	39,89 ± 37,27 b A	110,72 ± 39,54 a A	56,09 ± 31,69 b A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

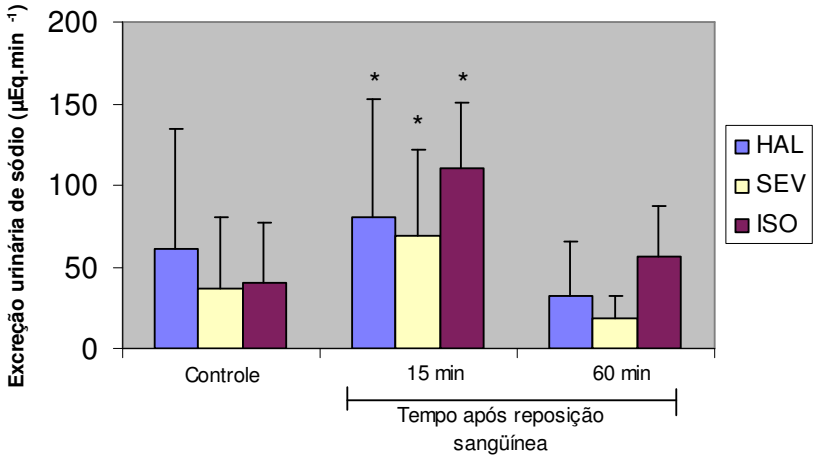


Figura 25 - Excreção urinária de sódio (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante da excreção urinária de sódio entre os grupos. Em todos os grupos, seus valores aumentaram significantemente após 15 minutos da reposição sangüínea, mas retornaram a valores semelhantes aos iniciais após 60 minutos da reposição sangüínea.

4.27 Depuração de Sódio

Tabela 27 – Média e desvio-padrão dos valores da depuração de sódio ($mL.min^{-1}$) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Tempo (min) após reposição sangüínea	
		15	60
HALOTANO	0,47 ± 0,57 b [1] A [2]	0,59 ± 0,54 a A	0,24 ± 0,25 c A
SEVOFLURANO	0,26 ± 0,31 b A	0,52 ± 0,41 a A	0,13 ± 0,10 c A
ISOFLURANO	0,29 ± 0,27 b A	0,78 ± 0,29 a A	0,40 ± 0,22 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

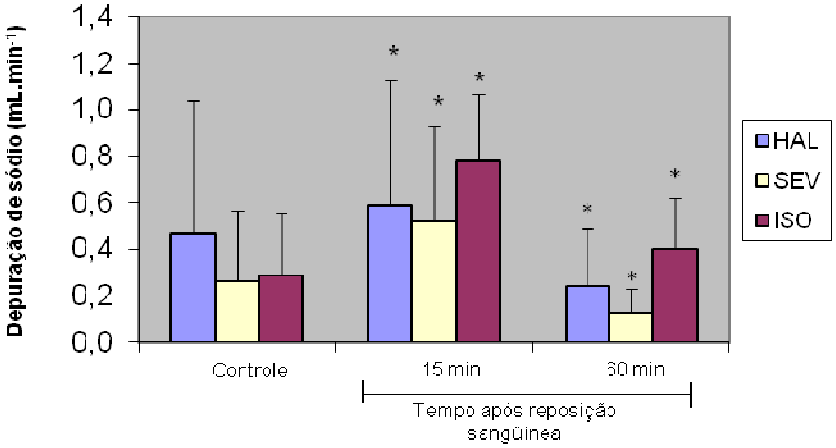


Figura 26 - Depuração de sódio (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante da depuração de sódio entre os grupos. Seus valores aumentaram significantemente após 15 minutos da reposição sangüínea, mas diminuíram após 60 minutos da reposição a valores inferiores aos do controle nos grupos halotano e sevoflurano e continuaram em valores superiores aos do controle no grupo isoflurano.

4.28 Excreção Fracionária de Sódio

Tabela 28 – Média e desvio-padrão dos valores de excreção fracionária de sódio (%) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Tempo (min) após reposição sangüínea	
		15	60
HALOTANO	0,94 ± 1,55 a [1]	1,21 ± 1,61 a	0,66 ± 1,17 a
	A [2]	B	A
SEVOFLURANO	0,61 ± 0,72 ab	1,12 ± 0,80 a	0,20 ± 0,13 b
	A	B	A
ISOFLURANO	0,84 ± 0,79 b	2,22 ± 1,51 a	0,70 ± 0,37 b
	A	A	A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).

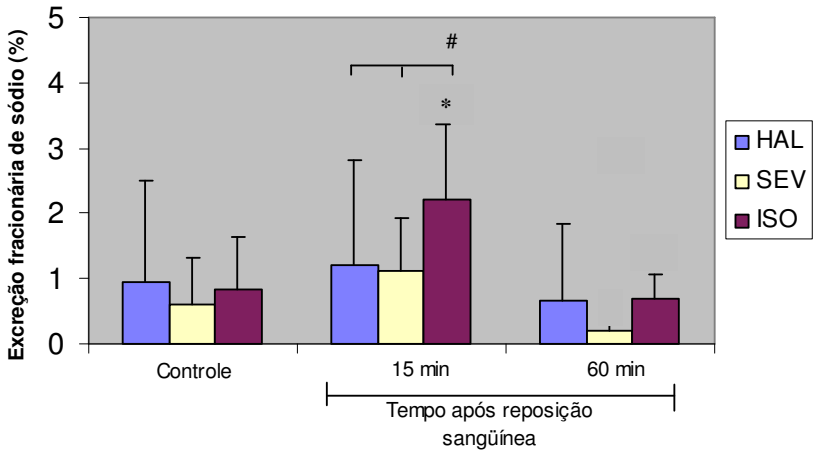


Figura 27 - Excreção fracionária de sódio (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos ($^{\#}p<0,05$ Hal,Sev < Iso ;*$p<0,05$ vs controle no mesmo grupo).

Comentário: os grupos halotano e sevoflurano apresentaram valores menores de excreção fracionária de sódio do que os do grupo isoflurano após 15 minutos da reposição sangüínea. No grupo isoflurano, seus valores foram superiores aos do controle após 15 minutos da reposição volêmica.

4.29 Pressão Expiratória Final de Dióxido de Carbono

Tabela 29 – Média e desvio-padrão dos valores da pressão expiratória final de dióxido de carbono (mm Hg) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	32,90 ± 7,00 b [1] A [2]	34,70 ± 9,94 b A	44,40 ± 16,04 a A	42,10 ± 17,46 a A
SEVOFLURANO	36,30 ± 5,29 b A	35,90 ± 6,90 b A	48,40 ± 11,41 a A	47,40 ± 11,40 a A
ISOFLURANO	33,90 ± 3,57 b A	33,70 ± 5,66 b A	48,10 ± 8,57 a A	42,50 ± 6,80 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

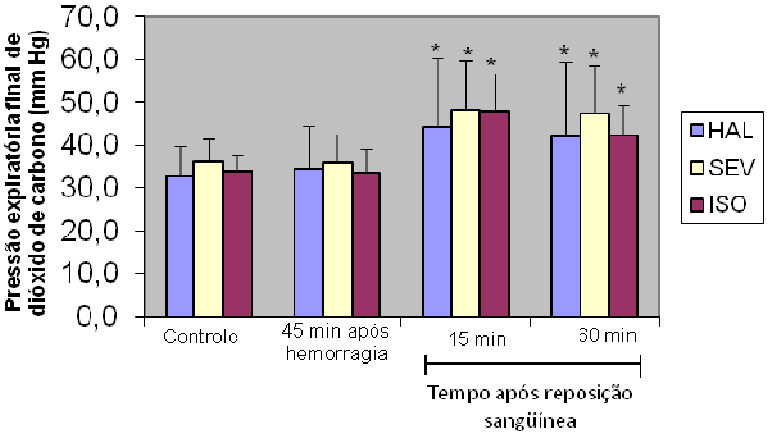


Figura 28 - Pressão expiratória final de dióxido de carbono (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante da pressão expiratória final de dióxido de carbono entre os grupos. Seus valores aumentaram significantemente após a reposição sangüínea, em níveis superiores aos do controle, nos três grupos.

4.30 Pressão Parcial de Dióxido de Carbono Arterial

Tabela 30 – Média e desvio-padrão dos valores da pressão parcial de dióxido de carbono arterial (mm Hg) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	35,36 ± 5,75 d [1] A [2]	39,67 ± 7,36 c A	46,92 ± 14,23 a A	41,73 ± 12,78 b A
SEVOFLURANO	40,65 ± 6,45 d A	44,64 ± 9,49 c A	53,07 ± 14,04 a A	50,86 ± 13,96 b A
ISOFLURANO	38,70 ± 7,12 d A	43,33 ± 7,68 c A	53,31 ± 10,47 a A	46,54 ± 9,43 b A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

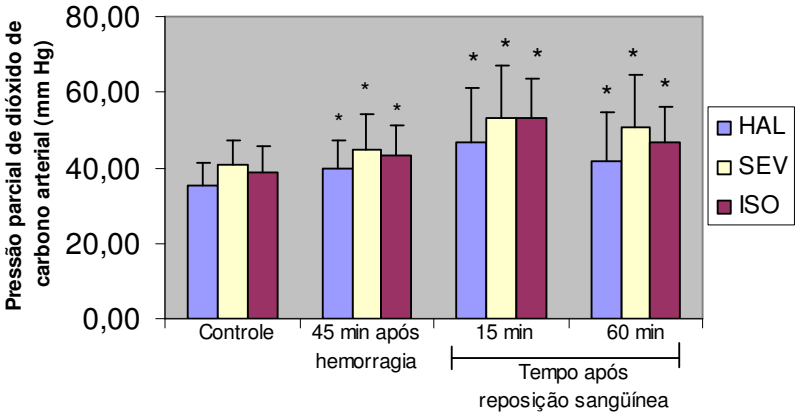


Figura 29 - Pressão parcial de dióxido de carbono arterial (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante da pressão parcial de dióxido de carbono arterial entre os grupos. Seus valores aumentaram significantemente após 45 minutos de sangramento e após a reposição em níveis superiores aos do controle, em todos os grupos.

4.31 pH Arterial

Tabela 31 – Média e desvio-padrão dos valores do pH arterial segundo momentos e grupos.

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	7,39 ± 0,08 a [1] A [2]	7,31 ± 0,07 c A	7,27 ± 0,09 d A	7,34 ± 0,08 b A
SEVOFLURANO	7,30 ± 0,07 a B	7,24 ± 0,07 c B	7,20 ± 0,09 d B	7,26 ± 0,09 b B
ISOFLURANO	7,35 ± 0,06 a B	7,26 ± 0,06 c B	7,20 ± 0,07 d B	7,31 ± 0,06 b B

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).

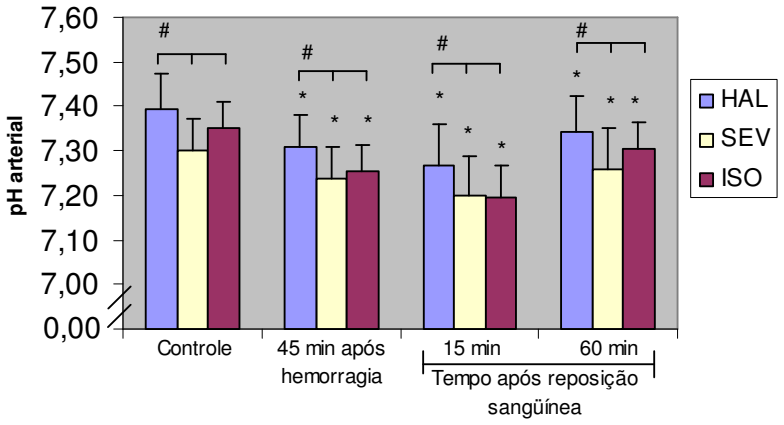


Figura 30 - pH arterial (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos ($^{\#}p<0,05$ Sev,Iso < Hal; *p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: os grupos sevoflurano e isoflurano apresentaram valores significantemente menores do pH arterial do que o grupo halotano, em todos os momentos. Em todos os grupos, os valores do pH arterial diminuíram significantemente após a hemorragia. Apesar de se elevarem significantemente após a reposição sangüínea, seus valores permaneceram abaixo dos do controle, em todos os grupos.

4.32 Bicarbonato Arterial

Tabela 32 – Média e desvio-padrão dos valores do bicarbonato arterial (mMol. L^{-1}) segundo momentos e grupos

GRUPO	Controle	Choque hemorrágico	Tempo (min) após reposição sangüínea	
			15	60
HALOTANO	21,20 ± 3,52 b [1] A [2]	19,70 ± 2,63 c A	20,60 ± 3,66 b A	21,30 ± 3,80 a A
SEVOFLURANO	19,60 ± 1,65 b A	18,40 ± 2,32 c A	19,80 ± 2,44 b A	21,70 ± 2,26 a A
ISOFLURANO	21,20 ± 3,65 b A	19,20 ± 3,43 c A	20,60 ± 3,69 b A	22,80 ± 3,71 a A

[1] Letras minúsculas comparam momentos em cada grupo (médias seguidas de letras diferentes diferem estatisticamente).
[2] Letras maiúsculas comparam grupos em cada momento (médias seguidas de mesma letra não diferem estatisticamente).

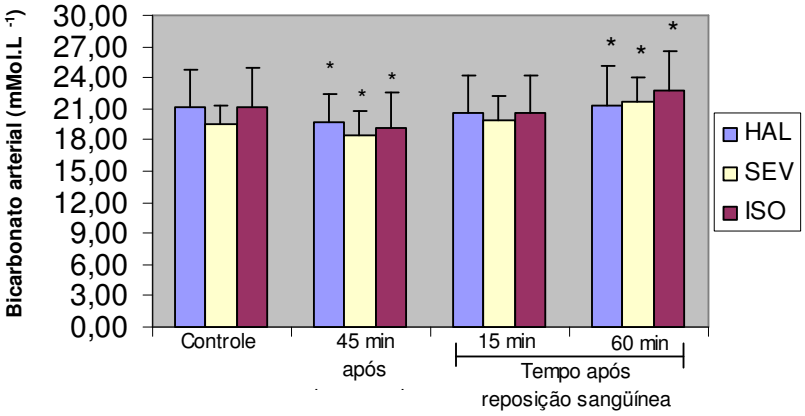


Figura 31 - Bicarbonato arterial (média ± SD) nos momentos estudados dos três grupos (*p<0,05 vs controle no mesmo grupo).

Comentário: não houve diferença significante do bicarbonato entre os grupos. Seus valores diminuíram significantemente após 45 minutos de hemorragia, retornando aos valores iniciais após 15 minutos da reposição sangüínea, em todos os grupos. No final da ressuscitação, seus valores aumentaram significantemente em relação aos do controle.

5 DISCUSSÃO

5.1 Discussão da Metodologia

5.1.1 Grupos experimentais

O animal escolhido para o experimento foi o cão, pois este apresenta padrões hemodinâmicos e renais compatíveis com os do homem, com facilidade de manuseio e coleta de material biológico em quantidade suficiente para a realização dos exames laboratoriais necessários à pesquisa. O estudo experimental proposto necessitava de animal de tamanho apropriado para suportar a preparação cirúrgica necessária e a monitorização hemodinâmica realizada através de cateter de Swan-Ganz 7F, que é normalmente utilizado no homem. Por isso, os cães estudados tinham porte médio ou grande, apresentando peso entre 16 e 26 kg e comprimento ao redor de 100 a 110 cm, para utilização adequada do cateter referido. Como foram utilizados cães de diferentes raças, cada animal teve seu próprio momento de controle (M1).

5.1.2 Anestesia empregada

A indução anestésica dos animais foi realizada com propofol e fentanil, os quais, nas doses empregadas, não provocam alterações importantes da hemodinâmica cardiovascular e da função renal no cão (Braz et al., 1976; Nascimento et al., 1995). Além disso, após a injeção inicial do propofol e fentanil, seus níveis plasmáticos decaem rapidamente, devido às suas propriedades farmacocinéticas de redistribuição dos tecidos altamente perfundidos, como o cérebro, para aqueles sítios menos perfundidos (Chiu & White, 2001; Coda, 2006). Dessa maneira, o efeito aditivo do propofol e do fentanil à anestesia inalatória deve ter sido pequeno ou mesmo desprezível, principalmente se considerarmos que a medida inicial dos momentos estudados somente ocorreu após uma hora da administração dos fármacos.

A manutenção anestésica em cada grupo foi feita com halotano (GH), isoflurano (GI) ou sevoflurano (GS), utilizando-se durante a preparação cirúrgica duas CAM de cada anestésico, para evitar que houvesse alterações hemodinâmicas importantes. Trinta minutos antes do início do estudo dos momentos, a concentração do anestésico foi reduzida para uma CAM, pois já não havia manipulação cirúrgica importante nesse período. Isso foi necessário para se evitar diminuição importante dos

parâmetros hemodinâmicos e renais nos momentos seguintes, no qual houve, inicialmente, a retirada ao redor de 40% da volemia dos cães e, em seguida, reposição sangüínea, mas sem que houvesse manipulação cirúrgica importante do animal.

Os bloqueadores neuromusculares utilizados durante a anestesia geral têm mínimos efeitos diretos nos rins. Entretanto, eles podem influenciar a função renal quando alteram parâmetros hemodinâmicos. Em decorrência desses possíveis efeitos, a escolha do bloqueador neuromuscular brometo de rocurônio foi baseada no seu rápido início de ação e na ausência de efeitos cardiovasculares, nas doses utilizadas no homem (Naguib et al., 1995; Donati & Bevan, 2006) e no cão (Braz et al., 2004). O brometo de rocurônio não estimula o gânglio autonômico, não libera histamina e apresenta pequeno efeito sobre os receptores muscarínicos cardíacos, não produzindo aumento da freqüência cardíaca e da pressão arterial média (Savarese et al. 1994).

5.1.3 Hidratação

Os animais dos três grupos experimentais tiveram expansão plasmática uniforme, utilizando-se solução de Ringer com lactato, na velocidade de infusão de 6 $ml.kg^{-1}.h^{-1}$, para manter estado volêmico compatível com trauma cirúrgico de moderado porte (Prough & Mathru,

2001) a que foram submetidos. A hidratação também objetivou reduzir possíveis efeitos hemodinâmicos decorrentes da ventilação com pressão positiva, bem como proporcionar adequado débito urinário para o estudo da função renal.

5.1.4 Indução ao choque hemorrágico

O volume de sangue circulante do cão adulto e saudável é de 7% do peso corporal (Perel et al., 1987). Utilizando-se o modelo experimental de choque em cães submetidos a esplenectomia de forma aguda (Horton et al., 1984; Carroll et al., 1988; Hoekstra et al., 1988; Braz et al., 2004), os cães foram submetidos à sangria média de 28 a 30 $ml.kg^{-1}$, representando 40% do volume sangüíneo, objetivando a manutenção de pressão arterial média de 40 a 50 mm Hg. O choque hemorrágico foi mantido durante 45 minutos. Caso fosse necessário, sangramento adicional foi realizado para manutenção da pressão arterial média de, no mínimo, 40 mm Hg e, no máximo, 50 mm Hg.

O volume plasmático e o das hemácias são parcialmente restaurados na fase inicial do choque hemorrágico, embora a intensidade desses ajustes apresente variação entre indivíduos e espécies. Com a ativação do sistema simpático ocorre constrição dos vasos de capacitância, que provoca grande mobilização do sangue localizado nas grandes e

pequenas veias, com conseqüente aumento da pré-carga. A restauração do volume plasmático resulta de vasoconstrição seletiva pré-capilar, que reduz a pressão hidrostática do sistema microcirculatório. Como resultado, a pressão oncótica passa a predominar, com absorção do fluído intersticial. Esse fenômeno é conhecido como autotransfusão interna ou shift transcapilar, que compensa as perdas plasmáticas e tende a provocar hemodiluição (Rocha e Silva & Poli de Figueiredo, 2000). Por isso, retiradas adicionais de volume sangüíneo foram necessárias durante o momento do choque (M2), sempre que a PAM elevou-se para valores acima de 50 mm Hg.

A restauração do volume de hemácias circulantes também é dependente da ativação simpática, ocorrendo esplenoconstrição, que é muito efetiva no cão por causa do grande volume do baço, que consegue transferir para a circulação as reservas de sangue com elevado hematócrito, acumuladas no parênquima esplâncnico (Rocha e Silva & Poli de Figueiredo, 2000). Isso não ocorreu no presente estudo porque os animais foram esplenectomizados no momento do preparo.

5.1.5 Temperatura central

A manutenção da temperatura central, ao redor de 37°-37,5°C (Tabela 3; Figura 2), por meio de sensor colocado no esôfago, em valores pouco abaixo dos normais para o cão, que são de 38,5 a 39ºC (Massone, 1999), demonstrou a efetividade do sistema de aquecimento por insuflação de ar aquecido em conjunto com o sistema de aquecimento de líquidos, pois os anestésicos inalatórios e o choque hemorrágico diminuem a temperatura central (Rocha e Silva & Poli de Figueiredo, 2000; Sessler, 2000).

A regulação da temperatura no organismo se dá através do hipotálamo, o qual desencadeia mecanismos de compensação termorreguladores no sentido de evitar tanto a hipotermia quanto a hipertermia. Em procedimentos anestésicos e situações de hipovolemia por sangramento, existe sempre diminuição da temperatura central, que pode causar aumento da ação das drogas anestésicas, coagulopatias, infecções e, principalmente, tremores no pós-operatório (Sessler, 2000), os quais estão geralmente associados à ativação adrenérgica, vasoconstricção, aumento de consumo de oxigênio e isquemia coronariana. O mecanismo de hipotermia durante a anestesia é multifatorial, podendo ocorrer por perda de calor por evaporação, condução, convecção e irradiação. Também ocorre devido à

redistribuição interna do calor do compartimento central para o compartimento periférico em conseqüência da ação vasodilatadora dos anestésicos e de suas interferências no centro termoregulador do hipotálamo e na ativação dos mecanismos de defesa à hipotermia, como vasoconstrição e liberação de catecolaminas (Matsukawa et al., 1995).

5.2 Discussão dos Resultados

5.2.1 Atributos hemodinâmicos

Comportamento do modelo experimental frente à técnica anestésica e à preparação cirúrgica

Apesar de a manutenção anestésica, em cada um dos grupos experimentais, ter sido feita com diferentes anestésicos halogenados, observou-se homogeneidade dos atributos hemodinâmicos estudados, não ocorrendo diferença estatisticamente significante entre eles.

O halotano, em doses eqüipotentes, é mais depressor miocárdico do que o isoflurano ou o sevoflurano (Pagel et al., 1991; Eger II, 1994; Heerdt & Pleimann, 1996), enquanto o sevoflurano e, principalmente, o isoflurano exercem maior efeito vasodilatador sobre a resistência vascular sistêmica do que o halotano (Pagel et al., 1991; Mutoh et al., 1997). Essas ações poderiam ter alterado, de forma diferenciada, a hemodinâmica

cardiovascular. Por outro lado, as alterações hemodinâmicas dos halogenados são dose-dependentes, ou seja, proporcionais à CAM empregada (Heerdt & Pleimann, 1996; Mutoh et al., 1997). O fato de se ter utilizado concentrações eqüipotentes e não elevadas (uma CAM) de cada um dos anestésicos halogenados certamente foi decisivo nos resultados hemodinâmicos obtidos.

É importante salientar que os animais foram submetidos à manipulação cirúrgica de moderado porte. A esplenectomia realizada nos animais pode ter causado hipovolemia relativa (Paiva Filho et al., 2003), uma vez que a reposição durante o período de sua realização foi relativamente pequena (6 $mL.kg^{-1}.h^{-1}$). Dessa maneira, a freqüência cardíaca apresentou-se uniformemente elevada nos três grupos (Tabela 4; Figura 3), com valores 20% maiores do que os observados em cães não anestesiados, ao redor de 110 $bat.min^{-1}$ (Gilmore, 1965; Goldberg et al.,1968). Por outro lado, no cão, o aumento da freqüência cardíaca com os anestésicos halogenados isoflurano e sevoflurano já era esperado, pois eles elevam a freqüência cardíaca (Bernard et al., 1990; Pagel et al, 1991; Heerdt et al., 1998). Já o halotano, entre os halogenados, é o que menos altera a freqüência cardíaca em animais de experimentação (Heerdt & Pleimann, 1996). Esse efeito se deve à depressão do reflexo barorreceptor arterial pelos anestésicos inalatórios cuja intensidade é menor com o

isoflurano, em comparação com halotano (Kotrly et al., 1984), e similar ao sevoflurano (Ebert et al., 1995), em concentrações eqüipotentes. Assim, na presente pesquisa, a depressão do reflexo barorreceptor pelo halotano não parece ter ocorrido.

Todos os anestésicos inalatórios halogenados causam diminuição dose-dependente da pressão arterial, que pode estar relacionada à diminuição do índice sistólico e/ou índice de resistência vascular sistêmica (Pagel et al., 1991; Eger II, 1994; Heerdt & Pleimann, 1996; Heerdt et al., 1998). No presente estudo, houve diminuição da maioria dos parâmetros hemodinâmicos nos três grupos, como aconteceu com a pressão arterial média, pressão da artéria pulmonar, índice sistólico e índice cardíaco (Tabelas 5, 7, 9, 10 e Figuras 4, 6, 8, 9, respectivamente), que permaneceram em valores abaixo dos do cão acordado, descritos por Haskins (1996).

Na literatura, a similaridade das respostas hemodinâmicas entre o sevoflurano e o isoflurano contrasta com as que são obtidas com o halotano. Vários estudos já demonstraram que o débito cardíaco é melhor mantido com o isoflurano do que com o enflurano ou halotano. Isso se deve ao fato do isoflurano promover maior diminuição da resistência vascular sistêmica e apresentar tendência em aumentar a freqüência cardíaca do que

os outros agentes (Eger II, 1994; Mutoh et al., 1997; Teixeira Neto et al., 2007).

Em cães, Mutoh et al., em 1997, compararam os efeitos cardiovasculares do sevoflurano, halotano, enflurano e isoflurano, empregando concentrações crescentes de 1,0, 1,5, e 2,0 CAM. As alterações hemodinâmicas do sevoflurano foram similares às do isoflurano. O halotano apresentou valores da freqüência cardíaca significativamente inferiores ao sevoflurano. Este último aumentou a freqüência cardíaca em relação aos valores basais em todas as concentrações utilizadas, enquanto as pressões arteriais sistólica, média e diastólica decresceram, de maneira dose-dependente. Em decorrência do aumento da freqüência cardíaca determinada pelo sevoflurano, o índice cardíaco não se alterou significativamente em qualquer estágio da anestesia. Já a resistência vascular sistêmica com esse agente decresceu gradual e significativamente em relação aos valores basais a 1,5 e 2 CAM.

Bernard et al. (1990) compararam, em cães, as ações do sevoflurano e do isoflurano, nas concentrações de 1,2 e 2,0 CAM, nas dinâmicas coronariana e cardíaca. Verificaram que, com exceção da freqüência cardíaca, os efeitos do sevoflurano na função cardíaca e no fluxo sangüíneo coronariano foram semelhantes aos induzidos pelo isoflurano. Hipotensão

arterial ocorreu com ambos os agentes, de maneira dose-dependente, sendo que com 1,2 CAM ela ocorreu devido à vasodilatação sistêmica, pois não houve alteração no débito cardíaco, enquanto com 2,0 CAM resultou da depressão miocárdica.

Bisinotto & Braz (2003) verificaram em cães submetidos à anestesia com halogenados a 0,75% CAM, ou seja, halotano a 0,67%, isoflurano a 0,96% e sevoflurano a 1,8%, não haver diferença significante das variáveis hemodinâmicas entre os grupos, como freqüência cardíaca, pressão arterial média, pressões de enchimento e índice cardíaco. No entanto, os valores desses atributos foram, em geral, superiores aos encontrados na presente pesquisa. Mais uma vez, a diferença na CAM utilizada dos halogenados pode ter sido responsável pela diferença de resultados nas duas pesquisas.

Em cães, Fantoni et al. (2005) compararam as respostas hemodinâmicas do halotano, sevoflurano e isoflurano à hemodiluição normovolêmica aguda. Utilizando concentrações eqüipotentes de uma CAM, no momento controle, a freqüência cardíaca foi menor no grupo do halotano. Deve-se ressaltar que a manipulação cirúrgica durante o preparo foi mínima.

Por outro lado, Nakaigawa et al. (1995) empregaram concentrações crescentes de uma e duas CAM de halotano, sevoflurano e isoflurano, para comparar os efeitos no tempo de condução atrioventricular em cães anestesiados com pentobarbital. Não obtiveram diferença significante dos valores da freqüência cardíaca entre os três grupos.

Em resumo, parece-nos que a utilização de uma CAM de halotano, isoflurano e sevoflurano determinou nos cães algumas alterações hemodinâmicas importantes, como diminuição da pressão arterial média e dos índices sistólico e cardíaco. Houve também elevação da freqüência cardíaca, provavelmente determinada pelo aumento da ativação barorreceptora, causada pela diminuição da pressão arterial, quando se utilizou cada um dos halogenados. A manipulação cirúrgica de porte moderado a que os animais foram submetidos pode ter determinado também hipovolemia relativa.

5.2.2 Atributos renais

Em consonância com a homogeneidade dos atributos hemodinâmicos estudados, os atributos renais apresentaram resultados no momento controle que estão de acordo com outros estudos de função renal realizados no Laboratório Experimental de Anestesiologia da Faculdade de

Medicina de Botucatu, em condições experimentais semelhantes e, portanto, dentro da faixa de normalidade para o cão (Nascimento et al., 1995; Braz et al., 2001; Módolo et al., 2001; Bisinotto & Braz, 2003; Nascimento Jr et al., 2006).

Entre as poucas alterações significantes que ocorreram nos grupos durante o momento controle, o grupo isoflurano apresentou valores menores de fração de filtração do que os demais grupos (Tabela 20 e Figura 19). A possível explicação para esse fato reside no maior efeito vasodilatador do isoflurano em relação aos demais anestésicos estudados. A fração de filtração corresponde à porcentagem de plasma que flui pelos rins e é filtrada pelos capilares glomerulares. O isoflurano, embora de forma não significativa, aumentou o fluxo sangüíneo renal em relação ao halotano e sevoflurano (Tabela 16 e Figura 15). Para a preservação da função renal, houve provavelmente no grupo isoflurano, dilatação da arteríola aferente e da eferente, para que não houvesse aumento do ritmo de filtração glomerular, como realmente ocorreu neste grupo (Tabela 19 e Figura 18).

Outra alteração renal significante que ocorreu foi o maior valor da osmolalidade urinária no grupo sevoflurano em relação ao grupo halotano (Tabela 21 e Figura 20). A vasopressina ou hormônio antidiurético está

envolvido na homeostase cardiovascular, sendo liberado na circulação periférica pela hipófise posterior em resposta à hipotensão e aumento da osmolalidade sangüínea. Estudos indicam que alguns anestésicos, incluindo halotano, sevoflurano e isoflurano, aumentam a vasopressina circulante em situação de hipotensão arterial, na tentativa de controle da pressão arterial (Taylor, 1998; Picker et al., 2004). Höhne et al. (2004) analisaram os efeitos renais, hemodinâmicos e hormonais em cães submetidos a anestesia com isoflurano – 1,0 CAM associado ao óxido nitroso. Observaram aumento das dosagens plasmáticas de vasopressina, angiotensina II, aldosterona e atividade da renina, enquanto que o débito urinário e o ritmo de filtração glomerular diminuíram significativamente. Entretanto, essa relação é complexa e depende da expansão volêmica e perfusão tecidual, e não simplesmente da pressão arterial (Cowley Jr, 1988). Em nosso estudo, a combinação de hipovolemia relativa devido ao preparo cirúrgico, com o efeito hipotensor dos anestésicos associado à provável liberação de renina – angiotensina II – aldosterona, possivelmente foram as principais causas para aumento da osmolalidade urinária observada, principalmente no grupo sevoflurano.

Em resumo, a maioria dos resultados renais obtidos nesse período da pesquisa refletiu a estabilidade dos atributos hemodinâmicos durante a utilização de uma CAM dos anestésicos halogenados utilizados.

5.2.3 pH e gases sangüíneos arteriais

O halotano apresentou valores estatisticamente significantes maiores de pH arterial do que os grupos sevoflurano e isoflurano durante o controle ($p < 0,05$) (Tabela 31; Figura 30). A explicação para este resultado não é evidente, pois os valores da pressão parcial de dióxido de carbono arterial (Tabela 30; Figura 29) e de bicarbonato arterial (Tabela 32; Figura 31), que poderiam influenciar os valores de pH, não apresentaram diferença significante entre os grupos no momento controle. Poderia-se especular que, a diferença de pH entre os grupos ocorreu desde o momento controle, é possível que o grupo de cães que utilizou o halotano já apresentasse valores do pH mais elevados do que os cães dos demais grupos, antes de serem anestesiados.

Comportamento do modelo experimental frente à inalação dos halogenados durante a hemorragia

No presente estudo, durante o período de hemorragia controlada, verificou-se que a administração de halotano, isoflurano ou sevoflurano, em concentrações expiradas de uma CAM, determinou respostas semelhantes das variáveis hemodinâmicas. A pressão arterial média de 40 a

50 mm Hg foi obtida e mantida após 45 minutos de hemorragia em todos os grupos, por ajustes no volume de sangue retirado.

A discussão da necessidade de maior ou menor perda de sangue em cada animal ou em cada grupo para alcançar esse platô pressórico parece ser relevante. Em nosso estudo, o volume de sangue retirado não mostrou diferença significante entre os grupos. Entretanto, houve uma diferença de 4 a 5 ml/kg do volume de sangue retirado entre o grupo isoflurano e os demais grupos. Em pesquisa em cães sob anestesia com isoflurano ou sevoflurano, Ibãnez et al. (2002) induziram choque hemorrágico guiado pela pressão. Observaram que maior volume de sangue necessitou ser retirado no grupo isoflurano para reduzir a pressão arterial média para 40 mm Hg. Estes autores concluíram que o isoflurano resulta em melhor estabilidade hemodinâmica do que o sevoflurano durante hemorragia guiada pela pressão.

O fato de não ter havido diferença significante entre os grupos em relação ao volume de sangue retirado, para determinação da pressão arterial média de 40-50 mmHg durante os 45 minutos de choque, pode ser um dos fatores principais para explicar a ausência de diferença significante entre os inalatórios halogenados em relação à hemodinâmica cardiovascular.

Por outro lado, a hemorragia induzida causou efeitos hemodinâmicos marcantes, sem diferença significante entre os três grupos. Em todos os grupos, a pressão arterial média (Tabela 5 e Figura 4), o índice cardíaco (Tabela 10 e Figura 9) e as pressões de enchimento (Tabelas 6 e 8; Figuras 5 e 7, respectivamente) diminuíram durante a hemorragia ($p < 0,05$), sem diferença significativa entre os grupos ($p > 0,05$).

Teixeira Neto et al. (2007) compararam as mudanças cardiorespiratórias induzidas por eqüipotentes concentrações de 1,5 CAM do halotano, sevoflurano e isoflurano em cães submetidos a choque hemorrágico volume – controlado. Os dados foram analisados antes (controle) e após a retirada de 32 ml/kg do volume sangüíneo estimado. Durante o controle e após o sangramento, o grupo halotano apresentou menores valores de índice cardíaco e freqüência cardíaca e maiores valores de resistência vascular sistêmica do que os outros grupos. Segundo os autores, os resultados obtidos indicam maior efeito de depressão do miocárdio e dos reflexos barorreceptores durante a utilização do halotano, em relação ao sevoflurano e, principalmente ao isoflurano.

As concentrações de anestésicos inalatórios halogenados foram mantidas em uma CAM, em nosso estudo. Nesta concentração, a depressão miocárdica e a depressão do reflexo barorreceptor são atenuadas, quando

comparadas com aquelas em que se administram concentrações superiores (Heerdt & Pleimann, 1996; Mutoh et al., 1997; Höhne et al., 2004). Assim, os maiores efeitos de depressão miocárdica do halotano, comparado com o sevoflurano e isoflurano (Heerdt & Pleimann, 1996; Mutoh et al., 1997), não ocorreram em nosso estudo, como considerados em nossa hipótese inicial.

Por outro lado, a redução da concentração anestésica foi importante para manter adequado o nível da anestesia, quando já não existia estímulo cirúrgico, e para minimizar o impacto negativo da anestesia geral nos parâmetros cardiocirculatórios durante o choque hemorrágico. Em adição, a CAM dos anestésicos halogenados está reduzida em, aproximadamente, 20% em cães com hipovolemia resultantes de hemorragia (Eger II et al., 1965; Mattson et al., 2006).

O choque hemorrágico determina vasoconstrição periférica, causada pelas catecolaminas, com o desvio de sangue de tecidos com elevada demanda metabólica, como coração e cérebro, em detrimento de outras áreas teciduais com demanda relativamente baixa de oxigênio, como o rim e área esplâncnica. Esta regulação hemodinâmica, após hemorragia aguda, depende da interação compensatória do sistema autonômico e da secreção de hormônios vasoativos, como o sistema renina – angiotensina –

aldosterona, o qual retém sódio e água na tentativa de restaurar ao volemia, e da liberação de vasopressina e endotelinas (Höhne et al., 2004; Treschan & Peters, 2006). Importante efeito desses hormônios é a limitação da diminuição da pressão arterial média e do débito cardíaco relacionadas à hemorragia, como defesa da perfusão de tecidos e órgãos vitais (Fukusaki et al, 1997).

Dosagens hormonais em cães sob anestesia com isoflurano associado ao óxido nitroso, submetidos à hemorragia (20 ml/kg), apresentaram, após uma hora de observação, aumento significativo de vasopressina, angiotensina II, aldosterona, atividade da renina, adrenalina, noradrenalina e endotelina, sem que houvesse alterações significantes do débito urinário e do ritmo de filtração glomerular (Höhne et al., 2004). Deve-se ressaltar que, em nossa pesquisa, para obtenção de choque hemorrágico, retirou-se um volume de sangue muito maior, ao redor de 30 ml/kg, que determinou ausência de débito urinário nos cães.

Com a continuidade da hemorragia, os mecanismos de defesa tornam-se deletérios, uma vez que o fluxo sangüíneo e, conseqüentemente, o transporte de oxigênio tecidual são prejudicados, provocando metabolismo anaeróbio e acidose metabólica (Fraga et al., 1999; Rocha e Silva & Poli de Figueiredo, 2000). Em nosso estudo, todos os grupos

mostraram, durante o período de hemorragia, sinais de hipóxia tecidual com diminuição significante do pH arterial, que continuou a ser menos evidente no grupo halotano (Tabela 31 e Figura 30).

Durante a hipovolemia acentuada, a angiotensina II, poderoso vasoconstrictor renal e sistêmico, induz vasoconstricção preferencial das arteríolas eferentes renais, enquanto que as arteríolas aferentes renais permanecem vasodilatadas, por relaxamento das células do músculo liso local, promovidas por receptores de estiramento que detectam hipotensão arterial. Em conjunção, ocorre síntese intra-renal de substâncias vasodilatadoras, especialmente prostaglandinas (PGE_2, PGI_2), calicreínas, cininas e aumento na produção de óxido nítrico. Assim, a pressão intraglomerular pode ser mantida pela auto-regulação (O`Hara Jr et al., 2006). Porém, com a persistência da isquemia, haverá desequilíbrio dos mecanismos compensatórios, com predomínio das substâncias vasoconstrictoras, causando vasoconstricção da arteríola aferente e hipóxia de células tubulares renais, induzindo ao transporte ineficiente de água e eletrólitos, disfunção tubular e conseqüente diminuição do ritmo de filtração glomerular (Zatz, 2002). Devido à intensidade do choque, oligúria, e mesmo anúria, ocorrem.

Caso a hemorragia ocorra durante anestesia inalatória, a hemodinâmica vascular e renal pode ainda ser mais comprometida, devido

à possibilidade da ocorrência de bloqueio da resposta barorreflexa do sistema nervoso autônomo, com diminuição da perfusão dos tecidos e da resposta renal aos estados de baixo fluxo, incluindo a redução do ritmo de filtração glomerular e do débito urinário (Lameire, 2005).

O modelo experimental de estudo da função renal empregado na presente pesquisa é dependente do volume urinário, pois para os cálculos das depurações urinárias de para-aminohipurato de sódio, creatinina e sódio é necessário que haja um mínimo de diurese (Zatz, 2002). Sendo assim, durante o período de choque, o estudo da função renal dos animais não foi realizado devido aos mesmos permanecerem em anúria.

Em resumo, durante o choque hemorrágico, houve amplas evidências de alterações hemodinâmicas nos grupos do halotano, sevoflurano e isoflurano, sem diferença significante entre eles. Novamente, o fato de se utilizar uma CAM dos halogenados provavelmente influenciou os resultados obtidos.

Comportamento do modelo experimental frente à inalação dos halogenados após a reposição sangüínea

A rápida reinfusão do sangue retirado restaurou a pressão arterial média (Tabela 5 e Figura 4), as pressões de enchimento (Tabelas 6 e 8; Figuras 5 e 7, respectivamente) e o índice cardíaco (Tabela 10 e Figura 9). O comportamento hemodinâmico do modelo experimental após a reposição sangüínea, com os cães inalando halotano, sevoflurano ou isoflurano, foi semelhante, não havendo diferença significante entre os grupos.

Os resultados do presente estudo quanto à reposição volêmica com o sangue retirado e o restabelecimento dos parâmetros hemodinâmicos, após choque hemorrágico, estão em conformidade com os dados das pesquisas realizadas em animais de experimentação (Höhne et al, 2004; Baumert et al., 2005; Poli de Figueiredo et al., 2005).

Acompanhando os resultados hemodinâmicos obtidos no presente experimento, os atributos renais apresentaram, em sua maioria, homogeneidade quanto à reposição sangüínea, durante a utilização de uma CAM de halotano, sevoflurano e isoflurano.

A restauração volêmica e a manutenção do débito cardíaco são as metas principais na recuperação da função renal após o choque

hemorrágico, para que a perfusão e a oferta de oxigênio sejam restabelecidas (Diego et al., 2007).

Assim, os efeitos hemodinâmicos benéficos da reposição sangüínea em nosso estudo foram refletidos no sistema renal. A expansão volêmica e o aumento do débito cardíaco resultaram em manutenção do fluxo sangüíneo renal (Tabela 16 e Figura 15) e do ritmo de filtração glomerular (Tabela 19 e Figura 18), em relação ao controle, em todos os grupos.

Apesar da alta perfusão renal, o fluxo sangüíneo para este órgão é dirigido preferencialmente para o córtex renal, em torno de 95%, permanecendo o restante dirigido para medula. Esta disposição estrutural maximiza as funções de filtração glomerular e reabsorção tubular, enquanto a medula é responsável pela concentração urinária, através do modelo de contracorrente. De maneira ampla, os fármacos anestésicos, sejam eles inalatórios ou venosos, podem influenciar a função renal baseado em mudanças na pressão arterial e no débito cardíaco, redirecionando ainda mais o fluxo renal para área cortical, acompanhado da retenção de sódio e água, e diminuição de formação urinária. Quando ocorre a reanimação, esse processo é revertido (Stoelting & Hillier, 2006).

Isoflurano e sevoflurano são anestésicos inalatórios com maior efeito vasodilatador do que o halotano (Nakaigawa et al. 1995; Heerdt &

Pleimann, 1996) e, após a reposição volêmica, eles poderiam manter de forma mais adequada o fluxo sangüíneo para órgãos vitais, especialmente a circulação renal (Ahlgren et al., 1978; Seyde & Longnecker, 1984). Em nosso estudo, os valores da resistência vascular renal, após a reposição volêmica, não se alteraram com o sevoflurano e o isoflurano, mas diminuíram com o halotano (Tabela 17 e Figura 16).

Desta maneira, os anestésicos utilizados na pesquisa mantiveram adequada função hemodinâmica e renal, através de diferentes mecanismos de atuação. Provavelmente houve no grupo halotano uma liberação intra-renal de renina, desencadeando a formação de angiotensina II, a qual habitualmente realiza vasoconstricção da arteríola eferente para prevenir decréscimo no ritmo de filtração glomerular. Priano (1985) observou os efeitos renais de 1,5 CAM de halotano durante normovolemia e sob hipovolemia induzida por hemorragia aguda em cães. Por implantação de sensor de Doppler ultrassônico de fluxo na artéria renal, constatou diminuição na resistência vascular renal, sem decréscimo no fluxo sangüíneo renal. Em adição, Ullman et al. (1992) verificaram, em ovelhas sob anestesia com halotano a 1,5 CAM, aumento da liberação de angiotensina plasmática, independente dos níveis pressóricos de hipotensão arterial determinados por esse fármaco.

Em comparação aos outros anestésicos estudados, o grupo sevoflurano apresentou maiores valores de fração de filtração após 60 minutos de reposição sangüínea ($p < 0,05$) (Tabela 20 e Figura 19). Como a fração de filtração é dependente da relação entre a depuração de creatinina e a depuração de para-aminohipurato de sódio, a combinação de efeitos vasomotores dos anestésicos inalatórios sobre a auto-regulação renal provavelmente desencadeou os resultados obtidos pelo sevoflurano, que embora não significantes em relação aos outros anestésicos, apresentaram menores valores de depuração de PAH e maiores valores de depuração de creatinina.

A elevação de volume do líquido intravascular, provocada pela rápida reposição de volume sangüíneo (15 minutos), provocou respostas renais esperadas em todos os grupos, caracterizadas por aumento de débito urinário (Tabela 18 e Figura 17), depuração de água livre (Tabela 24 e Figura 23), depuração de sódio (Tabela 27 e Figura 26), excreção urinária de sódio (Tabela 26 e Figura 25) e diminuição da osmolalidade urinária (Tabela 21 e Figura 20).

A rápida elevação do volume extracelular, provocada pela reposição sangüínea, determina natriurese por meio da liberação do peptídeo natriurético atrial, o qual inibiria a síntese de aldosterona pelas

supra-renais, produzindo menor reabsorção de sódio pelos túbulos, e devido à elevação da perfusão renal, como resultado da rápida expansão do volume plasmático e do débito cardíaco, possibilitando um aumento na pressão hidrostática pericapilar e inibindo a reabsorção de sódio (Marcondes, 1986), o que explica a maior eliminação de sódio encontrada nessa fase do experimento.

No presente estudo, os valores da excreção fracional de sódio foram significantemente maiores no grupo isoflurano, em relação aos demais grupos, somente após 15 minutos da retransfusão sangüínea (Tabela 28 e Figura 27). Esta ação de curta duração provavelmente pode ser explicada pela vasodilatação, o principal efeito circulatório do isoflurano (Hettrick et al., 1995). Ullman et al. (2003) estudaram os efeitos circulatórios da angiotensina II durante a anestesia em ovelhas. Eles constataram que o componente hipertensivo da angiotensina II que atua no sistema nervoso central foi extensamente bloqueado pelo isoflurano. Em adição, Höhne et al. (2004) verificaram, em cães sob anestesia com isoflurano – óxido nitroso e submetidos à hemorragia, que após 60 minutos da retransfusão sangüínea houve diminuição significativa dos níveis plasmáticos de aldosterona e vasopressina, associada ao aumento do débito urinário.

A vasopressina é o principal hormônio envolvido na regulação do volume extracelular e da osmolalidade plasmática. O controle e liberação de vasopressina endógena são dependentes de estimulação aferente cardiopulmonar sensível a alterações de volume cardíaco (Wang et al., 1988) e aos barorreceptores arteriais (Thrasher et al., 2000). A diminuição no volume circulante ou na pressão arterial estimula sua secreção, o que mantém o equilíbrio hídrico por meio da concentração urinária, durante estados hipovolêmicos, e eleva a pressão arterial por ação no músculo liso vascular. Portanto, a elevação das concentrações plasmáticas deste hormônio é mecanismo de defesa do organismo para manter a pressão sangüínea, ocasionando aumento da reabsorção tubular de água e vasoconstrição. A expansão plasmática com retomada dos valores da pressão arterial, bem como dos índices hemodinâmicos, que seguiu o tratamento do choque hemorrágico, fazem com que haja diminuição da secreção deste hormônio, favorecendo a produção de urina, como demonstrado por alguns autores (Höhne et al., 2004).

A aldosterona é secretada na zona glomerular do córtex da supra-renal e funciona como importante regulador da reabsorção de sódio, pelos túbulos renais, atuando sobre as células principais do túbulo coletor cortical, aumentando a permeabilidade ao sódio da membrana luminal.

Já a angiotensina II, que tem sua síntese aumentada em situações de baixa pressão sangüínea ou hipovolemia, atua estimulando a secreção de aldosterona, que por sua vez aumenta a reabsorção de sódio. Ela também induz a constrição das arteríolas eferentes, provocando a redução da pressão hidrostática capilar peritubular, o que aumenta a reabsorção tubular, principalmente nos túbulos proximais. Além disso, essa constrição arteriolar eferente reduz o fluxo sangüíneo renal, que aumenta a fração de filtração no glomérulo, a concentração de proteínas e a pressão coloidosmótica nos capilares peritubulares. Estes eventos levam à elevação da força de reabsorção dos capilares peritubulares, assim como a reabsorção tubular de sódio e água. Finalmente, a angiotensina II estimula diretamente a reabsorção de sódio pela ativação da bomba sódio-potássio ATPase na membrana basolateral da célula epitelial tubular e, também, estimula a troca de sódio pelo hidrogênio na membrana luminal, principalmente no túbulo proximal (Marcondes, 1986). Portanto, a angiotensina II e a aldosterona têm papel de grande relevância no controle da reabsorção de sódio pelos túbulos renais. Quando existe baixa ingestão de sódio, as concentrações séricas desses hormônios elevam-se, estimulando a reabsorção de sódio pelos rins, impedindo grandes perdas do íon. Se existir alta oferta de sódio, a formação diminuída desses hormônios leva à excreção de grandes quantidades desse íon. A angiotensina II e a

aldosterona não têm efeito importante sobre a concentração de sódio no líquido extracelular, pois apesar de aumentarem a quantidade de sódio neste compartimento, também aumentam a de água, ativando sua reabsorção juntamente com o sódio (Young et al., 1976).

Não podemos ignorar o eventual efeito protetor dos anestésicos inalatórios halogenados na lesão renal desencadeada por isquemia - reperfusão. Lee et al. (2004) demonstraram em ratos que os anestésicos halogenados halotano, sevoflurano, isoflurano e desflurano, em situações de isquemia - reperfusão renal, reduzem a necrose e inflamação e diminuem os níveis plasmáticos de creatinina. É importante ressaltar que esses efeitos protetores somente ocorreram em ratos tratados com os anestésicos inalatórios tanto no período de isquemia quanto no de reperfusão, e foram independentes dos efeitos farmacológicos dos anestésicos no fluxo sangüíneo renal ou na pressão arterial.

Outros estudos *in vivo* e *in vitro* do mesmo grupo também demonstraram que o isoflurano (Kim et al., 2007) e o sevoflurano (Lee et al., 2008) mediaram proteção contra as lesões renais de isquemia – reperfusão. Por outro lado, Obal et al. (2006a) demonstraram em ratos que o sevoflurano não protegeu o rim das lesões de isquemia – reperfusão. Entretanto, os mesmos autores (Obal et al. 2006b) demonstraram em ratos

que o pós-condicionamento realizado por administração por curtos períodos de tempo do desflurano reduziu a lesão de reperfusão renal após diferentes tempos de isquemia. Esta proteção foi maior após curto período (30 minutos) do que após longos períodos de isquemia (45 minutos). Em nosso estudo, os cães estiveram sob anestesia com halogenados tanto durante o choque hemorrágico como durante o período de reinfusão sangüínea.

A acidose metabólica (Tabela 31 e Figura 30) que se instalou após a hemorragia, apesar de apresentar-se menos intensa após a reposição sangüínea, ainda se manteve em todos os grupos, embora significativamente menos pronunciada no grupo halotano, desde o momento controle. À acidose metabólica, após a reposição sangüínea, juntou-se a acidose respiratória, em todos os grupos, com aumento significante dos valores da $PaCO_2$ (Tabela 30 e Figura 29). O aumento significante do índice cardíaco após a reposição sangüínea, em todos os grupos, pode justificar o aumento da $PaCO_2$, pois não houve alteração dos parâmetros respiratórios durante esse período.

Entre as limitações do nosso estudo, temos o curto período de observação após o final da ressuscitação. Assim, os parâmetros cardiocirculatórios e renais foram verificados durante a primeira hora da

ressuscitação para avaliar a sua efetividade, mas não para avaliar a sua evolução. Já está bem estabelecido que quanto mais rápida for a terapia do choque hemorrágico, melhor será a sua evolução e o seu prognóstico (Fiddian-Green et al., 1993; Fraga & Auler Jr, 1999). No entanto, a médio e longo prazos, as respostas cardiovasculares e renais podem ser diferentes.

Outra limitação do estudo é que o mesmo foi realizado em animais e a extrapolação dos seus resultados para o homem é sempre mais difícil. Uma outra limitação é a de que uma hemorragia de 30 ml/kg foi realizada. Isto representa um volume importante de sangue (42%) em relação ao volume sangüíneo do cão. Deve-se considerar também que os resultados obtidos estão em relação à inalação de uma CAM dos agentes halogenados, simulando condições análogas ao que acontece nas salas de operação. Caso tivéssemos utilizado concentrações expiradas mais elevadas dos agentes halogenados, os resultados poderiam ser diferentes. Finalmente, nosso experimento não é um modelo primário de lesão ou insuficiência renal, mas sim um modelo de isquemia - reperfusão renal. Resultados diferentes poderiam ser esperados, se houvesse lesão ou insuficiência renal antes do estabelecimento do choque hemorrágico.

Em resumo, a maioria dos parâmetros hemodinâmicos e renais retornou a valores semelhantes aos do controle após 60 minutos da reposição sangüínea, em todos os grupos.

6 CONCLUSÕES

No cão, nas condições experimentais empregadas, a escolha do anestésico inalatório halogenado: halotano, sevoflurano ou isoflurano, em concentração expirada de uma CAM, não determina respostas diferenciadas dos atributos cardiovasculares durante o choque hemorrágico e dos atributos cardiovasculares e renais na primeira hora após a reinfusão sangüínea.

7 REFERÊNCIAS

Ahlgren I, Aronsen KF, Björkman I. The effect of halothane on the distribution of cardiac output and organ blood flows in the hemorrhagic, hypotensive dog. Acta Anaesthesiol Scand 1978; 22: 108-16.

Baumert J-H, Hecker KE, Hein M, Reyle - Hahn SM, Horn NA, Rossaint R. Haemodynamic effects of haemorrhage during xenon anaesthesia in pigs. Br J Anaesth 2005; 94:727-32.

Bernard JM, Woutees P, Doursout MF, Florence B, Chelly JE, Merin RG. Effects of sevoflurane and isoflurane on cardiac and coronary dynamics in the chronically instrumented dog. Anesthesiology 1990; 72:659-62.

Bernard JM, Dorsout MF, Wouters P, Hartley CJ, Merin RG, Chelly JE. Effects of sevoflurane and isoflurane on hepatic circulation in the chronically instrumented dog. Anesthesiology 1992; 77:541-5.

Birolini D. Trauma, choque e homeostase. Em: Rocha e Silva M, editor. Choque. São Paulo, Editora Atheneu, 1996. p. 60.

Bisinotto FMB, Braz JRC. Efeitos do halotano, isoflurano e sevoflurano nas respostas cardiovasculares ao pinçamento aórtico infra-renal. Estudo experimental em cães. Rev Bras Anestesiol 2003; 53:467-80.

Braz JRC, Vianna PTG, Hossne HS. Efeitos do Fentanil, Droperidol e Inoval sobre a função renal e eletrólitos (sódio e potássio). Estudo experimental no cão. Rev Bras Anestesiol 1976, 26:56-73.

Braz LG, Vianna PTG, Vane LA, Braz JRC. Reposição volêmica no choque hemorrágico. A solução empregada faz diferença em relação aos efeitos hemodinâmicos e renais? Rev Bras Anestesiol 2001, 51:119-32.

Braz JRC, do Nascimento P Jr, Paiva Filho O, Braz LG, Vane LA, Vianna PTG et al. The early systemic and gastrointestinal oxygenation effects of hemorrhagic shock resuscitation with hypertonic saline and hypertonic saline 6% dextran-70. A comparative study in dogs. Anesth Analg 2004; 92: 536-46.

Carroll RG, Iams SG, Pryor WH Jr, Allison EJ Jr. Single hemorrhage : a clinically relevant canine model of hemorrhagic shock. Resuscitation 1988; 16:119-26.

Chiu JW, White PF. Nonopioid intravenous anesthesia. In: Barash PG., Cullen BF., Stoelting RK, editores. Clinical Anesthesia. 4th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.333.

Coda BA. Opioids. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editores. Clinical Anesthesia. 5th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p.356.

Cowley Jr AW. Vasopressin and blood pressure regulation. Clin Physiol Biochem 1988; 6:150-62.

Diego LA, Marques CD, Vianna PTG, Viero RM, Braz JRC, Castiglia YMM. Glibenclamide effects on renal function and histology after acute hemorrhage in rats under sevoflurane anesthesia. Ren Fail 2007; 29:1039-45.

Donati F, Bevan DR. Neuromuscular blocking agents. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. 5th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p.421-52.

Ebert TJ, Harkin CP, Muzi M. Cardiovascular responses to sevoflurane: A review. Anesth Analg 1995; 81(6S): 11-22.

Eger EI II, Saidman LJ, Brandstater B. Minimum alveolar anesthetic concentration: a standard of anesthetic potency. Anesthesiology. 1965; 26:756-63.

Eger II EI. New inhaled anesthetics. Anesthesiology 1994; 80: 906-22.

Fantoni DT, Otsuki DA, Ambrósio AM, Tamura EY, Auler Jr JOC. A comparative evaluation of inhaled halothane, isoflurane and sevoflurane during acute normovolemic hemodilution in dogs. Anesth Analg 2005; 100:1014-9.

Fiddian-Green RG, Hagliend U, Gutierrez G, Shoemaker WC. Goals for the resuscitation of shock. Crit Care Med 1993; 21:525-31.

Fraga AO, Auler Jr JOC. Choque Hemorrágico: Fisiopatologia e Reposição Volêmica. Rev Bras Anestesiol 1999; 49: 3: 213-24.

Fukusaki M, Maekawa T, Kobayashi I, Hara T, Sumikawa K. Catecholamine and renin – angiotensin response during controlled hypotension induced by prostaglandin E_1 combined with hemodilution during isoflurane anesthesia. J Clin Anesth 1997; 9: 321-7.

Galvão PCA. Choque na insuficiência renal. Em: Rocha e Silva M, editor. Choque. São Paulo, Editora Atheneu, 1996. p. 237-42.

Gilmore JP. Pentobarbital sodium in the dog. Am J Physiol 1965; 209: 404-8.

Goldberg SJ, Linde LM, Gaal PG, Momma K, Takashi M, Sarna G. Effects of barbiturates on pulmonary and systemic haemodynamics. Cardiovasc Res 1968; 2: 136-42.

Haskins SC. Monitoring the anesthetized patient. In: Thurman JC, Tranquilli WJ, Benson GJ, editores. Lumb & Jones Veterinary Anesthesia. 3rdEd, Baltimore, Willians & Wilkins, 1996. p. 409-24.

Heerdt PM, Gandhi CD, Dicksteen ML. Disparity of isoflurane effects on left and right ventricular after load and hydraulic power generation in swine. Anesth Analg 1998 87:511-2.

Heerdt PM, Pleimann BE. The dose-dependent effects of halothane on right ventriculary contration, pattern and regional inotropy in swine. Anesth Analg 1996; 82: 152-8.

Hettrick DA, Pagel PS, Warltier DC. Differential effects of isoflurane and halothane on aortic input impedance quantified using a three-element Winkessel model. Anesthesiology 1995; 83: 361 – 73.

Hoekstra JW, Dronen SC, Hedges JR. Effects of Splenectomy on Hemodynamic Performance in Fixed Volume Canine Hemorrhagic Shock. Circulatory Shock 1988; 25: 95-101.

Höhne C, Vogler P, Frerking I, Francis RCE, Swenson ER, Kaczmarczyk G et al. Hemorrhage during Isoflurane-Nitrous Oxide Anesthesia. Anesthesiology. 2004, 100: 885-93.

Horton JW, Longhurst JC, Coln D, Mitchell JH. Cardiovascular effects of hemorrhagic shock in spleen intact and in splenectomized dogs. Clin Physiol 1984; 4:533-8.

Hysing ES, Chelly JE, Doursout MF, Merin RG. Comparative effects of halothane, enflurane and isoflurane at equihypotensive doses on cardiac performance and coronary and renal blood flows in chronically instrumented dogs. Anesthesiology 1992; 76:979-84.

Ibãnez JF, Auler JOC Jr, Poli de Figueiredo LF. Hemodynamic and cardiovascular comparison between dogs anesthetized with sevoflurane and isoflurane undergoing hemorrhagic shock. Clin Vet. 2002, 39:46-50.

Kazama T, Ikeda K. Comparison of MAC and the rate of alveolar concentration of sevoflurane with halothane and isoflurane in the dog. Anesthesiology 1988; 68:435-7.

Kim M, Kim M, Kim N, D'Agati VD, Emala CW Sr, Lee HT. Isoflurane mediates protection from renal ischemia-reperfusion injury via sphingosine

kinase and sphingosine-1-phosphate-dependent pathways. Am J Physiol Renal Physiol. 2007; 293:F1827-1835.

Kotrly KJ, Ebert TJ, Vucins E, Igler FO, Barney JA, Kampine JP. Baroreceptors reflexe control of heart rate during isoflurane anesthesia in humans. Anesthesiology 1984; 60: 173-9.

Lameire N. The pathophysiology of acute renal failure. Crit Care Clin 2005; 21: 197 – 210.

Lee HT, Ota-Setlik A, Fu Y, Nasr SH, Emala CW. Differential protective effects of volatile anesthetics against renal ischemia-reperfusion injury in vivo. Anesthesiology 2004; 101: 1313-24.

Lee HT, Chen SW, Doetschman TC, Deng C, D'Agati VD, Kim M. Sevoflurane protects against renal ischemia and reperfusion injury in mice via the transforming growth factor-{beta}1 pathway. Am J Physiol Renal Physiol. 2008; 295: F128-36.

Marcondes M. Regulação do volume de fluido extracelular. Em: Malnic G, Marcondes M, editores. Fisiologia renal. 3ª ed. São Paulo: Editora Pedagógica e Universitária Ltda, 1986:253 – 70.

Massone F. Anestesiologia Veterinária. 3ª ed. Rio de Janeiro, Guanabara Koogan, 1999. p. 225.

Mattson SF, Kerr CL, Dyson DH, Mirakhur KK. The effect of hypovolemia due to hemorrhage on the minimum alveolar concentration of isoflurane in the dog. Vet Anaesth Analg. 2006, 33:296-301.

Matsukawa T, Sessler DI, Sessler AM, Schroeder M, Ozaki M, Kurz A et al. Heat flow and distribution during induction of general anesthesia. Anesthesiology 1995; 82: 662-73.

Módolo NSP, Castiglia YMM, Ganem EM, Braz JRC, Vianna PTG, Vane LA. Acute renal ischemia model in dogs; effects of metoprolol. Ren Fail 2001; 23:1-10.

Mercatello A. Changes in renal function induced by anesthesia. Ann Fr Anesth Reanim 1990; 9: 507 – 24.

Mutoh T, Nishimura R, Kin HY, Matsunaga S, Sasaki N. Cardiopulmonary effects of sevoflurane compared with halothane, enflurane and isoflurane in dogs. Am J Vet Res 1997; 58: 885-90.

Naguib M, Samarkandi A.H, Bakhamees H.S, Magboul M.A, El-Bakry AK. Histamine-release haemodynamic changes produced by rocuronium,

vecuronium, mivacurium, atracurium and tubocurarine. Br J Anaesth 1995; 75: 588-592.

Nakaigawa Y, Akasawa S, Shimizu R, Ishii R, Yamato R. Comparison of the effects of halothane, isoflurane and sevoflurane on atrioventricular conduction times in pentobarbital-anesthetized dogs. Anesth Analg 1995; 81: 249-53.

Nascimento C, Braz JRC, Curi PR, Vane LA, Castiglia YMM. Effects of continuous infusion of propofol on renal function in the dog. A comparative study with pentobarbital sodium. Braz J Anesthesiol Int Issue 1995; 6: 10-5.

Nascimento P Jr, Paiva Filho O, Carvalho LR, Braz JRC. Early hemodynamic and renal effects of hemorrhagic shock resuscitation with lactated Ringer's solution, hydroxyethyl starch, and hypertonic saline with or without 6% dextran-70. J Surg Res 2006; 136: 98-105.

Obal D, Dettwiler S, Favoccia C, Rascher K, Preckel B, Schlack W. Effect of sevoflurane preconditioning on ischaemia/reperfusion injury in the rat kidney in vivo. Eur J Anaesthesiol 2006(a); 23: 319-26.

Obal D, Rascher K, Favoccia C, Dettwiler S, Schlack W. Post-conditioning by a short administration of desflurane reduced renal reperfusion injury

after differing of ischaemia times in rats. Br J Anaesth. 2006(b); 97:783-91.

O'Hara Jr JF, Cywinski JB, Monk TG. The renal system and anesthesia for urologic surgery. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK. Clinical Anesthesia. 5th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006. p.1013-39.

Oliva VNLS, Massone F. Avaliação do uso do sevoflurano como agente de manutenção anestésica em cães, em diferentes concentrações de oxigênio e óxido nitroso. Arq Bras Med Vet Zoot 2000; 52: 130-7.

Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Comparison of end-systolic pressure-lenght relations and recruitable stroke work as induces of myocardial contractility in the conscious and anesthetized, chronically instrumented dog. Anesthesiology 1990; 73: 278-90.

Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Warltier DC. Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. Anesthesiology 1991; 74: 539-51.

Paiva Filho O, Braz JRC, Silva FP, Pedro TO, Nascimento Jr P. Variação da Pressão Sistólica como Indicadora Precoce de Hipovolemia e Guia de

Reposição Volêmica com Solução Hiperosmótica e Hiperoncótica no Cão. Rev Bras Anestesiol 2003; 53 (3): 361-76.

Perel A, Pizon R, Cotev S. The systolic pressure variation is a sensitive indicator of hypovolemia in ventilated dogs subjected to graded hemorrhage. Anesthesiology 1987; 67:492-502.

Picker O, Scheeren TW, Arndt JO. Inhalation anaesthetics increase heart rate by decreasing cardiac vagal activity in dogs. Br J Anaesth 2001; 87:748-54.

Picker O, Schwart LA, Roth HJ, Greve J, Scheeren TWL. Comparison of the role of endothelin, vasopressin and angiotensin in arterial pressure regulation during sevoflurane anaesthesia in dogs. Br J Anaesth 2004; 92: 102-8.

Poli de Figueiredo LF, Cruz RJ Jr, Silva E, Yada-Langui MM, Rocha e Silva M. Sustained gastric mucosal acidosis after hemorrhage in spite of rapid hemodynamic restoration with blood or hypertonic/hyperoncotic solution. J Invest Surg. 2005, 18:257-264.

Priano LL. Effects of halothane on renal hemodynamics during normovolemia and acute hemorrhagic hypovolemia. Anesthesiology 1985; 63:357-63.

Prough DS, Mathru M. Acid-Base, Fluids, And Electrolytes. In: Barash PG, Cullen BF, Stoelting RK, editores. Clinical Anesthesia. 4th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2001. p.175.

Rocha e Silva M, Poli de Figueiredo LF. Fisiopatologia do choque hipovolêmico. Em: Rocha e Silva M, editor. Fisiopatologia Cardiovascular. São Paulo, Editora Atheneu, 2000. p. 155-72.

Savarese JJ, Miller RD, Lien CA. Pharmacology of muscle relaxants and their antogonists. In: Miller RD, editor. Anesthesia. 4th Ed, New York: Churchill Livingstone, 1994. p.407-87.

Seagard JL, Elegbe EO, Hopp FA, Bosnjak ZJ, von Colditz JH, Kalbfleisch JH et al. Effects of isoflurane on the baroreceptor reflex. Anesthesiology 1983; 59: 511-20.

Sessler DI. Perioperative heat balance. Anesthesiology 2000; 92:578-96.

Seyde WC, Longnecker DE. Anesthetic Influences on Regional Hemodynamics in Normal and Hemorrhaged Rats. Anesthesiology 1984; 61: 686-98.

Stoelting RK, Hillier SC. Pharmacology & physiology in anesthetic practice. In: Stoelting RK, Hillier SC, editors. 4th Ed, Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2006.

Taylor PM. Endocrine and metabolic effects of hypotension or halothane inhalation in sheep anaesthetized with pentobarbital. Br J Anaesth 1998; 80: 208-12.

Teixeira Neto FJ, Luna SPL, Cruz ML, Braz JR, Massone F, Nogueira CS. A study of the effect of hemorrhage on the cardiorespiratory actions of halothane, isoflurane and sevoflurane in the dog. Vet Anaesth Analg. 2007, 34:107-16.

Thrasher TN, Chen HG, Keil LC. Arterial baroreceptors control plasma vasopressin responses to graded hypotension in conscious dogs. Am J Physiol 2000; 278: 469-75.

Tomiyasu S, Hara T, Hasuo H, Hureshino H, Sumikawa K. Comparative analysis of systemic and coronary hemodynamics during sevoflurane and isoflurane induced hypotension in dogs. J Cardiovasc Pharmacol 1999; 33: 741-7.

Treschan TA, Peters J. The vasopressin system: physiology and clinical strategies. Anesthesiology. 2006, 105: 599-612.

Ullman J, Hjelmqvist H, Rundgren M, Leksell LG. Hemodynamic effects of vasopressin antagonism and angiotensin I converting enzyme inhibition during halothane anesthesia in sheep. Acta Anaesthesiol Scand. 1992 Feb;36(2):132-7.

Ullman J. Influence of neurohumoral blockade on heart rate and blood pressure responses to haemorrhage in isoflurane anaesthetized rats. Acta Physiol Scand 2000; 169: 189-94.

Ullman J, Härgestam R, Lindahl S, Chan SH, Eriksson S, Rundgren M. Circulatory effects of angiotensin II during anaesthesia, evaluated by real-time spectral analysis. Acta Anaesthesiol Scand 2003; 47: 532-40.

Wang BC, Flora-Ginter G, Leadley Jr RJ, Goetz KL. Ventricular receptors stimulate vasopressin release during hemorrhage. Am J Physiol 1988; 254: 204-11.

Wilkinson PL, Stowe DF, Glantz SA, Tyberg JV. Heart rate – systemic blood pressure relationship in dogs during halothane anesthesia. Acta Anaesthesiol Scand 1980; 24: 181-6.

Yamamura T, Kimura T, Furukawa K. Effects of halothane, thyamylal and ketamine on central sympathetic and vagal tone. Anesth Analg 1983; 62: 129-34.

Young DB, McCaa RE, Pan UJ, Guyton AC. Effectiveness of the aldosterone-sodium and –potassium feedback control sustem. Am J Physiol 1976; 231: 945-53.

Zatz R. Fisiopatologia renal. 2ª ed. São Paulo, Editora Atheneu, 2002.

ANEXOS

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

Livros Grátis

(http://www.livrosgratis.com.br)

Milhares de Livros para Download:

Baixar livros de Administração
Baixar livros de Agronomia
Baixar livros de Arquitetura
Baixar livros de Artes
Baixar livros de Astronomia
Baixar livros de Biologia Geral
Baixar livros de Ciência da Computação
Baixar livros de Ciência da Informação
Baixar livros de Ciência Política
Baixar livros de Ciências da Saúde
Baixar livros de Comunicação
Baixar livros do Conselho Nacional de Educação - CNE
Baixar livros de Defesa civil
Baixar livros de Direito
Baixar livros de Direitos humanos
Baixar livros de Economia
Baixar livros de Economia Doméstica
Baixar livros de Educação
Baixar livros de Educação - Trânsito
Baixar livros de Educação Física
Baixar livros de Engenharia Aeroespacial
Baixar livros de Farmácia
Baixar livros de Filosofia
Baixar livros de Física
Baixar livros de Geociências
Baixar livros de Geografia
Baixar livros de História
Baixar livros de Línguas

Baixar livros de Literatura
Baixar livros de Literatura de Cordel
Baixar livros de Literatura Infantil
Baixar livros de Matemática
Baixar livros de Medicina
Baixar livros de Medicina Veterinária
Baixar livros de Meio Ambiente
Baixar livros de Meteorologia
Baixar Monografias e TCC
Baixar livros Multidisciplinar
Baixar livros de Música
Baixar livros de Psicologia
Baixar livros de Química
Baixar livros de Saúde Coletiva
Baixar livros de Serviço Social
Baixar livros de Sociologia
Baixar livros de Teologia
Baixar livros de Trabalho
Baixar livros de Turismo