

Luciana Rahal Abrahão

Efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais da ressuscitação volêmica com solução salina hipertônica e isoncótica guiada pela saturação venosa mista de oxigênio em modelo experimental de choque séptico

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para
obtenção do título de Doutor em Ciências

Área de Concentração: Anestesiologia
Orientador: Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de
Figueiredo

São Paulo

2008

Livros Grátis

<http://www.livrosgratis.com.br>

Milhares de livros grátis para download.

ORIENTADOR

Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo

Professor-Associado do Departamento de Cardio-pneumologia.

Professor Titular da Disciplina de Técnica Cirúrgica e Cirurgia Experimental.

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

DEDICATÓRIA

À minha mãe Denise, responsável pela minha formação moral e pelo incentivo ao estudo.

À minha irmã Camilla, pelo apoio, amizade e companheirismo sempre.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Maurício Rocha e Silva, pela oportunidade de realizar este projeto junto à Divisão de Experimentação do Instituto do Coração.

Ao Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo, pela orientação na confecção desta tese e pela dedicação, apoio, paciência, entusiasmo e incentivo ao longo de todo este projeto.

À Dra Alejandra del Pilar Gallardo Garrido, por todos os ensinamentos, pela amizade, apoio, estímulo e companheirismo inigualáveis.

Ao Prof. Dr. Ruy Jorge Cruz Jr., exemplo de coragem e perseverança, pelo incentivo e pelos ensinamentos que enriqueceram este estudo.

À Sra. Eliete Barbosa, diretora; Sr. Nelson Correia Jr., Sra. Leonora Lopnow, Sr. Dario Ribeiro, e a todos os funcionários da Divisão de Experimentação do Instituto do Coração, pelo apoio e dedicação na execução deste projeto.

À Sra. Elenice França, pelo estímulo, apoio, carinho e atenção em todos os momentos da execução deste projeto.

À Sra. Tania Mara Ibelli Vaz, Chefe da Seção de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz. À Sra. Kinue Irino, bióloga e pesquisadora e Sra. Maria Idê M. F. Kato, auxiliar de pesquisa, pela preciosa colaboração com o preparo do inóculo de bactérias.

Ao Dr. Luis Benvenuti, patologista do Departamento de Patologia do Instituto do Coração, por realizar a análise histológica.

À Profª. Rejane Mary do Nascimento, pela dedicada revisão deste texto.

À Sra. Júlia Fukushima, pela análise estatística realizada neste estudo.

À minha família e a todos os amigos pelo apoio e compreensão em todos os momentos desta longa jornada.

A Deus por iluminar os meus passos e me permitir a realização deste sonho.

“Em relação a todos os atos de iniciativa e criação, existe uma verdade fundamental, cujo desconhecimento mata inúmeras idéias e planos esplêndidos: a de que, no momento em que nos comprometemos definitivamente, a providência move-se também...

...O que quer que você possa fazer ou sonhe que possa, faça-o. Coragem contém genialidade, poder e magia. Comece-o agora ”

(Goethe)

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Comitee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia de A.L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos de periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de Abreviaturas

Lista de Figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO	1
2. OBJETIVOS	5
3. REVISÃO DA LITERATURA	7
4. MÉTODOS	39
4.1 Preparação do inóculo de bactérias	40
4.2 Animais de experimentação	41
4.3 Preparação experimental	42
4.4 Grupos experimentais	46
4.5 Protocolo experimental	47
4.6 Variáveis estudadas	48
4.7 Análise histopatológica	54
4.8 Método estatístico	56
5. RESULTADOS	57
5.1 Volume administrado	58
5.2 Peso dos animais	60
5.3 Temperatura central	60
5.4 Variáveis sistêmicas	61
5.5 Variáveis regionais	85
5.6 Mortalidade	96

5.7 Análise histopatológica	96
6. DISCUSSÃO.....	110
7. CONCLUSÕES	129
8. ANEXOS	131
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	151

LISTA DE ABREVIATURAS

ADP: adenosina difosfato

APACHE II: Acute Physiology and Chronic Health Evaluation II

ATP: adenosina trifosfato

Bcl-2: célula B linfoma 2

BE: excesso de bases

CaO₂: conteúdo de oxigênio arterial

CARS: síndrome da resposta anti-inflamatória

CDC: Center for Diseases Control

cm: centímetros

CO₂: gás carbônico

CpO₂: conteúdo de oxigênio da veia porta

CT: grupo controle

CvO₂: conteúdo de oxigênio venoso misto

DC: débito cardíaco

DMOS: disfunção de múltiplos órgãos e sistemas

DO₂: oferta sistêmica de oxigênio

DO₂ espl: oferta esplâncnica de oxigênio

E.coli: Escherichia coli

EGDT: Early Goal Directed Therapy

FAH: fluxo da artéria hepática

FiO₂: fração inspirada de oxigênio

FVP: fluxo da veia porta

GM-CSF: fator estimulante de colônias de granulócitos e macrófagos

GMPC: guanosina monofosfato cíclico

Hb: hemoglobina

Hba: hemoglobina arterial

Hbp: hemoglobina da veia porta

Hbv: hemoglobina venosa mista

HCO₃: bicarbonato

HES: hydroxiethylstarch

HS: grupo tratado com solução salina hipertônica e isoncótica

HSP: heat shock protein

Ht: hematócrito

IAL: Instituto Adolpho Lutz

IAP: proteínas inibidoras de apoptose

IC: índice cardíaco

IFAH: índice de fluxo da artéria hepática

IFHT: índice de fluxo hepático total

IFVP: índice de fluxo da veia porta

IL: interleucina

iNOS: óxido nítrico sintase induzível

IRVP: índice da resistência vascular pulmonar

IRVS: índice da resistência vascular sistêmica

MAPK: mitogen - activated protein kinase

ml: mililitros

MODS: Multiple Organ Dysfunction Score

NK: natural killer

nm: nanômetro

O₂: oxigênio

PaCO₂: pressão parcial de gás carbônico arterial

PAD: pressão de átrio direito

PAM: pressão arterial média

PaO₂: pressão parcial de oxigênio arterial

PARP 1: poli (ADP- ribose) polimerase 1

PC: peso corpóreo

pCO₂: pressão parcial de gás carbônico

PEEP: pressão expiratória final positiva

PG: prostagandina

PMAP: pressão média de artéria pulmonar

pO₂: pressão parcial de oxigênio

POAP: pressão de oclusão da artéria pulmonar

PpCO₂: pressão parcial de gás carbônico da veia porta

PpO₂: pressão parcial de oxigênio da veia porta

PvCO₂: pressão parcial de gás carbônico venoso misto

PvO₂: pressão parcial de oxigênio venoso misto

SaO₂: saturação de oxigênio arterial

SAFE: Saline versus Albumin Fluid Evaluation

SAPS II: Simplified Acute Physiology Score II

SC: superfície corpórea

SF: grupo tratado com solução salina 0,9%

SIRS: Síndrome da resposta inflamatória sistêmica

SOAP: sepsis occurrence in acutely ill patients

SOFA: sequential organ failure assesment

SpO₂: saturação de oxigênio da veia porta

SvO₂: saturação de oxigênio venoso misto

SvcO₂: saturação venosa central de oxigênio

TEpO₂: taxa de extração de oxigênio porta

TEsO₂: taxa de extração de oxigênio sistêmica

TNF: fator de necrose tumoral

TSA: *Trypticase Soy Agar*

TSB: *Trypticase Soy Broth*

TTPa: tempo de tromboplastina parcial ativada

TUNEL: Terminal deoxynucleotidil transferase mediated dUTP-biotin nick end labeling

ufc: unidade formadora de colônia

VO₂: consumo de oxigênio sistêmico

VO₂espl: consumo de oxigênio esplâncnico

LISTA DE FIGURAS

Figura	pág.
Fig. 1. Aparelho de ventilação mecânica	43
Fig. 2. Monitor de débito cardíaco	45
Fig. 3. Transdutores de fluxo	46
Fig. 4. Posicionamento de transdutores de fluxo ao redor dos vasos	46
Fig. 5. Protocolo experimental	48
Fig. 6. Volume total administrado em cada grupo	59
Fig. 7. Volume total administrado em cada experimento	59
Fig. 8. Temperatura central	61
Fig. 9. Pressão arterial média	62
Fig. 10. Pressão média de artéria pulmonar	63
Fig. 11. Pressão de oclusão da artéria pulmonar	65
Fig. 12. Pressão de átrio direito	65
Fig. 13. Índice cardíaco	67
Fig. 14. Índice de resistência vascular sistêmica	68
Fig. 15. Índice de resistência vascular pulmonar	69
Fig. 16. Oferta de oxigênio sistêmica	70
Fig. 17. Consumo de oxigênio sistêmico	71
Fig. 18. Taxa de extração de oxigênio sistêmica	72
Fig. 19. Saturação de oxigênio venosa mista	74
Fig. 20. pH arterial	75
Fig. 21. Bicarbonato de sódio arterial	76

Figura	pág.
Fig. 22. Hemoglobina arterial	77
Fig. 23. Lactato arterial	78
Fig. 24. Sódio arterial	80
Fig. 25. Glicose arterial	81
Fig. 26. CO ₂ arterial	82
Fig. 27. Relação PaO ₂ /FiO ₂ arterial	83
Fig. 28. Gradiente veno-arterial de CO ₂	84
Fig. 29. Índice de fluxo da veia porta	85
Fig. 30. Índice de fluxo da artéria hepática	86
Fig. 31. Índice de fluxo hepático total	88
Fig. 32. Saturação de oxigênio da veia porta	89
Fig. 33. Lactato da veia porta	90
Fig. 34. Glicose da veia porta	91
Fig. 35. Oferta esplâncnica de oxigênio	92
Fig. 36. Consumo esplâncnico de oxigênio	93
Fig. 37. Taxa de extração de oxigênio da veia porta	95
Fig. 38. Gradiente porta-arterial de CO ₂	96
Fig. 39. Fígado. Coloração pela hematoxilina-eosina (grupo HS)	100
Fig. 40. Fígado. Coloração pela hematoxilina-eosina (grupo CT)	100
Fig. 41. Fígado. Coloração pela hematoxilina-eosina (grupo SF)	101
Fig. 42. Intestino. Coloração pela hematoxilina-eosina (grupo CT)	101
Fig. 43. Intestino. Coloração pela hematoxilina-eosina (grupo HS)	102
Fig. 44. Intestino. Coloração pela hematoxilina-eosina (grupo SF)	102

Figura	pág.
Fig. 45. Miocárdio. Coloração pela hematoxilina-eosina (grupo SF)	103
Fig. 46. Rim. Coloração pela hematoxilina-eosina (grupo HS)	103
Fig. 47. Pulmão. Coloração pela hematoxilina-eosina (grupo CT)	104
Fig. 48. Semi quantificação da apoptose em fragmentos de fígado	105
Fig. 49. Apoptose pela técnica do TUNEL no fígado (grupo CT)	105
Fig. 50. Apoptose pela técnica do TUNEL no fígado (grupo SF)	106
Fig. 51. Apoptose pela técnica do TUNEL no fígado (grupo HS)	106
Fig. 52. Semi quantificação da apoptose em fragmentos de intestino	107
Fig. 53. Apoptose pela técnica do TUNEL no intestino (grupo CT)	108
Fig. 54. Apoptose pela técnica do TUNEL no intestino (grupo SF)	108
Fig. 55. Apoptose pela técnica do TUNEL no intestino (grupo HS)	109

Resumo

Abrahão, L.R. Efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais da ressuscitação volêmica com solução salina hipertônica e isoncótica guiada pela saturação venosa mista de oxigênio em modelo experimental de choque séptico. São Paulo. 2008. 160 pgs. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Introdução: A disfunção de múltiplos órgãos induzida pela sepse é a principal causa de morte em Unidades de Terapia Intensiva. Complexas anormalidades hemodinâmicas, microcirculatórias e do metabolismo promovem dano tecidual e disfunção orgânica. Em particular, no território esplâncnico, os distúrbios da perfusão são precoces, desproporcionais ao comprometimento sistêmico e persistem apesar de uma ressuscitação sistêmica adequada, contribuindo para a disfunção de múltiplos órgãos. A reposição volêmica, fundamental no manejo inicial do choque séptico, é mais eficaz quando guiada por metas derivadas de oxigenação. **Objetivo:** avaliar os efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais da ressuscitação volêmica guiada pela saturação venosa mista de oxigênio e avaliar se a utilização de uma solução isoncótica e hipertônica (poli O-2 hidroxietil amido a 6% e cloreto de sódio 7,2%, *Hyper Haes*®) promove benefícios adicionais à ressuscitação com cristalóides em modelo experimental de choque séptico induzido pela infusão de cepas vivas de *E.coli*. **Método:** Dezesete cães anestesiados e ventilados mecanicamente foram monitorados com cateterização da aorta abdominal e com cateter de artéria pulmonar. Após esplenectomia, foi cateterizada a veia porta e foram posicionados transdutores ultrasônicos de fluxo ao redor da veia porta e artéria hepática. O lactato e as variáveis de oxigenação foram obtidos a partir de amostras de sangue arterial, venoso misto e porta. Os animais foram randomizados em três grupos: **Controle**,

n=3: *E. coli* $1,2 \times 10^{10}$ ufc/kg em 30 minutos; sem intervenções adicionais; **SF** n=7: *E. coli* $1,2 \times 10^{10}$ ufc/kg em 30 minutos + reposição volêmica inicial com SF 0,9% 32ml/kg, **HS**, n=7: *E. coli* $1,2 \times 10^{10}$ ufc/kg em 30 minutos + reposição volêmica inicial com Hyper Haes® 4ml/kg. Se após 30 e 60 minutos, $SvO_2 < 70\%$, reposições adicionais com SF 0,9% 32ml/kg eram realizadas em ambos os grupos. Posteriormente, os animais foram observados por 90 minutos e então sacrificados.

Resultados: Após a inoculação de bactérias, houve redução de 20% do índice cardíaco, 15% da pressão arterial média e queda de 50% dos fluxos regionais com recuperação parcial e transitória após a ressuscitação volêmica. Observamos aumento progressivo das taxas de extração de oxigênio sistêmica e porta e dos gradientes veno-arterial e porta-arterial de CO_2 nos três grupos. Embora os benefícios hemodinâmicos sistêmicos e regionais tenham sido parciais e transitórios nos dois grupos, o grupo tratado com Hyper Haes® apresentou menor grau de apoptose de células do epitélio intestinal.

Conclusões: A ressuscitação volêmica guiada pela saturação venosa mista de oxigênio promoveu benefícios hemodinâmicos sistêmicos e regionais parciais e transitórios insuficientes para a restauração da perfusão sistêmica e regional neste modelo experimental de choque séptico hipodinâmico. A utilização de uma pequena quantidade de solução salina hipertônica e isoncótica promoveu benefícios hemodinâmicos sistêmicos e regionais semelhantes à ressuscitação volêmica com grandes volumes de cristalóides neste modelo de choque séptico hipodinâmico. Entretanto, observamos um menor grau de apoptose de células do epitélio intestinal no grupo tratado com solução salina hipertônica e isoncótica.

descritores: choque séptico, *Escherichia coli*, mucosa intestinal, soluções hipertônicas, apoptose, cães.

Summary

Abrahão, L.R. Systemic and regional hemodynamic effects of fluid resuscitation with a hypertonic isoncotic solution guided by mixed venous oxygen saturation in experimental model of septic shock. São Paulo. 2008. 160 pgs. Tese (Doutorado). Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

Introduction: Sepsis related multiple organ failure is the leading cause of death in intensive care units. Complex hemodynamic abnormalities and microcirculatory and cellular alterations promote tissue damage and organ dysfunction. Moreover, splanchnic perfusion is prone to early injury and is compromised in a larger extent than systemic perfusion and persists despite normalization of systemic hemodynamic and oxygen derived variables leading to multiple organ dysfunction. Volume replacement is essential in the management of septic shock and is more efficient when guided by oxygenation endpoints. **Objectives:** evaluate systemic and regional effects of resuscitation guided by mixed venous oxygen saturation and evaluate if a hypertonic isoncotic solution (poli O-2 hydroxyl ethyl amid 6% and NaCl 7.2%, *Hyper Haes*®) would improve the benefits of crystalloid resuscitation in experimental septic shock induced by live *E.coli* infusion. **Methods:** Seventeen dogs were anesthetized and mechanically ventilated; they were monitored with aorta and pulmonary artery catheterization. After splenectomy, portal vein was cannulated. Ultrasonic flow probes were placed around portal vein and hepatic artery. Blood gases and lactate levels were obtained from arterial, mixed venous and portal vein samples. Animals were randomized into three groups: **Control**, n=3: *E. coli* 1,2 x10¹⁰cfu/kg in 30 minutes; no additional interventions; **NS** n=7: *E. coli* 1,2

$\times 10^{10}$ cfu/kg in 30 minutes + initial fluid replacement with normal saline 32ml/kg, if after 30 and 60 minutes, SvO₂ was below 70%, additional replacement with normal saline 32ml/kg was performed; **HS**, n=7: *E. coli* $1,2 \times 10^{10}$ cfu/kg in 30 minutes + initial fluid replacement with Hyper Haes® 4ml/kg, if after 30 and 60 minutes, SvO₂ was below 70%, additional replacement with normal saline 32 ml/kg was performed. Animals were observed for 90 minutes and then were euthanized. **Results:** After bacterial infusion, decreases of cardiac index (20%) mean arterial blood pressure (15%), and regional blood flows (50%) were observed. Both solutions promoted similar and transient benefits at systemic and regional levels. We also observed increases in systemic and portal oxygen extraction rates and veno-arterial and portal-arterial pCO₂ gradients in all groups. A lesser degree of gut epithelial cells apoptosis was observed in Hyper Haes® treated group. **Conclusions:** Normalization of mixed venous oxygen saturation was not able to restore splanchnic perfusion markers or other systemic perfusion variables. Although both solutions promoted similar, partial and transient benefits at systemic and regional levels in this experimental model of hypodynamic septic shock hypertonic saline administration was associated with a decrease in gut epithelial cells apoptosis.

descriptors: septic shock, *Escherichia coli*, intestinal mucosa, hypertonic solutions, apoptosis, dogs.

INTRODUÇÃO

1. Introdução

Sepse é definida como a resposta inflamatória sistêmica desencadeada por um agente infeccioso ou mediadores por ele induzidos e se caracteriza por uma complexa interação entre vasodilatação, hipovolemia absoluta ou relativa, disfunção miocárdica e distribuição irregular do fluxo com comprometimento da perfusão tecidual, resultando em diferentes graus de disfunção orgânica (Hollenberg et al, 1999). Este espectro de gravidade clínica e fisiopatológica é acompanhado de progressivas e elevadas morbidade e mortalidade (Matot e Sprung, 2001; Silva et al, 2004).

O trato gastrointestinal, por apresentar fisiologicamente uma baixa tensão de oxigênio e elevada taxa metabólica em sua extensa camada mucosa, é mais vulnerável à diminuição da oferta de oxigênio gerada pela redistribuição de fluxo intra e extra órgãos nas condições de choque. Considerando que a perfusão esplâncica é precocemente afetada e sua restauração é tardia após a ressuscitação volêmica adequada, as alterações celulares induzidas pela hipoperfusão no território microcirculatório são os fatores desencadeantes e perpetuadores da resposta inflamatória sistêmica e falência de múltiplos órgãos com liberação maciça de citocinas e outros mediadores inflamatórios (Ackland et al, 2000; Jakob, 2002; Poli de Figueiredo et al, 2002; Garrido et al, 2005).

Apesar da importância atribuída à expansão volêmica no manejo de pacientes com sepsis e choque séptico, recomendações a respeito do tipo de fluido, quantidade, velocidade e tempo de infusão e metas a serem atingidas durante a ressuscitação ainda são controversas (Hollenberg et al, 1999).

A solução salina hipertônica possui características que podem ser interessantes na ressuscitação volêmica inicial do choque séptico. Estudos clínicos e experimentais, utilizando pequenas doses de solução salina hipertônica, demonstraram uma rápida expansão plasmática por movimentação do fluido do intracelular para o extracelular e efeitos hemodinâmicos imediatos com elevação da pressão arterial e do débito cardíaco. Houve também melhora da perfusão regional com aumento dos fluxos mesentérico, coronário e renal (de Felipe et al, 1980; Velasco et al, 1980; Rocha e Silva et al, 1986; 1987) e melhora da função miocárdica (Ing et al, 1994).

Outro potencial benefício da solução salina hipertônica é sua ação imunomoduladora e antiinflamatória. Um grande número de estudos demonstrou que a ressuscitação com solução salina hipertônica pode prevenir a sepse pós-trauma, modulando a disfunção imunológica, resposta inflamatória e apoptose presentes em condições de choque e sepse (Coimbra et al, 1996; 1997; Shukla et al, 2004).

Em condições de choque e sepse, existe também um aumento da viscosidade sanguínea e da resistência hidráulica por edema das hemácias e das células endoteliais gerando diminuição do fluxo em nível capilar. Pequenas quantidades de solução salina hipertônica corrigem rapidamente estas alterações (Pascual et al, 2003).

Em estudo realizado em nosso laboratório, o uso de solução salina a 7,5% em ratos submetidos a choque hemorrágico, evitou a translocação bacteriana e a infiltração neutrofílica pulmonar, benefício atribuído à menor interação leucócito-endotélio (Yada Langui et al, 2000; 2004).

Recentemente, em nosso laboratório, em modelo experimental de choque séptico hipodinâmico em cães, doses letais de *Escherichia coli* vivas injetadas na

corrente sanguínea produziram deterioração cardiovascular com hipotensão grave e queda do débito cardíaco, hipoperfusão esplâncnica e alterações metabólicas importantes. Neste modelo, a administração de uma pequena dose de solução salina hipertônica no início da ressuscitação volêmica promoveu benefícios hemodinâmicos semelhantes à ressuscitação com grandes volumes de cristalóides, porém com redução das taxas de extração sistêmica e mesentérica de oxigênio sem piora de outros marcadores de perfusão (Garrido et al, 2006).

Tendo em vista que na sepse a distribuição de fluxo irregular e hipóxia tecidual persistem mesmo após a normalização de sinais vitais, pressão venosa central e débito urinário, tem sido recomendado que a ressuscitação volêmica seja guiada através de variáveis de oxigenação tecidual como lactato arterial, saturação venosa central e pH (Rivers et al, 2001; Dellinger et al, 2004; Hollenberg et al, 2004).

No presente estudo, utilizando um modelo semelhante ao utilizado por Garrido et al, testamos a eficácia da ressuscitação volêmica guiada pela saturação venosa mista de oxigênio. Ainda testamos a hipótese de que a utilização de pequenas quantidades de solução salina hipertônica isoncótica (poli O-2 hidroxietil amido a 6% + cloreto de sódio 7,2% - *Hyper- Haes*®) na ressuscitação volêmica inicial promove benefícios adicionais à ressuscitação com cristalóides.

OBJETIVOS

2. Objetivos

- Avaliar os efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais da ressuscitação volêmica guiada pela saturação venosa mista de oxigênio em modelo experimental de choque séptico hipodinâmico induzido pela infusão endovenosa de dose letal de *Escherichia coli*.
- Testar a hipótese de que a ressuscitação volêmica inicial com uma pequena quantidade de solução salina hipertônica e isoncótica (poli (O-2 hidroxietil) amido 6% + cloreto de sódio 7,2%, *Hyper-Haes*®) promove benefícios adicionais à ressuscitação volêmica com cristalóides neste modelo experimental de choque séptico hipodinâmico.

REVISÃO DA LITERATURA

3. Revisão da literatura

3.1 Epidemiologia

A sepse e o choque séptico representam um espectro de gravidade clínica e fisiopatológica acompanhada de progressiva e elevada mortalidade caracterizada pela resposta inflamatória a um determinado agente infeccioso levando a resposta inflamatória sistêmica e disfunção ou falência de múltiplos órgãos (Matot e Sprung, 2001).

Os dados a respeito da mortalidade em pacientes sépticos são conflitantes em grande parte pela falta de consenso em relação à nomenclatura utilizada. Em 1991, o American College of Chest Physicians e a Society of Critical Care Medicine estabeleceram um conjunto de definições para os diversos estágios da sepse, incluindo bacteremia, sepse, sepse grave, choque séptico e disfunção de múltiplos órgãos (Matot e Sprung, 2001).

Também foi proposto o termo síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SIRS), utilizado para descrever a resposta inflamatória generalizada presente em diversas condições como pancreatite, trauma e queimaduras. A SIRS se caracteriza pela alteração de dois ou mais dos seguintes critérios: temperatura, frequência cardíaca, frequência respiratória e contagem de leucócitos. O termo sepse é reservado aos pacientes com SIRS e infecção documentada (Matot e Sprung, 2001; Rivers et al, 2005).

A sepse é a décima causa de morte nos Estados Unidos (Vincent et al, 2002) e a principal causa de morte em unidades de terapia intensiva. Sua incidência e mortalidade persistem elevadas devido ao tratamento agressivo de pacientes com

doenças crônicas em estágio avançado, envelhecimento da população e aumento da prevalência de infecções pelo vírus HIV (Matot e Sprung 2001; Angus et al, 2001; Vincent et al, 2002; Sessler e Shepherd, 2002).

Sepse grave e choque séptico representam 2,9% das causas de admissão hospitalar e 10% das admissões em unidades de terapia intensiva. A mortalidade associada a estas duas condições é maior do que 30% (Rivers et al, 2005). A precocidade no diagnóstico e tratamento pode modificar sua evolução (Dellinger et al, 2004).

Em 1990, a estimativa do CDC (*Center for Diseases Control*) era de 450.000 casos de sepsis por ano nos Estados Unidos com mais de 100.000 óbitos. Um estudo realizado em 1995 com a população de sete estados norte-americanos mostrou uma incidência de 751.000 casos por ano e mortalidade hospitalar de 215.000 pacientes (Angus et al, 2001; Vincent et al, 2002; Sessler e Shepherd, 2002). É importante ressaltar que este número pode estar subestimado uma vez que muitos destes pacientes têm comorbidades que são consideradas a causa do óbito (Vincent et al, 2002).

Dados de um estudo brasileiro de 2002, incluindo 1383 pacientes admitidos em unidades de terapia intensiva, mostram uma incidência de sepsis, sepsis grave e choque séptico de 61,4, 35,6 e 30/ 1000 pacientes / dia respectivamente. A mortalidade dos pacientes com SIRS, sepsis, sepsis grave e choque séptico aumentou progressivamente de 24,3% para 34,7%, 47,3% e 52,2% corroborando dados de estudos realizados em outros países (Silva et al, 2004).

3.2 Fisiopatologia

O choque séptico se caracteriza por diminuição da resistência vascular sistêmica, hipovolemia absoluta e relativa (vasodilatação e aumento da permeabilidade capilar) disfunção miocárdica e distribuição irregular do fluxo e é induzido por agentes infecciosos ou mediadores inflamatórios liberados em decorrência de infecções, resultando em comprometimento da perfusão tecidual (Hollenberg et al, 1999; 2004; Sessler e Sheperd, 2002; Beale et al, 2004). Mesmo após uma ressuscitação volêmica adequada, a distribuição irregular do débito cardíaco normal ou até mesmo elevado persiste devido à disfunção microcirculatória. (Beale et al, 2004). Pesquisas recentes apontam para a importância de fatores genéticos, resposta inflamatória do hospedeiro à infecção, alterações da fibrinólise e da coagulação e disfunção cardiovascular, na fisiopatologia da sepse (Sessler e Sheperd, 2002).

Numerosos e complexos mecanismos são responsáveis pelas alterações observadas no choque séptico. A resposta inicial do hospedeiro envolve o sistema imune humoral e celular e a ativação neuroendócrina diante do estímulo (Rivers et al, 2005).

A função da microcirculação é assegurar a oferta de oxigênio e remoção de escórias e metabólitos dos tecidos. Em condições fisiológicas a microcirculação tem a capacidade de se adaptar de acordo com a demanda metabólica. Os mecanismos envolvidos na regulação da microcirculação são classificados em miogênicos, metabólicos e neurohumoral. Este sistema depende de interações autócrinas e parácrinas para regular o fluxo capilar de acordo com a demanda de oxigênio tecidual. As células endoteliais que revestem os capilares têm papel fundamental na

regulação do fluxo através de respostas às alterações de fluxo, alterações metabólicas e outras substâncias capazes de interferir no tônus e recrutamento capilar (Ince, 2005).

A disfunção microcirculatória é característica na fisiopatologia da sepse diferentemente do choque hemorrágico ou hipovolêmico, em que a microcirculação mantém sua capacidade de adaptação diante da diminuição de fluxo e oferta de oxigênio aos tecidos (Ellis et al, 2005). Esta manifestação é precoce e é associada à perda da deformabilidade das hemácias e aumento da produção de óxido nítrico. A heterogeneidade da distribuição do fluxo na microcirculação gera um desequilíbrio local entre a oferta e demanda de oxigênio, contribuindo para a diminuição da extração de oxigênio e conseqüentemente disfunção de múltiplos órgãos (Bateman et al, 2003; Ellis et al, 2005; Ince, 2005).

Embora existam capilares com aumento do fluxo enquanto outros apresentam redução de fluxo, a formação de “shunts” arteriovenosos impede uma adequada oferta de oxigênio (Ellis et al, 2005; Ince, 2005). Estudos clínicos e experimentais demonstram que a ressuscitação volêmica não é capaz de corrigir a disfunção microcirculatória nem mesmo com a adequação da oferta de oxigênio (Bateman et al, 2003; Ellis et al, 2005). Níveis elevados de lactato e acidose demonstram a persistência da disfunção microcirculatória apesar da restauração de variáveis hemodinâmicas e derivadas de oxigênio sistêmicas (Ince 2005).

O endotélio tem importante papel na modulação da resposta inflamatória, disfunção e morte celular. A ativação endotelial é integrada à ativação de neutrófilos e plaquetas através da liberação de micropartículas e expressão de moléculas de adesão (Sessler e Shepherd, 2002; Bateman et al, 2003; Rivers et al, 2005). A

interação do endotélio com estes mediadores e produtos inflamatórios é amplificada quando o sistema complemento e fatores da coagulação são ativados. A perda da regulação do tônus vascular associada à formação de microtrombos prejudica o fluxo na microcirculação conduzindo à isquemia, hipóxia e prejuízo do metabolismo aeróbio (Rivers et al, 2005; Ellis et al, 2005). O aumento da permeabilidade vascular é dependente em parte da geração de radicais livres de oxigênio. É importante ressaltar que outros insultos como trauma e choque hemorrágico também produzem ativação endotelial, mas em menor intensidade do que se constata na sepse (Sessler e Shepherd, 2002).

Na sepse observamos também alterações de coagulação com aumento dos níveis circulantes de fator tecidual e inibidor do ativador do plasminogênio tecidual além da diminuição dos níveis de proteína C e de antitrombina III (Sessler e Shepherd, 2002; Ellis, et al, 2005).

A vasodilatação característica do choque séptico é acompanhada da diminuição da resposta às catecolaminas endógenas e exógenas. Os mecanismos envolvidos na vasodilatação incluem ativação de canais de adenosina trifosfato (ATP) na membrana, ativação da óxido nítrico sintase induzível (iNOS) e deficiência de vasopressina. Os dois primeiros mecanismos têm seu efeito vasodilatador por reduzir o cálcio citoplasmático e aumentar o guanosino monofosfato cíclico (GMP cíclico) diminuindo a fosforilação da miosina e produzindo vasodilatação (Sessler e Shepherd, 2002; Bateman et al, 2003; Ince, 2005).

A disfunção celular na sepse é o evento final de múltiplos estímulos entre os quais se destacam: isquemia, alterações do metabolismo celular por ação de

mediadores inflamatórios e radicais livres e ativação de caspases conduzindo a apoptose celular (Hollenberg et al, 1999; 2004).

A hipóxia citopática é uma condição em que existe dano mitocondrial impedindo o metabolismo aeróbio mesmo quando a oferta de oxigênio é adequada. A ativação da enzima poli (ADP-ribose) polimerase 1 (PARP1) é fundamental na patogênese da hipóxia citopática (Fink, 2002). Estudos em modelos experimentais de sepse medindo a pressão parcial de oxigênio (pO_2) tecidual demonstraram que nestas condições a pO_2 encontrava-se normal ou até mesmo elevada, sugerindo diminuição da utilização de oxigênio (Fink, 2002).

Fisiologia da circulação esplâncnica

O intenso comprometimento da perfusão esplâncnica, particularmente da mucosa intestinal, tem sido implicado na gênese, amplificação e perpetuação da resposta inflamatória sistêmica e progressão para disfunção de múltiplos órgãos. A base fisiopatológica que explica este fenômeno é que a isquemia ou hipóxia intestinal contribuem para a disfunção da barreira gastrointestinal e translocação de bactérias, seus subprodutos e citocinas (Ackland et al, 2000; Jakob et al, 2002; Asfar et al, 2004; Garrido et al, 2005). Este mecanismo é freqüentemente denominado de “motor” da sepse e disfunção de múltiplos órgãos (Beale et al, 2004).

A circulação esplâncnica é suscetível às alterações de fluxo e oxigenação por diversos motivos. Em condições normais, a mucosa intestinal recebe a maior parte do fluxo sanguíneo intestinal. Entretanto, na sepse existe uma redistribuição do fluxo para as camadas serosa e muscular, resultando em hipóxia da camada mucosa. Nestas condições, reduções no fluxo para o território esplâncnico têm uma repercussão

ainda maior na oxigenação. Além disso, o intestino apresenta uma DO_2 crítica mais elevada que os outros órgãos. Ainda, a irrigação do vilo intestinal, constituída por uma arteríola central e duas vênulas, gera um fluxo em contra corrente e um gradiente de oxigenação entre a base e a extremidade do vilo, tornando esta última mais suscetível às alterações de fluxo e oxigenação regionais (Beale et al, 2004; Asfar et al, 2004). Durante a sepse ocorre também vasoconstrição da arteríola e dos capilares do vilo intestinal deixando-o ainda mais sensível a reduções de fluxo (Beale et al, 2004).

A circulação hepatoesplâncica recebe 30% do débito cardíaco. O intestino é irrigado pelo tronco celíaco e artérias mesentéricas e sua drenagem ocorre através do sistema porta (Asfar et al, 2004). A circulação mesentérica irriga as camadas muscular, submucosa e mucosa dispostas em paralelo. As arteríolas regulam o fluxo para o território esplâncnico e possuem um mecanismo de auto-regulação que permite uma compensação parcial de diminuições do fluxo. O tônus destes vasos é resultado do equilíbrio entre a vasoconstrição mediada pelo sistema nervoso simpático, da inervação colinérgica, da ação de substâncias vasodilatadoras locais e agentes derivados do endotélio (Ackland et al, 2000).

O consumo de oxigênio esplâncnico representa 20 a 35% do consumo de oxigênio sistêmico e por meio do aumento da taxa de extração é possível manter o consumo de oxigênio mesmo em condições de diminuição do fluxo por meio de mecanismos de adaptação da microcirculação que aumentam o fluxo nas redes capilares colaterais durante períodos de diminuição na oferta de oxigênio. Estes mecanismos garantem a integridade da barreira mucosa. Apenas quando há redução

do consumo de oxigênio para níveis inferiores a 50% do basal, existe perda da integridade da mucosa (Ackland et al, 2000).

A perfusão esplâncnica é gravemente afetada por diferentes mecanismos nos diversos tipos de choque. Em condições de hipovolemia ou choque cardiogênico, existe hipoperfusão esplâncnica, porém as alterações no consumo de oxigênio esplâncnico são mais tardias. Com a redistribuição de fluxo mediada pelo sistema nervoso simpático, ocorre vasoconstrição esplâncnica e redistribuição de fluxo para os órgãos vitais. A utilização da tonometria gástrica em voluntários sadios submetidos a um curto período de hipovolemia demonstrou queda no pHi durante a hipovolemia embora as variáveis hemodinâmicas sistêmicas como frequência cardíaca, pressão arterial e perfusão periférica se mantivessem normais após uma perda de 20 a 25% do volume sanguíneo total. Observou-se também que a vasoconstrição esplâncnica persiste mesmo após a ressuscitação volêmica adequada sendo a última a ser restaurada (Ackland et al, 2000).

Em contrapartida, em condições de sepse ou choque séptico, estudos *in vitro* utilizando hemolisina de *E. coli* e modelos experimentais de endotoxemia demonstram distribuição irregular do fluxo capilar com conseqüente prejuízo da oxigenação, pois mesmo com uma oferta mesentérica de oxigênio adequada, foi observado aumento do gradiente gastro-arterial de CO₂. (Drazenovic, 1992 apud Ackland 2000). Além disso, a formação de edema e hemoconcentração sugerem a perda da integridade capilar (Mayer, 1999 apud Ackland et al, 2000). Estudos em modelos experimentais demonstram também que embora possamos observar um fluxo hepatoesplâncnico normal ou até mesmo elevado, existe aumento da demanda metabólica com aumento do consumo de oxigênio relacionado à liberação de

citocinas e geração de radicais livres de oxigênio favorecendo o desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio (Jakob, 2002).

Contrastando com o território gastrointestinal, o fígado apresenta um mecanismo de proteção em condições de hipoperfusão denominado resposta tampão da artéria hepática. Quando existe diminuição do fluxo mesentérico e conseqüentemente do fluxo da veia porta, ocorre um aumento de 20 a 30% do fluxo na artéria hepática. A compensação em termos de oxigenação é ainda mais intensa devido ao maior conteúdo de oxigênio presente na artéria hepática. A vasodilatação da artéria hepática é mediada pela adenosina que se acumula no espaço de Mall quando existe redução do fluxo da veia porta. Em condições de choque hemorrágico, este mecanismo se mantém em perdas sanguíneas de até 30% da volemia. Na sepse este mecanismo é abolido precocemente (Jakob, 2002).

Perfusão sistêmica e regional

Cada órgão possui uma susceptibilidade particular a hipoperfusão presente no choque. Desta forma a normalização de variáveis de perfusão sistêmica nem sempre reflete a perfusão regional (Cheatham, 2005).

Em um estudo realizado com 28 pacientes sépticos, a monitorização hemodinâmica sistêmica de variáveis de pressão e volume associada à monitorização regional com tonometria gástrica e clearance hepático de indocianina demonstrou que na admissão não houve diferença entre os métodos como preditores de prognóstico. Após a ressuscitação, as variáveis regionais apresentaram melhor correlação com evolução e mortalidade quando comparadas às variáveis sistêmicas de volume ou pressão. Finalmente, a ressuscitação foi capaz de restaurar variáveis

hemodinâmicas e derivadas de oxigênio, mas não foi eficaz na reversão do déficit de perfusão regional (Poeze et al, 2005).

O choque séptico se caracteriza por uma dissociação entre perfusão sistêmica e regional. Pacientes com débito cardíaco normal ou até elevado podem apresentar disfunção orgânica secundária à distribuição irregular do fluxo por alteração do tônus vascular e disfunção microcirculatória. Além disso, mediadores inflamatórios podem prejudicar o metabolismo celular gerando a utilização inadequada de nutrientes e oxigênio (Hollenberg, 1999; 2004).

Índices de perfusão global ou sistêmica:

A pressão arterial média deve ser mantida acima de 60 mmHg visando manter a perfusão orgânica adequada (Hollenberg, 1999; 2004) e recomenda-se a utilização da monitorização invasiva através das artérias radial ou femoral (Beale et al, 2004).

O débito cardíaco deve ser avaliado de forma sequencial e é útil na interpretação da resposta à ressuscitação volêmica permitindo o cálculo de variáveis do transporte de oxigênio (Beale et al, 2004).

Enquanto em outras condições de choque a elevação de lactato se correlaciona a metabolismo anaeróbio por hipoperfusão global, no choque séptico um grande número de estudos demonstra que a elevação do lactato está relacionada à falência do metabolismo celular com aumento da glicólise e produção de piruvato e diminuição da sua excreção pelo fígado caracterizando a disfunção hepática associada à sepse. Além disso, os níveis de lactato têm boa relação com prognóstico principalmente quando avaliados evolutivamente (Bakker et al, 1996; Hollenberg, 1999; 2004; Beale et al, 2004).

Embora os benefícios da utilização do catéter de artéria pulmonar sejam ainda controversos, o uso da ressuscitação volêmica guiada por meio da saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2) ou da saturação venosa central de oxigênio ($SvcO_2$), em pacientes sépticos aumentou a sobrevida neste subgrupo de pacientes e sua utilização em outros subgrupos de pacientes vem sendo objeto de diversos estudos (Marx e Reinhart, 2006). A diminuição na oferta e utilização de oxigênio pelos tecidos acompanha e amplifica a resposta inflamatória à infecção. Os tecidos utilizam parte do oxigênio gerando o consumo de oxigênio (VO_2) (Rivers et al, 2005). O oxigênio presente no sangue que retorna à circulação venosa é um indicador do equilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio. Pode ser medido através da coleta de sangue do cateter de artéria pulmonar ou continuamente através de catéter de oximetria posicionado na artéria pulmonar. A saturação venosa mista depende do débito cardíaco, consumo de oxigênio, concentração de hemoglobina e saturação de oxigênio arterial. Na ausência de anemia e hipóxia, a diminuição da SvO_2 pode refletir aumento da taxa de extração, e, portanto, ressuscitação incompleta. É importante ressaltar que o paciente séptico pode apresentar SvO_2 elevada por distribuição irregular do fluxo tecidual e pela presença de hipóxia citopática (Beale et al, 2004; Reinhart e Bloos, 2005).

A saturação venosa central ($SvcO_2$) é medida por meio da coleta de sangue do átrio direito ou veia cava superior. Em condições de choque, uma baixa saturação venosa central apresenta boa correlação com a saturação venosa mista de oxigênio embora com valores 5 a 6% mais elevados. Além disso, estudos clínicos e experimentais demonstraram um paralelismo entre $SvcO_2$ e SvO_2 em condições de

choque ou em resposta à terapêutica utilizada (Reinhart e Bloos, 2005; Marx e Reinhart, 2006).

A saturação venosa central abaixo de 70% ou saturação venosa mista de oxigênio abaixo de 65% e níveis elevados de lactato arterial sugerem a presença de hipóxia tecidual global e desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio. Em geral, este independe da oferta porque os tecidos são capazes de manter o consumo através do aumento da taxa de extração de oxigênio. Entretanto, este mecanismo compensatório é limitado e quando é exaurido passa a haver uma relação de dependência entre oferta e consumo de oxigênio e conseqüentemente diminuição da SvO₂ e elevação do lactato arterial (Marx e Reinhart, 2006).

Um valor normal ou elevado de SvcO₂ ou SvO₂ isolado nem sempre reflete a oxigenação tecidual. Estas medidas se referem à oxigenação sistêmica e não ao que ocorre nos tecidos. A hipoperfusão pode ocorrer na presença de pressão arterial e débito cardíaco normais. Particularmente, níveis de SvO₂ ou SvcO₂ elevados associados a altos níveis de lactato denotam que apesar da normalização da oferta de oxigênio, os tecidos não utilizam o oxigênio, por disfunção microcirculatória ou mitocondrial. Esta síndrome clínica tem sido denominada de hipóxia citopática e é associada à elevada morbimortalidade (Rivers et al, 2005).

Considerando que a fisiopatologia da sepse compreende distúrbios da microcirculação, medidas de subprodutos do metabolismo celular se correlacionam com hipoperfusão tecidual. Desta forma, a diferença entre o CO₂ da gasometria venosa mista ou da gasometria venosa central e o CO₂ arterial tem relação inversa ao débito cardíaco. Uma diferença veno-arterial de CO₂ maior do que 5 mmHg sugere

que o débito cardíaco é insuficiente e existe um quadro de sepse grave oferta-dependente (Rivers et al, 2005).

Índices de perfusão regional:

A tonometria gástrica é um método simples que acessa a perfusão regional por meio da medida do CO₂ na mucosa gástrica. Com a medida do CO₂ na mucosa e do CO₂ arterial é possível calcular a diferença gastro-arterial de CO₂ útil como prognóstico em pacientes sépticos, porém, sua utilidade para guiar a terapêutica ainda não é definida (Hollenberg et al, 1999; 2004) e seu uso mais amplo tem sido em pesquisas. Recentemente, a capnografia sublingual, técnica menos invasiva e de fácil utilização, demonstrou boa correlação com as medidas obtidas com a tonometria gástrica, porém ainda não existem dados definitivos que permitam sua utilização rotineira como forma de monitorização em unidade de terapia intensiva (Hollenberg et al, 2004; Beale et al, 2004).

Apoptose celular

Recentes estudos têm elucidado uma série de mecanismos morfológicos e bioquímicos que permitem a diferenciação entre apoptose e necrose celular (Szabo, 2005). Uma diferença fundamental entre as duas formas de morte celular é que a necrose se caracteriza por perda da integridade da membrana celular com exposição dos componentes do citoplasma no espaço extracelular, e a apoptose por ruptura da estrutura celular e condensação do núcleo com formação de corpúsculos encapsulados que, posteriormente, serão fagocitados por macrófagos (Oberholzer et al, 2001; Szabo, 2005; Perl et al, 2005). Além disso, a apoptose é um processo ativo e dependente de energia enquanto a necrose não depende de energia (Perl et al, 2005).

Apoptose e necrose são os extremos de um *continuum* de morte celular programada presente em diversas condições fisiopatológicas. A isquemia e hipóxia tecidual e a conseqüente depleção dos estoques celulares de energia causam um desequilíbrio iônico com diminuição da atividade da bomba de Na/ K-ATPase e uma perda de potássio intracelular gerando acúmulo de água e sódio intracelular, alterações mitocondriais e influxo de cálcio com ativação de proteases (Szabo, 2005).

A apoptose pode ser desencadeada por três vias: extrínseca (tipo1), intrínseca ou mitocondrial (tipo 2) e *stress* induzida ou ligada ao retículo citoplasmático (Oberholzer et al, 2001 Wesche, et al,2005).

A mitocôndria tem papel crucial na necrose e apoptose celular por meio da liberação de fatores que promovem a apoptose (caspases), ou mecanismos diretos como diminuição da produção de ATP e alteração no potencial de redução-oxidação celular (redox) (Oberholzer et al, 2001). Além disso, a presença de radicais livres de oxigênio gera a disfunção mitocondrial e amplificação do processo de injúria e necrose com geração de mais radicais livres (Szabo, 2005).

A restauração do fluxo em um tecido previamente isquêmico causa uma lesão adicional (lesão de reperfusão), mediada em parte pela formação intra e extracelular de radicais livres de oxigênio e espécies nitrogenadas. A formação de radicais livres de oxigênio também é desencadeada por mediadores inflamatórios locais ou sistêmicos, havendo particular importância no choque séptico. Em algumas situações, receptores de citocinas inflamatórias como o fator de necrose tumoral (TNF) podem desencadear o processo de necrose celular (Szabo, 2005).

Inicialmente, a apoptose era considerada um mecanismo através do qual populações celulares específicas poderiam ser ativamente eliminadas dos tecidos

durante a morfogênese e remodelação tecidual. Entretanto, a apoptose também tem importante função na resposta imune (Wesche et al, 2005). A apoptose está envolvida em diversas condições patológicas como na lesão pulmonar aguda, doenças auto-imunes, doenças inflamatórias crônicas e apoptose linfocitária na sepse (Perl et al, 2005).

Na sepse, observamos inicialmente um aumento da produção de citocinas pró inflamatórias e mediadores inflamatórios como óxido nítrico, fator ativador plaquetário e prostaglandinas que causam disfunção endotelial e um estado pró coagulante caracterizado por hipotensão, má perfusão tecidual, necrose celular e disfunção orgânica. A ativação destas citocinas também leva a um desequilíbrio da resposta imune caracterizado por hiporresponsividade das células T, anergia linfocitária e alterações na apresentação de antígenos. Esta condição é denominada de síndrome da resposta anti-inflamatória compensatória (CARS) (Oberholzer, et al, 2001; Le Tulzo et al, 2002; Efron et al 2004).

O papel da apoptose, especialmente em tecidos linfóides no desenvolvimento da disfunção de múltiplos órgãos (DMOS) e na CARS, ainda não é bem estabelecido. Diversos estudos sugerem que o desequilíbrio da apoptose de células do tecido imune tem importância fundamental na disfunção imunológica e disfunção de múltiplos órgãos presentes na sepse. Entre os fatores que podem desencadear a apoptose incluem-se glicocorticóides, TNF α , *Fas ligand*, radicais livres de oxigênio, óxido nítrico e linfócitos T citotóxicos (Oberholzer, et al, 2001).

O TNF α e *Fas ligand* são produzidos por macrófagos e células T em resposta à infecção e estão envolvidos tanto na inflamação como na apoptose celular mediada através das caspases. As células T e células natural killer (NK) são capazes de

induzir a apoptose com a liberação de enzimas (granenzima B) que ativam as caspases 3 e 8 ou através da ativação de *Fas ligand*. Os glicocorticóides desencadeiam a apoptose mediada pela caspase 9 (Oberholzer, et al, 2001).

As caspases são pró enzimas constituídas de três porções. Sua ativação envolve um processo proteolítico entre as três porções com a formação de um heterodímero através da união de subunidades maiores e menores. As caspases inativam proteínas que protegem as células da apoptose e contribuem para a morte celular através da lesão direta das estruturas celulares. As caspases servem de substrato para ativação de outras caspases através de mecanismos de *feed back* positivo. Algumas caspases estão em sua forma ativa, mas não induzem apoptose pela presença de proteínas inibidoras de apoptose (IAP e Bcl-2) (Oberholzer et al, 2001).

Um grande número de linfócitos e células do epitélio intestinal evolui com apoptose na sepse. Um dos mecanismos responsáveis pela apoptose linfocitária é a elevação dos níveis de glicocorticóides endógenos. O tipo de morte celular determina a função dos demais linfócitos. As células apoptóticas induzem anergia linfocitária e liberação de citocinas anti-inflamatórias que inibem a resposta aos patógenos. Por outro lado, a necrose celular estimula a função imune e aumenta a resposta à infecção (Hotchkiss e Karl, 2003; Perl et al, 2005; Wesche et al, 2005).

Estudos realizados *pos mortem* em pacientes sépticos mostram apoptose de linfócitos B, CD4 T e células foliculares dendríticas e células do epitélio intestinal. As células do epitélio gastrointestinal e os linfócitos apresentam um “turnover” rápido através da apoptose. Na sepse este processo fisiológico é acelerado. A perda destas células causa a diminuição na produção de anticorpos, ativação de macrófagos

e apresentação de antígenos, respectivamente (Hotchkiss e Karl, 2003; Perl et al, 2005).

Estudos experimentais demonstram que a inibição da apoptose linfocitária aumentou a sobrevivência em animais submetidos ao insulto séptico (Hotchkiss 2000 apud Hotchkiss e Karl, 2003). Em animais submetidos à lesão térmica ou sepse por meio da punção e ligadura de ceco, após três horas de observação, foram encontradas células apoptóticas em tecidos linfóides (Hotchkiss 1997 apud Oberholzer et al, 2001). A análise *pos mortem* de fragmentos do baço e linfonodos de primatas submetidos ao insulto séptico através da infusão endovenosa de dose letal de *E. coli*, demonstrou a presença de apoptose linfocitária nestes tecidos com aumento da expressão da caspase 9 responsável pela via intrínseca ou mitocondrial da apoptose e aumento da expressão de *Fas ligand*, responsável pela via extrínseca da apoptose (Efron et al, 2004).

A correlação entre apoptose celular em pacientes sépticos e prognóstico mostra resultados controversos. Em um estudo realizado por Le Tulzo et al, a presença de apoptose linfocitária e linfopenia em pacientes sépticos apresentou correlação positiva com maior período de internação em unidade de terapia intensiva e maior período de ventilação mecânica, piora em índices prognósticos e aumento da mortalidade (Le Tulzo et al, 2002). Em contrapartida, um estudo realizado com 90 pacientes internados em unidades de Terapia Intensiva por pneumonia associada a ventilação mecânica e choque séptico demonstrou que a apoptose de monócitos é precoce na sepse e é associada a aumento da sobrevivência em 28 dias. Neste estudo, no grupo de pacientes com apoptose de monócitos > 50% no primeiro dia de evolução, a

mortalidade em 28 dias foi de 15,15% enquanto no grupo de pacientes com apoptose de monócitos $\leq 50\%$, a mortalidade foi 49,12% (Giamarellos-Bourboulis et al, 2006).

Um estudo realizado com ratos submetidos ao insulto séptico através da infusão intratraqueal de *Pseudomonas aeruginosa*, comparando um subgrupo de animais geneticamente modificados com aumento da expressão de Bcl-2 com controles, demonstrou uma maior sobrevivência e diminuição da apoptose de células do epitélio intestinal no subgrupo geneticamente modificado (Coopersmith et al, 2002).

Embora opções terapêuticas visando diminuir a apoptose linfocitária ainda não sejam utilizadas na prática clínica, estudos com inibidores da expressão de fatores pró apoptóticos como as caspases ou com estimuladores da expressão de proteínas anti apoptóticas como Bcl-2 estão sendo desenvolvidos. Entretanto este bloqueio da apoptose deve ser restrito à população linfocitária mais suscetível e transitório pelo risco de malignização associada ao bloqueio da apoptose (Oberholzer et al, 2001).

Modelos experimentais de sepse e choque séptico

Diversos modelos experimentais buscam reproduzir as alterações clínicas e laboratoriais presentes na sepse. Dentre estes se destacam a infusão endovenosa de endotoxinas ou bactérias vivas, peritonite bacteriana, ligadura e punção de ceco, infecção de partes moles, pneumonia e meningite. Diferentes espécies animais são utilizadas incluindo camundongos, coelhos, cães, ovelhas e porcos (Garrido. et al, 2004).

Algumas limitações são comuns a todos os modelos experimentais. Na maioria dos modelos são utilizadas bactérias gram negativas, o que não reflete a variedade de agentes infecciosos e sítios de infecção encontrados na prática clínica. Os animais

são, em geral, previamente saudáveis e semelhantes em termos de idade, gênero, peso e condição nutricional e submetidos a um insulto único e previamente determinado. Por outro lado, pacientes sépticos são um subgrupo de pacientes heterogêneos e muitos foram vítimas de trauma ou submetidos a procedimentos cirúrgicos (Esmon, 2004). Finalmente, um grande número de estudos experimentais não é randomizado ou cego, tornando-os susceptíveis a *bias* (Garrido et al, 2004).

Muitas espécies de bactérias aeróbicas têm sido utilizadas em modelos experimentais com infusão de bactérias vivas. Entre elas, a mais comumente utilizada é a *Escherichia coli* (Garrido et al, 2004).

Em nosso laboratório, desenvolvemos um modelo experimental de sepse em cães utilizando a infusão endovenosa de uma dose letal ($1,2 \times 10^{10}$ ufc/kg) de *E. coli* vivas. Os animais apresentaram deterioração cardiovascular grave com hipotensão e redução significativa do débito cardíaco, além de hipoperfusão esplâncnica traduzida por diminuição do fluxo regional e especialmente alterações da microcirculação com elevação do pCO₂ gástrico (Garrido et al, 2005; 2006). Neste modelo, observamos que a ressuscitação volêmica promoveu benefícios parciais e transitórios nos fluxos regionais e nas variáveis hemodinâmicas sistêmicas estritamente relacionadas ao período de infusão de cristalóides. Constatamos também que as alterações regionais foram mais evidentes do que as alterações sistêmicas e que os benefícios da ressuscitação volêmica no território esplâncnico foram muito menores especialmente em nível microcirculatório. (Lagoa et al, 2004; Garrido et al, 2005; 2006).

3.3 Terapêutica

A identificação e o tratamento precoce de pacientes sépticos são associados a aumento da sobrevivência e menor utilização de recursos hospitalares. As seis primeiras horas de tratamento (“golden hours”) são cruciais na diminuição de disfunção orgânica e conseqüentemente da mortalidade. A transição de sepse grave para choque séptico em geral ocorre nas primeiras 24 horas de internação hospitalar e ocasiona um aumento da morbimortalidade. O tratamento precoce visa evitar a diminuição da oferta de oxigênio e deterioração cardiovascular que caracterizam esta transição e que podem não ser detectadas por meio de variáveis clínicas (Rivers et al, 2005).

Entre as intervenções que têm demonstrado impacto na mortalidade da sepse destacam-se a antibioticoterapia precoce e drenagem do foco quando indicado, estratégia ventilatória protetora em pacientes com disfunção respiratória, o uso de corticóides em baixas doses, o controle rigoroso da glicemia, o uso de proteína C ativada e a ressuscitação volêmica precoce e guiada por metas de oxigenação (Vincent et al, 2002; Dellinger et al, 2004; Rivers et al, 2005).

O suporte hemodinâmico do choque séptico visa a restauração de variáveis hemodinâmicas e de oxigenação e, conseqüentemente, a interrupção da evolução para disfunção de múltiplos órgãos. Pacientes que não apresentam resposta adequada à ressuscitação volêmica inicial ou com reserva fisiológica limitada podem se beneficiar da monitorização hemodinâmica com cateter de artéria pulmonar. A terapêutica associa a expansão volêmica ao uso de vasopressores e inotrópicos quando necessário (Hollenberg et al, 1999; 2004; Dellinger et al, 2004; Rivers et al, 2005).

Quando a ressuscitação volêmica não é capaz de restaurar a pressão arterial média e a perfusão sistêmica, são utilizados vasopressores como dopamina, noradrenalina, adrenalina e fenilefrina. Noradrenalina é um vasoconstritor mais potente sendo mais eficaz para reverter à hipotensão. Por outro lado, a dopamina pode ser útil em pacientes com reserva cardíaca limitada apesar do maior potencial arritmogênico (Dellinger et al, 2004). Em pacientes que utilizam vasopressores em altas doses e persistem hipotensos, deve ser considerada a deficiência de vasopressina presente em muitos pacientes com choque séptico. Seu uso é associado à redução da necessidade de vasopressores. Atualmente, está em andamento um estudo multicêntrico com o objetivo de avaliar a eficácia da vasopressina na redução da mortalidade em pacientes sépticos (Beale et al, 2004; Rivers et al, 2005).

Embora o débito cardíaco se mantenha normal ou aumentado em pacientes com a volemia restaurada, inúmeros estudos demonstram a existência de disfunção miocárdica na sepse. Esta disfunção se caracteriza por diminuição da fração de ejeção, dilatação ventricular e diminuição da contratilidade miocárdica. A fisiopatologia da disfunção miocárdica na sepse é complexa. Estudos em modelos experimentais sugerem que o edema das células miocárdicas, as alterações na homeostase do cálcio intracelular e a perda da transdução de sinal dos receptores beta adrenérgicos contribuem para a disfunção contrátil. Mediadores inflamatórios como fator de necrose tumoral alfa, interleucinas 1 e 2, fator de ativação plaquetário e prostanóides também causam depressão miocárdica em modelos experimentais (Court et al, 2002).

Quando existe persistência da hipoperfusão traduzida pela redução na saturação venosa mista ou central de oxigênio e lactato arterial elevado apesar de pressões de

enchimento (pressão venosa central ou pressão capilar pulmonar) adequadas, o uso de inotrópicos é indicado (Hollemborg et al, 1999; 2004; Dellinger et al, 2004).

3.4 Ressuscitação volêmica

A ressuscitação volêmica na sepse deve ser precoce e vigorosa e visa restaurar a perfusão tecidual e normalizar o metabolismo oxidativo por meio de metas pré definidas (Hollemborg et al, 1999; 2004; Rivers et al, 2001; 2005; Sessler e Shepherd, 2002; Rhodes e Bennett, 2004; Dellinger et al, 2004). A fase inicial da sepse se caracteriza por baixo débito cardíaco e baixas pressões de enchimento, evoluindo para a fase hiperdinâmica após a ressuscitação volêmica. A reposição volêmica adequada é associada a aumento da sobrevida no choque séptico (Hollemborg et al, 1999; 2004; Rivers et al, 2001; 2005).

Recentemente, um importante estudo com pacientes sépticos demonstrou a importância de uma ressuscitação precoce e vigorosa guiada por variáveis de oxigenação. Um total de 263 pacientes foi randomizado para receber a terapêutica convencional ou uma terapêutica baseada em metas de ressuscitação durante as seis primeiras horas de admissão hospitalar (“golden hours”) antes da admissão na unidade de terapia intensiva. A estratégia de ressuscitação baseada em metas consistiu na administração de volume até atingir uma pressão venosa central entre 8 e 12 mmHg, correção de anemia mantendo hematócrito acima de 30%, uso de vasopressores para manter pressão arterial média acima de 65mmHg e administração de dobutamina para manter saturação venosa central de oxigênio acima de 70%. Os pacientes submetidos à ressuscitação volêmica guiada por metas apresentaram menor disfunção orgânica avaliadas pelos índices MODS (multiple organ dysfunction score)

e SAPS II (simplified acute physiology score) com redução de 16% da mortalidade (Rivers et al, 2001).

Comparando o grupo submetido à ressuscitação convencional, ou seja, guiada por variáveis clínicas, com o grupo de pacientes com ressuscitação guiada pela saturação venosa central, foi observada a normalização de variáveis clínicas (pressão venosa central, pressão arterial média, débito urinário) em 86,1% dos pacientes, enquanto no grupo com ressuscitação guiada pela saturação venosa central estes objetivos foram atingidos em 99,2% dos pacientes. Além disso, os pacientes submetidos à ressuscitação convencional apresentaram uma saturação venosa central significativamente menor e níveis mais elevados de lactato arterial. Houve também diferença em relação à terapêutica, o grupo com ressuscitação guiada pela saturação venosa central recebeu maior quantidade de volume, hemoderivados e suporte inotrópico com drogas vasoativas particularmente nas primeiras seis horas (Rivers et al, 2001).

Em 2006, um estudo retrospectivo comparando pacientes com choque séptico ou sepse grave tratados com um algoritmo de ressuscitação baseado no protocolo proposto por Rivers et al, com controles históricos com características semelhantes demonstrou uma diminuição na necessidade de utilização de cateter de artéria pulmonar além da administração precoce de hemoderivados e drogas vasoativas (Trzeciak et al, 2006).

Por outro lado, um estudo retrospectivo australiano demonstrou que a incidência de pacientes com choque séptico ou sepse grave é diferente em cada instituição. Neste estudo, entre 4700 pacientes admitidos no departamento de emergência com diagnóstico de síndrome infecciosa, apenas 1% seria elegível para receber o

protocolo proposto por Rivers et al. Destes, 70% receberam vasopressores, 78% foram monitorizados com pressão arterial invasiva e 72% com catéter venoso central. A mortalidade neste subgrupo de pacientes foi 28,8% mesmo sem a utilização de um protocolo de tratamento baseado na saturação venosa central (Early goal directed therapy, EGDT) (Ho et al, 2006).

A ressuscitação volêmica inicial deve ser realizada com *bolus* predeterminados titulados para normalizar parâmetros clínicos de frequência cardíaca, débito urinário e pressão arterial média. Durante as seis primeiras horas de ressuscitação em pacientes sépticos, os objetivos a serem atingidos são: pressão venosa central entre 8 e 12 mmHg (12 a 15 em pacientes em ventilação mecânica), pressão arterial média acima de 65 mmHg, débito urinário acima de 0,5ml/kg/h e saturação venosa central ou venosa mista $\geq 70\%$ (Hollenberg et al 1999; 2004; Rivers et al, 2001; 2005; Dellinger et al, 2004; Vincent e Gerlach, 2004). Pacientes que não respondem adequadamente à terapêutica inicial, ou com reserva fisiológica limitada, devem ser submetidos à monitorização hemodinâmica invasiva com cateter de artéria pulmonar, e a reposição volêmica visa atingir pressões de enchimento associadas a um aumento no débito cardíaco. Em geral, em pacientes sépticos, o débito cardíaco está otimizado com pressão de oclusão de artéria pulmonar entre 12 e 15 mmHg ou pressão venosa central entre 8 e 12 mmHg (Dellinger et al 2004; Hollenberg et al, 2004). Em pacientes sob ventilação mecânica, a análise da curva de pressão arterial média pode ser utilizada para avaliar a resposta à expansão volêmica. Mais importante do que o método utilizado para avaliar a volemia é sua utilização de forma dinâmica ao longo da ressuscitação volêmica (Hollenberg et al, 2004).

A restauração de variáveis de metabolismo aeróbio e função orgânica denotam a adequação da ressuscitação. Existe correlação entre aumento da sobrevivência e elevação dos níveis de saturação venosa mista e central de oxigênio, aumento da oferta de oxigênio, reversão da acidose láctica e aumento no pH da mucosa gástrica (pHi). O uso de variáveis clínicas como pressão arterial média, diurese, perfusão periférica e nível de consciência associado aos níveis de lactato arterial apresenta boa correlação com ressuscitação adequada. Entretanto, ainda há controvérsias em relação ao melhor índice de perfusão regional (Hollenberg et al, 2004).

A ressuscitação volêmica inicial da sepse visa reverter a hipovolemia característica desta condição clínica. A necessidade estimada é de 2 a 4 litros de colóides ou 6 a 10 litros de cristalóides nas primeiras 24 horas (Hollenberg et al, 1999; 2004). A eficácia de cristalóides e colóides é a mesma desde que titulados para as mesmas pressões de enchimento. A quantidade de cristalóides é 2 a 4 vezes maior que a de colóides e o tempo necessário para atingir as mesmas pressões de enchimento é maior. Em contrapartida, os colóides têm um custo mais elevado (Hollenberg et al, 1999; 2004; Vincent et al, 2004).

Os cristalóides mais utilizados são o ringer lactato e a solução salina 0,9%. Ambos apresentam uma permanência de 25% no espaço intravascular em condições ideais (Hollenberg et al, 1999; 2004).

Os colóides mais utilizados são a albumina e o hydroxiethylstarch (HES). O HES é um colóide sintético disponível em soluções a 6% (60g/l de solução salina isotônica) com pressão coloidosmótica de aproximadamente 30mOsmol/l. Sua permanência no intravascular é de 40% após 24 horas (Hollenberget al, 1999; 2004).

Há estudos que sugerem piora da função renal em pacientes sépticos relacionada à ressuscitação volêmica com HES, porém, quando comparado às soluções de gelatina foi observada apenas elevação de creatinina sem maior necessidade de suporte dialítico. Seu uso em pacientes sépticos se correlaciona com a menor liberação de moléculas de adesão solúveis quando comparado à albumina, sugerindo diminuição da lesão endotelial. HES pode causar diminuição do fator VIII e alargamento do tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) dose dependente, entretanto, em pacientes com choque séptico e hipovolêmico não foi observado aumento da incidência de sangramento (Hollenberg et al,1999; 2004).

A albumina é comercializada em soluções a 5 % em frascos de 250ml e no Brasil, em frascos de 50 ml com soluções a 20%. Sua capacidade coloidosmótica é de 18 a 20 mmHg . A infusão de 1000 ml de albumina a 5% promove uma expansão plasmática de 500 a 1000ml (Hollenberg,et al, 2004).

No estudo multicêntrico SAFE (Saline versus Albumin Fluid Evaluation) recentemente concluído, envolvendo 6997 pacientes graves submetidos à ressuscitação volêmica com albumina ou solução salina 0,9%, não foram observadas diferenças na mortalidade em 28 dias, tempo de permanência em UTI ou tempo de permanência hospitalar, necessidade de ventilação mecânica ou suporte dialítico e evolução com disfunção orgânica entre os grupos. No subgrupo de pacientes sépticos tratados com albumina, houve uma tendência à diminuição de mortalidade, porém este dado deve ser analisado com cautela, pois seria necessário um estudo controlado randomizado apenas com pacientes sépticos para confirmar este resultado (Finfer et al, 2004; Rivers et al, 2005). Neste mesmo estudo, embora o grupo tratado com albumina tenha recebido menor quantidade de volume nos três primeiros dias de

tratamento, não foram observadas diferenças nas variáveis hemodinâmicas como pressão arterial média ou pressão venosa central corroborando a hipótese de que mais importante do que o tipo de fluido administrado é a ressuscitação guiada por meio de metas (Finfer et al, 2004).

O estudo multicêntrico, observacional e prospectivo SOAP (sepsis occurrence in acutely ill patients), analisou o uso de albumina em unidades de Terapia Intensiva européias. Este estudo demonstrou que embora os pacientes que receberam albumina apresentassem maior gravidade traduzida através de SAPS II (simplified acute physiology score II) e SOFA (sequential organ failure assesment) mais elevados, o uso de albumina esteve associado à maior mortalidade (Vicent et al, 2005).

A principal complicação relacionada à reposição volêmica é o edema pulmonar e periférico ligado ao aumento na pressão hidrostática, diminuição da pressão coloidosmótica e aumento na permeabilidade microvascular característicos do choque séptico (Hollenberg et al, 1999; 2004).

Não existe consenso em relação ao uso de colóides ou cristalóides (Hollenberg et al, 1999; Dellinger et al, 2004). Estudos clínicos randomizados, utilizando colóides ou cristalóides e avaliando a presença de edema pulmonar, apresentam resultados conflitantes (Hollenberg et al, 1999). Em modelos experimentais de choque séptico, não foi demonstrado aumento de líquido pulmonar extravascular quando são mantidas baixas pressões hidrostáticas, indicando que na sepse o principal mecanismo de perda de líquido para o extravascular é a alteração de permeabilidade vascular e não a pressão coloidosmótica (Hollenberg et al, 1999).

Estudos comparando o impacto da infusão de grandes quantidades de cristalóides no metabolismo oxidativo de músculo esquelético e intestinal

evidenciaram que não há comprometimento do metabolismo oxidativo apesar da formação de edema (Rackal et al, 1989 e Baum et al, 1990 apud Hollenberg et al, 1999). Um estudo com modelo experimental de lesão térmica utilizando cristalóides e colóides demonstrou que grandes quantidades de fluido e não o tipo de fluido utilizado foi o fator determinante para a translocação bacteriana (O'Brien et al, 1992 apud Hollenberg et al, 1999; 2004).

O nível de hemoglobina adequado para pacientes sépticos é discutível embora a maioria dos pacientes tolere níveis de hemoglobina entre 8 e 10g/dl (Dellinger et al, 2004; Hollenberg et al, 2004). A anemia na sepse é relacionada à hemodiluição e eritropoiese ineficaz, entre outros fatores (Hollenberg et al, 2004). Uma hemodiluição entre 1 e 3 g/dl é esperada após a ressuscitação volêmica inicial. Esta hemodiluição é bem tolerada e gera benefícios por diminuir a viscosidade sanguínea reduzindo a pós-carga e aumentando o retorno venoso e conseqüentemente o volume sistólico e o índice cardíaco (Hollenberg et al, 1999; 2004). Além disso, a redução da viscosidade sanguínea pode compensar outras alterações reológicas que ocorrem na sepse, melhorando assim, o fluxo na microcirculação. Entretanto, pacientes com reserva cardíaca limitada terão pequeno aumento do débito cardíaco em resposta a diminuição da viscosidade e, portanto oferta de oxigênio insuficiente para manter metabolismo aeróbio. Em estados hipermetabólicos, o aumento no débito cardíaco pode ser inadequado para compensar a redução do conteúdo arterial de oxigênio comprometendo o metabolismo aeróbio sistêmico. Além disso, em condições de comprometimento da extração de oxigênio como nas coronariopatias, existe maior dependência do conteúdo arterial de oxigênio para manter o metabolismo oxidativo (Hollenberg et al, 1999; 2004; Zimmerman, 2004).

Estudos avaliando transfusões sanguíneas em pacientes com níveis de Hb entre 8 e 10g/dl não demonstraram benefícios na perfusão tecidual. A maioria dos estudos mostra aumento do conteúdo de oxigênio, porém, sem aumento no consumo de oxigênio. Outros estudos sugerem que o aumento no conteúdo de oxigênio não é capaz de restaurar a perfusão esplâncnica assim como o índice cardíaco. Além disso, a transfusão de hemácias estocadas é associada à diminuição do pHi e pode acentuar anormalidades reológicas observadas na sepse. Finalmente, estudos clínicos com pacientes graves com Hb entre 7 e 10 g/dL não demonstrou diferença em sobrevida (Fernandes C.J. et al, 2001; Hollenberg et al, 2004; Zimmerman, 2004).

3.5 Uso de soluções hipertônicas

Outras soluções têm sido utilizadas como terapêutica adicional na ressuscitação volêmica nos estados de choque. Entre elas destaca-se a solução salina hipertônica (Poli de Figueiredo et al, 2006; Rocha e Silva e Poli de Figueiredo, 2005; Oliveira et al, 2002; Wade, 2002).

A expansão volêmica com pequenas quantidades de solução salina hipertônica promove diversos benefícios. Inicialmente, existe uma expansão plasmática por movimentação do fluido do intracelular para o extracelular diminuindo o edema celular causado por mediadores inflamatórios e disfunção da bomba de sódio/potássio ATPase, presentes no trauma, lesão de isquemia e reperfusão, sepse e outras condições. A associação com dextran 70% ou outros colóides potencializa este efeito e mantém a expansão do intravascular por um período maior por promover aumento da pressão oncótica através da barreira endotelial (de Fellipe et al, 1980; Velasco et al, 1980; 1989; Rocha e Silva et al, 1986;1987).

Estudos com modelos experimentais de choque hemorrágico controlado demonstram o efeito imunomodulador da solução salina hipertônica. A ressuscitação volêmica com pequenas quantidades de solução hipertônica diminuiu a supressão de linfócitos T por diminuição de liberação de IL-4 e prostaglandina E-2 (PGE-2) (Coimbra et al, 1996). Além disso, em modelo experimental de choque hemorrágico seguido de insulto séptico, os animais tratados com solução salina hipertônica apresentaram maior sobrevivência (Coimbra et al, 1997).

A utilização de solução hipertônica em modelo experimental de choque hemorrágico em ratos diminuiu a intensidade da lesão pulmonar aguda secundária ao choque, o número de neutrófilos no lavado broncoalveolar e a translocação bacteriana (Yada – Langui et al, 2000; 2004). Também é demonstrada a eficácia da solução salina hipertônica na diminuição da permeabilidade vascular e interação entre neutrófilos e células endoteliais no choque hemorrágico (Pascual et al, 2002).

Em modelo experimental de choque hemorrágico controlado em ratos, o uso de solução salina hipertônica como fluido inicial para ressuscitação volêmica, utilizando uma estratégia de hipotensão permissiva, promoveu uma diminuição do nível sérico de IL-1 β , IL-6, IL-2, interferon γ , IL-10 e fator estimulante de colônias de macrófagos e granulócitos (GM-CSF) quando comparado à ressuscitação volêmica com salina isotônica (Bahrami et al, 2006).

Estudos mais recentes com a associação de solução salina hipertônica e pentoxifilina em modelo experimental de choque hemorrágico deixaram evidente que a atenuação da inflamação pulmonar atribuída a estas soluções é associada à diminuição da ativação de neutrófilos, do *stress* oxidativo e da produção de mediadores pró-inflamatórios (Deree et al, 2007).

Um estudo experimental de choque séptico em cães demonstrou que o uso de pequena quantidade de solução salina hipertônica foi tão eficaz quanto grandes quantidades de cristalóides na recuperação de variáveis hemodinâmicas sistêmicas (Mullins e Hudgens; 1987). A utilização de solução hipertônica associada a colóide também se mostrou superior ao colóide isotônico na recuperação de variáveis sistêmicas e derivadas de oxigênio em modelo experimental de choque séptico (Armistead et al, 1989). Além disso, é descrita melhora da função miocárdica com o emprego de soluções hipertônicas na sepse (Ing et al, 1994).

Em modelo experimental de choque séptico, Oi et al demonstraram que a infusão de solução salina hipertônica resultou em melhora do débito cardíaco, do fluxo porta, da microcirculação intestinal e da pCO_2 da mucosa intestinal por um período de tempo maior do que a ressuscitação volêmica realizada apenas com cristalóides (Oi et al, 2000).

Em nosso laboratório, adotando-se modelo experimental de choque séptico hipodinâmico em cães, o uso de uma pequena dose solução salina hipertônica no início da ressuscitação volêmica promoveu benefícios hemodinâmicos semelhantes aos da ressuscitação com cristalóides, porém com redução significativa das taxas de extração sistêmica e mesentérica sem piora de outros marcadores de perfusão (Garrido et al, 2006).

No presente estudo, utilizando este modelo testamos a hipótese de que a administração de uma solução salina hipertônica e isoncótica promove benefícios adicionais a ressuscitação com cristalóides guiada pela saturação venosa mista de oxigênio.

MÉTODOS

4. Métodos

Este estudo realizou-se no Serviço de Fisiologia Aplicada do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, com a colaboração do Departamento de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz, onde foi preparado o inóculo de bactérias e desenvolvido com auxílio à pesquisa da Fundação de Amparo à Pesquisa do estado de São Paulo (FAPESP) n° 05/51176-5.

A análise histopatológica foi realizada pelo Departamento de Patologia do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Os animais foram manipulados de acordo com as diretrizes do *National Institute of Health* para o cuidado, manipulação e utilização de animais de laboratório. O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pela Comissão Científica e Comitê de Ética do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPpesq, da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.1. Preparação do inóculo de bactérias

Foi utilizada uma cepa de *Escherichia coli* viva (EPEC, sorogrupo O55), IAL n° 2232/80, isolada a partir de amostras de fezes humanas de um paciente com infecção gastrointestinal, fornecida pelo Departamento de Bacteriologia do Instituto Adolfo Lutz, de São Paulo.

As cepas, estocadas em meio de conservação à temperatura ambiente, foram inicialmente ativadas em meio *Trypticase Soy Broth* (TSB), a 37°C, durante 24 horas. Para cada experimento, após esse procedimento, foram semeadas para crescimento em placas de *Trypticase Soy Agar* (TSA) e incubadas por mais 24 horas, também a uma temperatura de 37°C.

Após crescimento, alíquotas de bactérias foram suspensas em uma solução salina a 0,9%, estéril, que foi diluída para obter uma solução com uma absorbância previamente estabelecida entre 0,96-0,99. A suspensão foi preparada duas horas antes do experimento.

Para padronização da concentração de bactérias na solução, foi utilizada uma suspensão-padrão (escala de McFarland), e sua absorbância foi posteriormente mensurada por um espectrofotômetro (modelo E-225D, CELM®) em um comprimento de onda de 625 nm. A suspensão foi sucessivamente diluída na proporção de 1:10 e semeada em placas de TSA, sendo incubadas a 37°C durante 24 horas, para posterior contagem de colônias. Desta forma, foi possível correlacionar a absorbância da solução ao número de unidades formadoras de colônias (ufc). Uma absorbância entre 0,96-0,99 representou uma suspensão com 3×10^9 células/ml ou $0,6 \times 10^{10}$ ufc/ml de *E. coli* vivas.

4.2 Animais de experimentação

Foram utilizados 17 cães adultos, sadios, machos, sem raça definida, com peso variando entre 15 e 22 kg, alojados no biotério do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Um período de jejum de 12 horas para alimentos sólidos precedeu o experimento, durante o qual os animais tiveram livre acesso à água.

4.3 Preparação experimental

4.3.1 Anestesia

Os animais receberam sulfato de morfina 0,5mg/kg intramuscular como pré-anestésico. A indução anestésica foi realizada com cloridrato de cetamina 10mg/kg e diazepam 1mg/kg em *bolus* por via endovenosa seguido de brometo de pancurnio 0,1mg/kg. O plano anestésico foi mantido pela infusão contínua de cloridrato de cetamina 12mg/kg/h e sulfato de fentanila 10ug/kg/h.

Após intubação orotraqueal os animais foram fixados à mesa operatória em decúbito dorsal e submetidos à ventilação mecânica controlada ciclada a volume (Servo *i*, Siemens ventilator system, V. 1.3; Siemens, Solna, Suécia, figura 1) com volume corrente de 10 ml/kg, fração inspirada de oxigênio de 0,40 e pressão positiva expiratória final (PEEP) de 5cmH₂O. A frequência respiratória foi ajustada para manter a PaCO₂ entre 35 e 45 mmHg.

A ventilação e a anestesia foram padronizadas após realização de estudo piloto para adequar as doses de anestésicos e o melhor modo de ventilação mecânica.

No decorrer do preparo cirúrgico, a temperatura corpórea foi mantida entre 35 e 36°C com a utilização de um colchão térmico. A bexiga foi cateterizada com uma sonda uretral plástica número 8, sendo sua extremidade distal conectada a um sistema coletor de urina (Drenator, Embramed, São Paulo, SP, Brasil).

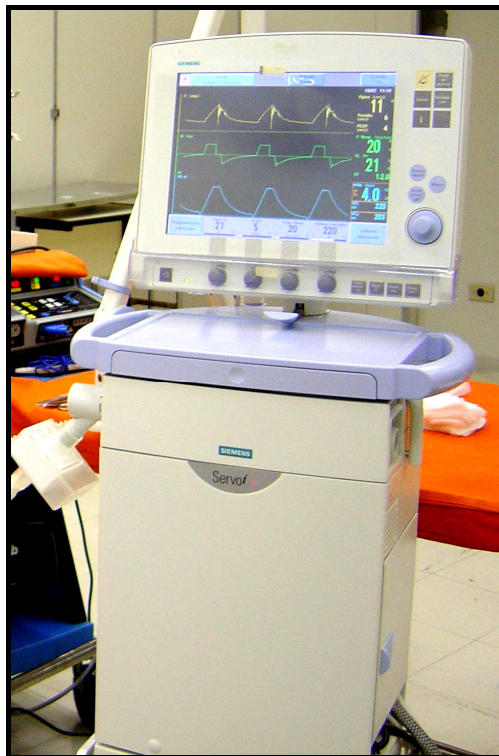


Fig. 1. Servo i. Utilizado para ventilação mecânica durante os experimentos.

4.3.2 PROCEDIMENTOS

4.3.2.1 Acesso vascular

Por meio de uma inguilotomia longitudinal direita, foi realizada a dissecação da veia femoral direita, para introdução de um cateter de polietileno (PE240) até a veia cava inferior, abaixo da emergência das veias renais. Este cateter foi utilizado para infundir solução salina, 20 ml/kg/h durante o preparo cirúrgico para repor a perda de volume relacionada ao ato cirúrgico e 1 ml/kg/h de solução salina durante o protocolo experimental. Por esta mesma via foi realizada a infusão contínua de anestésicos (*T Samtronic infusion pump 670*). Através da dissecação da artéria femoral direita foi introduzido um cateter de polietileno (PE240), em direção à aorta

torácica, para mensuração contínua da pressão arterial média (PAM) e para a coleta de amostras de sangue arterial.

Através de inguinotomia longitudinal esquerda foi realizada a dissecação da veia femoral esquerda com introdução de um cateter de polietileno (PE240) até a veia cava inferior para infusão do inóculo de bactérias e fluidos utilizados na reposição volêmica. Para administração da solução de bactérias empregamos uma bomba de infusão contínua (Peristaltic Pump 66, Harvard Apparatus, South Natick, MA, EUA).

Em seguida, realizou-se uma cervicotomia longitudinal ântero-lateral direita sendo dissecada a veia jugular externa e introduzido um cateter 7,5F (Continuous cardiac Output CCO VIP Pulmonary Artery Catheter, Baxter Edwards® Critical Care, Irvine, CA, EUA), cuja extremidade distal foi posicionada na artéria pulmonar, guiada pela análise das curvas de pressão. Este cateter foi empregado para mensuração da pressão média da artéria pulmonar (PMAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP), pressão do átrio direito (PAD) e para a coleta de amostras do sangue venoso misto da artéria pulmonar. O mesmo cateter foi empregado para a determinação do débito cardíaco (DC) pelo monitor de débito cardíaco COM-2 (Baxter Edwards Critical Care, Irvine, CA, EUA, figura 2), adotando-se a técnica de termodiluição em que foram aplicadas três injeções de 3 ml de solução salina a 0,9%. A média de três injeções, cujos valores não variaram mais do que 10%, foi considerada como débito cardíaco médio (Ganz e Swan, 1972).

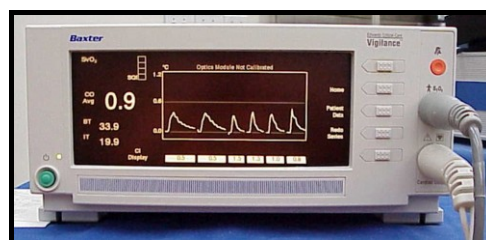
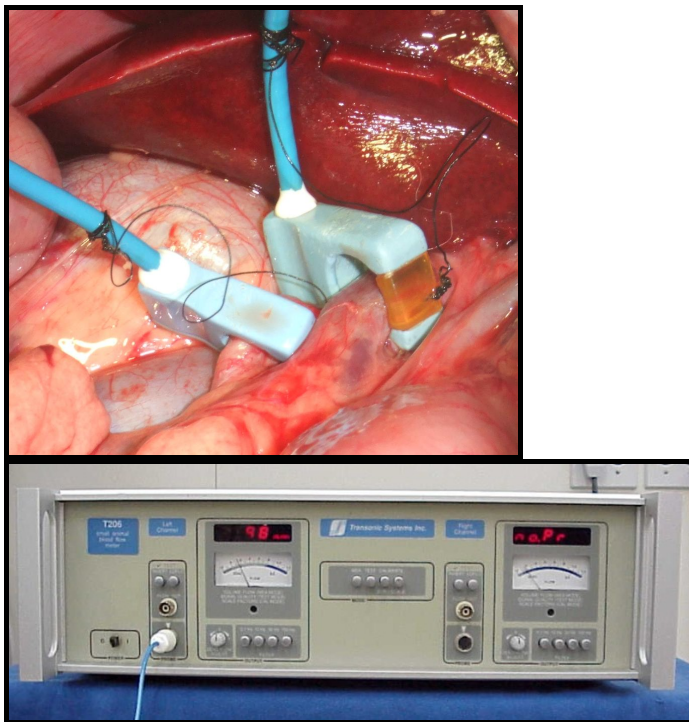


Fig. 2. Monitor de débito cardíaco.

As mensurações pressóricas foram realizadas pela conexão dos respectivos cateteres a transdutores de pressão (Transpac Disposable Transducer, Abbott, Chicago, IL, EUA), ligados em um sistema de aquisição de dados biológicos (modelo MP 100, Biopac System Inc. Goleta, CA, EUA). Estes foram registrados em um computador por meio de um *software* específico (AcqKnowledge® III MP 100 WSW, Biopac System Inc., Goleta, CA, EUA).

4.3.2.2 Laparotomia

O acesso à cavidade abdominal foi obtido por meio de uma incisão mediana, com hemostasia realizada com bisturi elétrico e ligadura de vasos maiores com fio de algodão 2-0. Em seguida, o baço foi identificado e mobilizado para fora da cavidade. Neste momento, procedeu-se à ligadura da artéria esplênica, permitindo esplenocstrição com autotransusão sangüínea durante a realização da esplenectomia. Posteriormente, através de uma incisão na parede anterior da veia esplênica, foi introduzido um cateter de polietileno multiperfurado (PE240) até a veia porta, permitindo a coleta de amostras de sangue, finalizando então a esplenectomia. A seguir o duodeno foi tracionado caudalmente, e o fígado cranialmente, a fim de identificar e dissecar a veia porta e artéria hepática. Ao redor desses dois vasos, foram posicionados fluxômetros ultra-sônicos (*Transonic Systems Inc.*, Ithaca, NY, EUA), que possibilitavam a mensuração contínua do fluxo da veia porta e do fluxo da artéria hepática (*T206 Small animal blood flowmeter* – *Transonic Systems Inc.*, Ithaca, NY, EUA, figura 3 e 4).



Figuras 3 e 4. Fluxômetro ultrassônico T206 *small animal blood flowmeter* e posicionamento dos fluxômetros ao redor da veia porta e artéria hepática.

4.4 Grupos experimentais

Após o preparo experimental e um período de estabilização de trinta minutos, foram obtidas as medidas basais (BL). Imediatamente antes da medida basal, o coletor de urina foi esvaziado para mensuração da diurese durante a fase experimental (BL – T270) e seus valores foram expressos em ml/kg. Os animais foram neste momento, randomizados por sorteio, em três grupos.

CT CONTROLE (n=3) Animais submetidos ao insulto séptico (**BL-T30**) e observados por 4 horas (**T30-T270**) sem intervenções adicionais.

SF (n=7) Animais submetidos ao insulto séptico, (**BL-T30**), observados sem intervenção por uma hora (**T90**), ressuscitados com 32ml/kg de solução salina em 20 minutos e reavaliados 30 (**T120**) e 60 (**T150**) minutos após a ressuscitação inicial

através da saturação venosa mista de oxigênio. Se a saturação venosa mista estivesse abaixo de 70%, *bolus* adicionais de 32ml/kg de SF 0,9% eram administrados em 20 minutos.

HS (n=7) Animais submetidos ao insulto séptico, (**BL-T30**), observados sem intervenção por uma hora (**T90**), ressuscitados com 4ml/kg de solução salina hipertônica isoncótica (poli O-2 hidroxietil amido 6% + cloreto de sódio 7,2%, *Hyper-Haes*®, Fresenius Kabi, São Paulo, Brasil) em 5 minutos e reavaliados após 30 (**T120**) e 60 (**T150**) minutos através da saturação venosa mista de oxigênio. Se a saturação venosa mista estivesse abaixo de 70%, *bolus* adicionais de 32ml/kg de SF 0,9% eram administrados em 20 minutos.

4.5 Protocolo experimental

A figura 5 ilustra o protocolo experimental. As mensurações hemodinâmicas diretas tais como frequência cardíaca, temperatura central, pressões (PAM, PMAP) e fluxos (fluxo da veia porta, fluxo da artéria hepática) foram registrados a cada 10 minutos durante os períodos de intervenção (**BL-T30 e T90-T180**) e a cada 15 minutos até o término do experimento (**T180-T270**).

A mensuração das outras variáveis hemodinâmicas (POAP, PAD, DC), assim como a coleta de amostras de sangue arterial, venoso misto e da veia porta para análise gasométrica (pH, pO₂, pCO₂, BE, HCO₃, saturação de oxigênio), dosagem de lactato, hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht), foram realizadas a cada 30 minutos.

Ao término do experimento, os animais foram sacrificados com a administração, por via endovenosa, de pentobarbital na dose de 40 mg/kg de peso, seguida de 40 ml de solução de cloreto de potássio a 19,1%. Então, foram retirados

fragmentos de 2 x 2 cm de tecido cardíaco, pulmonar, hepático, renal e íleo terminal para análise histopatológica.

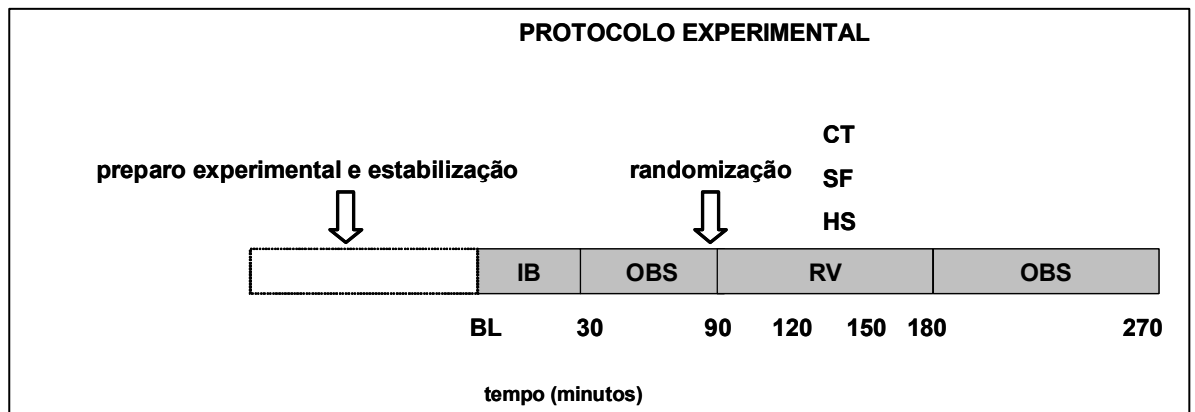


Fig. 5 Protocolo experimental: **IB (BL-30)** = infusão bacteriana ($1,2 \times 10^{10}$ ufc/kg em 30 min.). **OBS (30-90 e 180-270)** = período de observação. **RV (90-180)** = ressuscitação volêmica. **CT** = grupo controle. **SF e HS: 90-120: SF**: SF 0,9% 32 ml/kg em 20 min. **HS**: HS 4ml/kg em 5 minutos. **120 e 150**: SF 32ml/kg em 20 minutos, se SvO_2 , 70% em ambos os grupos. **270**: sacrifício dos animais e coleta de amostras para análise histopatológica.

4.6 Variáveis estudadas

Foram realizadas avaliações das variáveis hemodinâmicas, laboratoriais e de fluxo regional conforme definido a seguir.

4.6.1 MEDIDAS HEMODINÂMICAS E DE FLUXO REGIONAL

4.6.1.1 Pressão arterial média e pressão média da artéria pulmonar

A pressão arterial média (PAM) e a pressão média da artéria pulmonar (PMAP) foram mensuradas continuamente, sendo seus valores expressos em mmHg.

4.6.1.2 Pressão de oclusão da artéria pulmonar e pressão de átrio direito

A pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) e de átrio direito (PAD) foram mensuradas nos diversos momentos experimentais, sendo os seus valores expressos em mmHg.

4.6.1.3. Débito e índice cardíaco

O débito cardíaco (DC) foi obtido pela injeção, em bolo, de 3ml de solução salina a 0,9%, à temperatura ambiente (23 a 25°C), no final da expiração. Cada registro resultou da média aritmética de três mensurações consecutivas, com variação menor do que 10% entre si, expresso em l/min.

O índice cardíaco (IC) foi calculado pela divisão do DC pela superfície corpórea (SC) do cão, expresso em litros por minuto por metro quadrado (l/min/m²). A superfície corpórea foi calculada a partir do peso corpóreo (PC) do animal, determinado em quilogramas.

$$\boxed{\text{IC} = \text{DC} / \text{SC}} \text{ em que,}$$

$$\text{SC} = 0,112 \text{ PC } (2/3)$$

4.6.1.4 Fluxo e índice de fluxo da veia porta e da artéria hepática

Os fluxos da veia porta (FVP) e artéria hepática (FAH) foram obtidos de forma contínua, por meio do posicionamento de fluxômetros ultra-sônicos ao redor destes vasos, sendo os seus valores expressos em ml/min.

Os índices de fluxo da veia porta (IFVP) e da a. hepática (IFAH) foram calculados por meio da divisão dos respectivos fluxos pela superfície corpórea e expressos em ml/min/m².

$$\text{IFVP} = \text{FVP} / \text{SC}$$

$$\text{IFAH} = \text{FAH} / \text{SC}$$

4.6.1.5 Índice de fluxo hepático total

O índice de fluxo hepático total foi obtido por meio da soma do índice de fluxo da veia porta e índice de fluxo da artéria hepática.

$$\text{IFHT} = \text{IFVP} + \text{IFAH}$$

4.6.1.6 Índices de resistência vascular sistêmica e pulmonar

Os índices de resistência vascular sistêmica e pulmonar (IRVS e IRVP) foram calculados pela diferença entre a PAM e a PAD, e a PMAP e a POAP, respectivamente, divididos pelo índice cardíaco e multiplicados por 79,92, que é uma constante de conversão de mmHg.min/l para dina.segundo/centímetro⁵ metro² (dina.s/cm⁵.m²).

$$\text{IRVS} = [(\text{PAM} - \text{PAD})/\text{IC}] \times 79,92$$

$$\text{IRVP} = [(\text{PMAP} - \text{POAP})/\text{IC}] \times 79,92$$

4.6.2. VARIÁVEIS LABORATORIAIS

Os dados gasométricos, hemoglobina, hematócrito e lactato foram coletados por meio dos cateteres posicionados na artéria pulmonar, aorta e veia porta e avaliados pelo analisador de gases sanguíneos *Stat-Profile Ultra-C* (Nova Biomedical, Waltham, MA, EUA).

Os valores das variáveis obtidas por meio das gasometrias foram expressos nas seguintes unidades: mmHg para medidas de $p\text{CO}_2$ e $p\text{O}_2$, mmol/l para medidas de lactato e HCO_3 , Hb em g/dl e SO_2 (saturação de oxigênio) e hematócrito em %.

4.6.2.1. Gradiente veno-arterial de dióxido de carbono

O gradiente veno-arterial de dióxido de carbono foi obtido pela diferença entre a pressão parcial de dióxido de carbono do sangue venoso misto (PvCO_2) e no sangue arterial (PaCO_2), expresso em mmHg.

$$\text{Gradiente veno-arterial de CO}_2 = \text{PvCO}_2 - \text{PaCO}_2$$

4.6.2.2. Gradiente porta-arterial de dióxido de carbono

O gradiente porta-arterial de dióxido de carbono foi obtido pela diferença entre a pressão parcial de dióxido de carbono do sangue venoso da veia porta (PpCO_2) e, no sangue arterial (PaCO_2), expresso em mmHg.

$$\text{Gradiente porta-arterial de CO}_2 = \text{PpCO}_2 - \text{PaCO}_2$$

4.6.3. MEDIDAS DE TRANSPORTE DE OXIGÊNIO

4.6.3.1. Conteúdo de oxigênio no sangue arterial, venoso misto e venoso portal.

O conteúdo de oxigênio arterial (CaO_2), porta (CpO_2) e do sangue venoso misto (CvO_2), expresso em ml/dl, foi obtido pelas taxas de hemoglobina arterial (Hba), portal (Hbp) e venosa mista (Hbv), da saturação arterial (SaO_2), portal (SpO_2) e venosa mista de oxigênio (SvO_2) e da pressão parcial de oxigênio nos sangues arterial, portal, e venoso misto (PaO_2 , PpO_2 e PvO_2 , respectivamente). Estes dados foram utilizados para cálculo da oferta, consumo e taxas de extração sistêmica e porta de oxigênio.

$$CaO_2 = (Hba \times SaO_2 \times 1,34) + (PaO_2 \times 0,0031)$$

$$CpO_2 = (Hbp \times SpO_2 \times 1,34) + (PpO_2 \times 0,0031)$$

$$CvO_2 = (Hbv \times SvO_2 \times 1,34) + (PvO_2 \times 0,0031)$$

em que,

- 1,34 = Coeficiente de ligação do O_2 com a hemoglobina
- 0,0031 = Coeficiente de solubilidade de O_2 no plasma

4.6.3.2. Oferta sistêmica de oxigênio

A oferta sistêmica de oxigênio (DO_2) expressa em ml/min, foi calculada a partir do débito cardíaco (DC) e do conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2), utilizando-se a fórmula:

$$DO_2 = DC \times CaO_2 \times 10$$

4.6.3.3 Consumo de oxigênio sistêmico

O consumo sistêmico de oxigênio (VO_2) expresso em ml/min foi calculado a partir do débito cardíaco (DC), dos conteúdos arterial e venoso misto de oxigênio (CaO_2 e CvO_2) adotando-se a seguinte fórmula:

$$VO_2 = DC \times (CaO_2 - CvO_2) \times 10$$

4.6.3.4 Oferta de oxigênio esplâncnica

A oferta esplâncnica de oxigênio (DO_2 espl) expressa em ml/min foi calculada a partir do fluxo da veia porta (FVP) e do conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2), utilizando-se a fórmula:

$$DO_2 \text{ espl} = FVP \times CaO_2 \times 10$$

4.6.3.5 Consumo de oxigênio esplâncnico

O consumo esplâncnico de oxigênio (VO_2 espl) expresso em ml/min foi calculado a partir do fluxo da veia porta (FVP) e dos conteúdos arterial e porta de oxigênio empregando-se a fórmula:

$$VO_2 \text{ espl} = FVP \times (CaO_2 - CpO_2) \times 10$$

4.6.3.6 Taxas de extração sistêmica e porta de oxigênio

As taxas de extração de oxigênio sistêmica ($TEsO_2$) e porta ($TEpO_2$), expressas em percentagem (%), foram obtidas a partir do conteúdo de oxigênio nos sangues

arterial, venoso misto e portal (CaO_2 , CvO_2 e CpO_2 respectivamente), utilizando-se as seguintes fórmulas:

$$TEsO_2 = [(CaO_2 - CvO_2) / CaO_2] \times 100$$
$$TEpO_2 = [(CaO_2 - CpO_2) / CaO_2] \times 100$$

4.7 Análise histopatológica

Ao término dos experimentos foram coletados fragmentos medindo 2 x 2 cm do coração (parede anterior do ventrículo esquerdo), pulmão (lobo inferior direito), rim (medular e córtex do rim direito), intestino (íleo terminal) e fígado (lobo direito).

Os fragmentos foram encaminhados para análise histopatológica e apenas numerados seqüencialmente sem a identificação do grupo a que pertenciam para evitar interferências nos resultados.

O estudo dos fragmentos incluiu a confecção de lâminas para análise histológica com a coloração de hematoxilina-eosina a fim de identificar edema, proliferação de neutrófilos e formação de microabscessos em consequência do insulto séptico e também a pesquisa de bactérias Gram negativas nos tecidos utilizando a coloração Brown – Hopps. Utilizamos também o método TUNEL para identificação de células em processo de apoptose.

A presença de células em processo de apoptose foi investigada “*in situ*” pelo método TUNEL (Terminal deoxynucleotidil transferase mediated dUTP-biotin nick end labeling), utilizando-se o kit "In Situ Cell Death Detection Kit Fluorescein, (Roche Applied Science, Germany)". Cortes histológicos colados em lâminas

revestidas por organo silano (Sigma, St. Louis, EEUU), foram desparafinizados, hidratados e permeabilizados em solução de Proteinase K 20µg/ml (Invitrogen, EEUU) diluído em tampão Tris-HCl 10mM, pH 7,4 e incubadas por 10 minutos a 37°C em câmara úmida. As lâminas empregadas como controles foram incubadas com Dnase I (10U/µl) (Invitrogen, EEUU) diluída em tampão Tris-HCl 50mM pH 7,5 por 30 minutos a temperatura ambiente em câmara úmida. Em seguida, ao abrigo da luz, os cortes foram incubados com solução de TUNEL (enzima TdT-Terminal deoxynucleotidyl Transferase) na diluição de 1:10 entre os reagentes A(Enzyme Solution) e B (Label Solution) do Kit, seguindo-se a orientação do fabricante por 1:30 horas a 37°C em câmara úmida. A lâmina do controle negativo foi incubada somente com o reagente B, omitindo-se o reagente A.

Posteriormente os cortes foram lavados 3 vezes em tampão PBS pH 7,3 por 10 minutos. As lâminas foram secas e montadas em Prolong antifade (Invitrogen, EEUU).

A visualização foi realizada em microscópio de fluorescência Zeiss (Axioshop 2 Plus, Germany) com filtro para fluoresceína em aumento de 40x.

A presença de apoptose foi semiquantificada da seguinte forma:

Fígado: - negativo: ausência de células positivas pela imunofluorescência.

- 0/+: raros núcleos arredondados e fragmentos irregulares positivos no interior dos sinusóides.

- +: pequeno número de núcleos arredondados, fragmentos irregulares e raras massas amorfas positivas no interior dos sinusóides.

- ++: núcleos arredondados, fragmentos irregulares e massas amorfas positivas no interior dos sinusóides associados a grupos de hepatócitos positivos.

Intestino: - negativo: ausência de células positivas pela imunofluorescência.

- 0/+: positividade apenas em restos celulares descamados sobre os vilos, correspondendo ao processo fisiológico de apoptose de células do epitélio intestinal.

- +: raras células epiteliais positivas, focalmente na base e principalmente no topo dos vilos.

- ++: presença de grupos de células epiteliais positivas na mucosa.

4.8 Método estatístico

As variáveis peso e diurese foram apresentadas descritivamente em tabelas contendo média e erro padrão. As médias foram comparadas com análise de variância com um fator de classificação.

As médias das variáveis mensuradas em mais de uma condição de avaliação (0, 30, 90, 120, 150, 180 e 270) foram avaliadas com análise de variância para medidas repetidas. As seguintes hipóteses básicas foram testadas:

H₀₁: Os perfis de médias são paralelos, ou seja, o comportamento dos grupos é igual ao longo do tempo;

H₀₂: Os perfis de médias são coincidentes, ou seja, não existe diferença de médias entre os grupos;

H₀₃: Não há efeito de tempo, ou seja, os perfis são paralelos ao eixo das abscissas.

Os valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

Para avaliar a diferença no grau de apoptose entre os grupos foram utilizados os testes Kruskal-Wallis e Mann-Whitney. Valores de $p < 0,05$ foram considerados estatisticamente significantes.

RESULTADOS

5. Resultados

O valor médio e o erro-padrão das variáveis estudadas em cada grupo estão apresentados em figuras. Os valores individuais de cada animal, em cada momento do experimento, estão dispostos em tabelas no item Anexos.

5.1 Volume administrado

A figura 6 ilustra o volume total administrado em cada grupo e a figura 7, o volume total administrado em cada experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 1.

No grupo SF, três animais receberam apenas a ressuscitação inicial com 32 ml/kg de solução salina isotônica e mantiveram a SvO₂ acima de 70% quando reavaliados. Quatro animais necessitaram de *bolus* adicional de cristalóide no T150.

No grupo HS, três animais receberam apenas a infusão de 4ml/kg da solução hipertônica e mantiveram a SvO₂ acima de 70% quando reavaliados. Dois animais necessitaram de *bolus* adicionais de solução salina isotônica nos tempos experimentais T120 e T150, um animal recebeu um *bolus* adicional de cristalóide no tempo experimental T120 e um animal recebeu um *bolus* adicional de cristalóide no tempo experimental T150.

Ao final do experimento, não houve diferença significativa no volume total administrado para ressuscitação volêmica entre os dois grupos tratados ($p=0,16$).

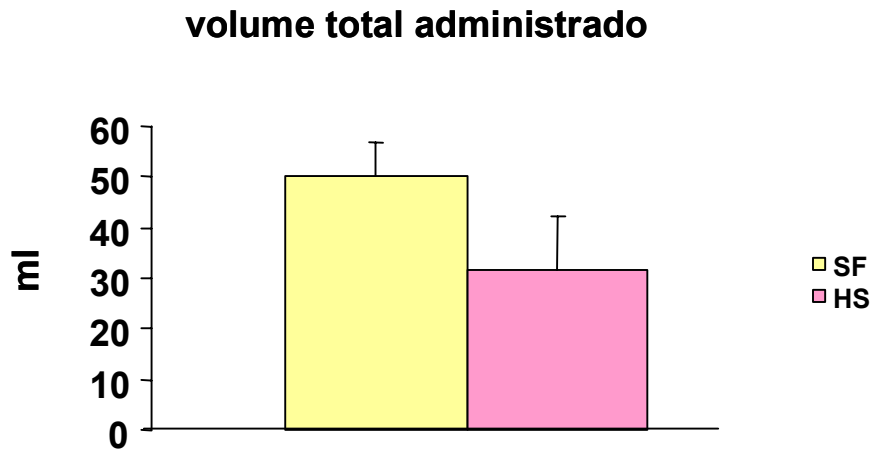


Fig. 6 Volume total administrado em cada grupo.
SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica.
 Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

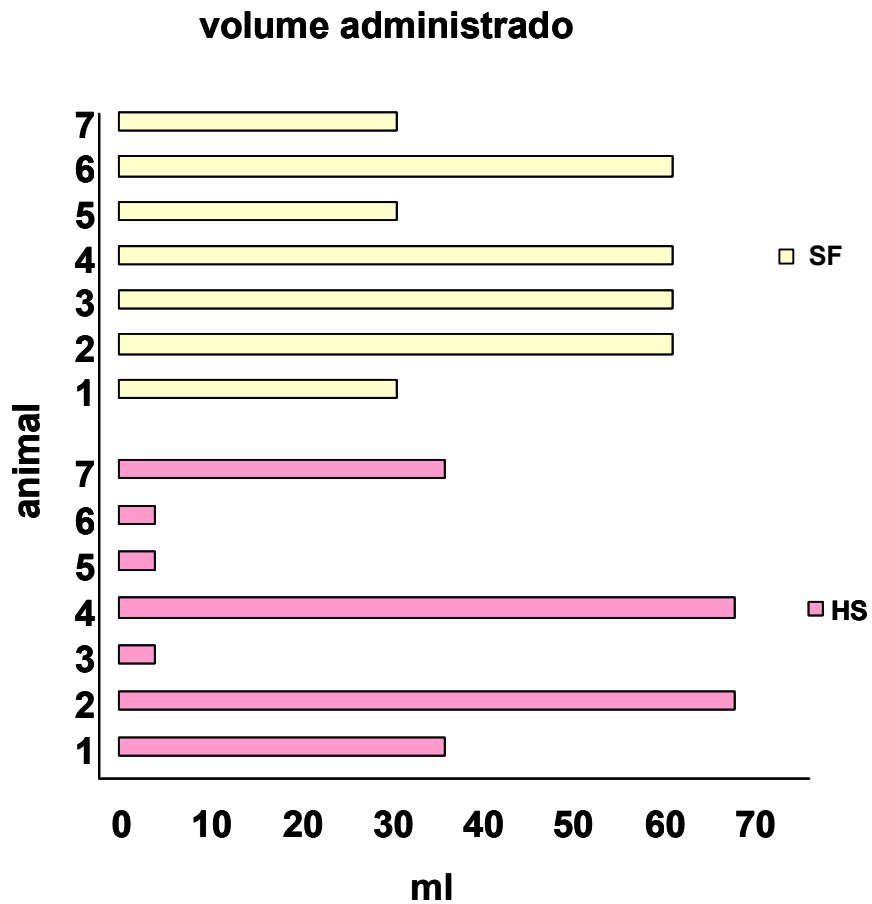


Fig.7 Volume administrado em cada animal.
SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica.
 Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.2 Peso dos animais

O peso dos animais variou entre 15 e 22 kg, não havendo diferença entre os grupos ($p=0,31$): CT ($17,2 \pm 0,17$ kg); grupo SF ($17 \pm 0,8$ kg) e grupo HS ($18,5 \pm 0,67$ kg). Os valores individuais do peso e da superfície corpórea de cada animal encontram-se em Anexos, tabela 2.

5.3 Temperatura central

A figura 8 ilustra o comportamento da temperatura central nos três grupos ao longo do experimento. Os valores de cada variável estão apresentados em Anexos, tabela 3.

A inoculação de bactérias resultou em elevação significativa da temperatura central nos três grupos.

O grupo CT manteve a temperatura em níveis superiores aos basais até o final do experimento.

Nos grupos tratados (SF e HS) notamos queda da temperatura após a infusão de volume ($p=0,008$, T90 vs T120).

Ao final do experimento em todos os grupos a temperatura permaneceu superior aos níveis basais ($p= 0,003$, BL vs T270).

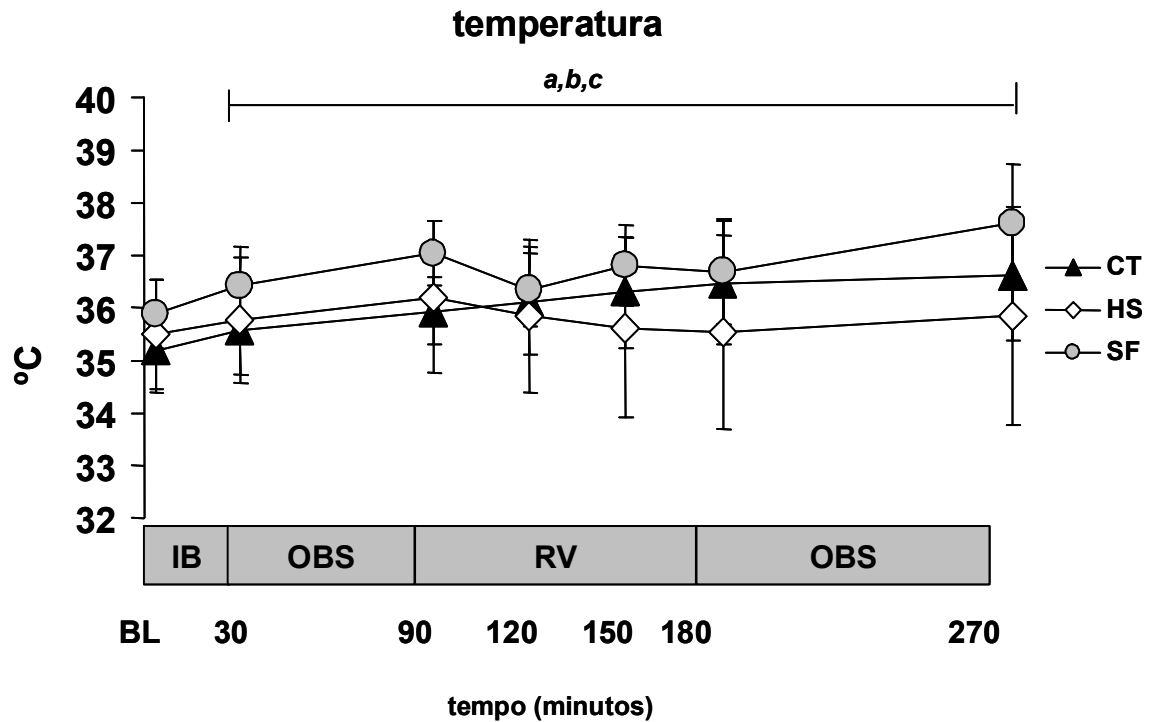


Fig 8. Variação da temperatura central (° C) ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4. Variáveis sistêmicas

5.4.1 Pressão arterial média

A figura 9 ilustra o comportamento da pressão arterial média ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 4.

Não houve diferença significativa entre os grupos no momento basal (BL) ou ao longo do experimento.

Nos três grupos observamos redução semelhante e significativa da PAM durante a infusão de bactérias ($p < 0,002$ nos tempos experimentais T30 e T90 vs basal). No grupo CT, esta diminuição persistiu ao longo de todo o experimento.

A ressuscitação volêmica promoveu recuperação parcial e transitória da pressão arterial média estritamente relacionada ao período de infusão de volume nos grupos HS e SF. Não foram observadas diferenças entre os grupos tratados.

Ao término do experimento, os três grupos apresentavam pressão arterial média em níveis inferiores aos basais ($p = 0,0001$) sem diferença entre os grupos.

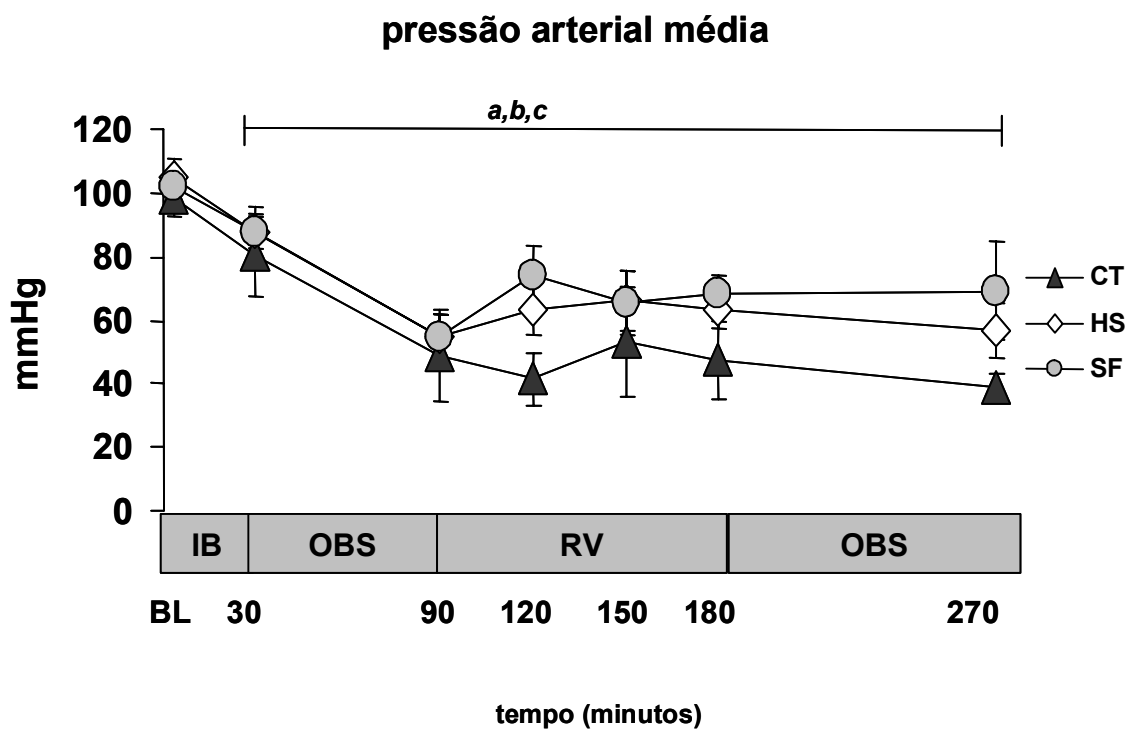


Fig 9. Variação da pressão arterial média (mmHg) ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p < 0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p < 0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p < 0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.2 Pressão média da artéria pulmonar

A figura 10 ilustra o comportamento da pressão média de artéria pulmonar ao longo do experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 5.

Os três grupos apresentaram comportamento semelhante da PMAP ao longo do tempo. Não houve diferença no momento basal (BL) entre os grupos.

A infusão de bactérias resultou em diminuição transitória da PMAP nos três grupos ($p=0,005$, T90 vs basal). A seguir observamos retorno dos níveis da PMAP para os valores basais sem alterações significativas nos três grupos ao longo do experimento.

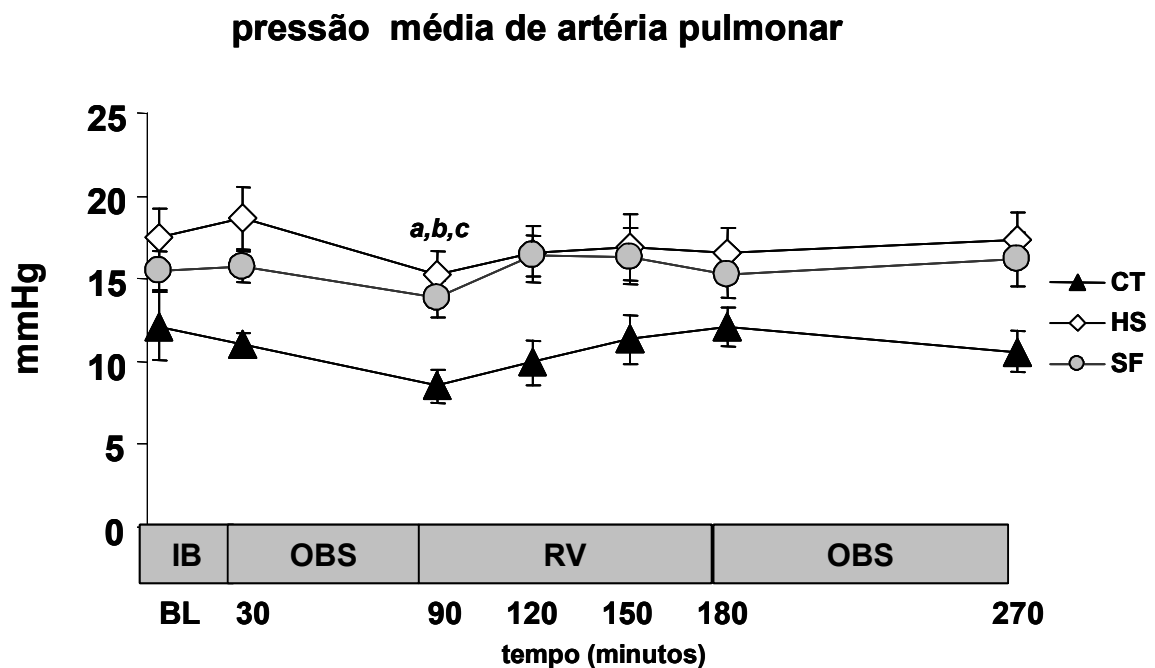


Fig 10. Variação da pressão média de artéria pulmonar (mmHg) ao longo do experimento. CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.3 Pressão de oclusão da artéria pulmonar e pressão de átrio direito

Nas figuras 11 e 12 observamos o comportamento da pressão de oclusão da artéria pulmonar e pressão de átrio direito ao longo do experimento. Os valores de cada variável estão apresentados em Anexos Tabelas 6 e 7.

Os três grupos apresentavam valores semelhantes de pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) no início do experimento.

Todos mostraram diminuição da pressão de oclusão da artéria pulmonar após a infusão do inóculo bacteriano ($p= 0,05$, T90 vs basal).

Os grupos tratados evoluíram com elevação da pressão de oclusão da artéria pulmonar, após a ressuscitação volêmica, porém sem diferença estatisticamente significativa em relação ao grupo CT.

Os três grupos apresentavam valores semelhantes de pressão de átrio direito no início do experimento. Não foram constatadas oscilações significativas ao longo do experimento.

Observamos diferenças significativas no valor da pressão de átrio direito entre os grupos CT e SF nos tempos experimentais T120, 180 e 270 e entre os grupos CT e HS nos tempos experimentais T180 e T270 ($p < 0,03$).

Entre os grupos HS e SF não foram constatadas diferenças na pressão de átrio direito ao longo do experimento.

pressão de oclusão da artéria pulmonar

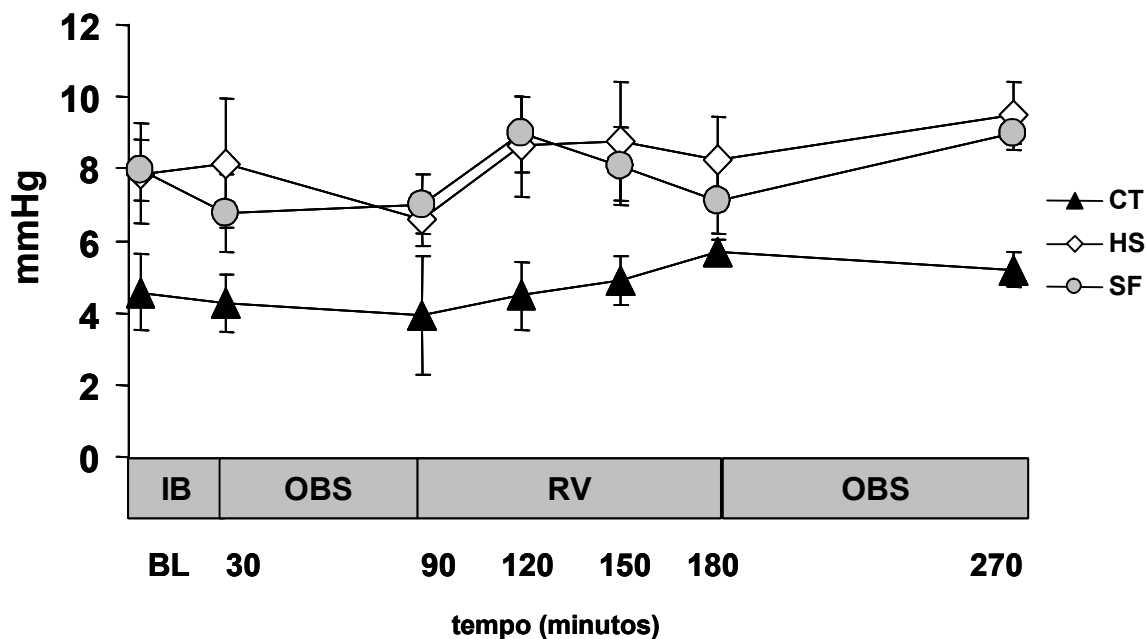


Fig 11. Variação da pressão de oclusão de artéria pulmonar (mmHg) ao longo do experimento. CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

pressão de átrio direito

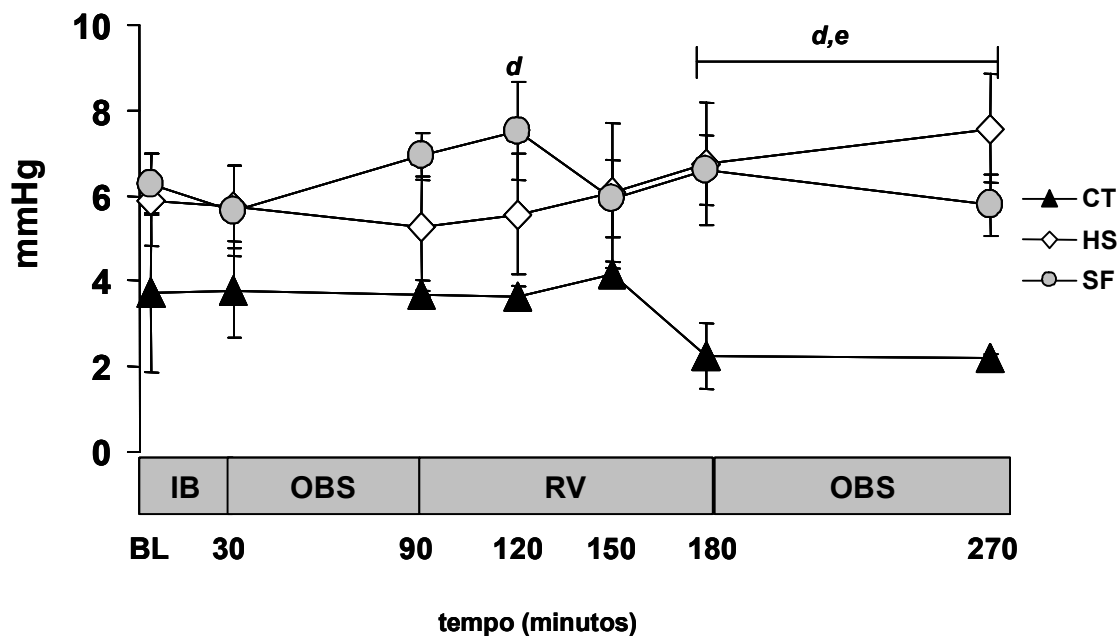


Fig 12. Variação da pressão de átrio direito (mmHg) ao longo do experimento. CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. (d) CT vs SF, $p<0,05$; (e) CT vs HS $p<0,05$. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.4 Índice cardíaco

Na figura 13 observamos o comportamento do índice cardíaco (IC) durante o experimento. Os valores de cada variável estão apresentados em Anexos, Tabela 8.

Não houve diferença do IC, no momento basal (BL), entre os grupos.

Todos os grupos evoluíram com queda progressiva do índice cardíaco após a infusão da solução de bactérias (BL vs T30 e BL vs T90, $p < 0,0002$).

No grupo CT constatou-se índice cardíaco reduzido ao longo de todo o experimento.

A infusão de cristalóides promoveu melhora transitória do índice cardíaco nos grupos tratados com retorno aos níveis basais no grupo SF no tempo experimental T120.

Ao final do experimento, os três grupos apresentavam um índice cardíaco inferior aos níveis basais ($p = 0,0001$).

O grupo SF evoluiu com índice cardíaco superior ao grupo CT durante todo o período experimental ($p = 0,04$).

Entre os grupos CT e HS e SF e HS não foram observadas diferenças significativas ao longo do experimento.

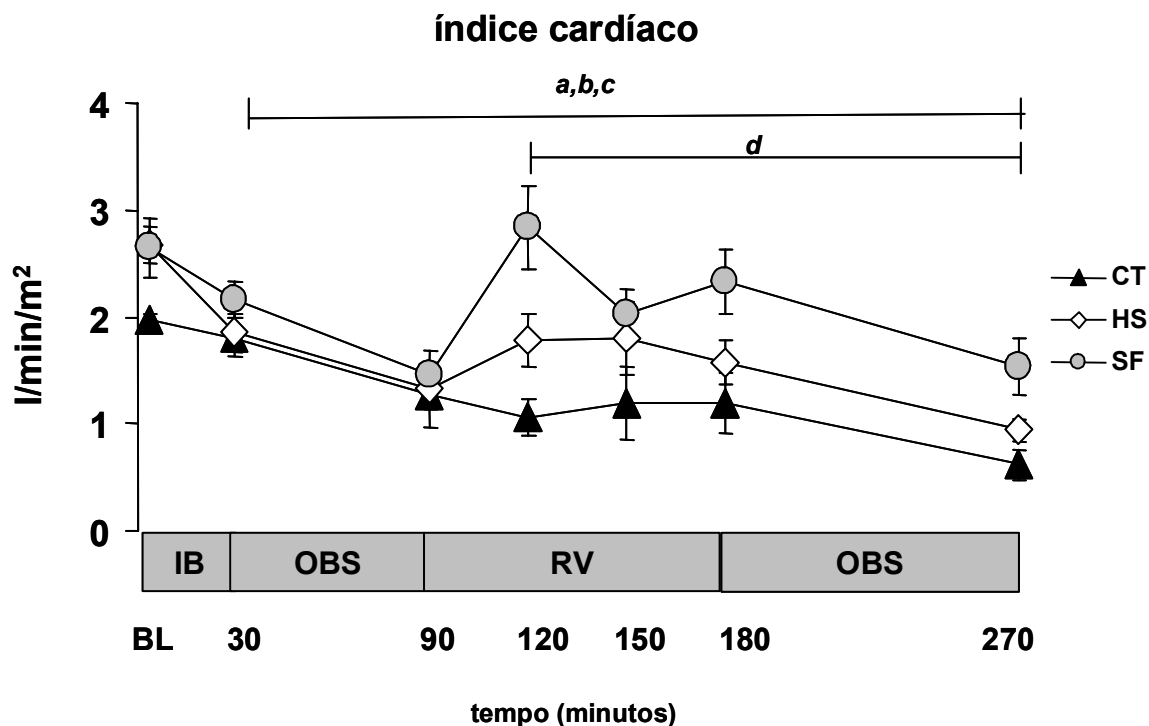


Fig 13. Variação do índice cardíaco (l/min/m²) ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): Grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS; (d) CT vs SF, $p<0,05$. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.5 Índice de resistência vascular sistêmica

A figura 14 ilustra a variação do índice de resistência vascular sistêmica ao longo do experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 9.

Não houve diferença do IRVS, no momento basal (BL), entre os grupos.

A inoculação de bactérias resultou em queda significativa do IRVS nos três grupos mantida até o tempo experimental T120 quando todos passaram a apresentar elevação progressiva do IRVS, mantida até o final do experimento.

A magnitude da elevação do IRVS foi menor nos grupos tratados.

Foram observadas, nos três grupos, diferenças estatisticamente significativas entre os tempos experimentais T90 e T120 vs basal ($p < 0,01$).

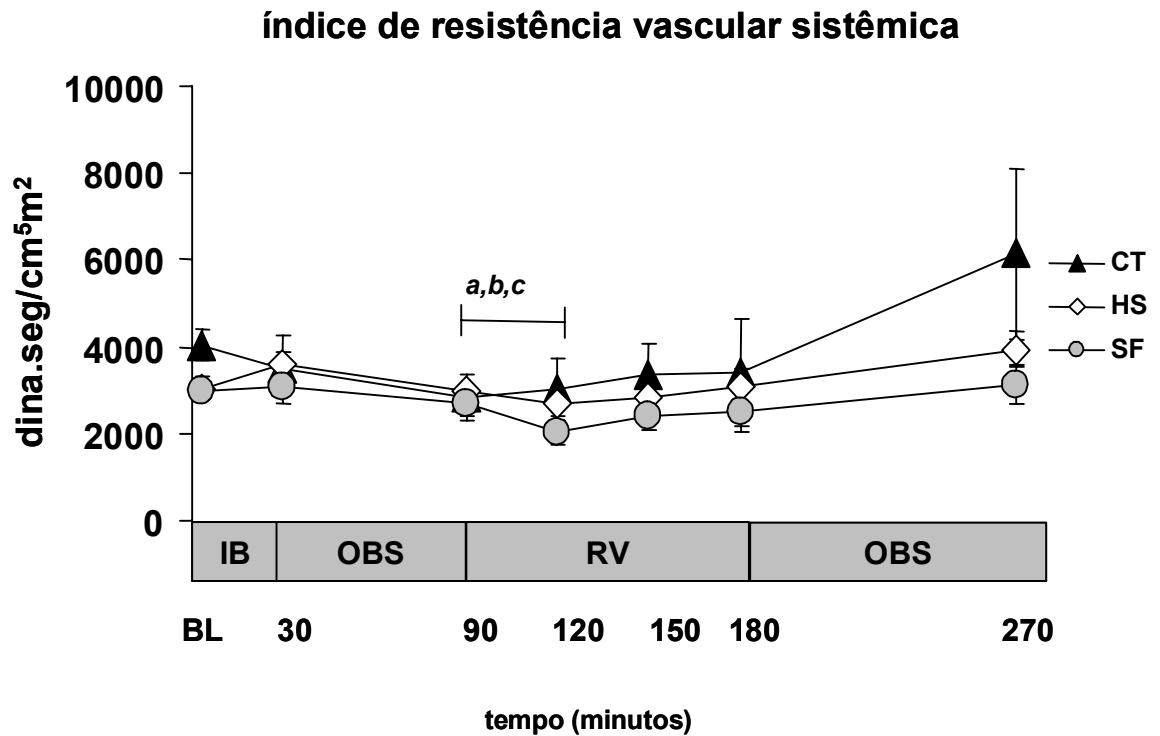


Fig 14. Variação do índice de resistência vascular sistêmica (dina.seg/cm⁵m²) ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p < 0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p < 0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p < 0,05$; grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.6 Índice de resistência vascular pulmonar

A figura 15 ilustra o comportamento do índice de resistência vascular pulmonar ao longo do experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 10.

Não houve diferença estatisticamente significativa do IRVP entre os grupos no momento basal (BL) ou ao longo do experimento.

Todos os grupos evoluíram com elevação progressiva da resistência vascular pulmonar ao longo do experimento. Foram observadas diferenças significativas entre os tempos experimentais T90, T120, T150, T180 e T270 vs basal ($p < 0,03$).

Ao final do experimento, todos os grupos apresentavam resistência vascular pulmonar maior do que a do basal sem diferença entre os grupos.

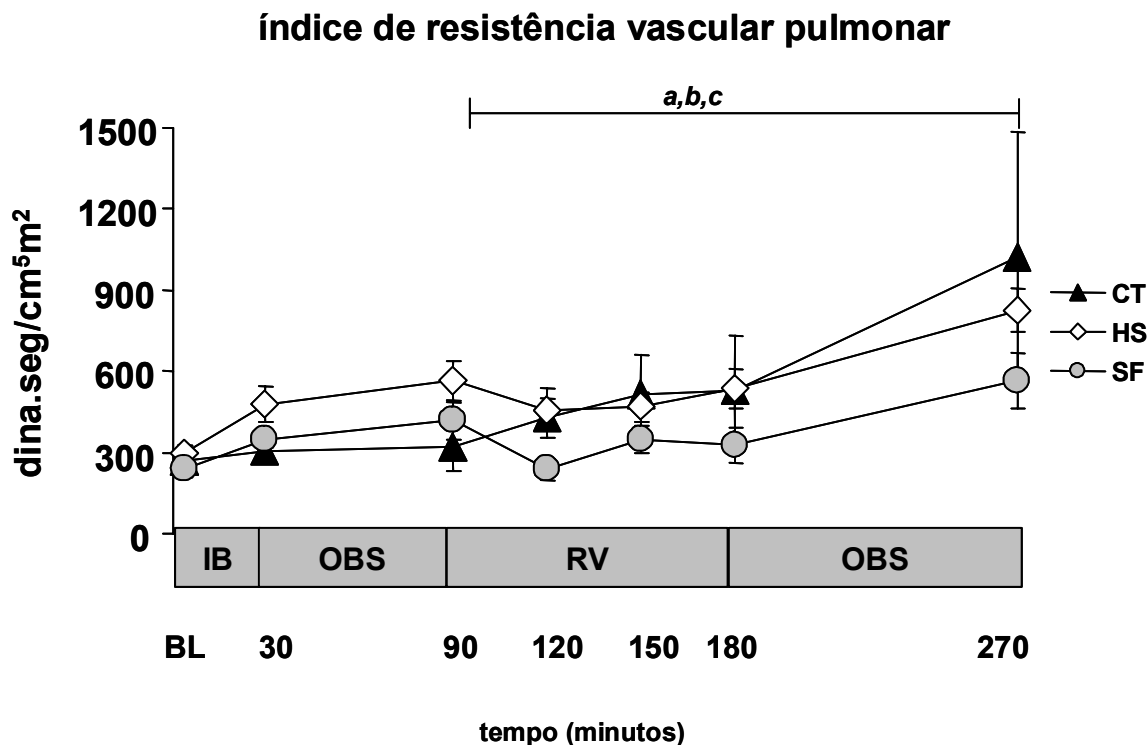


Fig 15. Variação do índice de resistência vascular pulmonar (dina.seg/cm⁵m²) ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$; grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$; grupo SF; (c) vs BL, $p<0,05$; grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.7 Oferta de oxigênio sistêmica

Na figura 16 observamos a variação da DO_2 sistêmica ao longo do experimento.

Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 11.

Não houve diferença da DO_2 , no momento basal (BL), entre os grupos.

Os três grupos evoluíram com queda da DO_2 após a inoculação de bactérias e ao longo do experimento. Houve redução significativa nos tempos experimentais T30, T90, T120, T150, T180 e T270 em relação ao basal ($p<0,004$).

No grupo controle a magnitude da redução da DO_2 ao longo do experimento foi maior do que nos grupos tratados.

No grupo SF houve elevação da DO_2 significativa relacionada à expansão volêmica (T120 vs T90, $p=0,009$), porém sem retorno ao nível basal.

O grupo HS apresentou comportamento semelhante ao grupo SF, evoluindo com aumento da DO_2 sistêmica durante a ressuscitação volêmica também inferior ao valor basal.

Não foram observadas diferenças entre os grupos SF e HS.

Ao final do experimento, todos os animais apresentavam DO_2 inferior ao basal sem diferença entre os grupos tratados e o grupo controle.

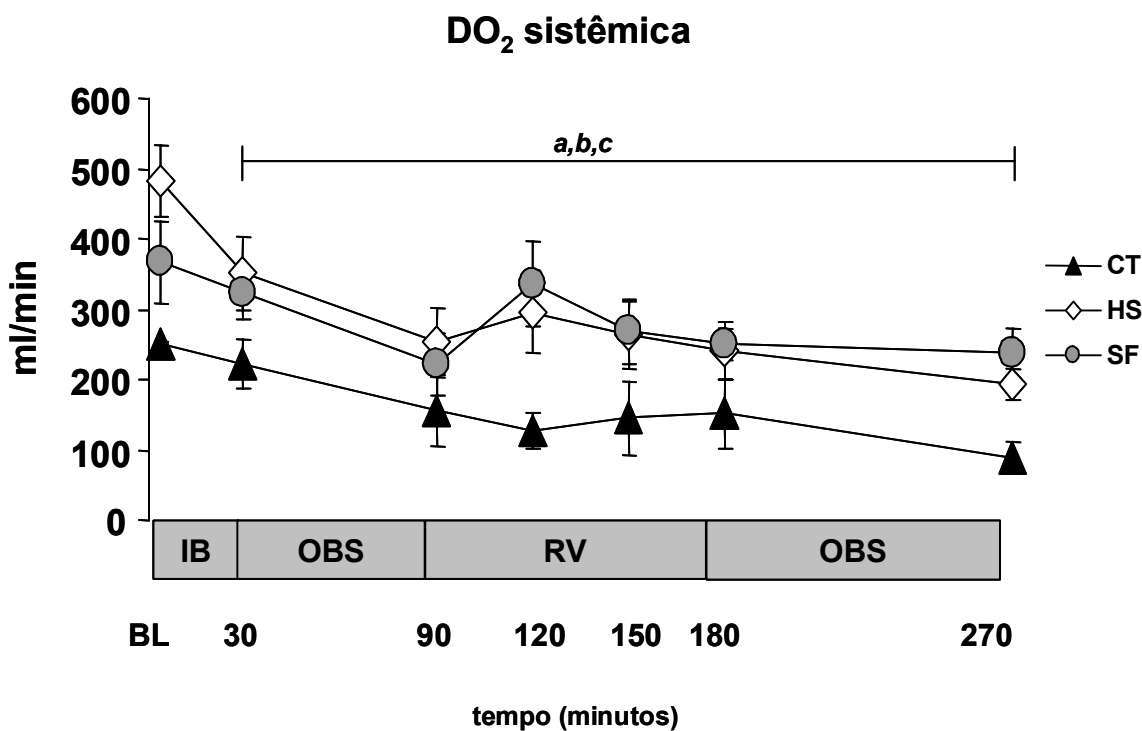


Fig 16. Variação da DO_2 sistêmica (ml/min) ao longo do experimento. CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$; grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.8 Consumo sistêmico de oxigênio

A figura 17 ilustra a variação do VO_2 sistêmico ao longo do experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 12.

Não houve diferença significativa do consumo de oxigênio sistêmico entre os grupos no tempo experimental basal (BL)

Ao longo do experimento, os três grupos demonstraram o mesmo comportamento. A infusão bacteriana promoveu aumento progressivo do consumo de oxigênio sistêmico que se manteve superior ao basal até o final do experimento.

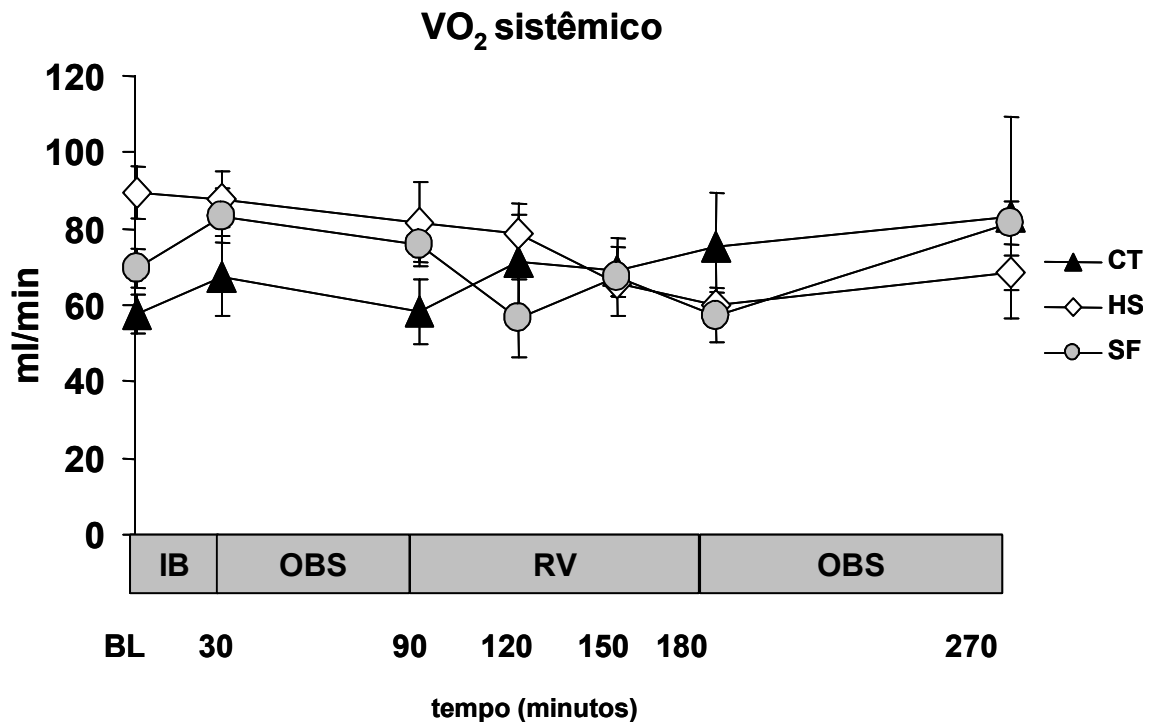


Fig 17. Variação do VO_2 sistêmico (ml/min) ao longo do experimento. CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.9 Taxa de extração de oxigênio sistêmica

A figura 18 ilustra o comportamento da taxa de extração de O₂ sistêmica ao longo do experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 13.

Não houve diferença estatisticamente significativa da TEsO₂ no momento basal (BL) entre os grupos.

A infusão da solução de bactérias resultou em elevação significativa da TEsO₂ nos três grupos, com diferença significativamente estatística nos tempos experimentais T30, T90, T120, T150, T180 e T270 vs basal ($p < 0,01$).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ao longo do experimento.

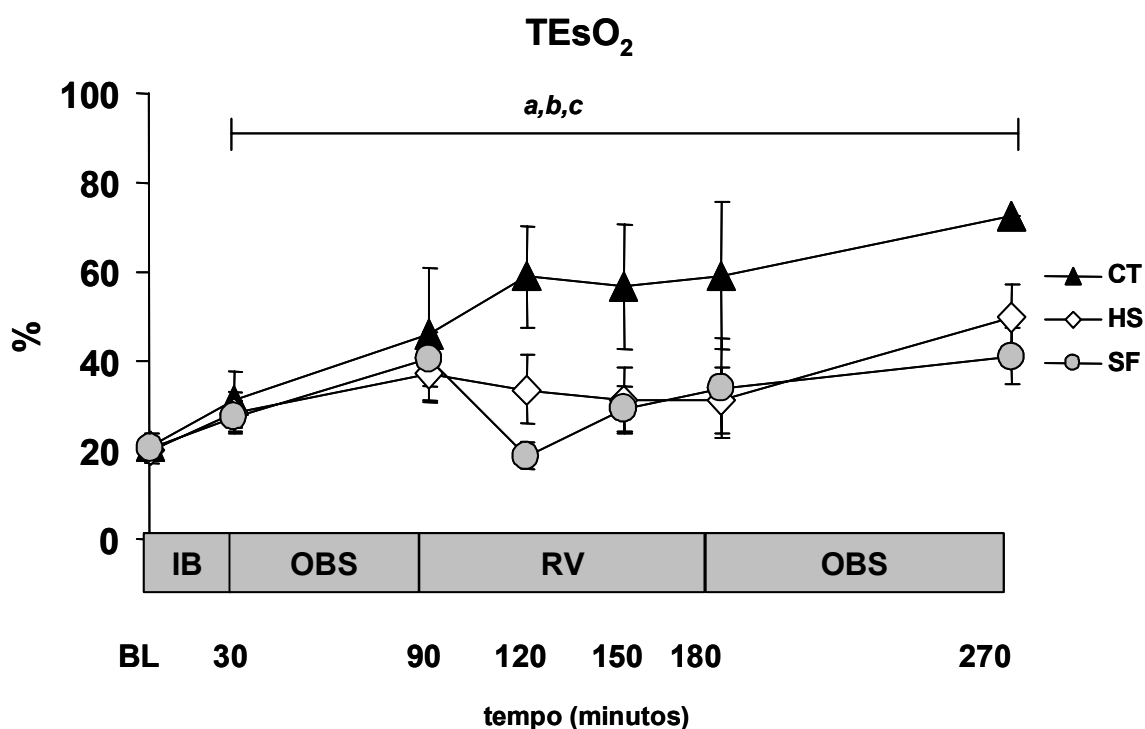


Fig 18. Variação da taxa de extração de O₂ sistêmica (%) ao longo do experimento. CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p < 0,05$; grupo CT; (b) vs BL, $p < 0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p < 0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.10 Saturação venosa mista de oxigênio

A figura 19 mostra o comportamento da SvO₂ ao longo do experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 14.

Não houve diferença da SvO₂, entre os grupos, no momento basal (BL). A inoculação de bactérias resultou em redução da SvO₂ estatisticamente significativa nos três grupos ($p < 0,05$), mas sem diferença entre eles.

O grupo controle evoluiu com diminuição progressiva da SvO₂ até o final do experimento. Foram observadas diferenças significativas nos tempos experimentais T90, T120, T150, T180 e T270 vs basal.

A reposição volêmica resultou em elevação transitória da SvO₂ nos grupos SF e HS com retorno aos níveis basais nos tempos experimentais T120, T150 e T180. Ao final do experimento todos os grupos apresentavam SvO₂ inferior ao basal ($p = 0,0002$).

Entre os grupos CT e SF foram constatadas diferenças significativas nos tempos experimentais T120, T150, T180 e T270 ($p < 0,04$) e entre os grupos CT e HS no tempo experimental T180. Entre os grupos HS e SF não foram identificadas diferenças significativas.

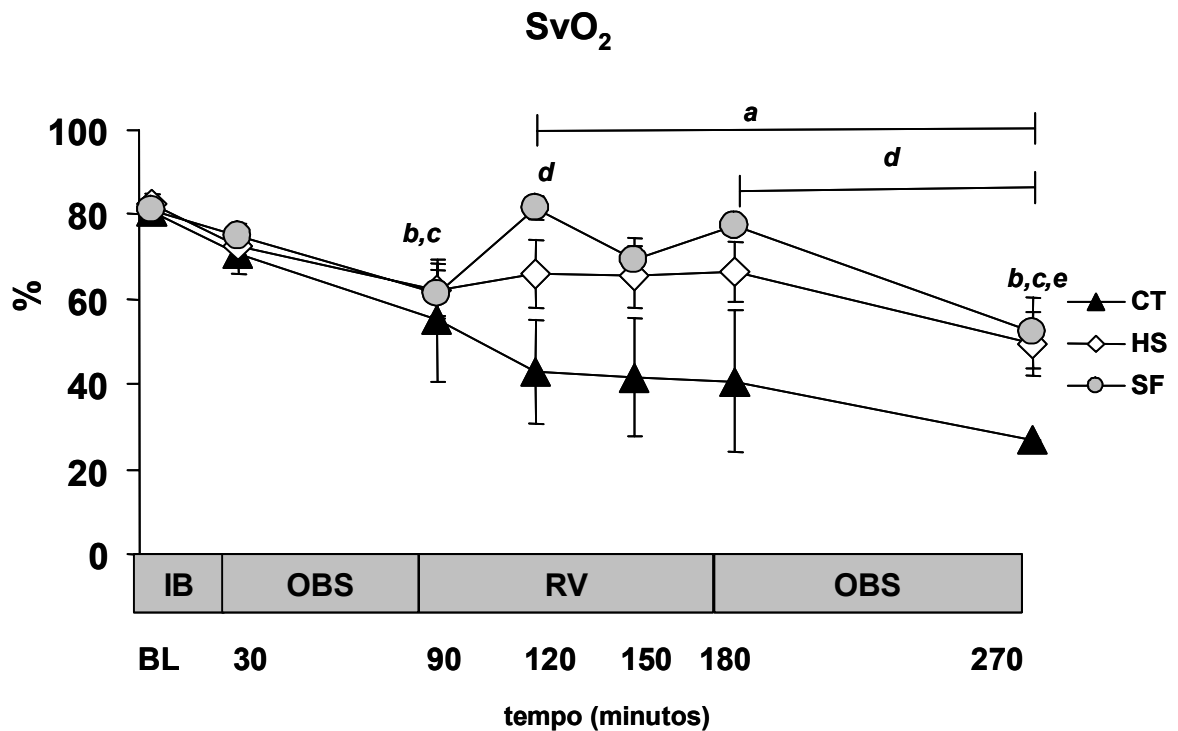


Fig 19. Variação da SvO₂ (%) ao longo do experimento. CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$; grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS, (d) CT vs SF, $p<0,05$; (e) CT vs HS, $p<0,05$. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.11 pH arterial

Na figura 20 observamos o comportamento do pH arterial durante o experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 15.

Não houve diferença do pH_a, entre os grupos, no momento basal (BL).

A infusão de bactérias resultou em redução do pH_a nos três grupos ($p=0,0002$, BL vs T90). Houve diminuição significativa do pH_a ao longo do experimento nos três grupos, porém esta queda foi menos acentuada nos grupos tratados. Ao final do experimento todos os grupos apresentavam pH_a inferior ao basal ($p=0,0001$).

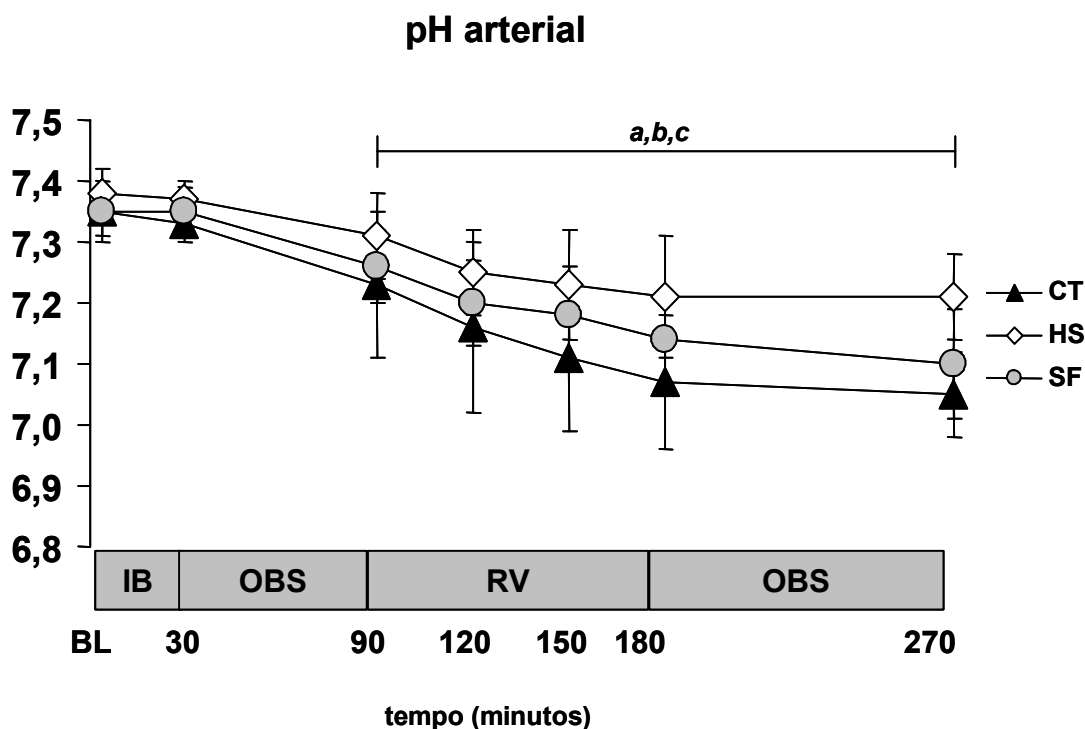


Fig 20. Variação do pH arterial ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$):ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$):ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$; grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.12 Bicarbonato de sódio arterial

A figura 21 ilustra o comportamento do bicarbonato de sódio arterial durante o protocolo experimental. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 16.

Não houve diferença do bicarbonato de sódio arterial entre os grupos no momento basal (BL).

A inoculação de bactérias resultou em redução do bicarbonato nos três grupos ($p=0,0001$, BL vs T90). Houve queda progressiva do bicarbonato de sódio arterial ao longo do experimento nos três grupos, porém mais expressiva no grupo não tratado.

Ao final do experimento, todos apresentavam níveis de bicarbonato arterial inferiores aos níveis basais ($p=0,0001$).

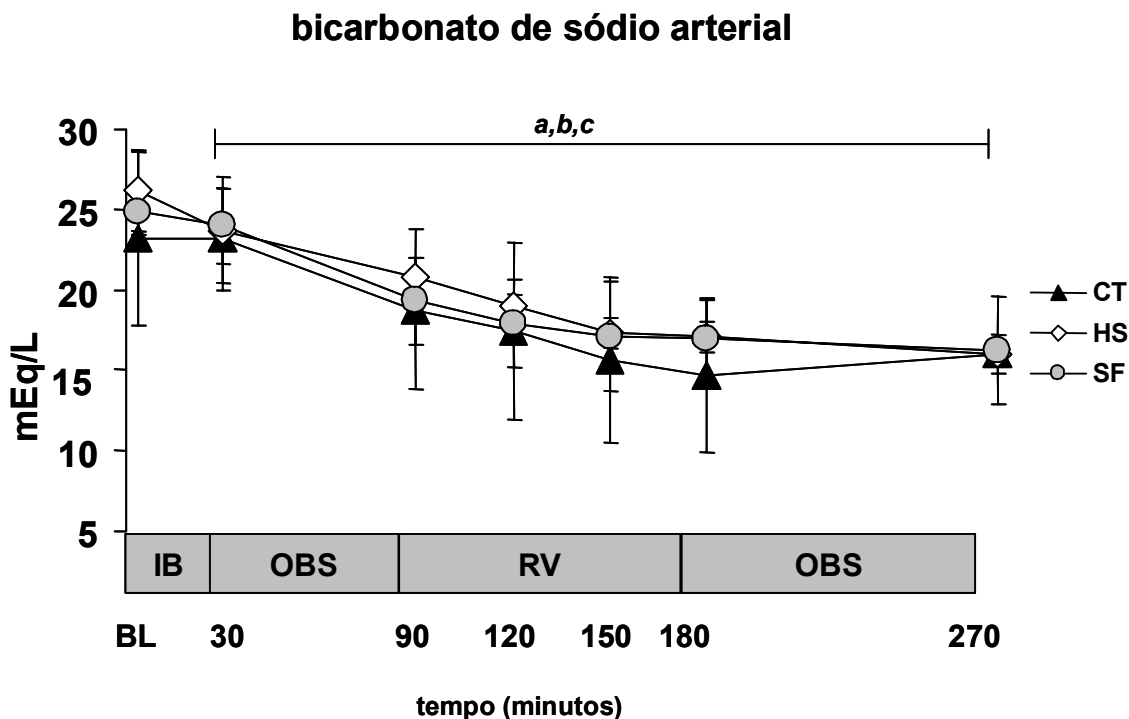


Fig 21. Variação do bicarbonato de sódio arterial (mEq/l) ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.13 Hemoglobina arterial

A figura 22 ilustra o comportamento da hemoglobina arterial ao longo do experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 17.

No momento basal o grupo HS apresentava níveis de Hb arterial mais elevados que os demais grupos ($p=0,0002$).

Durante a infusão do inóculo bacteriano não foram observadas alterações nos níveis de hemoglobina nos três grupos.

O grupo CT manteve os níveis de hemoglobina semelhantes aos basais ao longo de todo o experimento.

A ressuscitação volêmica promoveu uma hemodiluição transitória no grupo HS. Observamos diferenças significativas nos tempos experimentais T150 e T180 vs basal.

No grupo SF também constatamos hemodiluição relacionada ao período de infusão de cristalóide. Neste grupo, no tempo experimental T120 observamos diferença estatisticamente significativa em relação ao tempo experimental basal (BL).

Ao final do experimento (T270) os três grupos apresentavam valores de hemoglobina semelhantes aos basais e também não houve diferença entre os grupos.

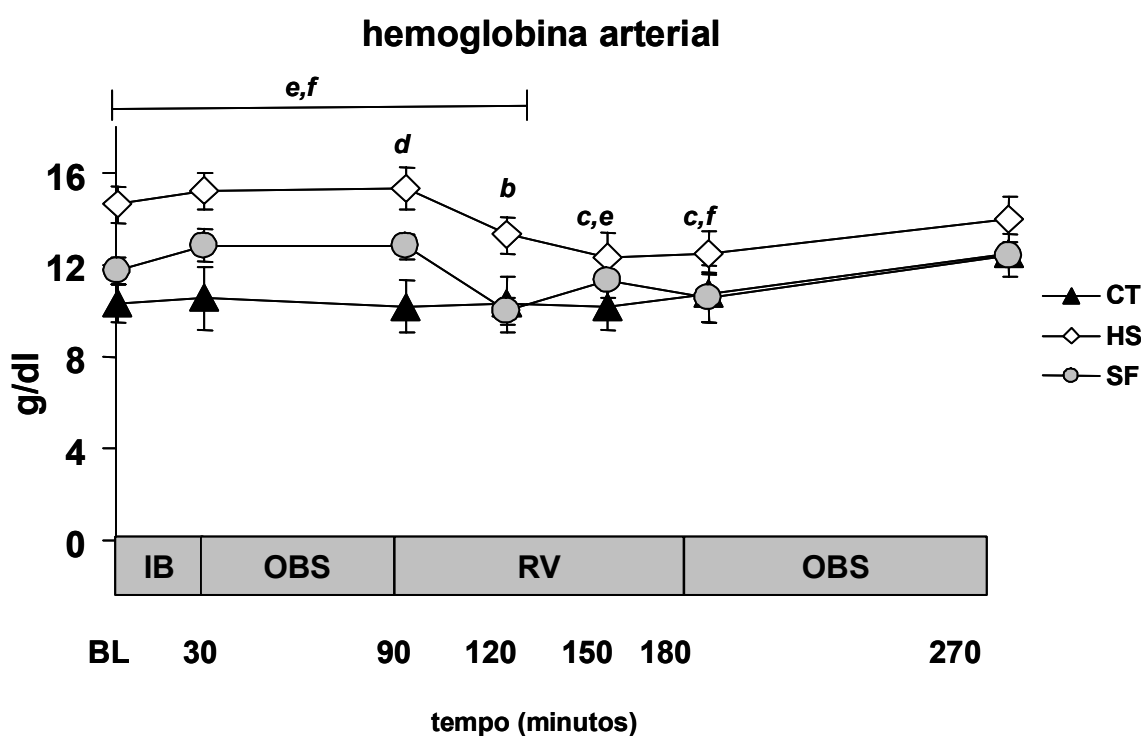


Fig 22. Variação da hemoglobina arterial (g/dl) ao longo do experimento. **CT**(n=3): grupo controle, **SF** (n=7): ressuscitação isotônica, **HS** (n=7):ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica (b) vs BL, p<0,05, grupo SF, (c) vs BL ,p< 0,05,grupo HS, (d) CT vs SF ,p<0,05; (e) CT vs HS, p<0,05; (f) HS vs SF, p<0,05. Dados expressos como média± erro padrão da média.

5.4.14 Lactato arterial

A figura 23 ilustra a variação do lactato arterial ao longo do experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 18.

Não houve diferença nos níveis de lactato arterial, entre os grupos, no momento basal (BL).

A inoculação de bactérias resultou em elevação do lactato arterial nos três grupos, que se estendeu ao longo do experimento, permanecendo superior aos níveis basais.

O grupo CT apresentou elevação acentuada e progressiva do lactato arterial até o final do experimento. A expansão volêmica limitou a ascensão progressiva do lactato nos grupos tratados, embora ao final do experimento, o lactato arterial estivesse em níveis superiores aos basais. Foram observadas diferenças significativas nos tempos experimentais T90, T120, T150, T180 e T270 vs basal ($p < 0,006$).

Não foram observadas diferenças entre os grupos SF e HS ao longo do experimento. Entre os grupos HS e CT foi encontrada diferença significativa no T180 ($p = 0,009$) e entre os grupos CT e SF nos tempos experimentais T180 e T270 ($p < 0,01$).

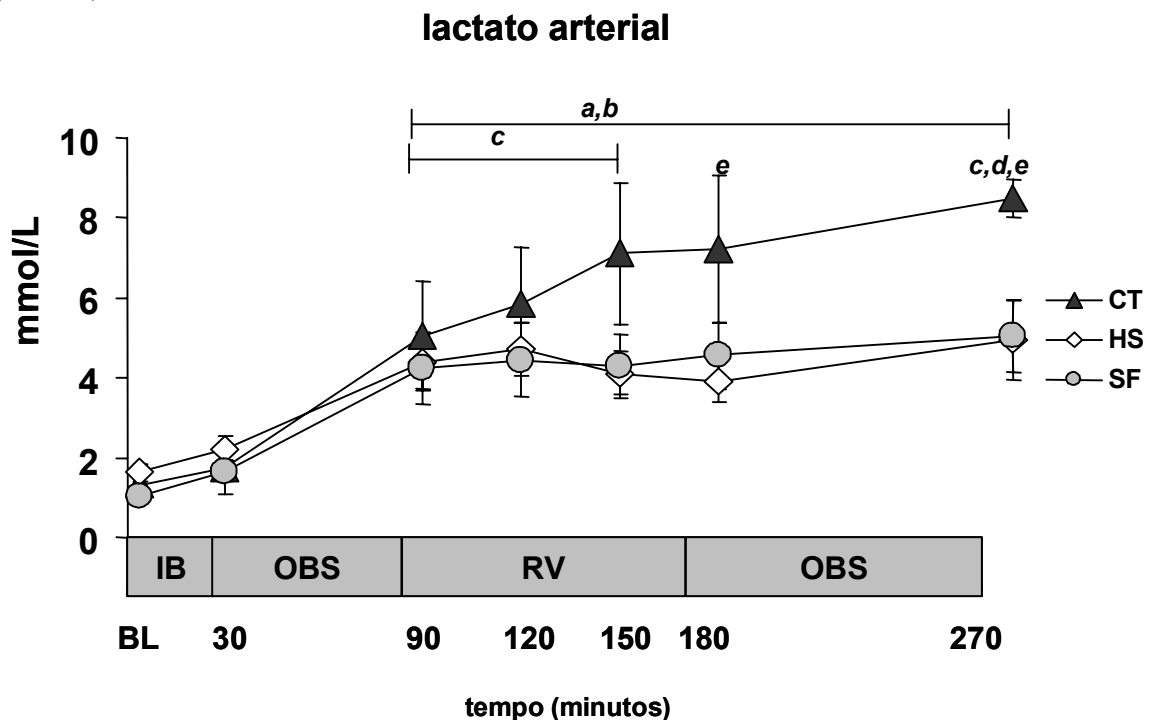


Fig 23. Variação do lactato arterial (mmol/l) ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p < 0,05$, grupo CT, (b) vs BL, $p < 0,05$, grupo SF, (c) vs BL, $p < 0,05$; grupo HS, (d) CT vs SF, $p < 0,05$; (e) CT vs HS, $p < 0,05$. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.15 Sódio arterial

A figura 24 ilustra a variação do sódio arterial durante o experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 19.

Não houve diferença nos valores de sódio entre os três grupos no tempo experimental basal ou após a inoculação de bactérias (T90).

Com a ressuscitação volêmica, observamos elevação significativa do sódio arterial no grupo HS em relação aos demais grupos. Quanto ao grupo CT identificamos diferenças significativas nos tempos experimentais T120 e T180 ($p < 0,01$) e, em relação ao grupo SF, nos tempos experimentais T120, T150, T180 e T270 ($p < 0,0008$).

Os grupos CT e SF apresentaram discretas oscilações do sódio arterial ao longo do experimento enquanto o grupo tratado com solução salina hipertônica apresentou elevação significativa do sódio arterial ao longo de todo o experimento e ao final tinha níveis de sódio arterial superiores aos basais ($p = 0,0003$).

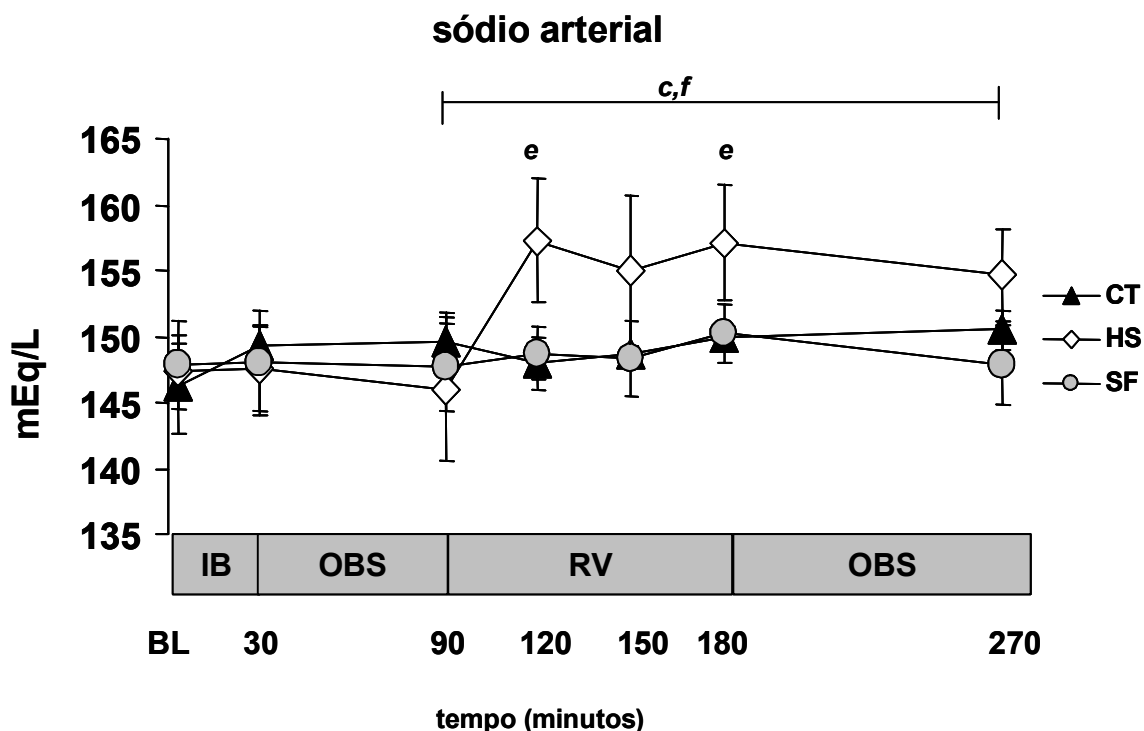


Fig 24. Variação do sódio arterial (mEq/l) ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (c) vs BL, $p < 0,05$, grupo HS; (e) CT vs HS, $p < 0,05$, (f) HS vs SF, $p < 0,05$. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.16 Glicose arterial

A figura 25 ilustra a variação da glicose arterial ao longo do experimento. Os dados individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 20.

Todos os grupos evoluíram com redução progressiva da glicose arterial ao longo do experimento. No tempo experimental basal e nos demais tempos experimentais, não foram observadas diferenças entre os grupos.

Nos três grupos foram observadas diferenças significativas nos tempos experimentais T180 e T270 em relação ao basal ($p < 0,01$).

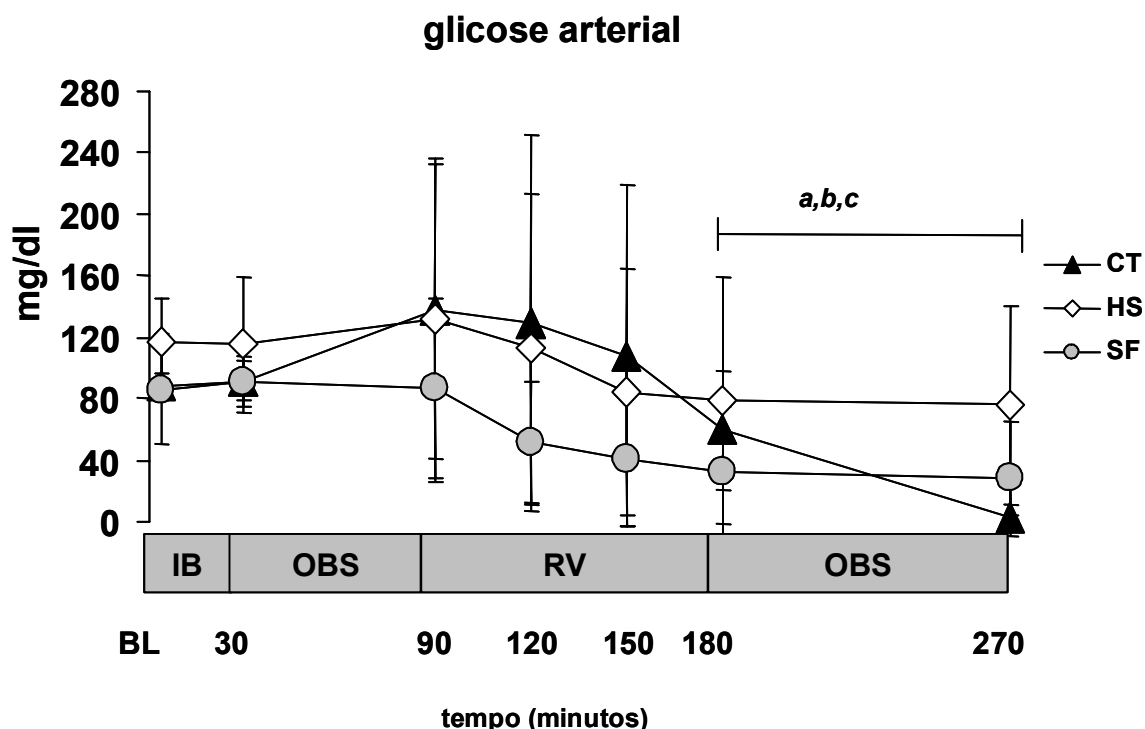


Fig 25. Variação da glicose arterial (mg/dl) ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF, (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.17 CO₂ arterial

Na figura 26 observamos a variação do CO₂ arterial durante o protocolo experimental. Os dados individuais estão presentes em Anexos, Tabela 21.

Todos os grupos apresentavam os mesmos níveis de pCO₂ arterial no tempo experimental basal e não foram detectadas diferenças significativas entre os grupos ao longo do experimento.

Todos os grupos apresentaram aumento progressivo do CO₂ arterial durante o experimento. Foram identificadas diferenças significativas nos tempos experimentais T120, T150, T180 e T270 vs basal ($p<0,04$).

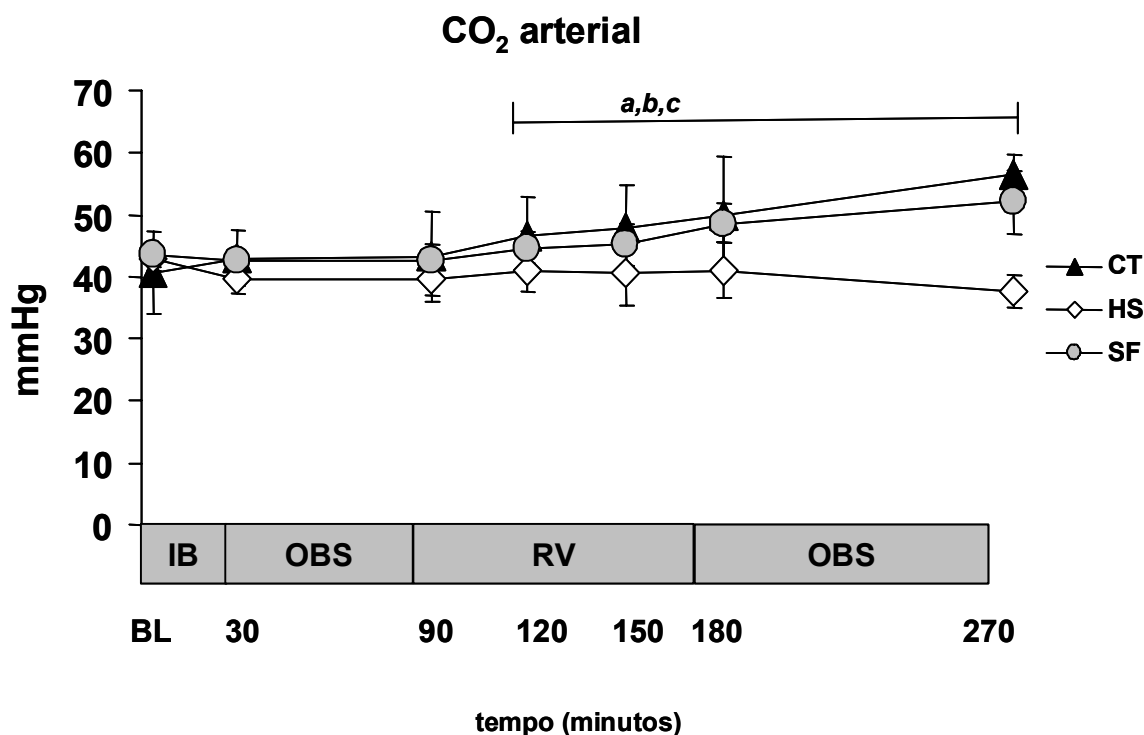


Fig 26. Variação do CO₂ arterial (mmHg) ao longo do experimento. CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF, (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.18 Relação PaO₂/FiO₂ arterial

A figura 27 ilustra o comportamento da relação PaO₂/FiO₂ ao longo do experimento. Os dados individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 22.

Constatamos valores semelhantes de relação PaO₂/FiO₂ no início do experimento nos três grupos. Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ao longo do experimento.

Todos apresentaram redução da relação PaO₂/FiO₂ durante o experimento havendo diferença significativa nos tempos experimentais T120, T150 e T270 em relação ao basal ($p<0,03$).

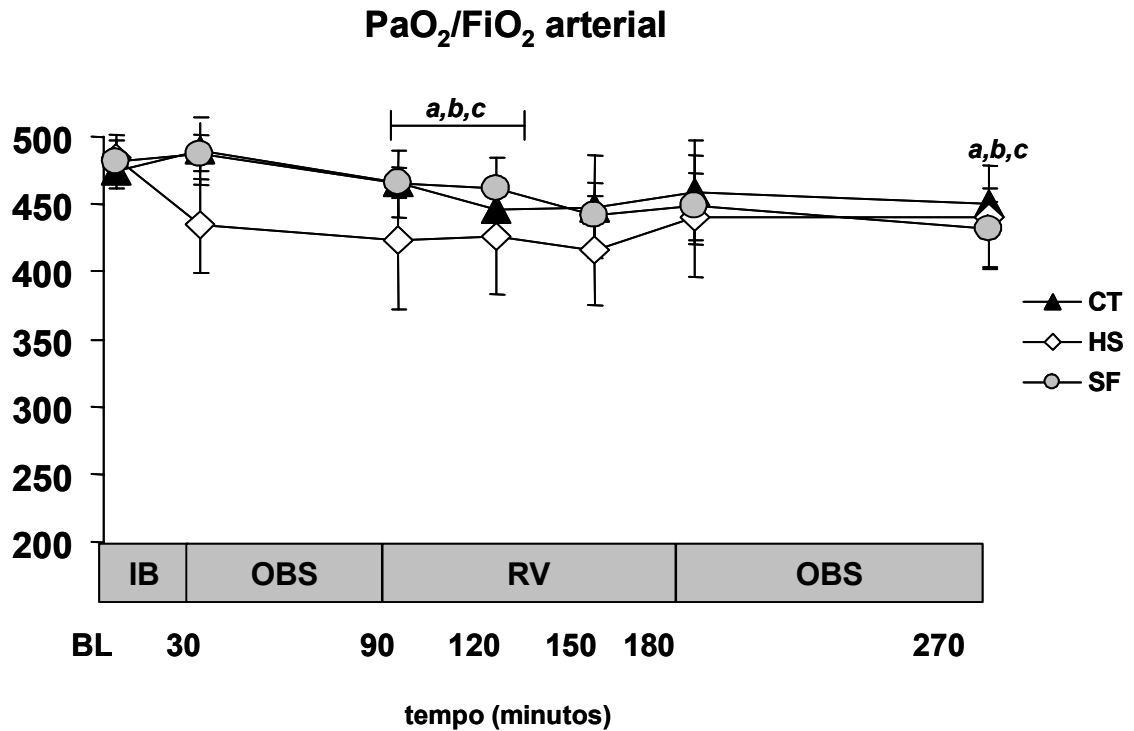


Fig 27. Variação da relação PaO₂/FiO₂ arterial ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF, (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.19 Gradiente veno-arterial de CO₂

A figura 28 ilustra o comportamento do gradiente veno-arterial de CO₂ durante o experimento. Os dados individuais são apresentados em Anexos, Tabela 23.

Todos os grupos apresentavam valores semelhantes de gradiente veno-arterial de CO₂ no início do experimento.

No decorrer do experimento, observamos elevação progressiva do gradiente veno-arterial de CO₂ em todos os grupos. Foram notadas diferenças significativas nos tempos experimentais T90, T120, T150, T180 e T270 vs basal ($p<0,001$).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ao longo do experimento.

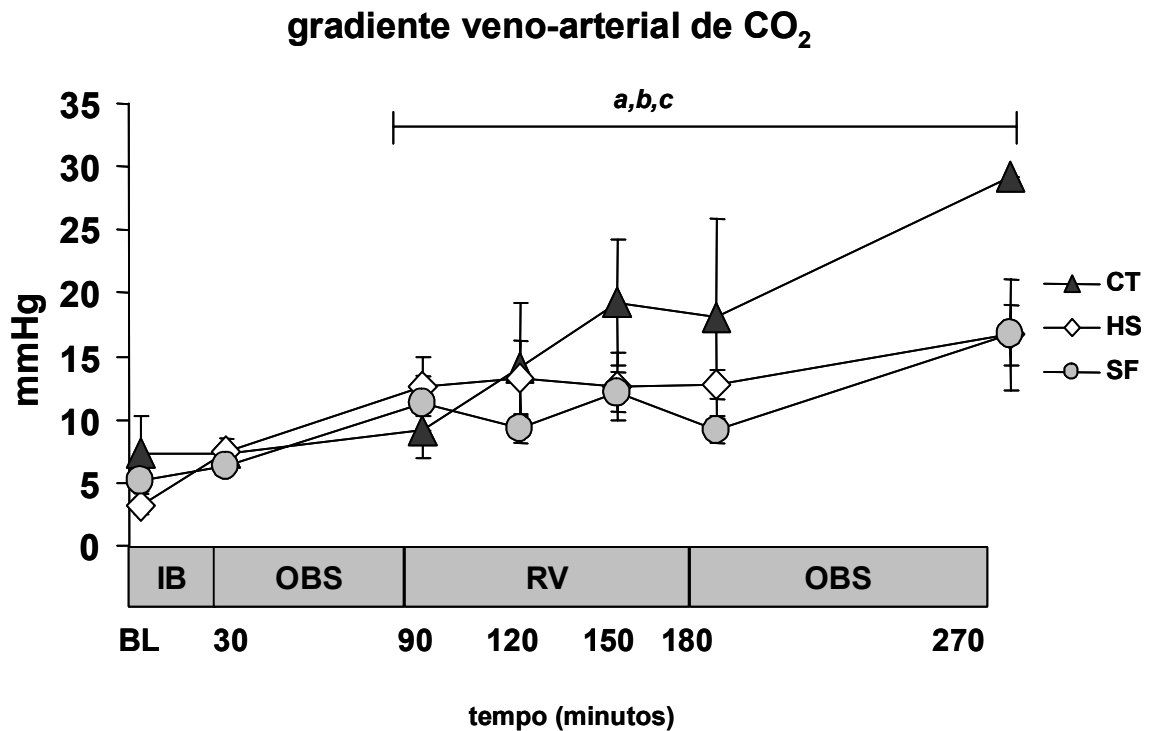


Fig 28. Variação do gradiente veno-arterial de CO₂ ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF, (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.4.20 Diurese

Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 24.

Não houve diferença significativa na diurese entre os grupos ao final do experimento ($p=0,79$). Grupo CT: $2,7 \pm 1,4$ ml/kg, SF: $4,3 \pm 1,2$ ml/kg e HS: $3,4 \pm 1,1$ ml/kg.

5.5. Variáveis regionais

5.5.1 Índice de fluxo da veia porta

A figura 29 ilustra a variação do índice de fluxo da veia porta durante o experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos – Tabela 25. No momento basal (BL), não houve diferença entre os grupos.

A infusão de bactérias resultou em redução significativa do IFVP nos três grupos ($p=0,0002$, T90 vs BL).

Os grupos HS e CT mantiveram os níveis de fluxo porta inferiores ao basal ao longo de todo o experimento. O grupo SF apresentou melhora transitória do fluxo porta com retorno aos níveis basais após a infusão de cristalóides (T120 e T180 vs basal). Ao término do experimento, todos os grupos demonstravam índices de fluxo de veia porta inferiores aos basais, porém sem diferença entre os grupos ($p=0,0002$).

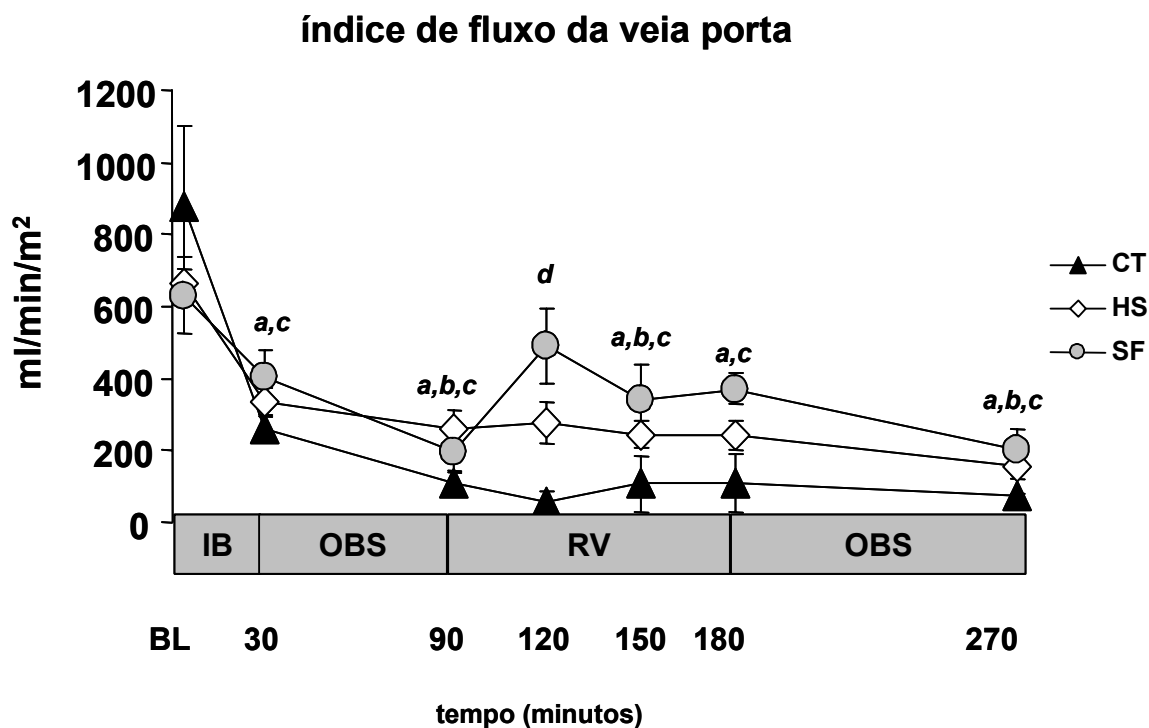


Fig 29. Variação do índice de fluxo da v. porta ($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$) ao longo do experimento. CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF, (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS, (d) CT vs SF, $p<0,05$. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.5.2 Índice de fluxo da artéria hepática

A figura 30 ilustra o comportamento do índice de fluxo da artéria hepática durante o protocolo experimental. Os valores individuais estão apresentados em Anexos – Tabela 26.

No momento basal (BL), não houve diferença entre os grupos. Ao longo do experimento os três grupos evoluíram com discretas oscilações no fluxo da artéria hepática, porém sem diferença significativa em relação aos valores basais. Ao final do experimento todos os grupos apresentavam fluxo da artéria hepática semelhante ao basal e sem diferença entre os grupos.

Observamos diferença significativa entre os grupos CT e SF no tempo experimental T120 ($p = 0,002$). Entre os grupos HS e SF não foram constatadas diferenças significativas.

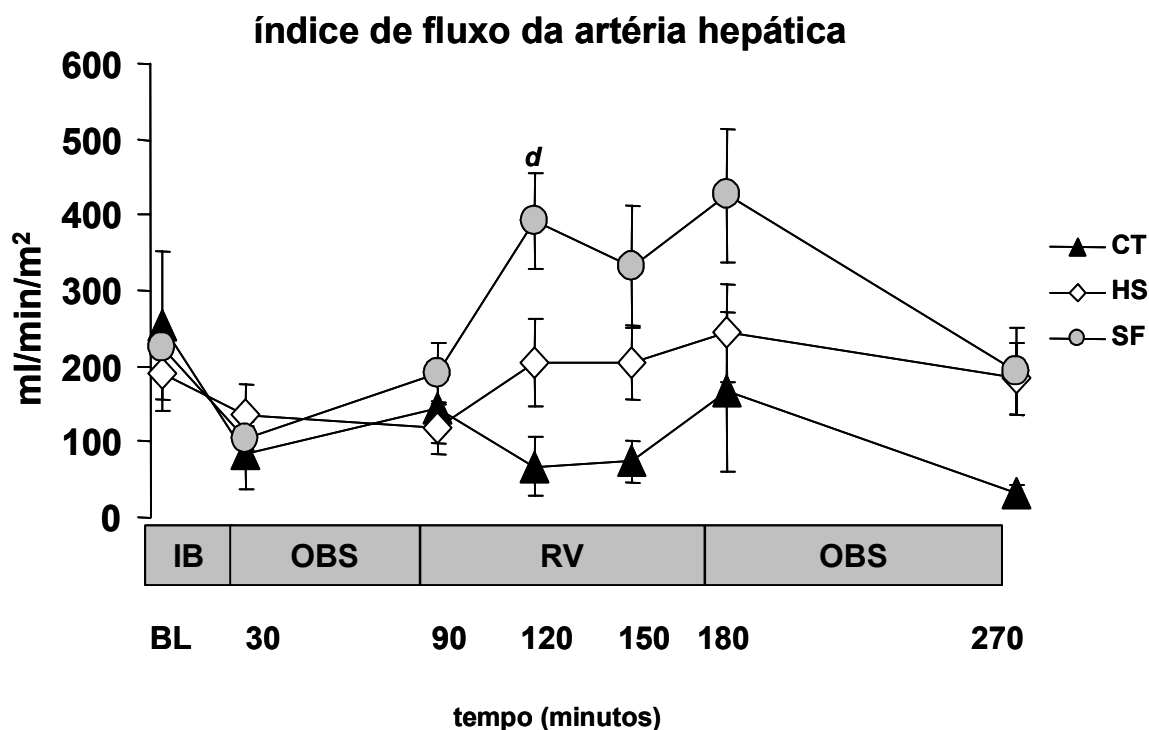


Fig 30. Variação do índice de fluxo da a.hepática ($\text{ml}/\text{min}/\text{m}^2$) ao longo do experimento. CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$):ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. (d) CT vs SF, $p<0,05$. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.5.3 Índice de fluxo hepático total

A figura 31 ilustra o comportamento do índice de fluxo hepático total durante o experimento. Os dados individuais estão presentes em Anexos-Tabela 27.

Todos os grupos apresentavam valores semelhantes de índice fluxo hepático total no momento basal. Após a infusão do inóculo de bactérias observamos redução significativa do fluxo hepático total em relação ao basal ($p < 0,001$) em todos os grupos.

O grupo CT evoluiu com queda progressiva do fluxo hepático total ao longo do experimento ($p < 0,0004$).

Os grupos tratados apresentaram recuperação transitória do fluxo hepático total com retorno aos níveis basais relacionado aos períodos de reposição volêmica.

No grupo SF houve retorno do índice de fluxo hepático total aos níveis basais nos tempos experimentais T120, T150 e T180 e no grupo HS no tempo experimental T180.

Ao final do experimento todos os grupos mostravam índices de fluxo hepático total inferiores aos níveis basais ($p < 0,002$).

Entre os grupos CT e SF notou-se diferenças nos tempos experimentais T120, T150 e T180 e entre os grupos SF e HS no tempo experimental T120 ($p < 0,01$).

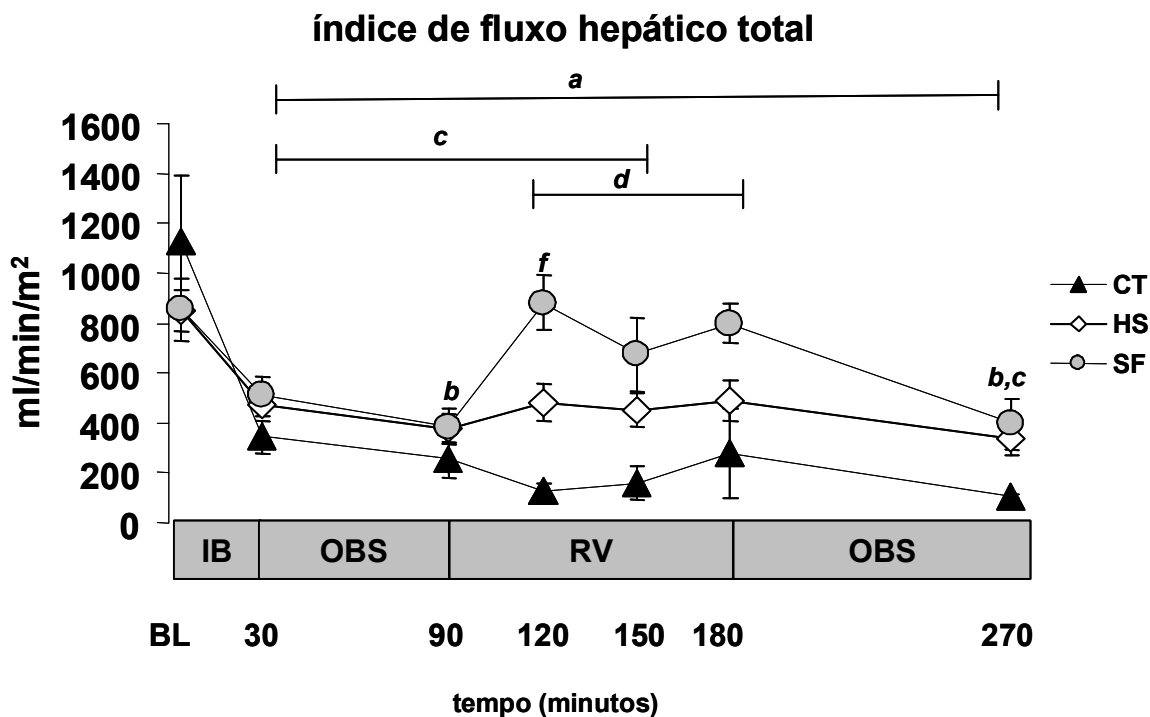


Fig 31. Variação do índice de fluxo hepático total (ml/min/m^2) ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p < 0,05$, grupo CT, (b) vs BL, $p < 0,05$, grupo SF, (c) vs BL, $p < 0,05$; grupo HS; (d) CT vs SF, $p < 0,05$; (e) CT vs SF, $p < 0,05$; (f) HS vs SF, $p < 0,05$. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.5.4 Saturação de oxigênio da veia porta

Na figura 32 observamos a variação da saturação de oxigênio da veia porta durante o experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos – Tabela 28.

Não houve diferença da SpO_2 , no momento basal (BL), entre os grupos.

A inoculação de bactérias resultou em queda significativa da SpO_2 em todos os grupos.

Os grupos CT e HS evoluíram com redução progressiva da SpO_2 ao longo de todo o experimento ($p < 0,05$).

O grupo SF mostrou recuperação transitória da SpO_2 com retorno aos níveis basais nos tempos experimentais T120, T150 e T180.

Ao final do experimento todos os grupos apresentavam níveis de SpO₂ inferiores aos níveis basais (p=0,0002).

Entre os grupos CT e SF observamos diferenças significativas nos tempos experimentais T120, T180 e T270 e entre os grupos HS e CT no tempo experimental T270 (p<0,05).

Entre os grupos HS e SF não foram observadas diferenças.

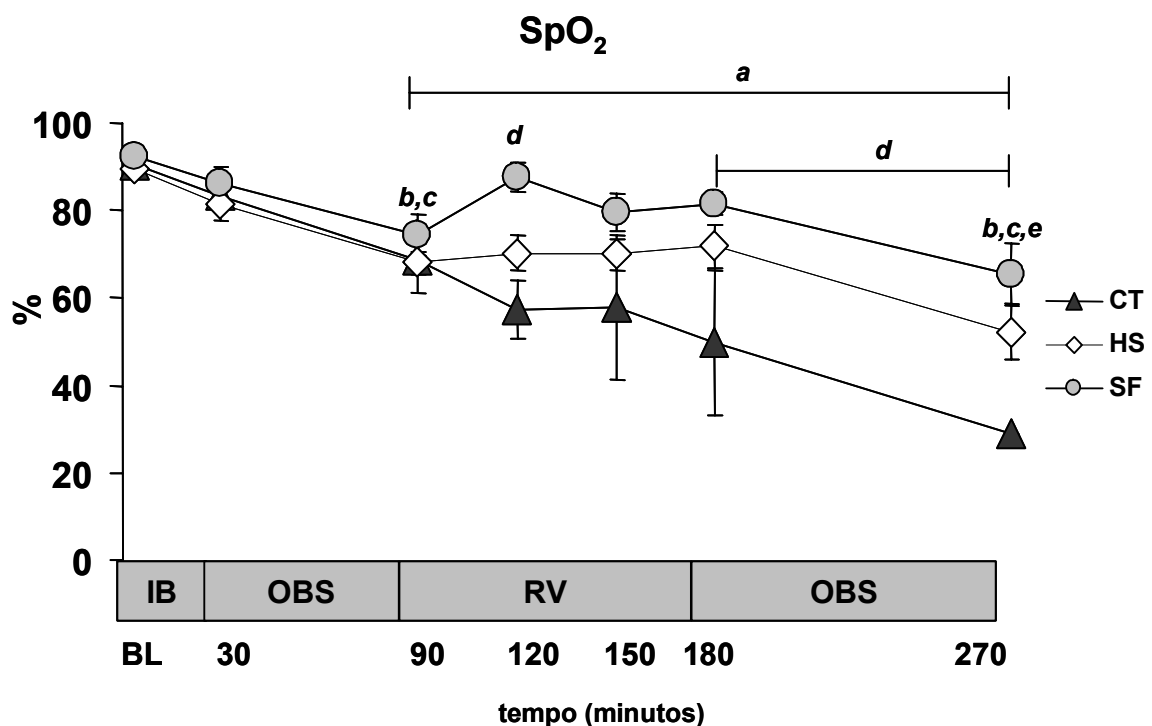


Fig 32. Variação da SpO₂ (%) ao longo do experimento. CT (n=3): grupo controle, SF (n=7): ressuscitação isotônica, HS (n=7): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, p<0,05, grupo CT; (b) vs BL, p<0,05, grupo SF; (c) vs BL, p<0,05, grupo HS; (d) CT vs SF; (e) CT vs HS, p<0,05. Dados expressos como média± erro padrão da média.

5.5.5 Lactato da veia porta

Na figura 33 observamos a evolução do lactato da veia porta durante o experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos-Tabela 29.

Não foram notadas diferenças nos valores de lactato da veia porta no tempo experimental basal entre os grupos.

A inoculação de bactérias resultou em elevação do lactato porta nos três grupos mantida ao longo de todo o experimento ($p=0,0001$).

A ressuscitação volêmica atenuou a elevação do lactato porta nos grupos tratados, porém sem diferença significativa entre os grupos.

Ao final do experimento, todos os grupos apresentavam níveis de lactato porta superior aos níveis basais ($p=0,0001$).

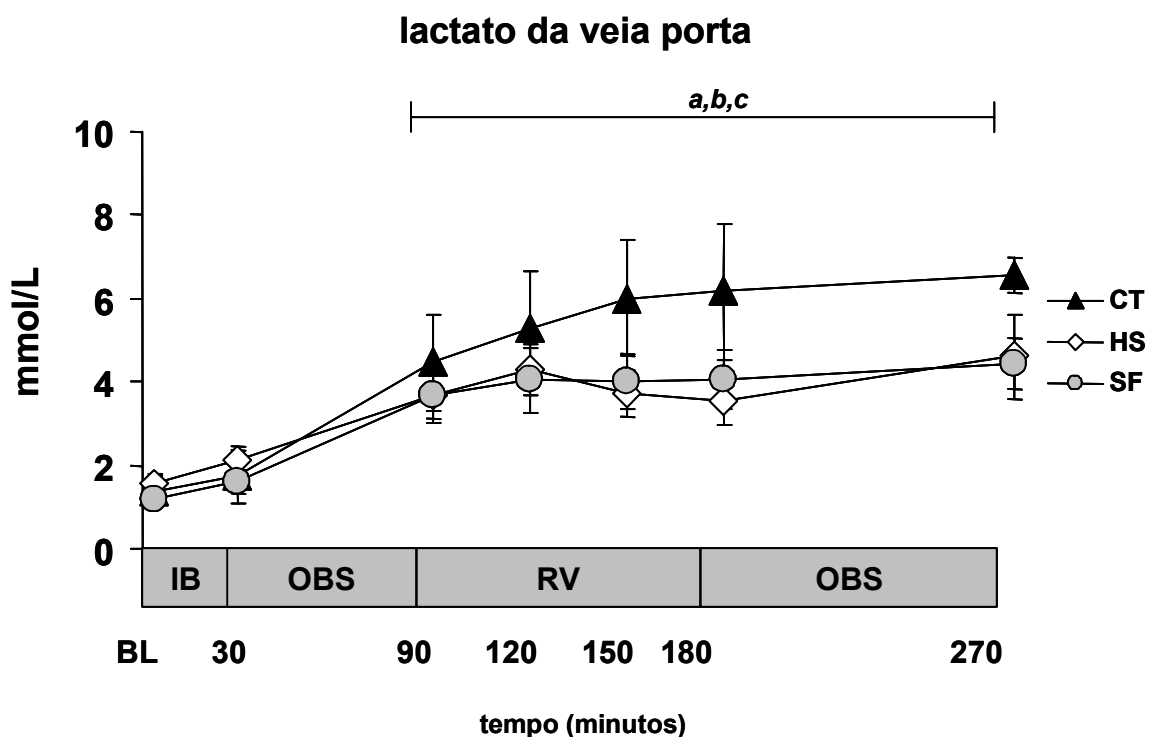


Fig 33. Variação do lactato da v.porta (mmol/l) ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p<0,05$; grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.5.6 Glicose da veia porta

A figura 34 ilustra a variação da glicose da veia porta durante o experimento.

Os dados individuais são apresentados em Anexos – Tabela 30.

Não foram observadas diferenças entre os grupos no tempo experimental basal ou ao longo do experimento.

Todos os grupos apresentaram redução progressiva da glicose da veia porta ao longo do experimento. Foram identificadas reduções significativas nos tempos experimentais T150, T180, e T270 em relação ao basal ($p < 0,02$).

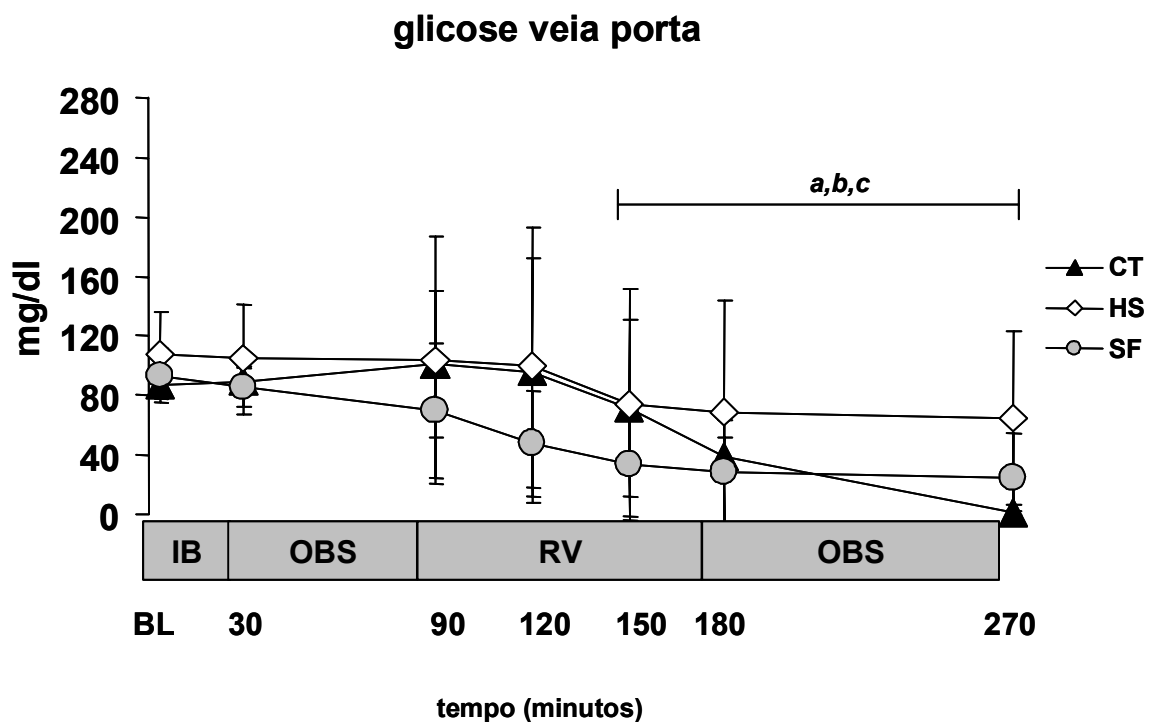


Fig 34. Variação da glicose da v. porta (mg/dl) ao longo do experimento. **CT** ($n=3$): grupo controle, **SF** ($n=7$): ressuscitação isotônica, **HS** ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB**: infusão bacteriana, **OBS**: observação, **RV**: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p < 0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p < 0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p < 0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.5.7 Oferta esplâncnica de oxigênio

Na figura 35 observamos as alterações da oferta de oxigênio esplâncnica ao longo do experimento. Os dados individuais são apresentados em Anexos - Tabela 31.

Todos os grupos apresentavam valores semelhantes de oferta esplâncnica de oxigênio no início do experimento e evoluíram com queda significativa da DO_2 esplâncnica após a infusão da solução de bactérias ($p < 0,05$, BL vs T90).

A ressuscitação volêmica promoveu recuperação parcial e transitória da DO_2 esplâncnica, porém sem retorno aos níveis basais e sem diferença entre os grupos.

Ao término do experimento todos os grupos apresentavam níveis de oferta esplâncnica de oxigênio inferior aos níveis basais com diferença significativa nos três grupos.

Foram constatadas diferenças entre os grupos CT e SF no tempo experimental T180. Entre os grupos SF e HS e CT e HS não foram observadas diferenças.

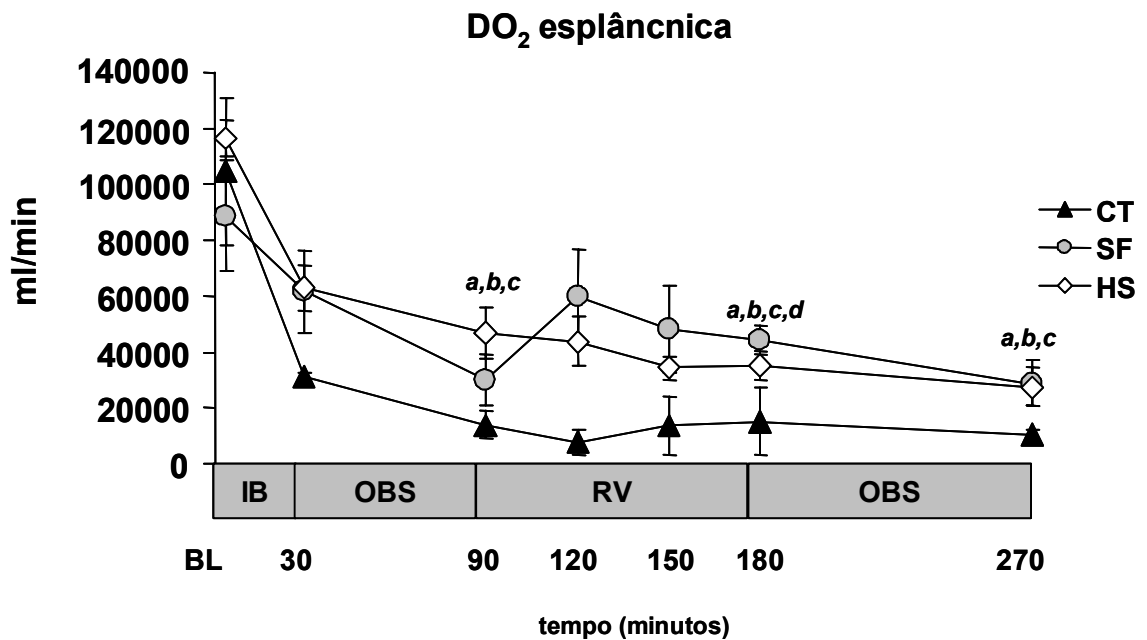


Fig 35. Variação da oferta esplâncnica de oxigênio (ml/min) ao longo do experimento. CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p < 0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p < 0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p < 0,05$; grupo HS, (d) $p < 0,05$, CT vs SF. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.5.7 Consumo esplâncnico de oxigênio

Na figura 36 podemos observar as alterações do consumo de oxigênio esplâncnico ao longo do experimento. Os dados individuais são apresentados em Anexos - Tabela 32.

Todos os grupos apresentavam valores semelhantes de VO_2 esplâncnico no início do protocolo experimental e este se manteve estável durante o período experimental. Entretanto, os grupos CT e HS evoluíram com valores de VO_2 esplâncnico significativamente inferiores aos valores basais no tempo experimental T180.

Ao final do protocolo experimental, os três grupos apresentavam valores de consumo esplâncnico de oxigênio semelhante aos valores basais.

O grupo controle apresentou consumo de oxigênio esplâncnico significativamente inferior ao grupo SF no tempo experimental T180.

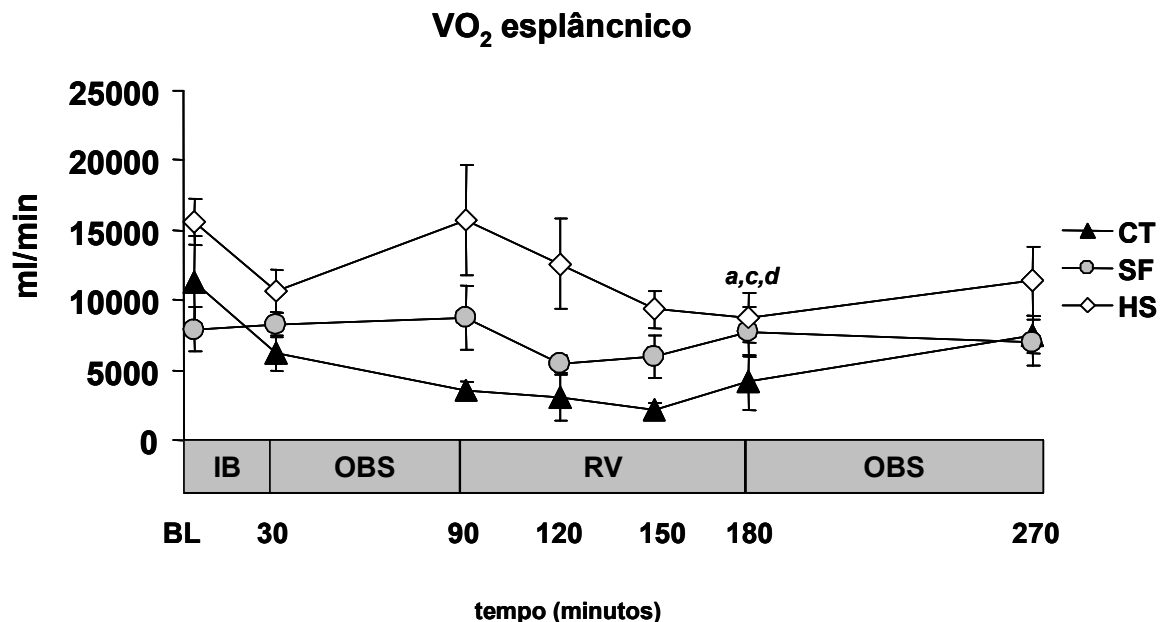


Fig 36. Variação do consumo esplâncnico de oxigênio (ml/min) ao longo do experimento. CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (c) vs BL $p<0,05$; grupo HS, (d) $p<0,05$, CT vs SF. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.5.8 Taxa de extração de oxigênio porta

Na figura 37 observamos as alterações da taxa de extração de oxigênio porta ao longo do experimento. Os dados individuais são apresentados em Anexos - Tabela 33.

Todos os grupos mostravam valores semelhantes de $TEpO_2$ no início do experimento e evoluíram com elevação progressiva da $TEpO_2$ com a infusão da solução de bactérias.

O grupo CT evoluiu com elevação progressiva $TEpO_2$ ao longo do experimento ($p < 0,03$).

Os grupos tratados apresentaram retorno da $TEpO_2$ aos níveis basais relacionado à ressuscitação volêmica. No grupo SF observamos retorno aos níveis basais no tempo experimental T120.

Ao término do experimento todos os grupos apresentavam $TEpO_2$ superior aos níveis basais com diferença significativa nos grupos CT e HS ($p = 0,0002$).

Foram notadas diferenças entre os grupos CT e SF nos tempos experimentais T120, T180 e T270 ($p < 0,008$). Entre os grupos SF e HS foram observadas diferenças no tempo experimental T270 ($p = 0,04$).

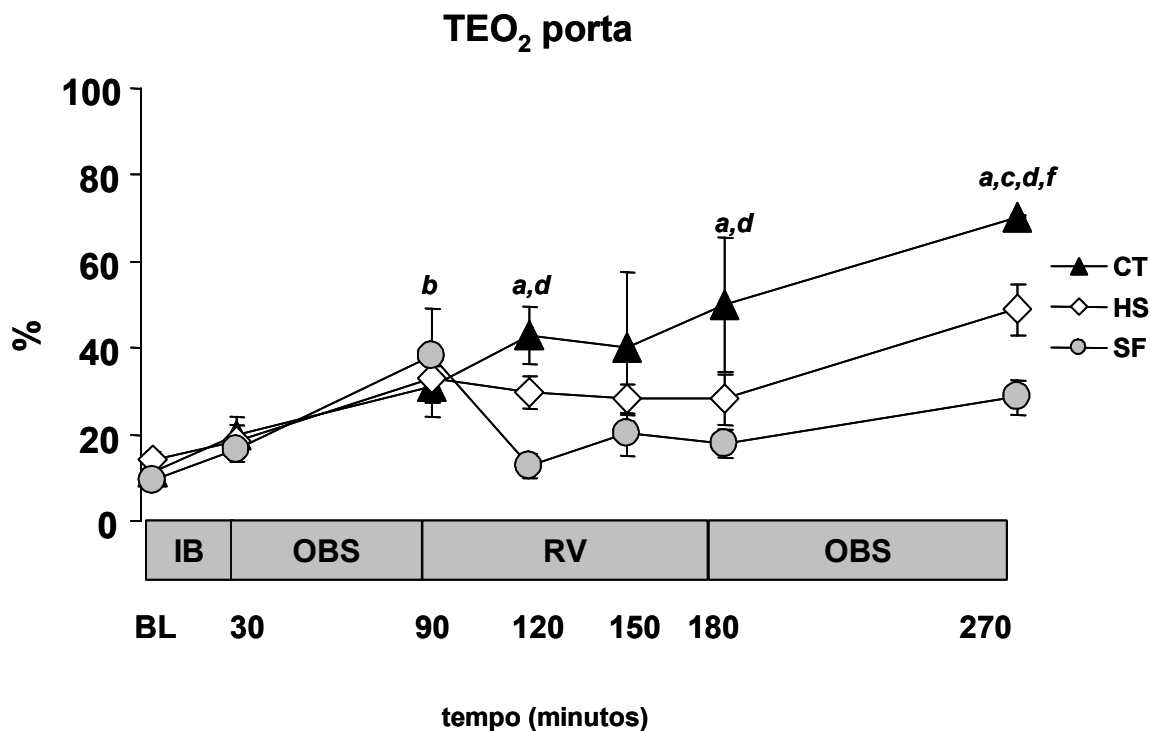


Fig.37. Variação da TEO₂ ao longo do experimento (%) CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. **IB:** infusão bacteriana, **OBS:** observação, **RV:** ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p<0,05$; grupo HS, (d) $p<0,05$, CT vs SF, (f) $p<0,05$, SF vs HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.5.9 Gradiente porta - arterial de CO₂

A figura 38 ilustra o comportamento do gradiente porta-arterial de CO₂ durante o experimento. Os valores individuais estão presentes em Anexos - Tabela 34.

Todos os grupos mostravam valores semelhantes de gradiente porta - arterial de CO₂ no tempo experimental basal. Após a infusão de bactérias e ao longo do experimento, todos os grupos apresentaram elevação progressiva deste gradiente ($p<0,0003$).

Não foram observadas diferenças significativas entre os grupos ao longo do experimento.

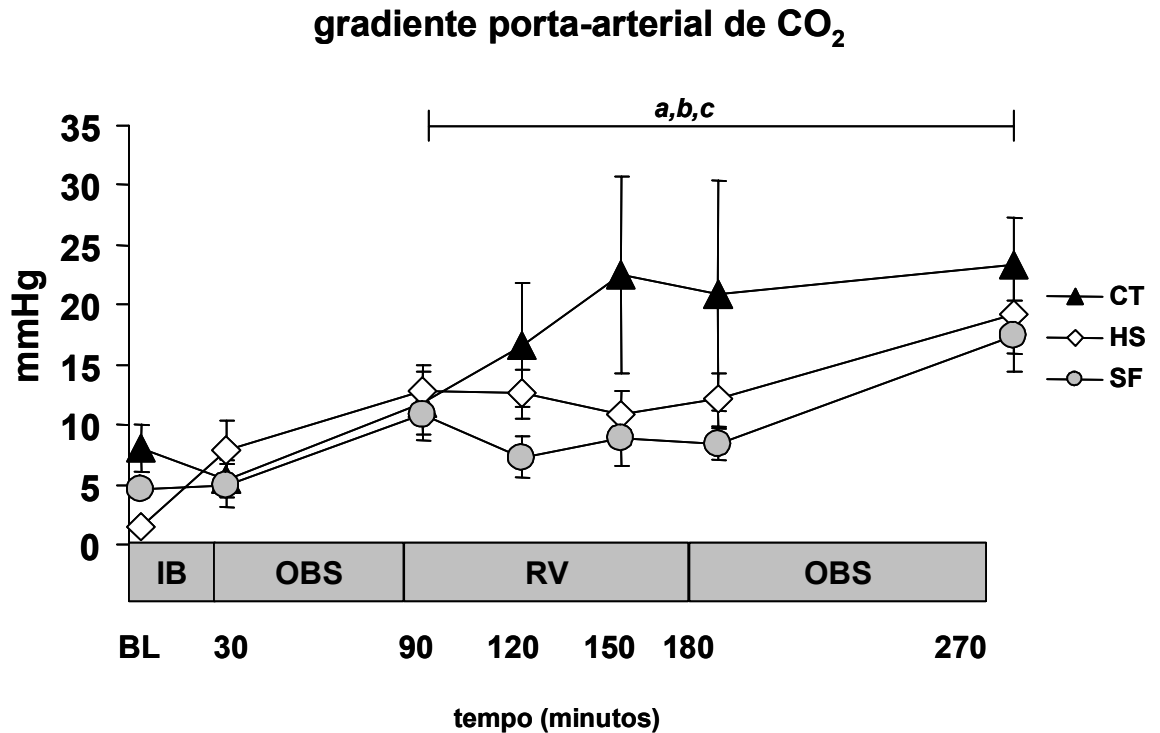


Fig.38 Variação do gradiente porta arterial de CO₂ (mmHg) ao longo do experimento CT ($n=3$): grupo controle, SF ($n=7$): ressuscitação isotônica, HS ($n=7$): ressuscitação hipertônica. IB: infusão bacteriana, OBS: observação, RV: ressuscitação volêmica. (a) vs BL, $p<0,05$, grupo CT; (b) vs BL, $p<0,05$, grupo SF; (c) vs BL, $p<0,05$, grupo HS. Dados expressos como média \pm erro padrão da média.

5.6 Mortalidade

O animal número 1 do grupo controle (CT) e o animal número 2 do grupo com ressuscitação hipertônica (HS) evoluíram a óbito. Ambos no tempo experimental 210 (T210).

5.7 Análise histopatológica

5.7.1 Exame histopatológico convencional (hematoxilina e eosina)

5.7.1.1 Fígado

As figuras 39, 40 e 41 ilustram as alterações do fígado neste modelo experimental de choque séptico.

Observamos uma variação na intensidade das lesões entre as amostras, porém as alterações descritas estão presentes nos três grupos de forma semelhante.

Nos espaços portais observamos edema, hemorragia e infiltrado inflamatório neutrofílico, com permeação da parede vascular, particularmente das veias. Pequeno abscesso único no espaço portal de um caso do grupo SF. Os hepatócitos são permeados por congestão e infiltrado inflamatório neutrofílico nos sinusóides, com numerosos focos de morte celular em diferentes estágios evolutivos. Observamos hepatócitos com esteatose microgoticular, particularmente em região centrolobular. Reatividade de células de Kupffer, com presença de pigmento hemosiderótico em seu citoplasma, focalmente. Encontramos também colestase canalicular, focos de hemorragia parenquimatosa, particularmente em região centrolobular, edema, hemorragia e permeação neutrofílica das veias centrolobulares.

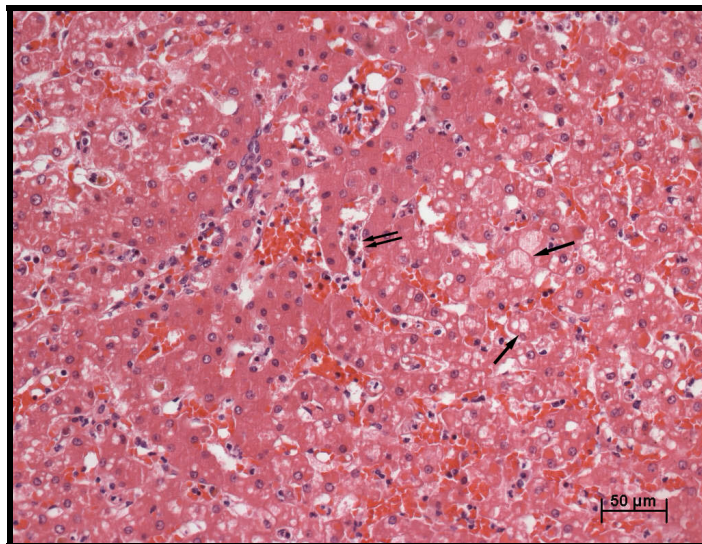


Fig.39: Congestão e infiltrado inflamatório neutrofílico no interior dos sinusóides. Presença de degeneração vacuolar do citoplasma dos hepatócitos (setas) e células necróticas na luz sinusoidal (seta dupla). Coloração pela hematoxilina-eosina (animal n^o4, grupo HS).

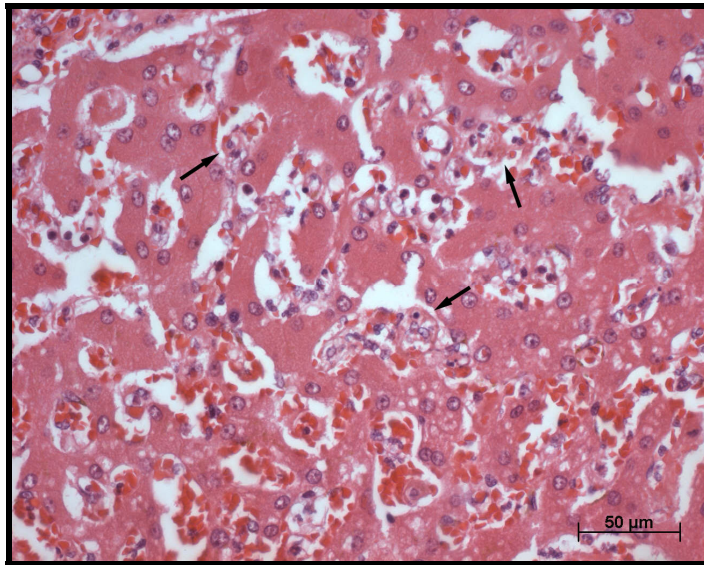


Fig.40: Congestão e infiltrado inflamatório neutrofílico no interior dos sinusóides, com focos de degeneração vacuolar e necrose de hepatócitos (setas). Coloração pela hematoxilina-eosina (animal n°2, grupo CT)

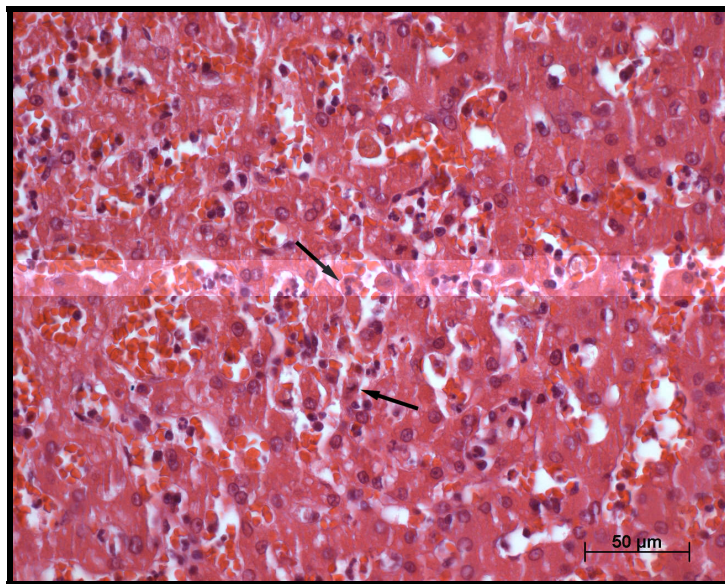


Fig.41: Congestão e infiltrado inflamatório neutrofílico no interior dos sinusóides, com focos de necrose de hepatócitos (setas). Coloração pela hematoxilina-eosina (animal n°6, grupo SF).

5.7.1.2 Intestino

As figuras 42, 43 e 44 são representativas das alterações histopatológicas do intestino neste modelo experimental de choque séptico.

Observamos alterações importantes nos três grupos (CT, SF e HS). Notamos variações entre as amostras de um mesmo grupo, particularmente no que tange à intensidade da morte (necrose/apoptose) de células epiteliais mucosas.

Foram identificados sinais de morte e fragmentação celular nas glândulas mucosas, sugestivas de apoptose, de grau variável, englobando desde células individuais até grandes grupos celulares, localizadas na base, terço médio ou superfície dos vilos, por vezes formando massas de células mortas na luz glandular. Há congestão capilar, com edema e discreto infiltrado inflamatório misto particularmente no topo dos vilos. Há também focos isolados de hemorragia. além de discreto infiltrado inflamatório misto na lâmina própria, próximo à muscular da mucosa. Existe hiperplasia reacional de folículos linfóides, com evidências de apoptose celular em um caso do grupo CT, um do grupo SF e dois do grupo HS. Não há alterações significativas na submucosa, camada muscular ou serosa, sendo notada apenas congestão e discreto infiltrado inflamatório neutrofilico perivascular.

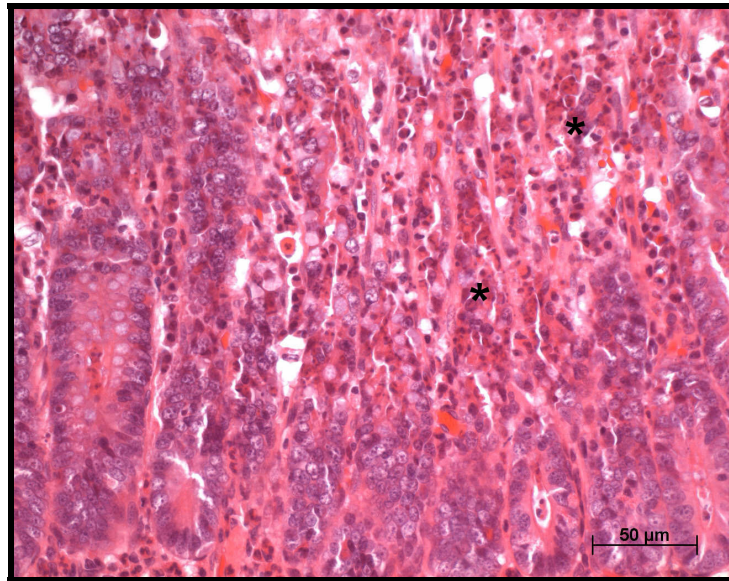


Fig.42: Extensa área de necrose de células epiteliais da mucosa, com aspecto sugestivo de apoptose (asteriscos). Coloração pela hematoxilina-eosina (animal nº2, grupo CT).

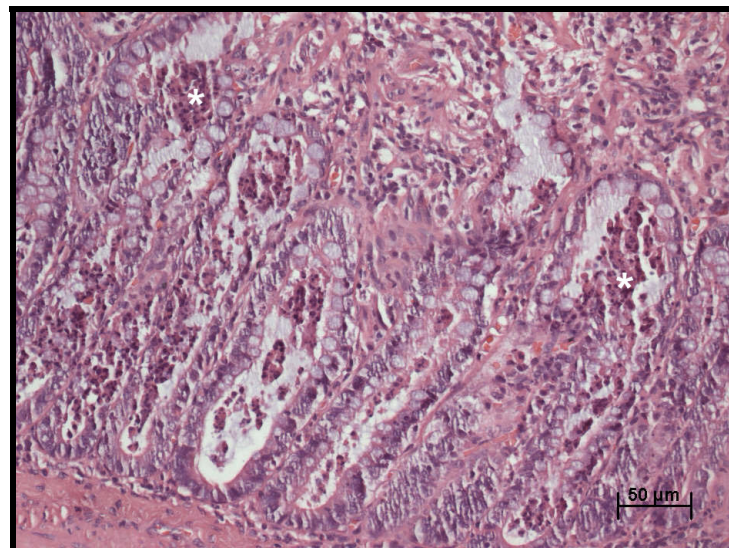


Fig.43: Grupos de células necróticas na luz glandular, com aspecto sugestivo de apoptose (asteriscos). Coloração pela hematoxilina-eosina (animal nº2, grupo HS).

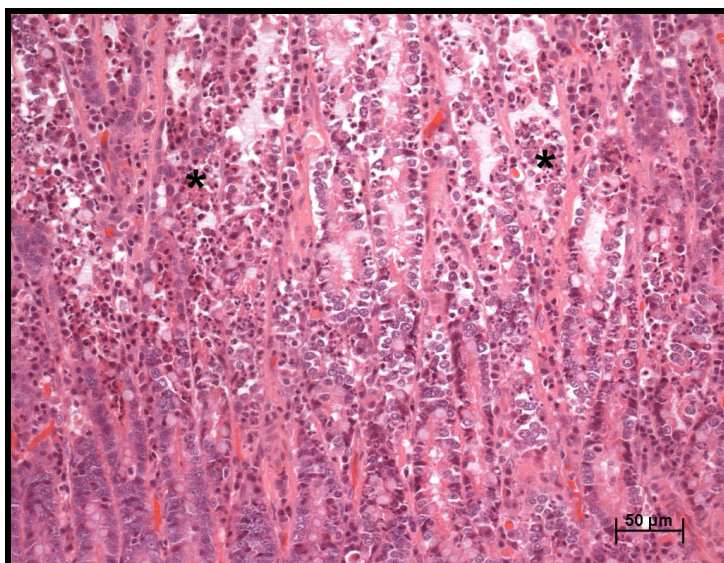


Fig.44: Extensa área de necrose de células epiteliais da mucosa, com aspecto sugestivo de apoptose (asteriscos). Coloração pela hematoxilina eosina (animal nº3, grupo SF).

5.7.1.3 Coração

A figura 45 ilustra as alterações do coração neste modelo experimental de choque séptico.

As alterações foram observadas de forma semelhante nos três grupos. Não observamos necrose dos cardiomiócitos, infarto ou miocardite. Foram notadas apenas alterações muito discretas, caracterizadas por congestão vascular e capilar, com presença de numerosos leucócitos na luz vascular; pequenos e raros focos isolados de hemorragia e extravasamento de neutrófilos no espaço perivascular.

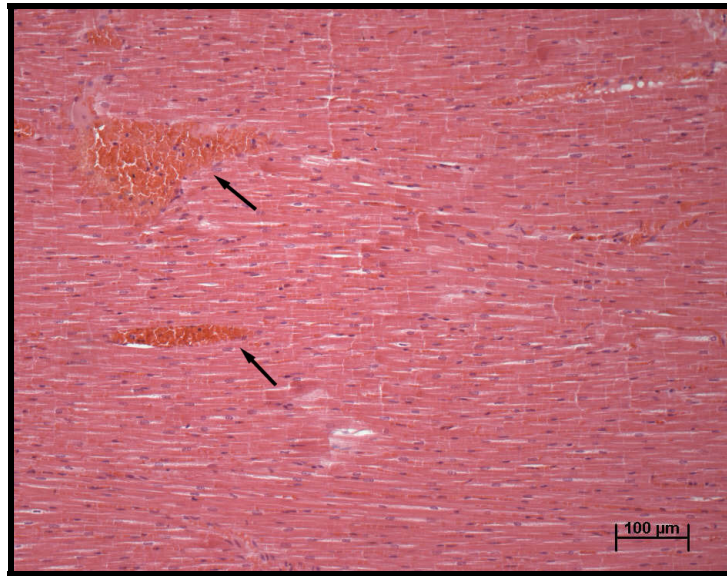


Fig.45: Miocárdio preservado, com áreas focais de hemorragia recente (setas). Coloração pela hematoxilina-eosina (animal nº 5, grupo SF).

5.7.1.4 Rim

A figura 46 ilustra as alterações do rim neste modelo experimental de choque séptico.

Os três grupos (CT, SF e HS) apresentaram alterações histopatológicas semelhantes. Não foram observados focos de necrose, infarto, processo inflamatório agudo ou microabscessos. Os glomérulos encontram-se preservados, notando-se congestão capilar, com presença de neutrófilos na luz. Também foram identificados túbulos com áreas de dilatação, havendo grupos de células tubulares com vacuolização citoplasmática em um caso do grupo SF e pigmento acastanhado citoplasmático em um caso do grupo SF e outro do grupo HS. O interstício apresentava discretos focos de infiltrado inflamatório mononuclear e eventualmente fibrose, presentes também na medular e de forma pouco mais acentuada na pelve renal em um caso do grupo CT, três do grupo SF e um do grupo HS, caracterizando

focos prévios de pielonefrite crônica. Notamos também a presença de congestão vascular e capilar, por vezes com numerosos leucócitos na luz.

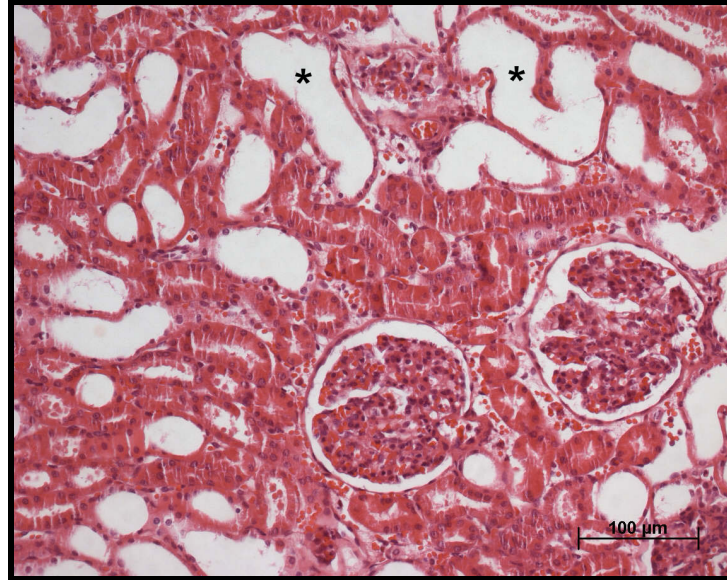


Fig.46: Parênquima renal preservado, havendo congestão de capilares glomerulares e áreas de dilatação da luz tubular (asteriscos). Coloração pela hematoxilina-eosina (animal n°7, grupo HS).

5.7.1.5 Pulmão

A figura 47 ilustra as alterações histopatológicas encontradas no pulmão neste modelo experimental de choque séptico.

Em todos os grupos observamos preservação da arquitetura geral. Os brônquios e vasos de médio e grande calibre não mostravam alterações. Há presença de pigmento antracótico e cristais polarizáveis em topografia de vasos linfáticos. Observamos também congestão da microcirculação, com numerosos neutrófilos e macrófagos na luz vascular. Septos alveolares apresentando áreas de alargamento com numerosos neutrófilos, notando-se raros focos de extravasamento dessas células e de macrófagos para a luz alveolar. Há raros focos de extravasamento leucocitário para os espaços alveolares no eixo peri-axial, com restos nucleares de permeio em um caso do grupo CT e outro do grupo SF. Edema alveolar foi identificados em

apenas um caso do grupo CT e tromboembolia focal recente foi identificada em arteríola de um caso do grupo CT e um do grupo HS.

As lesões descritas são compatíveis com as etapas iniciais de processo inflamatório agudo septal, ocorrendo nos três grupos com variações individuais.

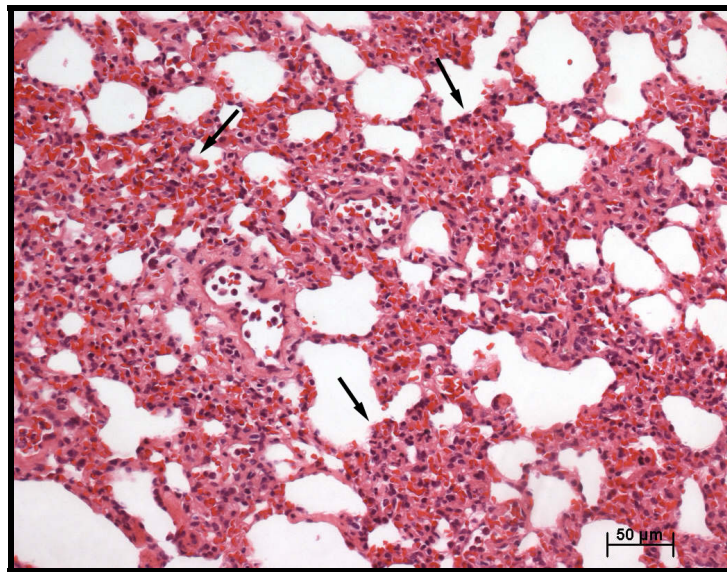


Fig. 47: Parênquima pulmonar com arquitetura geral preservada, notando-se intensa congestão com neutrófilos nos septos alveolares e pequenos focos isolados de hemorragia recente (setas). Coloração pela hematoxilina-eosina (animal n° 3, grupo CT)

5.7.2 Pesquisa histoquímica de bactérias (coloração de Brown-Hopps)

A pesquisa histoquímica de bactérias foi negativa em todas as amostras testadas, à exceção de número variável de bacilos presentes no muco que recobria a mucosa intestinal, achado habitual, em virtude da flora bacteriana intestinal.

5.7.3 Pesquisa de apoptose (Imunofluorescência - TUNEL)

Optamos pela realização da pesquisa de apoptose apenas nos fragmentos de fígado e intestino, devido à presença de lesões sugestivas pelo exame histológico convencional (hematoxilina-eosina).

5.7.3.1 Fígado

A figura 48 ilustra a semiquantificação de apoptose nos fragmentos de fígado nos três grupos.

As figuras 49, 50 e 51 representam apoptose identificada por meio da imunofluorescência no fígado nos três grupos. A apoptose foi identificada nos três grupos em quantidades semelhantes.

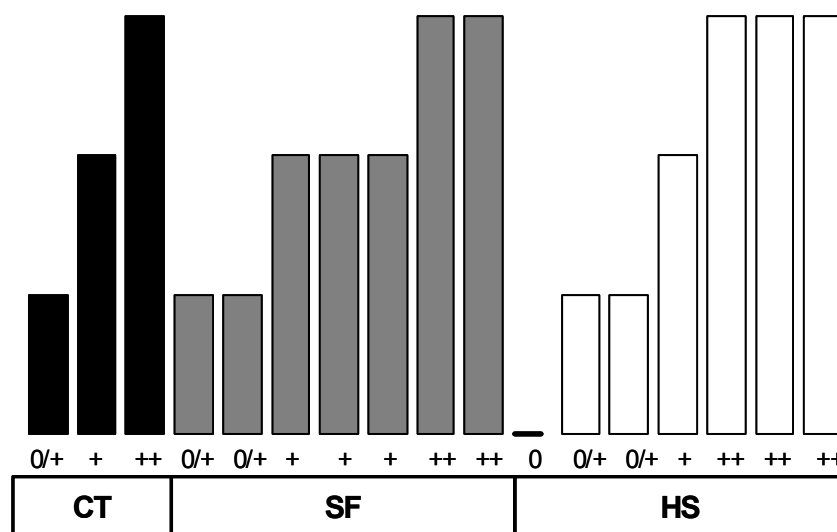


Fig. 48: Semi quantificação da apoptose em fragmentos de fígado nos três grupos.

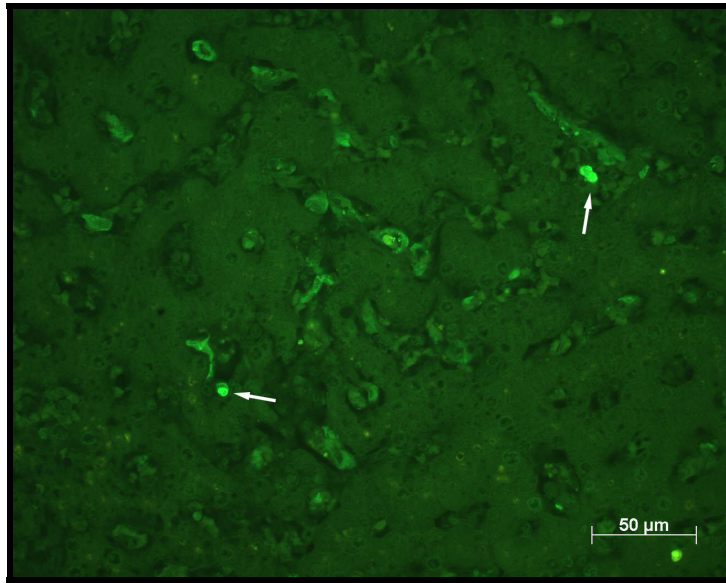


Fig.49: Pesquisa de apoptose pela técnica TUNEL no fígado. Presença de raros núcleos arredondados positivos (setas), no interior dos sinusóides hepáticos. Imunofluorescência. Animal nº 1, grupo CT, classificado como 0/+.

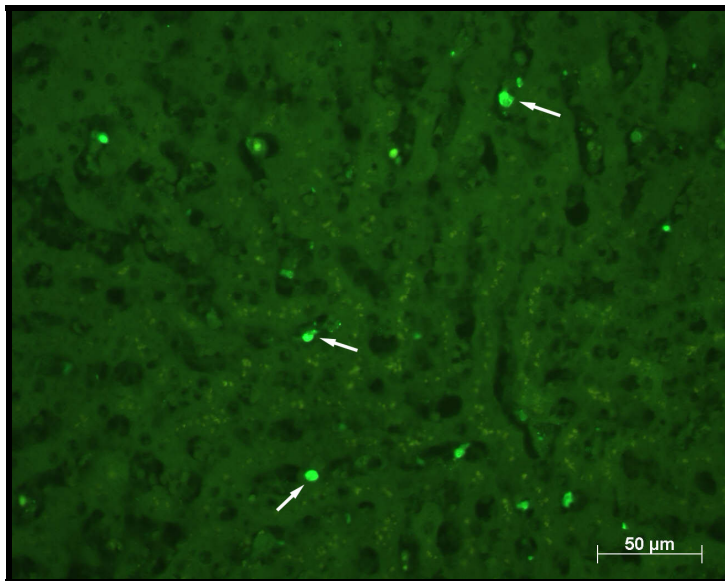


Fig.50: Pesquisa de apoptose pela técnica TUNEL no fígado. Presença de vários núcleos arredondados positivos (setas), no interior dos sinusóides hepáticos. Imunofluorescência. Animal nº 3 do grupo SF, classificado como +.

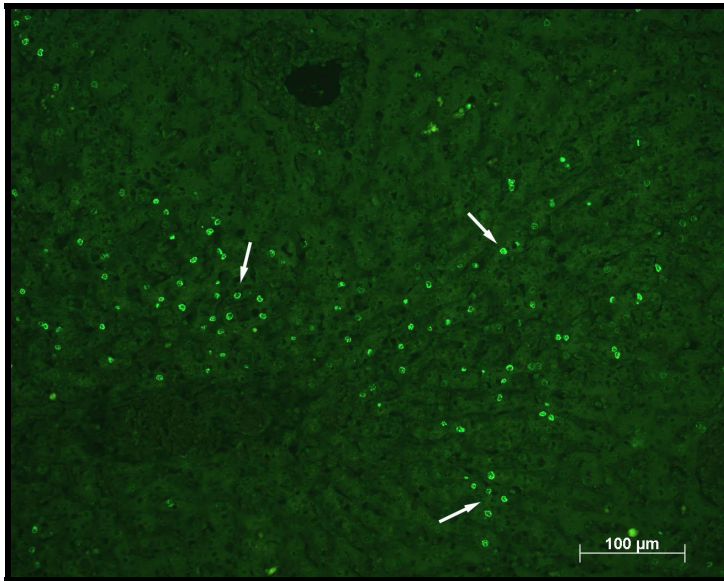


Fig. 51: Pesquisa de apoptose pela técnica TUNEL no fígado. Presença de vários núcleos positivos de hepatócitos, dispostos em trabéculas (setas). Imunofluorescência. Animal nº7 do grupo HS, classificado como ++.

5.7.3.2 Intestino

A figura 52 demonstra a semi quantificação da apoptose nos fragmentos de intestino nos três grupos. Apesar da análise histológica com a coloração hematoxilina eosina sugerir a presença de apoptose exuberante e com distribuição semelhante nos três grupos, verificou-se maior grau de apoptose pela imunofluorescência (++) apenas em dois casos do grupo SF. Um caso do grupo HS apresentou acentuada autólise, estando inadequado para análise.

As figuras 53, 54 e 55 ilustram a apoptose por meio da imunofluorescência nos três grupos.

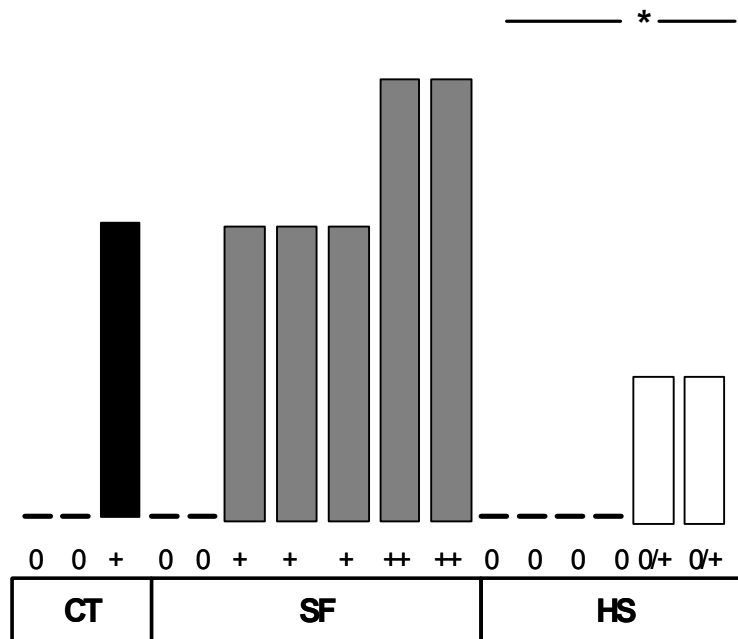


Fig 52: Semiquantificação da apoptose em fragmentos de intestino nos três grupos.
 * = $p < 0,05$.

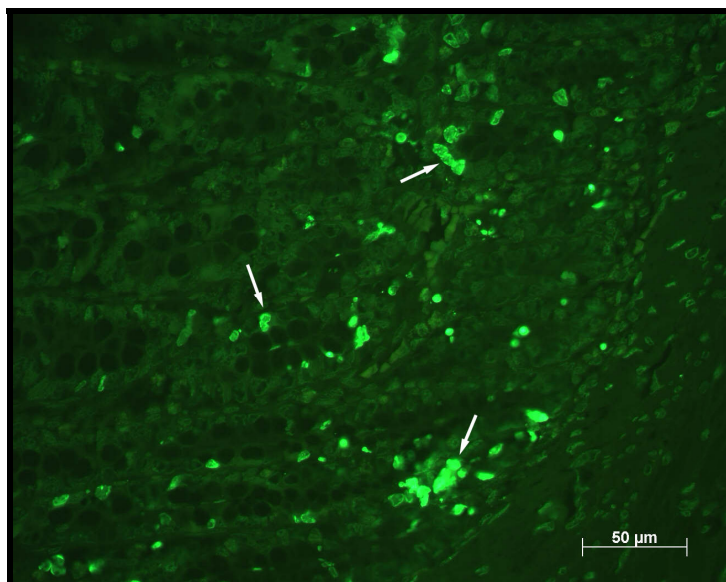


Fig. 53: Pesquisa de apoptose pela técnica TUNEL no intestino. Presença de células epiteliais positivas, isoladas ou formando pequenos grupos, na porção mais superficial dos vilos (setas). Imunofluorescência. Animal nº3 do grupo CT, classificado como +.

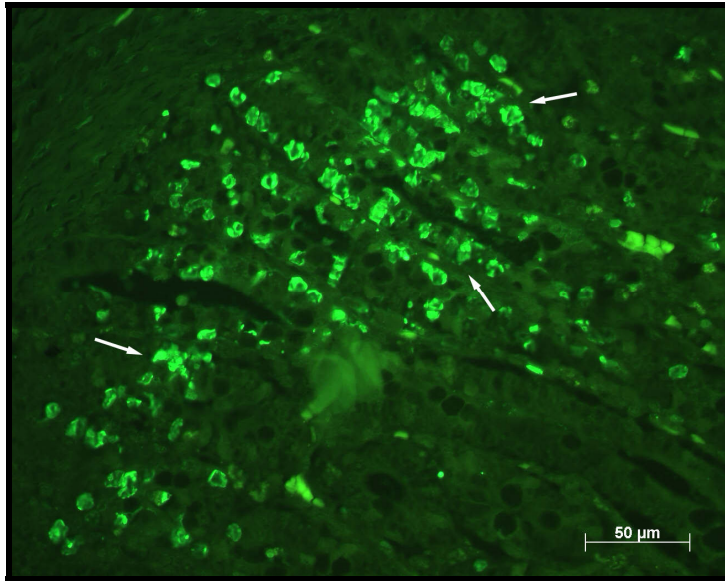


Fig.54: Pesquisa de apoptose pela técnica do TUNEL no intestino. Presença de numerosas células epiteliais positivas, agrupadas, na porção basal dos vilos (setas). Imunofluorescência. Animal n° 4 do grupo SF, classificado como ++.

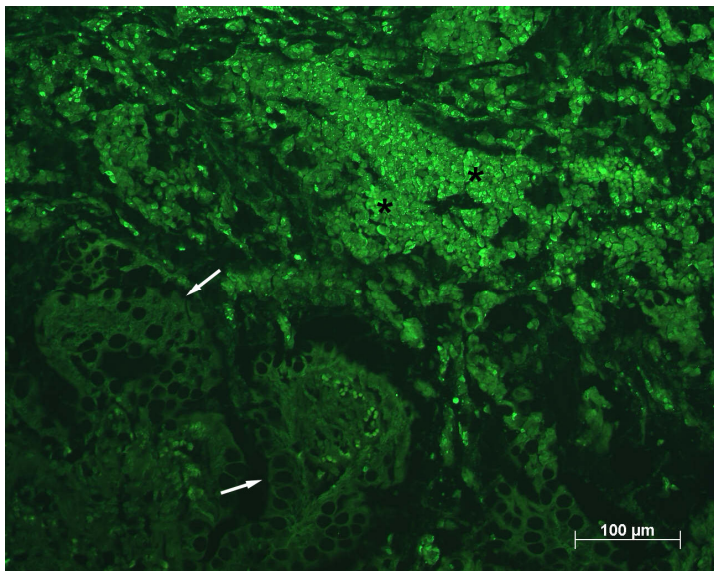


Fig.55: Pesquisa de apoptose pela técnica do TUNEL no intestino. Presença de restos celulares positivos, descamados na superfície dos vilos intestinais (asterisco). As células epiteliais dos vilos mostram-se negativas (setas). Imunofluorescência. Animal n° 3 do grupo HS, classificado como 0/+.

DISCUSSÃO

6. Discussão

A hipovolemia, tanto absoluta como relativa, presente no choque séptico, é um importante fator para o desenvolvimento da hipoperfusão tecidual e conseqüente disfunção de múltiplos órgãos, principal causa de morte nesta condição. O objetivo da ressuscitação volêmica é restaurar a perfusão tecidual e normalizar o metabolismo oxidativo (Hollenberg et al, 2004). Estudos recentes recomendam que a ressuscitação volêmica seja realizada com doses pré determinadas de volume e com metas definidas (Sessler e Shepherd, 2002; Vicent et al, 2002; Dellinger et al, 2004).

Baseando-se no clássico estudo realizado por Rivers et al, em que o grupo de pacientes sépticos submetido à ressuscitação volêmica guiada pela saturação venosa central de oxigênio apresentou menor taxa de mortalidade, desenvolveu-se um protocolo de ressuscitação volêmica guiada pela saturação venosa mista de oxigênio em modelo experimental de choque séptico. Diferentemente do estudo de Rivers et al, os resultados encontrados demonstram que, embora a ressuscitação volêmica tenha aproximado a saturação venosa mista de oxigênio dos valores normais, não houve melhora de outras variáveis sistêmicas ou variáveis regionais.

O aumento da saturação venosa mista de oxigênio e da saturação de oxigênio da veia porta não foi suficiente para evitar a hipoperfusão sistêmica e regional. Tanto na indução do choque séptico quanto durante a reposição volêmica, observamos a persistência da hipoperfusão sistêmica e regional traduzida por aumento progressivo dos gradientes porta-arterial e veno-arterial de CO₂ e elevação dos níveis de lactato arterial e da veia porta.

Os níveis de lactato arterial e porta persistentemente elevados traduzem uma oferta de oxigênio insuficiente e aumento do metabolismo anaeróbio. Da mesma

forma estudos clínicos e experimentais utilizando a tonometria gástrica para avaliação da perfusão esplâncnica, além da monitorização hemodinâmica habitual, demonstram a falta de correlação entre normalização de variáveis sistêmicas e regionais avaliadas através do CO₂ medido na mucosa gástrica (Oud et al, 1999; Lagoa et al, 2004; Cheatham, 2005).

No estudo proposto por Rivers et al, considerou-se que a normalização precoce da saturação venosa central de oxigênio, principalmente por meio da reposição volêmica, refletiria a adequação da relação entre oferta e consumo de oxigênio. Deste modo, a hipoperfusão do território esplâncnico e conseqüente disfunção microcirculatória generalizada e disfunção de múltiplos órgãos seriam evitadas.

No protocolo de ressuscitação proposto por Rivers et al, a saturação venosa mista de oxigênio e a saturação venosa central foram consideradas equivalentes no manejo de pacientes com sepse grave ou choque séptico. Entretanto, no choque séptico, a saturação venosa mista é mais baixa do que a saturação venosa central de oxigênio, pois existe uma redistribuição de fluxo com redução desproporcional de fluxo ao território esplâncnico (Edwards et al, 1998; Ladakis et al, 2001).

Buscando uma avaliação mais fidedigna da restauração da oferta sistêmica de oxigênio, neste estudo foi utilizada a saturação venosa mista de oxigênio e não a saturação venosa central. Estudos sobre a correlação entre saturação venosa mista de oxigênio e saturação venosa central apresentam resultados controversos. Em 1989, Reinhart et al pesquisaram, em modelos experimentais, a relação entre a saturação venosa de oxigênio da veia cava superior e da artéria pulmonar em diversas condições de alteração da relação entre oferta e consumo de oxigênio observando boa correlação entre ambas (Reinhart et al, 1989). Por outro lado, estudos clínicos

em que foram realizadas medidas simultâneas da saturação venosa mista de oxigênio e saturação venosa central em pacientes graves demonstraram baixa correlação entre ambas em diversas situações (Martin et al, 1992; Faber, 1995; Pieri et al, 1995). Um estudo realizado com 30 pacientes internados em unidades de terapia intensiva com instabilidade hemodinâmica e insuficiência respiratória grave, monitorizados com catéter de artéria pulmonar mostrou que a diferença entre o valor da saturação de oxigênio obtida em amostras de sangue venoso misto, do átrio direito e da veia cava superior eram inaceitáveis, desaconselhando a utilização da saturação venosa central como guia para terapêutica (Edwards et al, 1998). Resultados semelhantes foram obtidos em pacientes submetidos à cirurgia cardiovascular de grande porte, assim como em pacientes clínicos (Turnaoglu et al, 2001, Chawla et al, 2004). Um estudo realizado com pacientes sépticos internados em terapia intensiva também apontou diferenças entre a saturação venosa central e saturação venosa mista de oxigênio colhida a cada seis horas (Varpula et al, 2006).

Por outro lado, um estudo realizado recentemente por Dueck et al. evidenciou que em pacientes submetidos à neurocirurgia, embora existam diferenças nos valores isolados entre saturação venosa mista, saturação de átrio direito e da veia cava superior, a tendência entre elas é a mesma (Dueck et al, 2005). Igualmente, um estudo multicêntrico com pacientes submetidos à cirurgia de grande porte revelou uma boa correlação entre baixa saturação venosa central pré-operatória e maior risco de complicações pós-operatórias (Jakob et al, 2006).

A falta de correlação entre saturação venosa mista e saturação venosa central de oxigênio pode ser explicada por diversas razões. Existem diferenças entre a saturação venosa da veia cava inferior e da veia cava superior. A saturação de oxigênio da veia

cava inferior em condições fisiológicas é maior do que a saturação de oxigênio da veia cava superior devido à baixa taxa de extração de oxigênio dos rins. Entretanto, em condições de baixo débito cardíaco ou choque, esta situação se inverte devido à redistribuição de fluxo com reduções nos fluxos esplâncnico e renal. Além disso, em situações em que existe aumento da pressão da artéria pulmonar ou da resistência vascular pulmonar por lesão pulmonar aguda, a função do ventrículo direito pode ser afetada da mesma forma que no choque séptico (Edwards et al, 1998).

Em nosso estudo, a eficácia da ressuscitação volêmica com pequenas quantidades de solução salina hipertônica foi semelhante à ressuscitação com grandes volumes de cristalóides. Em três animais do grupo tratado com solução salina hipertônica (HS), a saturação venosa mista de oxigênio manteve-se estável apenas com o *bolus* inicial de 4ml/kg de solução hipertônica.

Os efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais e os efeitos anti-inflamatórios e imunomoduladores atribuídos a pequenas quantidades de solução salina hipertônica fazem com que esta seja uma alternativa interessante na ressuscitação volêmica inicial do choque séptico. São descritos também efeitos benéficos na contratilidade cardíaca (Ing et al, 1994) e diminuição de apoptose celular (Shires et al, 2005). A associação da solução hipertônica 7,5% com colóides visa prolongar a estabilidade hemodinâmica e os benefícios na microcirculação. (Oi et al, 2000).

Diferentemente dos resultados aqui explicitados, um estudo utilizando solução salina hipertônica associada ao dextran (HSD) em modelo experimental de sepse induzida através da infusão de lipopolissacarídeo (LPS) em porcos, demonstrou benefícios hemodinâmicos sistêmicos e regionais por um período de tempo mais

prolongado no grupo submetido à ressuscitação com dextran associado a solução salina hipertônica (Oi et al, 2000).

Existem algumas diferenças entre o estudo realizado por Oi et al e o que realizamos. Enquanto utilizamos a infusão de uma solução de bactérias vivas em 30 minutos, no modelo utilizado por Oi et al, o insulto bacteriano foi realizado através da infusão de lipopolissacarídeo (LPS) em 120 minutos, tornando o insulto menos agressivo. Além disso, os protocolos de ressuscitação volêmica empregados foram diferentes. Em nosso protocolo de ressuscitação, aguardamos uma hora após a infusão do inóculo bacteriano para iniciar a ressuscitação volêmica e utilizamos 4ml/kg de solução hipertônica e 32ml/kg de solução isotônica. No protocolo de ressuscitação utilizado por Oi et al, a ressuscitação volêmica teve início durante a infusão bacteriana atenuando, desta forma, as repercussões hemodinâmicas sistêmicas e regionais desencadeadas pelo insulto séptico. Não foi valorizada a diferença de osmolaridade entre as soluções administrando-se o mesmo volume de dextran associado a solução hipertônica (HSD) e de dextran associado a solução isotônica, o que dificulta a análise adequada dos resultados.

Outro estudo realizado por Somell et al, com modelo experimental de choque séptico em porcos, demonstrou que a solução salina hipertônica associada ao dextran (HSD) promoveu benefícios hemodinâmicos sistêmicos e regionais superiores à ressuscitação com solução salina isotônica. Diferentemente do nosso estudo, o lipopolissacarídeo foi administrado durante três horas. Além disso, o volume de solução isotônica e hipertônica utilizado foi o mesmo, e os animais receberam uma infusão de cristalóides de 20ml/kg/h ao longo de todo o período experimental atenuando os efeitos do insulto séptico (Somell et al, 2005).

Não encontramos diferença nas taxas de extração sistêmica e porta entre o grupo tratado com solução hipertônica (HS) e o grupo tratado com solução salina isotônica (SF). Em nosso laboratório, utilizando o mesmo modelo de choque séptico do estudo atual, a ressuscitação volêmica com pequenas quantidades de solução hipertônica 7,5% e a ressuscitação volêmica com grandes volumes de cristalóides promoveram benefícios hemodinâmicos sistêmicos e regionais semelhantes. Porém, observamos redução da taxa de extração de oxigênio porta e sistêmica por um período mais prolongado no grupo tratado com solução salina hipertônica. Estes benefícios são atribuídos à melhora do fluxo microcirculatório promovido pela solução salina hipertônica através do recrutamento capilar atenuando o desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio (Garrido et al, 2006).

Existem algumas diferenças entre o estudo realizado por Garrido et al e o presente estudo que justificam a diferença nos resultados. Enquanto utilizamos um período de ressuscitação longo (90 minutos), guiado pela saturação venosa mista de oxigênio com reavaliações a cada 30 minutos, no estudo de Garrido et al, o período de ressuscitação foi mais curto sendo administrada apenas uma dose de solução hipertônica ou uma dose de cristalóides. Além disso, buscando aproximar o modelo experimental da situação encontrada na prática clínica, aguardamos uma hora após a infusão do inóculo bacteriano para iniciar a ressuscitação volêmica, enquanto no estudo realizado por Garrido et al, a ressuscitação volêmica foi iniciada 30 minutos após o término da infusão da solução de bactérias (Garrido et al, 2006).

No presente estudo, por meio da administração endovenosa de uma cepa de *E. coli* vivas, conseguimos reproduzir um choque séptico hipodinâmico caracterizado por redução da pressão arterial, do débito cardíaco e da saturação venosa mista de

oxigênio associados à elevação do lactato arterial, e do gradiente veno-arterial de CO₂. Observamos também reduções nos fluxos da veia porta e fluxo hepático total além do aumento do gradiente porta - arterial de CO₂ e do lactato da veia porta.

A infusão de bactérias promoveu rápida deterioração hemodinâmica. Todos os grupos apresentaram redução de cerca de 20% da pressão arterial média em relação ao basal atribuída à vasodilatação e hipovolemia relativa. No grupo não tratado (controle), esta queda persistiu ao longo de todo o experimento. Nos grupos tratados observamos recuperação parcial e semelhante relacionada ao período de infusão de cristalóides ou solução hipertônica.

Todos os animais apresentaram diminuição de 25% do índice cardíaco após a infusão do inóculo bacteriano. Este fenômeno pode ser atribuído à interação entre hipovolemia e depressão miocárdica tipicamente presentes na sepse (Hollenberg, 1999; 2004; Dellinger, 2004). Desta forma, como houve apenas a correção parcial da volemia com a ressuscitação volêmica, a recuperação do índice cardíaco foi parcial e transitória.

Paralelamente, observamos em todos os grupos, a redução da saturação venosa mista de oxigênio, caracterizando a redução da oferta de oxigênio típica do choque séptico hipodinâmico.

A ressuscitação volêmica promoveu elevação da saturação venosa mista de oxigênio, porém esta elevação não foi acompanhada de normalização das variáveis derivadas de oxigênio nem da diminuição do gradiente veno-arterial de CO₂ ou normalização de variáveis regionais.

Atribuimos a redução expressiva da utilização de oxigênio observada aos efeitos deletérios da hipoperfusão presente na sepse e ao efeito direto da endotoxina no metabolismo de oxigênio do trato gastrointestinal (Lobo et al, 2003).

Diferentemente do que ocorre em outras condições de choque, em que existe diminuição da oferta de oxigênio por diminuição da pressão parcial de oxigênio arterial (hipóxia hipóxica) ou redução na concentração de hemoglobina (hipóxia anêmica), na sepse observamos uma lesão celular que persiste mesmo após a normalização da oferta de oxigênio e até mesmo dos fluxos regionais (hipóxia citopática) além da redução do fluxo sanguíneo (hipóxia isquêmica), (Lobo et al, 2003).

A elevação persistente do lactato arterial, embora menos intensa nos grupos tratados, resulta do metabolismo anaeróbio por hipoperfusão global. Além disso, no choque séptico, a elevação do lactato também está relacionada à falência do metabolismo celular com aumento da glicólise e produção de piruvato e à diminuição da sua excreção pelo fígado. (Bakker et al, 1996; Hollenberg et al, 1999; 2004; Beale, et al, 2004).

A redução progressiva e persistente dos níveis de glicose arterial após a infusão do inóculo bacteriano demonstra o aumento da captação periférica de glicose e a disfunção hepática. Em modelo experimental de choque séptico em porcos, Porta et al demonstraram que o fígado é mais suscetível à diminuição da perfusão causada pela distribuição irregular do fluxo na microcirculação do que os demais tecidos. Neste estudo, a função mitocondrial foi precocemente afetada no fígado diferentemente do que ocorreu no músculo esquelético e rim (Porta et al, 2006).

Em todos os grupos pudemos observar um aumento progressivo do gradiente veno-arterial de CO₂. A diferença entre o CO₂ obtido através da gasometria venosa mista e o CO₂ arterial tem relação inversa ao débito cardíaco. Uma diferença veno-arterial de CO₂ maior do que 5 mmHg sugere que o débito cardíaco é insuficiente e existe um quadro de sepse oferta-dependente (Rivers et al, 2005). Esta correlação entre o alargamento do gradiente veno-arterial de CO₂ e redução do débito cardíaco é explicada pelo fenômeno de estagnação do CO₂.

Em condições de baixo débito cardíaco, existe uma lentificação do fluxo sanguíneo permitindo um aumento na difusão do CO₂ dos tecidos para a microcirculação eferente gerando hipercápnia no sangue venoso. Além disso, nestas condições há uma diminuição no fluxo pulmonar reduzindo a pCO₂ arterial e aumentando o gradiente veno-arterial de CO₂ (Lamia et al, 2006).

Este aumento do gradiente veno-arterial de CO₂ persistiu mesmo após ressuscitação volêmica e recuperação parcial de variáveis sistêmicas, como pressão arterial média, índice cardíaco, saturação venosa mista de oxigênio e variáveis regionais (fluxo porta). Esta persistência pode ser explicada pela manutenção da lentificação no fluxo sanguíneo nos tecidos periféricos e diminuição no fluxo pulmonar além do aumento da produção de CO₂ por aumento do metabolismo aeróbio (Garrido et al, 2006).

Analisando as variáveis regionais, observamos redução de cerca de 70% do índice de fluxo porta após a infusão do inóculo de bactérias. O grupo controle evoluiu com redução progressiva do fluxo enquanto os grupos tratados apresentaram recuperação parcial com a ressuscitação volêmica. Podemos observar também, que a redução do índice de fluxo da artéria hepática foi menos expressiva (50% em relação

ao basal) e houve retorno aos níveis basais após a ressuscitação volêmica. Esta compensação ocorre por meio de um mecanismo de proteção presente em condições de hipoperfusão denominado resposta tampão da artéria hepática. Quando existe diminuição do fluxo mesentérico, e conseqüentemente do fluxo da veia porta, ocorre um aumento de 20 a 30% do fluxo na artéria hepática. A compensação, em termos de oxigenação, é ainda maior devido ao maior conteúdo de oxigênio presente na artéria hepática. A vasodilatação da artéria hepática é mediada pela adenosina que se acumula no espaço de Mall quando existe redução do fluxo da veia porta (Jakob, 2002).

A redução do fluxo porta durante a infusão bacteriana foi acompanhada pela redução da saturação de oxigênio da veia porta e pela elevação do gradiente porta-arterial de CO₂ e do lactato da veia porta além de aumento da taxa de extração porta de oxigênio. A ressuscitação volêmica e elevação da saturação venosa mista de oxigênio tanto no grupo HS como no grupo SF foram capazes de restaurar parcialmente o fluxo porta, a saturação porta de oxigênio e a taxa de extração porta de oxigênio, porém o lactato da veia porta e o gradiente porta arterial de CO₂ persistiram elevados. Estes dados sugerem que a ressuscitação foi incompleta apesar da elevação da saturação venosa mista de oxigênio.

O modelo experimental de choque séptico hipodinâmico empregado neste estudo foi desenvolvido em nosso laboratório e adotado em estudos prévios (Lagoa et al, 2004; Garrido et al, 2005; 2006; Rahal et al, 2006).

Em nosso modelo de sepse grave, utilizamos a infusão endovenosa de uma dose letal de *E.coli* ($1,2 \times 10^{10}$ ufc/kg). O primeiro estudo com este modelo empregou metade da dose de bactérias do estudo atual ($0,6 \times 10^{10}$ ufc/kg) e um período de

infusão menor (15 minutos), produzindo um insulto menos intenso. A ressuscitação volêmica foi realizada com cristalóides, porém com volume fixo (32 ml/kg de Ringer lactato) e por um período de uma hora, enquanto no nosso estudo a ressuscitação foi guiada por metas (saturação venosa mista de oxigênio), buscando uma ressuscitação sistêmica e regional mais eficaz. Além disso, Lagoa et al utilizaram a ventilação mecânica com fração inspirada de oxigênio de 100% enquanto em nosso estudo adequamos a ventilação para manter a oxigenação normal, mantendo a fração inspirada de oxigênio em 40%. Procuramos também, minimizar a interferência dos anestésicos em nossos resultados, administrando cloridrato de cetamina e sulfato de fentanila, em infusão contínua causando menor repercussão hemodinâmica do que o pentobarbital utilizado em *bolus* no estudo de Lagoa et al. Também diferentemente do estudo realizado por Lagoa et al, realizamos a esplenectomia para evitar a esplenoconstrição e autotransusão de eritrócitos (Lagoa et al, 2004).

Em nosso estudo, constatou-se a recuperação apenas parcial das variáveis hemodinâmicas sistêmicas e dos fluxos regionais. A taxa de extração de oxigênio sistêmica permaneceu em níveis superiores aos basais e houve ascensão progressiva dos níveis de lactato arterial e porta e aumento dos gradientes veno-arterial de CO₂ e porta-arterial de CO₂. No estudo realizado por Lagoa et al, a ressuscitação volêmica promoveu recuperação das variáveis hemodinâmicas sistêmicas (pressão arterial média e índice cardíaco) além da normalização da taxa de extração de oxigênio sistêmica e do gradiente veno-arterial de CO₂. Em relação às variáveis regionais, observou-se recuperação parcial dos fluxos regionais, porém, houve ascensão progressiva do lactato porta e do gradiente porta-arterial de CO₂, denotando a persistência da hipoperfusão do território esplâncnico. Atribuímos estas diferenças à

maior dose de bactérias administrada em nosso estudo ($1,2 \times 10^{10}$ ufc/kg) produzindo um insulto mais grave.

Buscando intervenções que pudessem restaurar as variáveis sistêmicas e regionais de maneira mais eficaz e por períodos mais prolongados, desenvolvemos em nosso laboratório diversos estudos com este modelo. Desta forma, foram testadas doses diferentes de cristalóides (Garrido, et al, 2005), solução salina hipertônica 7,5% (Garrido, et al, 2006) e inibidores da enzima de conversão da angiotensina (Rahal et al, 2006).

No estudo de Garrido et al. usando doses diferentes de cristalóides, embora o início da ressuscitação volêmica tenha sido mais precoce (trinta minutos após a infusão do inóculo de bactérias), os resultados foram semelhantes aos do presente estudo. Os grupos tratados apresentaram recuperação parcial e transitória de variáveis regionais e sistêmicas. Atribuímos estes resultados à baixa permanência dos cristalóides no intravascular, ao aumento da permeabilidade capilar e à disfunção miocárdica presentes na sepse (Garrido et al, 2006).

Buscando intervenções que pudessem servir como coadjuvantes à ressuscitação volêmica, utilizamos o enalapril, um inibidor da enzima de conversão da angiotensina, associado à reposição volêmica neste mesmo modelo. Nossa hipótese era de que o enalapril promoveria benefícios adicionais à ressuscitação volêmica convencional com cristalóides, principalmente no território esplâncnico, uma vez que a hipoperfusão esplâncnica presente na sepse está relacionada ao aumento da produção de angiotensina II. A administração de maleato de enalapril não promoveu benefícios adicionais à ressuscitação volêmica, porém acreditamos que este resultado

se deva à ressuscitação incompleta uma vez que empregamos um volume fixo de cristalóides (Rahal et al, 2006).

Baseando-nos nestes resultados, desenvolvemos o estudo atual testando a hipótese de que uma estratégia de ressuscitação baseada em metas permitiria uma ressuscitação volêmica mais adequada. Além disso, aprimoramos a técnica anestésica, adequamos a ventilação mecânica e o período de observação foi maior.

Em nosso estudo, realizamos uma detalhada análise histopatológica. Os resultados obtidos se assemelham aos descritos na literatura, tanto em estudos clínicos como experimentais. Em todos os grupos, em fragmentos de intestino coletados ao final de nossos experimentos, observamos áreas de infiltrado inflamatório, congestão capilar e edema, principalmente no topo dos vilos, além de focos isolados de hemorragia e sinais sugestivos de apoptose de grau variável nas glândulas mucosas.

A presença de apoptose de células das glândulas mucosas neste modelo é explicada pelo aumento do *turnover* fisiológico de células epiteliais por mecanismo de apoptose presente na sepse e por um provável efeito tóxico direto da infusão bacteriana. Inclusive, estudos experimentais sugerem que haja uma associação entre apoptose de células do epitélio intestinal e mortalidade em modelos de sepse e choque séptico (Coopersmith, 2002). Autópsias de pacientes em que a causa de óbito foi sepse grave ou choque séptico demonstram que as alterações mais exuberantes são encontradas no trato gastrointestinal com apoptose de linfócitos e células do epitélio intestinal (Hotchkiss e Karl, 2003).

No fígado constataram-se importantes alterações. Observamos áreas extensas de células em processo de apoptose/necrose e processo inflamatório intenso nos

sinusóides explicando, em parte, a hipoglicemia grave encontrada ao longo dos experimentos.

Como a análise histopatológica convencional com coloração de hematoxilina-eosina sugeriu a presença de células em processo de apoptose nas amostras de tecido hepático e intestinal, optamos por confirmar este resultado através da imunofluorescência.

No fígado, foram observadas células em apoptose em quantidades diferentes nas amostras, porém, com distribuição semelhante entre os grupos. Por outro lado, nos fragmentos de intestino, observamos um grau de apoptose significativamente maior ($p=0,04$) nos animais submetidos à ressuscitação volêmica com grandes volumes de cristalóides (grupo SF). Embora o número de animais em cada grupo seja pequeno, este dado sugere um efeito benéfico da solução salina hipertônica reduzindo a apoptose de células do epitélio intestinal na sepse. Os possíveis mecanismos de ação da solução hipertônica são a inibição da caspase 3, que é uma protease essencial para ativação da apoptose pela via caspase dependente e o estímulo da enzima p38MAPK, presente em neutrófilos e linfócitos T que, por sua vez, estimula a liberação da HSP-70 que é uma proteína inibidora da apoptose diminuindo a apoptose através da via mitocondrial (Murao et al, 2003).

Embora a disfunção miocárdica seja freqüente no choque séptico (Court et al, 2002), não encontramos alterações morfológicas exuberantes nas amostras coletadas ao final dos experimentos. Este dado corrobora os dados de autópsias realizadas em pacientes sépticos em que houve uma discordância entre a relevância clínica da disfunção miocárdica e renal e a presença de alterações anatomopatológicas correspondentes. Uma provável explicação para este dado é que além da liberação de

mediadores inflamatórios tóxicos como TNF e interleucinas, existe a disfunção miocárdica pela hibernação de células ou *cell stunning*, semelhante ao que é observado durante a isquemia miocárdica. (Hotchkiss e Karl, 2003).

Realizamos também a pesquisa de bactérias em fragmentos de coração, rim, fígado, pulmão e intestino e, mesmo na presença de resposta inflamatória exuberante, não foram identificadas bactérias. Este dado é explicado pela persistência da resposta inflamatória desencadeada pelo insulto bacteriano mesmo quando não existem mais bactérias detectáveis e pela duração limitada da bacteremia sem foco.

Nosso estudo tem limitações, pois embora a utilização de animais de médio porte permita a monitorização hemodinâmica semelhante à utilizada em unidades de terapia intensiva além da monitorização de fluxos regionais, é importante destacar que o insulto séptico utilizado é extremamente agressivo e visto na prática clínica em condições extremamente graves como meningococemia, infecções por bactérias encapsuladas em indivíduos esplenectomizados e infecções por bactérias gram negativas em pacientes neutropênicos. Além disso, considerando que a dose de bactérias empregada é extremamente elevada, não podemos excluir a possibilidade de uma intoxicação bacteriana, e o fato de induzirmos uma infecção sem foco distancia nosso modelo da realidade encontrada na prática clínica. Entretanto, como nosso objetivo foi avaliar a eficácia de intervenções precoces e em curto período de tempo optamos pela utilização deste modelo que apresenta uma reprodutibilidade bastante satisfatória.

Existem limitações comuns a todos os modelos experimentais de choque séptico. Em modelos experimentais, o insulto séptico é causado por um único agente enquanto na prática clínica podemos encontrar infecções polimicrobianas. Também é

importante ressaltar que nos modelos experimentais os animais são, geralmente, jovens e saudáveis, e não encontramos as comorbidades identificadas na prática clínica como diabetes mellitus, hipertensão arterial e neoplasias diagnosticadas freqüentemente em pacientes sépticos (Esmon, 2004). Além disso, em seres humanos existe uma grande diversidade na resposta inflamatória diante do estímulo infeccioso (Deitch, 2005).

Apesar dessas limitações, pudemos demonstrar que a saturação venosa mista de oxigênio pode não ser suficiente para garantir a adequação da ressuscitação volêmica, uma vez que não houve correlação precisa entre a elevação da saturação venosa mista de oxigênio e recuperação das variáveis regionais ou outras variáveis sistêmicas. Conseguimos, também, caracterizar as alterações histopatológicas presentes na sepse.

Tendo em vista que a ressuscitação volêmica é considerada a intervenção terapêutica mais importante no manejo inicial de pacientes com choque séptico e sepse grave (Rivers et al, 2001), o objetivo do nosso estudo foi avaliar esta intervenção isoladamente. Não foram administradas drogas vasoativas visando corrigir a vasodilatação plégica ou a disfunção miocárdica que caracterizam esta condição. Desta forma, outros estudos são necessários para caracterizar melhor a importância da disfunção miocárdica e a resposta a vasopressores neste modelo.

Também não foram utilizados agentes antimicrobianos e baixas doses de corticoesteróides que, quando empregados precocemente, podem interferir na evolução e intensidade do quadro clínico.

A observação de um maior número de animais por um período de tempo mais prolongado seria útil para avaliar se há diferença no volume total de cristalóides

necessário à ressuscitação volêmica quando se utiliza a solução salina hipertônica. Os resultados encontrados demonstram que, embora o volume total administrado tenha sido igual nos dois grupos, três animais receberam apenas a dose inicial de 4ml/kg de solução salina hipertônica e mantiveram a saturação venosa mista acima de 70%. Tendo em vista as complicações relacionadas à ressuscitação com grandes volumes de cristalóides, a diminuição da necessidade de cristalóides associada ao uso solução salina hipertônica poderia ser benéfica. Além disso, poderíamos avaliar os benefícios tardios da solução salina hipertônica nas disfunções inflamatória e imunológica presentes na sepse e poderíamos verificar o impacto a longo prazo da redução da apoptose de células do epitélio intestinal observada no grupo tratado com solução salina hipertônica.

Ainda ressaltando a importância da ressuscitação volêmica no manejo inicial do choque séptico, poderíamos testar neste mesmo modelo a eficácia de outras soluções que possuem efeitos benéficos na modulação da resposta imunológica e redução da apoptose utilizadas como coadjuvantes na ressuscitação volêmica como etilpiruvato e beta-hidroxibutirato (Yada Langui et al, 2000; Sharma et al, 2005; Ayuste et al, 2006; Coimbra et al, 2006; Cruz Jr et al, 2006; Deree et al, 2007).

Em síntese, em nosso estudo a elevação da saturação venosa mista de oxigênio não correspondeu à recuperação completa e prolongada de outras variáveis sistêmicas e de variáveis regionais. Também a presença de células em processo de apoptose no epitélio intestinal e parênquima hepático ressalta o intenso e precoce comprometimento esplâncnico já observado na análise de variáveis hemodinâmicas e derivadas de oxigênio.

Conseguimos também demonstrar que, embora o comportamento das variáveis hemodinâmicas e derivadas de oxigênio tenha sido semelhante nos dois grupos tratados, o grupo que recebeu solução salina hipertônica e isoncótica apresentou menor grau de apoptose de células do epitélio intestinal. Desta forma, tornam-se necessários outros estudos para caracterizar melhor este efeito benéfico associado à ressuscitação com pequenas quantidades de solução salina hipertônica.

CONCLUSÕES

7. Conclusões

- A ressuscitação volêmica guiada pela saturação venosa mista de oxigênio promoveu benefícios hemodinâmicos sistêmicos e regionais parciais e transitórios insuficientes para a restauração da perfusão sistêmica e regional neste modelo experimental de choque séptico hipodinâmico.
- A ressuscitação volêmica inicial utilizando uma pequena quantidade de solução salina hipertônica e isoncótica (*Hyper-Haes*®) promoveu benefícios hemodinâmicos sistêmicos e regionais semelhantes aos da ressuscitação com grandes volumes de cristalóides neste modelo experimental de choque séptico hipodinâmico. Entretanto solução salina hipertônica e isoncótica foi associada a um menor grau de apoptose de células do epitélio intestinal.

ANEXOS

Tabela 1- Volume administrado.Valores individuais.

SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T90	32	32	32	32	32	32	32	32	0	0
T120	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
T150	0	32	32	32	0	32	0	18,3	17,1	6,5
Total	32	64	64	64	32	64	32	50,3	17,1	6,5

HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T90	4	4	4	4	4	4	4	4	0	0
T120	32	32	0	32	0	0	0	13,7	17,1	6,5
T150	0	32	0	32	0	0	32	13,7	17,1	6,5
Total	36	68	4	68	4	4	36	31,4	28,8	10,9

Tabela 2-Peso e superfície corpórea.Valores individuais

PESO CT						
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER
	17	17,5	17	17,2	0,29	0,17

SUPERFÍCIE CORPÓREA						
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER
	0,81	0,82	0,81	0,81	0,01	0,01

PESO SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
	18	21	18	15	15	15	17	17	2,2	0,8

SUPERFÍCIE CORPÓREA										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
	0,84	0,93	0,84	0,74	0,74	0,74	0,81	0,81	0,07	0,03

PESO HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
	17	18	18,5	17	17,5	22	19,5	18,5	1,78	0,67

SUPERFÍCIE CORPÓREA										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
	0,81	0,84	0,85	0,81	0,82	0,96	0,88	0,85	0,05	0,02

Tabela 3- Temperatura central.Valores individuais

CT						
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER
T0	35,4	34,3	35,9	35,2	0,8	0,47
T30	36,2	34,6	35,9	35,6	0,9	0,49
T90	36,3	35,2	36,3	35,9	0,6	0,37
T120	37	35	36,4	36,1	1,0	0,59
T150	37,1	35,1	36,7	36,3	1,1	0,61
T180	37,1	35,1	37,2	36,5	1,2	0,68
T270	-	35,4	37,8	36,6	1,7	0,98

SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	35,7	35,3	36,8	36,1	36,7	35,5	35,2	35,9	0,7	0,2
T30	37	35,7	37,4	36,4	37	36	35,5	36,4	0,7	0,3
T90	37,3	36,9	37,9	37,2	37,5	36,4	36,1	37,0	0,6	0,2
T120	37	36,9	36,7	36,4	36,7	35,6	35,2	36,4	0,7	0,3
T150	37,6	37,2	37,1	37,1	37,2	35,9	35,5	36,8	0,8	0,3
T180	38,1	36,8	36,3	37,2	37,5	35,4	35,6	36,7	1,0	0,4
T270	39,3	37,8	37,5	38,1	38,2	36	36,4	37,6	1,1	0,4

HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	34,6	36,9	35,8	34,9	36	36,4	34	35,5	1,0	0,4
T30	34,7	37,3	36,2	35,1	36,3	36,8	34	35,8	1,2	0,5
T90	35	38,1	36,9	34,9	37	37,2	34,3	36,2	1,4	0,5
T120	34,7	37,9	36,1	34,4	36,9	36,8	34,1	35,8	1,5	0,6
T150	33,7	37,4	36,4	33,5	36,9	37,1	34,4	35,6	1,7	0,6
T180	34	36,8	36,5	33	37,1	37,5	33,9	35,5	1,8	0,7
T270	34,6	-	37,6	32,9	37,8	38,2	34	35,9	2,3	0,9

Tabela 4 - Pressão arterial Média valores individuais

CT										
CÃO	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	94,7	91	110	98,6	10,1	5,8				
T10	85	97	109	97,0	12,0	6,9				
T20	62	94	101	85,7	20,8	12,0				
T30	56	87	98	80,3	21,8	12,6				
T45	49	70	102	73,7	26,7	15,4				
T60	34	49	93	58,7	30,7	17,7				
T75	30,6	44	85	53,2	28,3	16,4				
T90	29	40	77	48,7	25,1	14,5				
T100	29	40	69	46,0	20,7	11,9				
T110	31	38	62	43,7	16,3	9,4				
T120	29	38	57	41,3	14,3	8,3				
T135	29	39	60	42,7	15,8	9,1				
T150	29	44	87	53,3	30,1	17,4				
T165	29	45	75	49,7	23,4	13,5				
T180	25	49	68	47,3	21,5	12,4				
T195	30	44	71	48,3	20,8	12,0				
T210	17	42	69	42,7	26,0	15,0				
T225	-	50	73	61,5	16,3	9,4				
T240	-	84	69	76,5	10,6	6,1				
T255	-	71	33	52,0	26,9	15,5				
T270	-	46	31,7	38,9	10,1	5,8				
SF										
CÃO	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	116	102	95	103	105	84	108	101,9	10,1	3,8
T10	125	99	99	105	98	85	101	101,7	12,0	4,5
T20	119	96	92	111	97	82	94	98,7	12,4	4,7
T30	109	97	71	91	96	73	77	87,7	14,3	5,4
T45	100	88	74	80	98	50	90	82,9	17,2	6,5
T60	91	78	54,5	51,5	98	30	76	68,4	24,1	9,1
T75	74	68	46	39	84	25	65	57,3	21,1	8,0
T90	68	77	47	44	76	27	42	54,4	19,3	7,3
T100	67	64	49	57	79	38	42	56,6	14,6	5,5
T110	68	76	61	57	110	49	50	67,3	21,1	8,0
T120	70	68	69	63,7	128	49	68	73,7	25,0	9,5
T135	64	62	68	55,5	124	42	72	69,6	25,9	9,8
T150	63	48,5	60	59,9	122	37	66	65,2	27,0	10,2
T165	61	45,3	68	54,7	134	51	68	68,9	29,9	11,3
T180	60	60	70	56	104	61	66	68,1	16,5	6,2
T195	35	65	70	57,7	68	56	69	60,1	12,4	4,7
T210	35	74	69	53	53	51	69	57,7	13,7	5,2
T225	34	95	62	24	55	50	75	56,4	24,0	9,1
T240	39	77	55	24,6	82	46	70	56,2	21,2	8,0
T255	61	106	47	32,5	110	25	73	64,9	33,6	12,7
T270	84	124	45	20	115	24	73	69,3	41,6	15,7
HS										
CÃO	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	120	93	126	89	106	98	104	105,1	13,6	5,2
T10	128	94	115	92	110	116	102	108,1	12,9	4,9
T20	96	95	103	66,5	110	99	95	94,9	13,7	5,2
T30	81	94	90	45,6	111	99	95	87,9	20,8	7,8
T45	87	87	89	46,7	107	96	90	86,1	18,8	7,1
T60	89	44	83	41	100	91	81	75,6	23,4	8,9
T75	89	38	63	35,5	87	87	71	67,2	22,9	8,7
T90	73	35	45	35,3	77	75	43	54,8	19,3	7,3
T100	59,7	37	56,6	38,8	52	96	29	52,7	22,1	8,4
T110	70	43	66	39,5	60	96	29	57,6	22,6	8,5
T120	73	46	73	39,3	67	100	45	63,3	21,4	8,1
T135	87,5	22	67	39,5	66	100	40	60,3	28,0	10,6
T150	99,5	68	62	42,6	58	97	36	66,2	24,5	9,3
T165	78,3	60	64	47,2	59	98	37	63,4	20,0	7,6
T180	63,7	68	63	44	62	95	48	63,4	16,5	6,2
T195	60	79	60	42	65	99	49	64,9	19,1	7,2
T210	66	20	62	33,5	72	100	50	57,6	26,3	9,9
T225	66	-	57	28,7	80	94	42	61,3	24,1	9,1
T240	59,5	-	59	27	79	95	51	61,8	23,4	8,8
T255	54,6	-	59	27,2	80	92	48	60,1	23,1	8,7
T270	67,3	-	61	27,2	85	74	25	56,6	24,9	9,4

Tabela 5- Pressão média de a. pulmonar - Valores individuais

CT										
CÃO	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	16,3	10,4	9,7	12,1	3,6	2,1				
T10	12,8	10,6	12,3	11,9	1,2	0,7				
T20	9,8	10,4	12,4	10,9	1,4	0,8				
T30	12	9,8	11,4	11,1	1,1	0,7				
T45	10	9	9,1	9,4	0,6	0,3				
T60	9,7	8,7	8,3	8,9	0,7	0,4				
T75	9,4	8,4	9,5	9,1	0,6	0,4				
T90	9,8	9,3	6,5	8,5	1,8	1,0				
T100	10,3	10	6,3	8,9	2,2	1,3				
T110	10	10,2	7,6	9,3	1,4	0,8				
T120	12	10,5	7,3	9,9	2,4	1,4				
T135	11,5	10,2	7,4	9,7	2,1	1,2				
T150	13,8	11,4	8,8	11,3	2,5	1,4				
T165	13,7	11,9	6,2	10,6	3,9	2,3				
T180	14	12,4	10	12,1	2,0	1,2				
T195	14	12,1	10	12,0	2,0	1,2				
T210	11	12,7	9,2	11,0	1,8	1,0				
T225	-	13,8	10	11,9	2,7	1,6				
T240	-	15,4	11,5	13,5	2,8	1,6				
T255	-	15,1	7,5	11,3	5,4	3,1				
T270	-	12,7	8,5	10,6	3,0	1,7				
SF										
CÃO	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	20	14,9	17,8	15,7	17	11,5	11,6	15,5	3,1	1,2
T10	22	15,4	27	21	18,3	11,2	9,7	17,8	6,2	2,3
T20	20,6	15,5	20	18	18	10,4	13,5	16,6	3,7	1,4
T30	19	15,2	17	15,6	18,1	11,7	13,9	15,8	2,5	0,9
T45	19,7	15,9	17	12,5	17,5	9	10,5	14,6	4,0	1,5
T60	18,6	15,2	15	11,9	16,5	10	11,7	14,1	3,0	1,1
T75	18	14,5	14	10	16,1	11,4	10,5	13,5	3,0	1,1
T90	17	15,6	15	10	16,6	12,8	9,8	13,8	3,0	1,1
T100	18	17,8	18	12,1	18,1	16,4	9,8	15,7	3,4	1,3
T110	19	18	18	12,1	20,1	16,9	12	16,6	3,3	1,2
T120	19	17	18	12,1	21	13,2	14,4	16,4	3,3	1,2
T135	19	17	18	11,7	22,4	10,1	11	15,6	4,7	1,8
T150	20	15,4	17,3	14,4	24,1	11,6	11,8	16,4	4,5	1,7
T165	14	17,5	19	13,1	24,5	14,1	12,1	16,3	4,4	1,6
T180	14	17,8	19,6	11,8	19,9	12,8	11	15,3	3,8	1,4
T195	14	17,8	19,5	11,4	19,6	12,6	12,2	15,3	3,6	1,3
T210	14	17,6	18,9	13	17,5	12,8	12,6	15,2	2,7	1,0
T225	15	19	19,4	12,7	18,6	15	13,1	16,1	2,8	1,1
T240	12	19	19	11	20	15	13,1	15,6	3,7	1,4
T255	12	19,6	19	14,6	23	12	15	16,5	4,2	1,6
T270	15	19,8	18	10	23	14	13,8	16,2	4,3	1,6
HS										
CÃO	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	22	15	18,9	24,6	11,2	15,6	15,2	17,5	4,6	1,7
T10	27,4	18	19,4	23,7	14,8	12,4	20,4	19,4	5,1	1,9
T20	28	16,5	18,6	22,4	17,7	12,4	16,9	18,9	5,0	1,9
T30	27,7	16,4	13	22,8	19,6	14,7	16,1	18,6	5,1	1,9
T45	24,4	13,1	16,7	19,6	14,4	14	15,3	16,8	4,0	1,5
T60	24,2	11,7	16,3	17,3	12,5	13,8	13,1	15,6	4,3	1,6
T75	24,2	12,6	15,3	16,1	13,4	14,8	12,5	15,6	4,0	1,5
T90	23	14,3	15,9	15,7	12,3	12,3	13,4	15,3	3,7	1,4
T100	27,5	16,2	19,5	17,4	12	12,3	14,6	17,1	5,3	2,0
T110	25,6	14,3	17,7	16,8	13,5	15,2	14,6	16,8	4,1	1,6
T120	25,5	15,1	17,6	17,8	12,3	13,2	14,1	16,5	4,5	1,7
T135	27,5	15,3	16,9	17,7	11,8	12	13,7	16,4	5,4	2,0
T150	28	16,3	16,4	18,1	13	12	14,3	16,9	5,3	2,0
T165	26	16,2	17,8	19,5	19	11,2	14,8	17,8	4,6	1,7
T180	23,3	15,7	17,8	20,1	12,7	11,8	14,5	16,6	4,1	1,6
T195	24,1	16,2	17,6	19,9	11,5	11,8	14,6	16,5	4,5	1,7
T210	23,7	9	17,3	17,1	12,5	8,1	14	14,5	5,4	2,0
T225	23	-	17,3	17	12,9	9,4	12	15,3	4,9	1,8
T240	22,3	-	17	17,6	14,1	10,4	11,6	15,5	4,4	1,7
T255	23	-	16,8	18,4	14,5	10,1	11,4	15,7	4,8	1,8
T270	25,7	-	16,5	18,8	16,5	15	12	17,4	4,6	1,8

Tabela 6 - Pressão de oclusão da a. pulmonar. Valores individuais

CT										
CÃO	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	6,7	3,6	3,4	4,6	1,9	1,1				
T30	5,8	3,7	3,3	4,3	1,3	0,5				
T90	6,7	4	1	3,9	2,9	1,1				
T120	5,4	5,4	2,6	4,5	1,6	0,6				
T150	5,8	5,3	3,6	4,9	1,2	0,4				
T180	6	5	6	5,7	0,6	0,2				
T270	-	4,4	6	5,2	1,1	0,4				
SF										
CÃO	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	10	8	9	7	11	4,4	6,4	8,0	2,3	0,9
T30	10	7,7	8	6,4	9	1,6	4,7	6,8	2,9	1,1
T90	10	8	9	4,8	7,2	4	6	7,0	2,2	0,8
T120	12	9,5	9,8	8,1	12,3	5,4	5,7	9,0	2,8	1,0
T150	13	8,7	9,5	6,1	8,4	4,4	6,4	8,1	2,8	1,1
T180	-	9,8	10,4	7	7	2,8	5,8	7,1	2,8	1,0
T270	-	9,8	10	-	7,8	8,3	9	9,0	0,9	0,4
HS										
CÃO	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	12	6,8	6,4	13,8	3,5	5,5	7	7,9	3,7	1,4
T30	15	5,4	6,1	15,1	4,7	5	5,7	8,1	4,7	1,8
T90	8	6,3	6	9,5	3,2	7,1	6,1	6,6	2,0	0,7
T120	15	6,8	7,4	9,4	2,8	-	10,3	8,6	4,1	1,5
T150	17,5	6,5	7,7	10,3	3,5	-	7,1	8,8	4,8	1,8
T180	12,5	5,9	8	11,7	3,6	-	7,8	8,3	3,4	1,3
T270	13,1		8	12,3	6,7	-	7,3	9,5	3,0	1,1

Tabela 7- Pressão de átrio direito. Valores individuais

CT										
CÃO	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	7,4	2,4	1,4	3,7	3,2	1,9				
T30	6	2,9	2,5	3,8	1,9	1,1				
T90	3,8	3,6	0	2,5	2,1	1,2				
T120	4	3,3	0	2,4	2,1	1,2				
T150	4,4	3,9	0	2,8	2,4	1,4				
T180	3,7	2	1,1	2,3	1,3	0,8				
T270	-	2,4	2	2,2	0,3	0,2				
SF										
CÃO	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	7	7	8	6	8,3	3,5	4	6,3	1,9	0,7
T30	8	8	7,8	4,3	7,1	3,3	1	5,6	2,8	1,1
T90	8	8	8	4	5,9	7,6	-	6,9	1,6	0,6
T120	9,5	10,7	8,7	5,5	9,8	6,1	2,2	7,5	3,0	1,1
T150	9	4,7	8,7	4,8	4,9	7,1	2,3	5,9	2,4	0,9
T180	8	9	9,4	5,5	5,3	5,2	3,8	6,6	2,2	0,8
T270	5,2	7,6	9	4,2	5	0	3,8	5,0	2,9	1,1
HS										
CÃO	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	10	5,6	4,9	9,5	2,2	4,3	4,8	5,9	2,8	1,1
T30	9,8	4,6	4,1	9	4,2	4,2	4,2	5,7	2,5	1,0
T90	12	4,2	4,5	6,5	2,5	2,9	4,2	5,3	3,2	1,2
T120	12,6	3,5	5	7,5	1,3	3,3	5,8	5,6	3,7	1,4
T150	15	3,6	5,2	7,5	2,7	2,7	5,9	6,1	4,3	1,6
T180	13,2	3	7,7	9,4	4,5	2,5	6,8	6,7	3,8	1,4
T270	13,1	-	10	8,5	4,5	3	6,4	7,6	3,7	1,4

Tabela 8- Índice cardíaco. Valores individuais

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	-	2,07	1,86	1,96	0,15	0,08				
T30	1,98	1,46	1,98	1,81	0,30	0,17				
T90	1,12	0,85	1,86	1,28	0,52	0,30				
T120	1,24	0,73	1,24	1,07	0,29	0,17				
T150	0,99	0,73	1,86	1,19	0,59	0,34				
T180	1,24	0,67	1,67	1,19	0,50	0,29				
T270	-	0,36	0,87	0,62	0,36	0,21				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	4,18	2,80	1,91	2,29	2,29	2,49	2,60	2,65	0,73	0,28
T30	2,86	2,26	1,55	1,89	2,29	2,43	1,86	2,16	0,43	0,16
T90	2,39	2,15	0,84	1,21	1,48	0,94	1,24	1,46	0,59	0,22
T120	3,70	4,52	1,55	2,29	3,17	1,89	2,73	2,84	1,05	0,40
T150	2,74	2,58	1,31	1,62	2,56	1,35	1,98	2,02	0,61	0,23
T180	-	3,98	1,73	2,56	1,62	2,29	1,80	2,33	0,89	0,34
T270	1,31	2,80	1,19	0,88	2,16	0,94	1,43	1,53	0,70	0,26
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	2,23	3,58	2,81	2,36	2,31	2,61	2,83	2,68	0,47	0,18
T30	1,49	2,63	2,11	1,12	1,70	2,09	1,81	1,85	0,49	0,18
T90	1,86	1,07	0,94	0,74	1,82	1,88	1,02	1,33	0,50	0,19
T120	2,36	1,07	1,52	0,87	2,13	2,71	1,81	1,78	0,67	0,25
T150	3,72	1,55	1,05	1,12	1,70	1,98	1,47	1,80	0,91	0,34
T180	1,30	1,79	0,94	1,12	1,46	1,83	2,60	1,58	0,56	0,21
T270	0,99	-	0,82	0,50	1,34	1,25	0,74	0,80	0,46	0,17

Tabela 9 - Índice de resistência vascular sistêmica. Valores individuais

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	-	3429	4672	4050	879	508				
T30	2017	4611	3852	3493	1334	770				
T90	1807	3421	3312	2847	902	521				
T120	1613	3805	3678	3032	1230	710				
T150	1984	4397	3743	3375	1248	720				
T180	1374	5622	3198	3398	2131	1230				
T270	-	9561	2738	6149	4825	2786				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	2088	2714	3645	3387	3377	2583	3196	2999	553	209
T30	2821	3148	3259	3676	3104	2299	3269	3082	429	162
T90	2011	2563	3735	2605	3783	1645	2710	2722	802	303
T120	1308	1014	3109	2032	2986	1819	1930	2028	784	296
T150	1574	1356	3126	2726	3659	1775	2569	2398	857	324
T180	-	1024	2802	1578	4883	1948	2768	2500	1354	512
T270	4802	3326	2413	1443	4081	2035	3883	3141	1215	459
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	3943	1953	3445	2700	3594	2872	2806	3045	667	252
T30	3829	2724	3258	2624	5019	3632	4013	3585	824	311
T90	2624	2294	3456	3097	3267	3069	3048	2980	394	149
T120	2051	3166	3571	2931	2470	2850	1732	2682	640	242
T150	1818	3321	4309	2517	2599	3803	1637	2858	997	377
T180	3103	2905	4719	2481	3152	4050	1267	3097	1104	417
T270	4372	-	4974	3017	4814	4534	2023	3956	1175	444

Tabela 10- Índice de resistência vascular pulmonar. Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	-	263	271	267	6	3				
T30	250	334	327	304	47	27				
T90	222	498	237	319	155	90				
T120	426	559	303	429	128	74				
T150	645	669	224	513	250	145				
T180	516	885	191	531	347	200				
T270	-	1820	230	1025	1124	649				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	192	197	369	304	210	228	160	237	73	28
T30	251	265	464	390	318	333	396	345	76	29
T90	235	282	575	343	507	746	245	419	195	74
T120	151	133	423	140	220	331	255	236	109	41
T150	204	207	475	411	491	427	218	348	132	50
T180	-	161	425	150	638	349	231	326	187	71
T270	914	286	536	913	564	483	269	567	263	100
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	358	183	356	367	267	310	232	296	71	27
T30	683	335	262	552	700	372	460	480	171	65
T90	645	596	845	667	399	221	574	564	201	76
T120	357	618	536	774	357	389	168	457	200	76
T150	226	505	660	559	446	484	392	467	136	52
T180	664	438	836	602	499	517	206	537	196	74
T270	1016	-	829	1049	586	958	511	825	228	86
Tabela 11 - Oferta sistêmica de oxigênio. Valores individuais.										
CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	-	250,7	253,6	252,1	2,0	1,2				
T30	189,4	187,4	291,4	222,8	59,5	34,3				
T90	104,8	107,9	253,4	155,4	84,9	49,0				
T120	118,8	87,9	176,5	127,8	45,0	26,0				
T150	95,5	90,4	248,6	144,8	89,9	51,9				
T180	123,5	84,6	245,2	151,1	83,8	48,4				
T270	-	51,0	128,9	89,9	55,0	31,8				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	711,5	375,2	295,4	270,6	306,3	257,0	354,4	367,2	157,6	59,6
T30	537,0	327,1	265,7	236,4	323,7	280,4	285,7	322,3	99,8	37,7
T90	431,2	325,7	129,7	146,4	218,4	112,2	193,4	222,4	116,7	44,1
T120	577,8	522,1	176,3	218,4	374,4	188,7	299,7	336,8	161,7	61,1
T150	482,9	290,6	175,0	175,3	360,0	148,0	251,0	269,0	120,5	45,5
T180	-	379,4	190,5	242,2	249,8	211,4	230,2	250,6	66,7	25,2
T270	245,2	353,8	174,9	-	345,8	104,5	202,8	237,8	98,1	37,1
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	374,5	653,4	560,1	319,8	361,3	634,8	476,8	482,9	136,2	51,5
T30	257,6	520,3	414,2	152,2	284,4	516,8	317,7	351,9	137,8	52,1
T90	345,0	207,2	186,9	89,2	304,4	458,3	188,5	254,2	123,0	46,5
T120	362,2	184,5	265,2	90,7	304,4	588,4	281,4	296,7	155,8	58,9
T150	434,9	238,0	192,0	89,2	240,5	414,2	235,1	263,4	122,2	46,2
T180	181,6	281,1	169,9	98,6	200,7	398,5	352,1	240,4	107,4	40,6
T270	-	-	161,8	-	225,7	287,8	99,7	193,7	81,1	30,7

Tabela 12- Consumo sistêmico de oxigênio.Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	-	49,1	66,7	57,9	12,4	7,2				
T30	83,1	47,7	71,6	67,5	18,1	10,4				
T90	75,0	50,6	49,2	58,3	14,5	8,4				
T120	93,2	51,8	69,6	71,5	20,7	12,0				
T150	74,9	55,6	76,0	68,8	11,5	6,6				
T180	102,4	57,0	66,7	75,4	23,9	13,8				
T270	-	37,1	128,9	83,0	64,9	37,5				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	85,3	89,9	67,6	55,7	58,3	70,1	60,7	69,7	13,3	5,0
T30	84,2	89,4	96,9	75,8	45,8	91,4	100,4	83,4	18,4	7,0
T90	78,0	108,5	71,9	72,3	57,1	68,6	75,3	75,9	15,8	6,0
T120	58,8	111,7	44,8	65,6	40,1	40,1	35,7	56,7	26,6	10,0
T150	88,6	103,8	59,3	63,3	18,3	73,4	63,3	67,1	26,9	10,2
T180	-	96,5	47,4	54,8	42,1	40,3	63,3	57,4	21,0	7,9
T270	-	108,7	92,6	-	65,9	73,1	67,0	81,5	18,6	7,0
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	107,1	107,9	81,8	95,7	84,8	94,1	54,5	89,4	18,3	6,9
T30	92,0	130,5	70,8	77,7	83,6	78,0	82,0	87,8	19,9	7,5
T90	132,2	105,9	54,2	57,0	73,3	80,6	68,9	81,7	28,1	10,6
T120	125,5	85,2	60,2	66,1	66,1	78,7	67,1	78,4	22,5	8,5
T150	72,3	77,2	53,8	64,6	55,9	61,3	74,4	65,6	9,2	3,5
T180	63,5	63,1	51,5	71,9	50,8	69,4	50,2	60,0	9,2	3,5
T270	78,9	-	64,8	47,8	79,5	82,0	58,0	68,5	13,9	5,3

Tabela 13- Taxa de extração de oxigênio sistêmica. Valores Individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	17,1	19,6	26,3	21,0	4,7	2,7				
T30	43,9	25,5	24,6	31,3	10,9	6,3				
T90	71,6	46,9	19,4	46,0	26,1	15,1				
T120	78,4	58,9	39,4	58,9	19,5	11,2				
T150	78,4	61,6	30,6	56,8	24,2	14,0				
T180	82,9	67,4	27,2	59,2	28,8	16,6				
T270	-	72,7	100,0	86,3	19,3	11,2				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	12,0	24,0	22,9	20,6	19,0	27,3	17,1	20,4	5,0	1,9
T30	15,7	27,3	36,5	32,0	14,2	32,6	35,1	27,6	9,2	3,5
T90	18,1	33,3	55,4	49,4	26,1	61,2	38,9	40,3	15,8	6,0
T120	10,2	21,4	25,4	30,0	10,7	21,2	11,9	18,7	7,8	3,0
T150	18,4	35,7	33,9	36,1	5,1	49,6	25,2	29,1	14,4	5,4
T180	-	25,4	24,9	22,6	16,8	19,1	27,5	22,7	4,1	1,5
T270	-	30,7	52,9	-	19,0	69,9	33,0	41,1	20,2	7,6
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	28,6	16,5	14,6	29,9	23,5	14,8	11,4	19,9	7,4	2,8
T30	35,7	25,1	17,1	51,1	29,4	15,1	25,8	28,5	12,2	4,6
T90	38,3	51,1	29,0	63,9	24,1	17,6	36,6	37,2	16,0	6,0
T120	34,6	46,2	22,7	72,9	21,7	13,4	23,8	33,6	20,3	7,7
T150	16,6	32,4	28,0	72,4	23,2	14,8	31,7	31,3	19,4	7,3
T180	34,9	22,4	30,3	72,9	25,3	17,4	14,3	31,1	19,8	7,5
T270	46,5	-	40,1	90,0	35,2	28,5	58,1	49,7	22,2	8,4

Tabela 14- Saturação venosa mista de oxigênio.Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	84,9	81,1	76,4	80,8	4,3	2,5				
T30	61,1	74	77	70,7	8,4	4,9				
T90	29,4	56,3	79,4	55,0	25,0	14,4				
T120	21,3	44,3	63,8	43,1	21,3	12,3				
T150	20	37,2	67,5	41,6	24,0	13,9				
T180	16,8	32,5	72,8	40,7	28,9	16,7				
T270	-	26,9	-	26,9		0,0				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	89,7	76,5	78,6	83,1	81,2	77,2	82,4	81,2	4,5	1,7
T30	87,3	73,9	69	71,6	85,6	69,8	67,8	75,0	8,1	3,1
T90	83,3	67,7	47,7	56,7	73,1	39,7	62,4	61,5	14,9	5,6
T120	90	76,8	72,4	74,8	88,5	81,5	86,8	81,5	7,1	2,7
T150	83,5	61,1	65,5	63,7	87,6	50,3	75,2	69,6	13,2	5,0
T180	-	72,7	77,5	77,4	82,6	82,5	71,2	77,3	4,8	1,8
T270	-	68,7	47,5	19,4	81,8	29,6	66,2	52,2	24,3	9,2
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	73,7	85,3	88,9	73,1	79,2	87,7	88,5	82,3	6,9	2,6
T30	65,3	77,1	81,6	48,7	71,6	87,5	76,7	72,6	12,7	4,8
T90	62,8	48	68,1	36,9	76,3	83,7	60,8	62,4	16,0	6,1
T120	67,2	52,3	78,1	25,4	78,8	86,8	73,4	66,0	21,0	7,9
T150	76,6	64,6	72,1	24,4	72,8	82,3	65,2	65,4	19,1	7,2
T180	64,4	73,8	69	27,3	68,4	79,9	83,2	66,6	18,5	7,0
T270	54,3	-	59,1	9,1	64,4	68,8	41,4	49,5	21,9	8,3

Tabela 15 - pH arterial. Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	7,39	7,32	7,35	7,35	0,04	0,02				
T30	7,36	7,31	7,31	7,33	0,03	0,02				
T90	7,21	7,13	7,36	7,23	0,12	0,07				
T120	7,1	7,07	7,32	7,16	0,14	0,08				
T150	7,04	7,03	7,25	7,11	0,12	0,07				
T180	7,05	6,98	7,19	7,07	0,11	0,06				
T270	-	6,98	7,11	7,05	0,09	0,05				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	7,29	7,35	7,34	7,29	7,4	7,38	7,42	7,35	0,05	0,02
T30	7,31	7,37	7,32	7,31	7,39	7,38	7,37	7,35	0,04	0,01
T90	7,24	7,25	7,23	7,27	7,32	7,17	7,34	7,26	0,06	0,02
T120	7,18	7,2	7,19	7,24	7,27	7,06	7,27	7,20	0,07	0,03
T150	7,13	7,13	7,19	7,24	7,21	7,06	7,29	7,18	0,08	0,03
T180	7,1	7,09	7,16	7,16	7,14	7,04	7,29	7,14	0,08	0,03
T270	6,99	7,1	7,14	7,03	7,1	7,1	7,26	7,10	0,09	0,03
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	7,41	7,37	7,42	7,42	7,39	7,33	7,31	7,38	0,04	0,02
T30	7,4	7,35	7,38	7,42	7,38	7,34	7,34	7,37	0,03	0,01
T90	-	7,21	7,37	7,34	7,36	7,36	7,22	7,31	0,07	0,03
T120	-	7,14	7,33	-	7,3	7,31	7,16	7,25	0,09	0,03
T150	-	7,07	7,29	-	7,31	7,33	7,14	7,23	0,12	0,04
T180	-	7,06	7,28	-	7,29	7,33	7,11	7,21	0,12	0,05
T270	-		7,19	-	7,23	7,32	7,09	7,21	0,10	0,04

Tabela 16- Bicarbonato de sódio arterial. Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	17,4	24,2	28,1	23,2	5,4	3,1				
T30	20	23,1	26,3	23,1	3,2	1,8				
T90	13,4	19,7	23,2	18,8	5,0	2,9				
T120	11,8	17,6	22,8	17,4	5,5	3,2				
T150	10,1	16,8	20,2	15,7	5,1	3,0				
T180	9,4	16,1	18,5	14,7	4,7	2,7				
T270	-	15,5	16,4	16,0	0,6	0,4				

SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	24,3	26,5	25,2	23,9	22,8	24,5	26,6	24,8	1,4	0,5
T30	24,5	25,5	21,3	23,5	20,4	26,5	26,1	24,0	2,4	0,9
T90	21,2	23,2	18,4	21,2	16,6	15,8	18,7	19,3	2,7	1,0
T120	19	20,6	16,4	20,9	16	13,4	19,2	17,9	2,7	1,0
T150	17,7	20	16,9	21,7	13,4	12,1	18,1	17,1	3,4	1,3
T180	17,3	17,7	18,2	20	14,2	12,8	18,2	16,9	2,5	0,9
T270	16,5	21,1	17,5	14,7	15	10,5	18,5	16,3	3,3	1,3

HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	23,7	28,2	26,4	29,7	27,5	23,9	23,5	26,1	2,5	0,9
T30	20,1	27,1	25,9	24,7	27,1	21,9	19,2	23,7	3,3	1,2
T90	-	21	20,7	20,9	22,7	18,8	20,9	20,8	1,2	0,5
T120	-	20	18,7	-	19,9	18,5	18,1	19,0	0,9	0,3
T150	-	18,9	17,1	-	18	15,8	17	17,4	1,2	0,4
T180	-	18,5	16,1	-	18,1	16	16,5	17,0	1,2	0,4
T270	-	-	16,6	-	18,1	15,1	14,3	16,0	1,7	0,6

Tabela 17- Hemoglobina arterial. Valores individuais.

CT						
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER
T0	8,9	10,2	11,8	10,3	1,5	0,8
T30	8,1	10,8	12,8	10,6	2,4	1,4
T90	8	10,8	11,8	10,2	2,0	1,1
T120	8,2	10,3	12,4	10,3	2,1	1,2
T150	8,2	10,6	11,7	10,2	1,8	1,0
T180	8,5	10,8	12,9	10,7	2,2	1,3
T270	-	12	13	12,5	0,7	0,4

SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	14,2	10,1	12,9	11,1	12,6	9,6	11,7	11,7	1,6	0,6
T30	15,7	10,9	14,3	11,8	13,3	10,8	13,3	12,9	1,8	0,7
T90	15,1	11,6	13	11,4	13,9	11,2	13,5	12,8	1,5	0,6
T120	13,1	8,8	9,4	8,9	11,1	9,4	9,4	10,0	1,6	0,6
T150	14,9	8,7	11,1	10,2	13,3	10,4	10,9	11,4	2,1	0,8
T180	14,5	7,3	9,1	8,9	14,7	8,6	11	10,6	2,9	1,1
T270	16,3	9,9	12,3	10,4	15,3	10,4	12,3	12,4	2,5	0,9

HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	14,5	15,4	16,4	11,7	13,3	17,9	13,4	14,7	2,1	0,8
T30	15	16,7	16,2	11,8	14,3	18,2	14,3	15,2	2,1	0,8
T90	16,1	16,8	16,4	10,3	14,4	17,9	15,5	15,3	2,5	0,9
T120	13,4	15	14,3	9,4	12,3	15,9	12,8	13,3	2,1	0,8
T150	10,1	13,5	15	7,4	12,2	15,3	13	12,4	2,8	1,1
T180	12,2	13,7	14,9	8,1	11,9	16	11	12,5	2,6	1,0
T270	15	-	16,3	9,7	14,7	16,9	11,2	14,0	2,9	1,1

Tabela 18- Lactato arterial. Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	1	2,2	0,7	1,3	0,8	0,5				
T30	1,2	3	1	1,7	1,1	0,6				
T90	6,5	6,3	2,3	5,0	2,4	1,4				
T120	7,8	6,6	3,1	5,8	2,4	1,4				
T150	9,2	8,5	3,6	7,1	3,1	1,8				
T180	9,5	8,6	3,6	7,2	3,2	1,8				
T270	-	9,3	7,7	8,5	1,1	0,7				

SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	0,1	-	1,2		1,4	1,8	0,8	1,1	0,6	0,2
T30	0,4	-	2,6	1,3	2,1	1,9	1,7	1,7	0,8	0,3
T90	3,3	-	4,6	2,4	3,2	9,3	2,6	4,2	2,6	1,0
T120	4	5,9	4,5	2,2	2,7	9,1	2,7	4,4	2,4	0,9
T150	4,8	6,2	3,8	2,1	3	7,9	2,3	4,3	2,1	0,8
T180	5,5	6,2	3,5	2,2	4,3	8	2,2	4,6	2,2	0,8
T270	6,3	-	2,9	6,7	4,7	8,4	1,4	5,1	2,6	1,0

HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	1,9	1,2	2,5		0,9	2,2	1,1	1,6	0,7	0,2
T30	3,1	2,2	2	3,5	1,2	1,9	1,7	2,2	0,8	0,3
T90	6	4,8	3,5	7,2	2,4	3,3	3,4	4,4	1,7	0,6
T120	5,9	5,2	3,8	7,9	3,1	3,1	4,1	4,7	1,7	0,7
T150	4,5	4,2	3,5	6,9	2,7	2,8	4,2	4,1	1,4	0,5
T180	4,6	3,2	3,5	6,7	2,9	2,5	4	3,9	1,4	0,5
T270	6,6	-	3,2	9,5	2,8	1,8	5,9	5,0	2,9	1,1

Tabela 19- Sódio arterial. Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	142	149	148	146,3	3,8	2,2				
T30	148	151	149	149,3	1,5	0,9				
T90	148	149	152	149,7	2,1	1,2				
T120	148	150	146	148,0	2,0	1,2				
T150	148	149	149	148,7	0,6	0,3				
T180	149	150	151	150,0	1,0	0,6				
T270	-	149	152	150,5	2,1	1,2				

SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	148	147	147	147	145	146	155	147,9	3,3	1,2
T30	148	146	148	148	143	147	156	148,0	4,0	1,5
T90	146	149	149	147	145	144	154	147,7	3,4	1,3
T120	149	150	147	148	146	149	152	148,7	2,0	0,7
T150	151	150	146	148	144	147	152	148,3	2,9	1,1
T180	152	151	148	150	149	148	154	150,3	2,2	0,8
T270	147	149	145	150	145	146	153	147,9	3,0	1,1

HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	150	149	146	149	147	147	144	147,4	2,1	0,8
T30	153	147	147	148	148	148	142	147,6	3,2	1,2
T90	151	148	147	134	148	146	148	146,0	5,5	2,1
T120	166	154	152	154	159	159	157	157,3	4,7	1,8
T150	164	159	150	159	152	153	148	155,0	5,8	2,2
T180	164	156	155	162	154	152	157	157,1	4,3	1,6
T270	162	-	154	154	154	151	153	154,7	3,8	1,4

Tabela 20 -Glicose arterial.Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	90	78	95	88	9	5				
T30	101	77	96	91	13	7				
T90	248	80	82	137	96	56				
T120	270	65	53	129	122	70				
T150	232	74	18	108	111	64				
T180	97	61	20	59	39	22				
T270	-	2	4	3	1	1				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	100	73	121	11	93	101	104	86,1	36,1	13,6
T30	86	59	101	103	84	94	110	91,0	16,9	6,4
T90	41	1	124	82	61	173	124	86,6	58,2	22,0
T120	15	4	103	40	22	81	92	51,0	40,3	15,2
T150	8	8	106	13	7	53	95	41,4	43,6	16,5
T180	6	8	85	6	6	22	100	33,3	41,1	15,5
T270	0	9	86	10	10	3	80	28,3	37,6	14,2
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	96	107	167	137	93	128	88	116,6	28,8	10,9
T30	77	86	136	196	118	127	66	115,1	44,4	16,8
T90	101	73	117	359	109	130	30	131,3	105,8	40,0
T120	78	54	121	327	79	108	22	112,7	100,0	37,8
T150	40	8	125	242	76	82	16	84,1	80,7	30,5
T180	25	1	127	225	78	96	4	79,4	80,1	30,3
T270	11	-	111	193	53	82	3	75,5	70,8	26,7

Tabela 21- pCO₂ arterial.Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	27,7	45	49	40,6	11,3	6,5				
T30	34,9	44,1	50,2	43,1	7,7	4,4				
T90	32,6	57,2	40,1	43,3	12,6	7,3				
T120	37,5	58,7	43,6	46,6	10,9	6,3				
T150	36,7	61,1	45,4	47,7	12,4	7,1				
T180	33,7	67,4	48,3	49,8	16,9	9,8				
T270	-	62,2	50,8	56,5	8,1	4,7				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	48,7	46,8	45,4	48,2	36,1	39,8	39,3	43,5	5,0	1,9
T30	48,1	43,1	40,6	45,9	33	43,8	43,3	42,5	4,8	1,8
T90	49,1	51,7	43,7	45	31,6	42,3	34,1	42,5	7,4	2,8
T120	50,7	52,5	41,9	47,8	34,1	45,3	40,4	44,7	6,4	2,4
T150	53	58,7	43,9	50,1	34	41,1	36	45,3	9,1	3,4
T180	55,7	57,1	49,6	55,6	41,1	45,1	36,3	48,6	8,1	3,1
T270	69,6	67,4	51,3	55	48,1	32,5	40,4	52,0	13,5	5,1
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	33	48,4	39,8	48	44,4	43,9	43,9	43,1	5,3	2,0
T30	31,1	49	42,7	37	45	39,6	34,1	39,8	6,3	2,4
T90	33,1	51,8	35,3	37	40	32,9	48,2	39,8	7,5	2,8
T120	35,5	58,8	34,7	34,3	40,1	35,9	47,9	41,0	9,2	3,5
T150	34,1	65	34,5	33	34,8	29,2	52,7	40,5	13,2	5,0
T180	32,2	63,7	33,8	41,6	37,5	29,9	48,7	41,1	11,8	4,5
T270	39,9	-	43,5	26,5	43,1	29,5	44,1	37,8	7,8	2,9

Tabela 22- Relação PaO₂/ FiO₂. Valores individuais

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	453	498	473	474	23	13				
T30	513	517	440	490	43	25				
T90	485	446	465	465	20	11				
T120	480	422	435	446	31	18				
T150	520	431	393	448	65	38				
T180	518	471	388	459	66	38				
T270	-	454	448	300	260	150				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	492	396	487	470	494	492	540	482	43	16
T30	478	419	500	474	522	507	514	488	35	13
T90	478	334	478	439	528	473	530	466	66	25
T120	465	340	479	480	509	454	508	462	58	22
T150	428	307	479	454	492	431	499	441	66	25
T180	408	326	480	439	473	491	525	449	66	25
T270	353	297	459	462	465	482	508	432	77	29
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	542	419	509	515	457	507	448	485	44	17
T30	516	365	488	461	433	515	262	434	92	35
T90	519	287	532	495	363	547	217	423	133	50
T120	519	296	503	487	378	534	262	426	113	43
T150	521	289	492	468	342	514	283	415	107	40
T180	539	305	511	571	333	518	309	441	119	45
T270	525	-	489	534	344	491	264	441	111	42

Tabela 23- Gradiente veno-arterial de CO₂. Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	13,3	3,9	4,7	7,3	5,2	3,0				
T30	6,4	7,0	8,6	7,3	1,1	0,7				
T90	13,6	6,8	7,1	9,2	3,8	2,2				
T120	24,2	10,4	7,8	14,1	8,8	5,1				
T150	26,6	21,5	9,6	19,2	8,7	5,0				
T180	32,7	15,4	6,0	18,0	13,5	7,8				
T270	-	29,2	-	29,2	-	0,0				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	1,4	4,1	6,3	8,4	8,2		2,4	5,1	3,0	1,1
T30	3,9	6	8,8	7,4	7,2	5,7	5,5	6,4	1,6	0,6
T90	5,7	4,9	15,8	8,6	10,6	20,4	12,9	11,3	5,6	2,1
T120	5,9	10,9	13,6	6,4	7,6	8,8	12	9,3	2,9	1,1
T150	7,8	11,1	13,5	8,1	14	20,2	10,5	12,2	4,3	1,6
T180	-	9,4	5,1	7	13,3	10,6	9,5	9,2	2,8	1,1
T270	9,6	6,5	18,6	35,4	7,4	29,6	10	16,7	11,6	4,4
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	6,4	4,7	1,9	2,6	2,8	2,8	1,3	3,2	1,8	0,7
T30	9,3	5,8	6,7	12,4	6	4,1	7,7	7,4	2,7	1,0
T90	14,1	15,5	11,8	24,4	7	7,9	7,7	12,6	6,2	2,3
T120	8,6	18,1	13,5	28,5	7,7	6	10	13,2	7,9	3,0
T150	4,5	14,1	14,3	25,3	14,4	9,2	6,5	12,6	6,9	2,6
T180	-	10,9	16,4	12,7	14,9	14,7	6,9	12,8	3,4	1,3
T270	8,9	-	20,5	28,5	13,4	16,8	12	16,7	7,0	2,7

Tabela 24- Diurese. Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
Diurese	70,0	70,0	0,0	46,7	40,4	23,3				
	4,1	4,0	0,0	2,7	2,3	1,4				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
Diurese	0	100	100	150	80	40	30	71,4	51,1	19,3
	0	4,8	5,6	10,0	5,3	2,7	1,8	4,3	3,2	1,2
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
Diurese	100	30	50	0	120	140	0	62,9	57,4	21,7
	5,9	1,7	2,7	0,0	6,9	6,4	0	3,4	3,0	1,1

Tabela 25- Índice de fluxo da veia porta. Valores individuais

CT									
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER			
T0	1165	432	1029	875	390	225			
T10	667	471	570	569	98	57			
T20	341	353	440	378	54	31			
T30	322	263	195	260	64	37			
T45	279	215	136	210	71	41			
T60	203	170	363	246	103	60			
T75	134	143	347	208	120	70			
T90	62	101	167	110	53	31			
T100	67	94	136	99	35	20			
T110	53	61	115	76	34	20			
T120	25	36	115	59	49	28			
T135	52	27	89	56	31	18			
T150	43	19	260	108	133	77			
T165	40	15	434	163	235	136			
T180	47	17	265	110	136	78			
T195	33	9	267	103	142	82			
T210	40	13	259	104	135	78			
T225	-	32	258	145	160	92			
T240	-	73	267	170	137	79			
T255	-	75	117	96	29	17			
T270	-	60	88	74	20	12			
SF									
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP
T0	1134	465	406	714	454	371	878	632	288
T10	1265	380	257	534	518	425	290	524	343
T20	1032	340	191	489	458	462	269	463	274
T30	749	297	196	381	606	340	268	405	199
T45	726	251	209	350	760	186	322	401	241
T60	513	258	174	252	302	78	372	279	139
T75	436	230	118	194	189	84	307	223	119
T90	406	345	105	162	175	74	89	194	130
T100	716	538	131	296	267	202	89	320	228
T110	931	851	179	296	539	358	369	503	286
T120	931	538	163	334	755	318	387	490	270
T135	716	405	155	243	853	155	198	389	286
T150	627	275	167	236	728	38	331	343	248
T165	394	408	197	373	606	198	383	366	140
T180	346	548	251	499	356	226	378	372	118
T195	143	534	210	303	314	162	372	291	136
T210	143	545	203	140	226	115	391	252	159
T225	128	545	203	66	270	88	398	242	176
T240	109	420	195	59	321	78	335	217	143
T255	147	446	134	30	314	51	391	216	167
T270	113	422	119	31	296	54	373	201	159
HS									
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP
T0	657	692	680	665	666	457	816	662	106
T10	407	372	384	466	546	451	419	435	59
T20	391	358	275	267	401	451	343	355	67
T30	358	357	230	258	499	391	266	337	94
T45	373	338	275	310	492	332	281	343	74
T60	366	251	234	249	446	255	233	291	83
T75	373	167	187	160	413	238	199	248	103
T90	484	131	141	238	401	175	248	260	134
T100	461	274	621	276	645	175	396	407	180
T110	461	147	234	218	696	421	396	368	187
T120	496	132	176	143	492	235	258	276	156
T135	536	173	183	160	420	180	272	275	147
T150	431	227	164	201	315	135	231	243	101
T165	314	227	149	191	310	134	327	236	82
T180	403	253	141	177	261	117	343	242	105
T195	397	185	149	166	270	121	312	229	101
T210	332	48	143	136	266	112	296	191	107
T225	342	-	152	94	249	123	126	181	95
T240	360	-	164	77	235	109	81	171	110
T255	268	-	183	71	243	115	68	158	87
T270	257	-	223	62	216	134	27	153	94

Tabela 26- Índice de fluxo da artéria hepática. Valores individuais

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	422	258	84	255	169	97				
T10	112	179	31	107	74	43				
T20	47	147	22	72	66	38				
T30	56	170	22	83	78	45				
T45	68	336	38	147	164	94				
T60	73	268	109	150	103	60				
T75	64	203	174	147	73	42				
T90	52	192	186	143	79	46				
T100	52	182	161	132	70	40				
T110	36	164	35	78	74	43				
T120	52	140	7	66	67	39				
T135	0	135	2	46	77	45				
T150	0	123	25	49	65	37				
T165	30	117	174	107	72	42				
T180	29	98	372	166	181	105				
T195	11	111	372	165	186	108				
T210	9	84	306	133	155	89				
T225	-	98	304	201	145	84				
T240	-	142	222	182	56	33				
T255	-	123	30	76	66	38				
T270	-	54	7	30	33	19				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	339	160	277	209	216	168	197	224	63	24
T10	203	86	128	85	77	113	62	108	47	18
T20	171	64	152	88	50	86	67	97	46	17
T30	155	48	161	115	70	88	97	105	42	16
T45	247	149	298	310	94	96	186	197	90	34
T60	298	179	284	213	105	31	202	187	95	36
T75	288	170	286	182	197	3	193	188	95	36
T90	286	151	328	195	208	1	172	192	105	40
T100	537	194	337	307	278	85	172	273	145	55
T110	597	256	687	307	443	275	360	418	167	63
T120	477	162	704	354	364	279	408	393	170	64
T135	430	118	734	327	425	160	335	361	204	77
T150	465	16	650	278	445	119	347	331	216	82
T165	465	97	973	402	451	301	332	432	269	102
T180	609	183	851	442	317	267	316	426	232	88
T195	104	221	644	394	100	162	357	283	197	74
T210	104	298	597	295	34	133	285	249	186	70
T225	42	377	605	71	3	94	298	213	222	84
T240	167	158	563	67	166	65	267	208	171	65
T255	283	235	233	16	388	9	257	203	140	53
T270	334	188	167	8	398	3	254	193	151	57
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	72	382	272	161	114	28	296	189	130	49
T10	32	106	162	166	36	25	158	98	66	25
T20	56	155	219	214	21	25	147	120	85	32
T30	72	173	293	98	6	49	256	135	108	41
T45	88	209	322	91	6	54	394	166	146	55
T60	88	78	285	66	24	47	348	134	128	48
T75	102	45	311	60	117	68	388	156	136	52
T90	149	38	205	53	49	71	257	117	87	33
T100	149	95	442	81	83	71	310	176	144	54
T110	196	103	398	121	56	122	310	187	124	47
T120	229	127	443	84	47	130	382	206	153	58
T135	273	555	382	99	12	123	376	260	192	73
T150	353	257	316	108	11	111	275	204	128	48
T165	252	239	439	88	22	100	428	224	165	62
T180	221	325	472	94	61	89	446	244	173	65
T195	221	317	435	46	67	57	413	222	170	64
T210	241	14	264	27	46	125	428	164	154	58
T225	221	-	258	31	63	117	192	147	91	34
T240	185	-	258	14	61	209	147	145	92	35
T255	169	-	352	22	79	355	118	182	141	53
T270	180	-	267	43	91	412	106	183	137	52

Tabela 27- Índice de fluxo hepático total.Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	1587	689	1113	1130	449	259				
T10	779	649	601	676	92	53				
T20	388	500	462	450	57	33				
T30	378	433	217	343	112	65				
T45	347	551	175	358	188	109				
T60	276	438	472	396	105	60				
T75	198	347	521	355	161	93				
T90	114	293	353	253	124	72				
T100	119	276	298	231	97	56				
T110	89	225	150	155	68	39				
T120	77	176	123	125	50	29				
T135	52	162	92	102	56	32				
T150	43	142	285	157	122	70				
T165	69	131	607	269	294	170				
T180	76	116	637	276	313	181				
T195	45	119	638	267	323	187				
T210	48	97	565	237	285	165				
T225	-	130	562	346	305	176				
T240	-	215	488	352	193	112				
T255	-	198	146	172	37	21				
T270	-	113	95	104	12	7				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	1473	626	683	923	670	539	1075	855	329	124
T10	1468	466	384	619	594	538	352	632	382	144
T20	1203	404	343	577	508	548	336	560	300	113
T30	905	346	357	496	677	427	364	510	209	79
T45	973	400	507	660	854	282	508	598	247	93
T60	812	437	458	465	407	109	574	466	209	79
T75	723	401	405	376	385	86	501	411	188	71
T90	692	495	433	357	383	75	262	385	192	72
T100	1253	732	468	604	544	287	262	593	336	127
T110	1528	1107	866	604	982	633	729	921	324	122
T120	1408	700	868	689	1119	597	795	882	286	108
T135	1146	523	889	570	1278	315	533	751	359	136
T150	1092	291	817	513	1172	156	678	674	384	145
T165	859	505	1170	775	1058	499	715	797	256	97
T180	955	731	1102	941	672	493	694	798	209	79
T195	247	755	854	697	414	323	729	574	240	91
T210	247	843	800	435	260	248	676	501	267	101
T225	169	922	808	137	272	182	696	455	339	128
T240	276	578	758	127	487	143	601	424	245	93
T255	430	681	366	46	702	61	647	419	280	106
T270	448	611	286	39	694	57	627	395	273	103
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	729	1074	952	826	781	485	1112	851	217	82
T10	439	479	546	632	582	476	577	533	70	26
T20	446	513	495	481	422	476	490	475	31	12
T30	430	530	523	356	505	441	522	472	65	25
T45	461	547	598	400	499	386	674	509	105	40
T60	454	328	519	315	471	302	582	424	110	42
T75	475	212	498	219	530	306	587	404	155	58
T90	632	169	346	291	450	246	505	377	161	61
T100	610	370	1063	357	727	246	706	583	282	107
T110	657	249	633	340	752	543	706	554	191	72
T120	725	259	619	227	540	365	640	482	198	75
T135	808	728	565	259	432	303	647	535	211	80
T150	785	483	480	309	326	245	506	448	180	68
T165	565	465	588	279	332	234	755	460	189	71
T180	624	578	613	272	322	206	789	486	218	83
T195	617	502	584	212	337	179	725	451	211	80
T210	573	62	407	164	313	237	724	354	233	88
T225	563	-	410	125	313	240	318	328	149	56
T240	544	-	422	91	295	317	229	316	156	59
T255	436	-	534	93	322	470	186	340	173	65
T270	436	-	490	105	308	546	134	336	186	70

Tabela 28- Saturação de oxigênio da veia porta. Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	94,3	89	88,2	90,5	3,3	1,9				
T30	80,2	84,4	86,3	83,6	3,1	1,8				
T90	53,6	75,8	76,1	68,5	12,9	7,5				
T120	44,1	66,2	61,6	57,3	11,7	6,7				
T150	32,5	51,7	88,9	57,7	28,7	16,6				
T180	26,3	41,1	81,6	49,7	28,6	16,5				
T270	-	28,5	29,2	28,9	0,5	0,3				

SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	97,1	93,5	87,5	89,6	94,3	90,1	93,7	92,3	3,3	1,2
T30	96,4	89,6	73,2	83,5	97,3	88,2	76,5	86,4	9,2	3,5
T90	93	86,4	56,7	72,3	72,5	74,4	65,5	74,4	12,2	4,6
T120	97,2	91,7	75,8	76,6	95,8	88,1	87,8	87,6	8,5	3,2
T150	93,9	84,5	66,9	69,8	94,9	74,4	73,9	79,8	11,4	4,3
T180	84,9	87,3	79	84,8	86,3	81,5	68,4	81,7	6,5	2,5
T270	66,2	85,1	59,5	31,8	85,5	62	69	65,6	18,2	6,9

HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	86,1	92,6	94,5	84,3	87,3	86,9	96,4	89,7	4,7	1,8
T30	72,2	87,2	85,5	63,1	83,8	93,4	86,5	81,7	10,4	3,9
T90	62	70,1	62,7	63,2	75,8	77,2	65,2	68,0	6,4	2,4
T120	61,8	71,2	72,5	51,3	84,6	71,9	79,1	70,3	11,0	4,2
T150	71,4	84,3	68,1	56	79,3	64,1	67,5	70,1	9,4	3,6
T180	71,3	85,9	68,6	50,5	76,5	61,5	88,8	71,9	13,4	5,1
T270	60	-	65,8	20	68,4	57	41,5	52,1	18,3	6,9

Tabela 29- Lactato da veia porta. Valores individuais.

CT										
cão	1	3	4	MDIA	DP	ER				
T0	1,2	2,1	0,8	1,4	0,7	0,4				
T30	1,3	3	0,9	1,7	1,1	0,6				
T90	6,1	5,1	2,2	4,5	2,0	1,2				
T120	7,3	5,9	2,6	5,3	2,4	1,4				
T150	7,9	6,8	3,3	6,0	2,4	1,4				
T180	8,7	6,7	3,1	6,2	2,8	1,6				
T270	-	7,3	5,8	6,6	1,1	0,6				

SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	0	-	1,2		1,4	1,4	0,7	0,9	0,6	0,2
T30	0,4	-	2,9	1,2	1,9	1,7	1,4	1,6	0,8	0,3
T90	3,1	-	4,3	1,9	3,4	7,2	2,3	3,7	1,9	0,7
T120	3,8	5,4	4,2	2,1	2,6	7,9	2,3	4,0	2,1	0,8
T150	4,6	5,1	4,3	2,2	3,1	6,9	2	4,0	1,7	0,7
T180	4,8	5,4	3,6	1,9	3,4	7,1	2,1	4,0	1,9	0,7
T270	4,9	-	3,4	5,9	4,2	6,5	1,7	4,4	1,7	0,7

HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	1,7	1,2	2,5	-	0,7	2,1	1	1,5	0,7	0,3
T30	3,2	2	2	3,2	0,9	1,5	2,1	2,1	0,8	0,3
T90	4,6	4,1	3,3	6,2	2,4	2,5	2,5	3,7	1,4	0,5
T120	4,9	5	3,6	7,4	3,3	2,3	3,5	4,3	1,7	0,6
T150	3,7	4,5	3,3	6,7	2,5	2,1	3,3	3,7	1,5	0,6
T180	3,6	3,1	3,6	6,6	2,8	1,6	3,6	3,6	1,5	0,6
T270	5,3	-	3,6	9,7	3	0,9	5,1	4,6	3,0	1,1

Tabela 30 - Glicose da veia porta. Valores individuais

CT						
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER
T0	82	81	96	86	8	5
T30	97	80	92	90	9	5
T90	157	67	78	101	49	28
T120	185	53	48	95	78	45
T150	137	56	20	71	60	35
T180	49	43	25	39	12	7
T270	-	0	3	2		0

SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	88	69	126	107	84	89	92	93,6	18,2	6,9
T30	80	60	88	94	82	95	101	85,7	13,5	5,1
T90	44	4	96	56	46	141	103	70,0	45,8	17,3
T120	19	3	89	36	22	78	86	47,6	35,8	13,5
T150	9	8	86	13	5	37	81	34,1	35,4	13,4
T180	0	10	75	5	3	22	84	28,4	35,7	13,5
T270	1	10	68	9	4	6	70	24,0	30,9	11,7

HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	89	95	157	136	84	110	78	107,0	29,4	11,1
T30	83	81	126	173	98	110	61	104,6	36,8	13,9
T90	74	54	93	279	90	115	20	103,6	83,2	31,4
T120	71	43	102	299	71	99	17	100,3	92,6	35,0
T150	37	9	90	236	60	71	11	73,4	77,7	29,4
T180	24	1	101	218	62	72	6	69,1	75,2	28,4
T270	12	-	91	178	40	63	5	64,8	64,0	24,2

Tabela 31- Oferta esplâncnica de oxigênio. Valores individuais

CT						
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER
T0	120926,4504	52353	140298	104526	46210	26679
T30	30785	33734	28595	31038	2579	1489
T90	5823	12792	22807	13807	8538	4929
T120	2377	4395	16419	7730	7592	4383
T150	4180	2409	34800	13796	18211	10514
T180	4694	2153	38869	15239	20503	11838
T270		8334	13070	10702	3349	1934

SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	193120	62339	62770	84352	60725	38210	119495	88716	52551	19863
T30	140510	42996	33517	47795	85676	39251	41144	61556	38837	14679
T90	73311	52105	16311	19515	25815	8815	13928	29971	23757	8979
T120	145388	62159	18581	31864	89218	31814	42505	60218	44266	16731
T150	110230	30882	22276	25566	102321	4144	41889	48187	41315	15616
T180	59049	52190	27587	47171	54955	20892	48415	44323	14409	5446
T270	21173	53342	17494	3406	47546	5973	53089	28860	21968	8303

HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	110269	126326	135359	90217	104209	111209	137496	116441	17329	6550
T30	62047	70716	45106	35165	83300	96898	46656	62841	22299	8428
T90	89707	25321	28040	28546	66962	42777	45867	46746	23843	9012
T120	76251	22750	30601	14902	70457	50920	40106	43713	23382	8838
T150	50443	34780	29871	16056	44501	28120	36892	34380	11271	4260
T180	56222	39734	25489	15663	35959	25506	46387	34994	13892	5251
T270	43945		43904	6630	36523	30703	3681	27564	18078	6833

Tabela 32 - Consumo esplâncnico de oxigênio . Valores individuais.

CT						
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER
T0	9169	6994	17719	11294	5669	3273
T30	8682	5031	4775	6163	2186	1262
T90	2634	3741	4471	3616	925	534
T120	1321	1509	6343	3058	2847	1643
T150	2780	1113	2423	2106	878	507
T180	3404	1226	7863	4164	3383	1953
T270		5902	9171	7536	2312	1335

SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	9584	1949	8412	11375	5667	4334	13958	7897	4183	1581
T30	10871	4713	9430	9547	6487	6389	10555	8285	2392	904
T90	5224	18479	16197	6685	6899	2413	5257	8736	6091	2302
T120	7745	3582	4062	7176	4864	4963	5765	5451	1546	584
T150	9371	2800	6577	6978	2508	1431	12190	5979	3964	1498
T180	6060	3453	5765	7141	11643	3995	16145	7743	4571	1728
T270	6748	7511	6930	2302	7296	2468	15738	6999	4460	1686

HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	20780	10882	9224	18525	18912	16834	14012	15596	4346	1643
T30	16780	9656	5900	13234	12969	9933	5884	10622	4008	1515
T90	38175	7040	9815	12291	17140	10457	15255	15739	10457	3952
T120	30409	5533	8638	6713	12594	15777	8675	12620	8592	3248
T150	13673	3186	10079	5731	11275	10045	11368	9337	3619	1368
T180	18393	4321	7706	8254	7056	10158	5007	8699	4704	1778
T270	19451		14948	5197	11893	14643	2094	11371	6531	2468

Tabela 33 - Taxa de extração de oxigênio da veia porta. Valores individuais.

CT						
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER
T0	7,6	13,4	12,6	11,2	3,1	1,8
T30	28,2	14,9	16,7	19,9	7,2	4,2
T90	45,2	29,2	19,6	31,4	12,9	7,5
T120	55,6	34,3	38,6	42,9	11,2	6,5
T150	66,5	46,2	7,0	39,9	30,3	17,5
T180	72,5	56,9	20,2	49,9	26,8	15,5
T270		70,8	70,2	70,5	0,5	0,3

SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	5,0	3,1	13,4	13,5	9,3	11,3	11,7	9,6	4,1	1,5
T30	7,7	11,0	28,1	20,0	7,6	16,3	25,7	16,6	8,4	3,2
T90	7,1	35,5	99,3	34,3	26,7	27,4	37,7	38,3	28,8	10,9
T120	5,3	5,8	21,9	22,5	5,5	15,6	13,6	12,9	7,6	2,9
T150	8,5	9,1	29,5	27,3	2,5	34,5	29,1	20,1	12,9	4,9
T180	10,3	6,6	20,9	15,1	21,2	19,1	33,3	18,1	8,7	3,3
T270	31,9	14,1	39,6		15,3	41,3	29,6	28,6	11,7	4,4

HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	18,8	8,6	6,8	20,5	18,1	15,1	10,2	14,0	5,5	2,1
T30	27,0	13,7	13,1	37,6	15,6	10,3	12,6	18,5	10,0	3,8
T90	42,6	27,8	35,0	43,1	25,6	24,4	33,3	33,1	7,7	2,9
T120	39,9	24,3	28,2	45,0	17,9	31,0	21,6	29,7	9,8	3,7
T150	27,1	9,2	33,7	35,7	25,3	35,7	30,8	28,2	9,3	3,5
T180	32,7	10,9	30,2	52,7	19,6	39,8	10,8	28,1	15,5	5,8
T270	44,3		34,0	78,4	32,6	47,7	56,9	49,0	17,0	6,4

Tabela 34 - Gradiente porta-arterial de CO2. Valores individuais.

CT										
cão	1	2	3	MDIA	DP	ER				
T0	11,4	0	4,6	5,3	5,7	3,3				
T30	3,2	4,7	8,6	5,5	2,8	1,6				
T90	16,7	7,5	11,4	11,9	4,6	2,7				
T120	26,9	12,5	10,6	16,7	8,9	5,1				
T150	35,4	24,7	7,4	22,5	14,1	8,2				
T180	37,1	21,6	3,8	20,8	16,7	9,6				
T270	-	30,2	16,6	15,6	15,1	8,7				
SF										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	-	0	5,1	4	-	-	-	3,0	2,7	1,0
T30	1,5	2,1	13	8,2	0,1	1,9	7,9	5,0	4,8	1,8
T90	5,3	-	19,3	1,8	12,3	10,7	16	10,9	6,5	2,5
T120	2,2	6	15	10,6	1,9	7,1	8	7,3	4,6	1,7
T150	1,8	4,4	18,7	10,4	4,1	8,2	14,3	8,8	6,1	2,3
T180	4,3	11,3	10,7	4,5	5	10,4	12,3	8,4	3,6	1,3
T270	13	-	22,6	29,7	6,1	20,6	12,6	17,4	8,5	3,2
HS										
cão	1	2	3	4	5	6	7	MDIA	DP	ER
T0	3,2	3	0,4	0,7	-	0,3	-	1,5	1,5	0,5
T30	10,4	3,2	7,8	20,1	5,3	0,5	8,3	7,9	6,3	2,4
T90	11,1	15,5	15,3	23,4	8,3	8,4	7,3	12,8	5,8	2,2
T120	8,1	18,1	16,3	19,4	11,1	6,4	8,6	12,6	5,3	2,0
T150	4,4	14,1	18,5	13,9	8,8	11,7	4,7	10,9	5,2	2,0
T180	7,1	10,9	21,6	15	11,8	14,7	3,7	12,1	5,8	2,2
T270	12,3	0	26,6	35,3	12,2	13,6	15,5	16,5	11,4	4,3

REFERÊNCIAS

BIBLIOGRÁFICAS

9. Referências bibliográficas*

Ackland, G., Grocott M. P., Mythen, M. G. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far. *Crit Care*, 2000; 4(5): 269-81.

Angus, D. C., Linde-Zwirble, W. T., Lidicker, J., Clermont, G., Carcillo, J., Pinsky, M.R. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. *Crit Care Med*, 2001; 29(7): 1303-10.

Armistead C.W., Vincent J.L., Preiser J.C., De Backer D., Thuc Le Minh. Hypertonic saline solution-hetastarch for fluid resuscitation in experimental septic shock. *Anesth Analg.*, 1989; 69 (6):699-704.

Asfar, P., De Backer, D., Meier –Hellmann,A., Radermacher,P., Sakka,S.G. Clinical review: influence of vasoactive and other therapies on intestinal and hepatic circulations in patients with septic shock. *Crit Care*, 2004; 8(3): 170-9.

Ayuste E.C., Chen H., Koustova E., Rhee P., Ahuja N., Chen Z., Valeri C.R., Spaniolas K., Mehrani T., Alam H.B. Hepatic and pulmonary apoptosis after hemorrhagic shock in swine can be reduced through modifications of conventional Ringer's solution. *J Trauma*, 2006; 60 (1):52-63.

Bahrani, S., Zimmermann, K., Szeléni, Z., Hamar, J., Sheiflinger, F., Redl, H., Junger,W.G. Small-volume fluid resuscitation with hypertonic saline prevents inflammation but not mortality in a rat model of hemorrhagic shock. *Shock*.2006; 25(3): 283-9.

Bakker, J., Gris P., Coffernils, M., Kahn, R.J., Vincent, J.L. Serial blood lactate levels can predict the development of multiple organ failure following septic shock. *Am J Surg*.1996; 171(2): 221-6.

Bateman, R. M., Sharpe M. D., Ellis, C.G. Bench-to-bedside review: microvascular dysfunction in sepsis--hemodynamics, oxygen transport, and nitric oxide. *Crit Care*. 2003; 7(5): 359-73.

Beale, R. J., Hollenberg, S. M., Vincent, J.L., Parrillo, J.E. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med*. 2004; 32(11 Suppl): S455-65.

Chawla L.S., Zia H., Gutierrez G., Katz N.M., Seneff, M.G., Shah M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. *Chest*. 2004; 126(6):1891-6.

Cheatham, M. L. The Holy Grail of shock resuscitation. *Crit Care Med*. 2005; 33 (11): 2691-2.

Coimbra R., Porcides R., Loomis W., Melbostad H., Lall R., Deree J., Wolf P., Hoyt D.B. HSPTX protects against hemorrhagic shock resuscitation-induced tissue injury: an attractive alternative to Ringer's lactate. *J Trauma*. 2006; 60(1):41-51.

Coimbra R., Hoyt D.B., Junger W.G., Angle N., Wolf P., Loomis W., Evers M.F. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma*. 1997; 42 (4):602-6; discussion 606-7.

Coimbra R., Junger W.G., Hoyt D.B., Liu F.C., Loomis W.H., Evers M.F. Hypertonic saline resuscitation restores hemorrhage-induced immunosuppression by decreasing prostaglandin E2 and interleukin-4 production. *J Surg Res*. 1996; 64 (2):203-9.

Collaborative Study Group on Perioperative ScvO₂ Monitoring. Multicentre study on peri- and postoperative central venous oxygen saturation in high-risk surgical patients. *Crit Care*. 2006; 10(6):R158.

Coopersmith, C. M., Stromberg, P. E., Dunne, W.M., Davis, C.G., Amit II, D.M., Buchman, T.G., Karl, I.E., Hotchkiss, R.S. Inhibition of intestinal epithelial apoptosis and survival in a murine model of pneumonia-induced sepsis. *Jama*. 2002; 287(13): 1716-21.

Court O., Kumar A., Parrillo J.E., Kumar A. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. *Crit Care*. 2002; 6 (6):500-8.

Cruz R.J. Jr, Yada-Langui M.M., de Figueiredo L.F., Sinosaki S., Rocha e Silva M. The synergistic effects of pentoxifylline on systemic and regional perfusion after hemorrhage and hypertonic resuscitation. *Anesth Analg*. 2006; 102(5):1518-24.

Deitch, E.A. "Rodent models of intra-abdominal infection."
Shock. 2005; 24 Suppl 1: 19-23.

de Felipe, J. Jr., Timoner J., Velasco I.T., Lopes O.U., Rocha-e-Silva, M. Jr. Treatment of refractory hypovolaemic shock by 7.5% sodium chloride injections
Lancet. 1980; 8; 2 (8202): 1002-4.

Dellinger, R. P., Carlet, J. M., Masur, H., Gerlach, H., Calandra, T., Cohen, J., Gea-Banacloche, J., Keh, D., Marshall, J.C., Parker, M.M., Ramsay, G., Zimmermann, J.L., Vincent, J.L., Levy, M. Surviving Sepsis Campaign guidelines for management of severe sepsis and septic shock. *Intensive Care Med*. 2004; 30(4): 536- 55.

Deree J., Martins J.O., Leedom A., Lamon B., Putnam J., de Campos T., Hoyt D.B., Wolf P., Coimbra, R. Hypertonic saline and pentoxifylline reduces hemorrhagic shock resuscitation-induced pulmonary inflammation through attenuation of neutrophil degranulation and proinflammatory mediator synthesis. *J Trauma*. 2007; 62(1):104-11.

Dueck, M.H., Klimek, M., Appenrodt, S., Weigand, C., Boerner, U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. *Anesthesiology*. 2005; 103: 249 -57.

Edwards J.D., Mayall, R.M. Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. *Crit Care Med*. 1998; 26(8):1356-60.

Efron, P. A., Tinsley, K., Minnich, D.J., Monterroso, V., Wagner, J., Lainée, P., Lorré, K., Swanson, P.E., Hotchkiss, R., Moldawer, L.L. Increased lymphoid tissue apoptosis in baboons with bacteremic shock. *Shock*. 2004; 21(6): 566-71.

Ellis, C. G., Jagger, J., Sharpe, M. The microcirculation as a functional system. *Crit Care*. 2005; 9 Suppl 4: S3-8.

Esmon, C. T. Why do animal models (sometimes) fail to mimic human sepsis? *Crit Care Med* .2004; 32(5 Suppl): S219-22.

Faber, T. Central venous versus mixed venous oxygen content. *Acta Anaesthesiol Scand Suppl*. 1995; 107:33-6.

Fernandes, C.J., Akamine, N., De Marco, F.V.C., de Souza, J.A.M., Lagudis, S., Knobel, E. Red blood cell transfusion does not increase oxygen consumption in critically ill septic patients. *Crit Care*. 2001. 5 (6):362-7.

Finfer, S., Bellomo, R., Boyce, M.B., French, J., Myburgh, J., Norton, R. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med*. 2004; 350(22): 2247-56.

Fink, M. P. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. *Crit Care*. 2002; 6(6): 491-9.

Ganz, W.; San, H.J.C. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am. J. Cardiol.* , v.29, p.241-6, 1972.

Garrido, A. G., Cruz Junior, R. J., Poli de Figueiredo, L.F., Rocha e Silva, M. Small volume of hypertonic saline as the initial fluid replacement in experimental hypodynamic sepsis. *Crit Care*. 2006; 10(2): R62.

Garrido, A. G., Poli de Figueiredo, L. F., Cruz Jr., R.J., Silva, E., Rocha e Silva, M. Short-lasting systemic and regional benefits of early crystalloid infusion after intravenous inoculation of dogs with live *Escherichia coli*. *Braz J Med Biol Res*. 2005; 38(6): 873-84.

Garrido, A.G., Poli de Figueiredo, L.F., Rocha e Silva, M. Experimental models of sepsis and septic shock: an overview. *Acta cirurgica brasileira*. 2004; 19(2): 82-88.

Giamarellos-Bourboulis, E.J., Routsis, C., Plachouras, D., Markaki, V., Raftogiannis, M., Zervakis, D., Koussoulas, V., Orfanos, S., Kotanidou, A., Armaganidis, A., Roussos, C., Giamarellou, H. Early apoptosis of blood monocytes in the septic host: is it a mechanism of protection in the event of septic shock? *Crit Care*. 2006; 10(3): R76.

Ho, B. C., Bellomo, R., Mc Gain, F., Jones, D., Naka, T., Wan, L., Braitberg, G. The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of early-goal directed therapy. *Crit Care*. 2006; 10(3): R80.

Hollenberg, S.M., Ahrens, T.S., Annane, D., Astiz, M.E., Chalfin, D.B., Dasta, J.F., Heard, S.O., Martin, C., Napolitano, L.M., Susla, G.M., Totaro, R., Vincent, J.L., Zanotii-Cavazzoni, S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients in sepsis. Task Force of the American College of Critical Care Medicine, Society of Critical Care Medicine. *Crit Care Med*. 1999; 27(3): 639-60.

Hollenberg, S. M., Ahrens, T. S., Annane, D., Astiz, M.E., Chalfin, D.B., Dasta, J.F., Heard, S.O., Martin, C., Napolitano, L.M., Susla, G.M., Totaro, R., Vincent, J.L., Zanotii-Cavazzoni, S. Practice parameters for hemodynamic support of sepsis in adult patients: 2004 update. *Crit Care Med*. 2004; 32(9): 1928-48.

Hotchkiss, R. S., Karl I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. *N Engl J*. 2003; *Med* 348(2): 138-50.

Ince, C. The microcirculation is the motor of sepsis. *Crit Care*. 2005; 9 Suppl 4: S13-9.

Ing, R.D., Nazeeri, M.N., Zeldes, S., Dulchavsky, S.A., Diebel, L.N. Hypertonic saline/dextran improves septic myocardial performance. *Am Surg*. 1994; Jul; 60 (7):505-7; discussion 508.

Jakob, S. M. Clinical review: splanchnic ischaemia. *Crit Care*. 2002; 6(4): 306-12.

Kreimeier, U., Frey, L., Dentz, J., Herbel, T., Messmer, K. Hypertonic saline dextran resuscitation during the initial phase of acute endotoxemia: effect on regional blood flow. *Crit Care Med*. 1991; 19 (6):801-9.

Ladakis, C., Myrianthefs, P., Karabinis, A., Karatzas, G., Dosios, T., Fildissis, G., Gogas, J., Baltopoulos, G. Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Respiration*. 2001; 68(3):279-85.

Lagoa, C. E., Poli de Figueiredo, L. F., Cruz Jr, R.J., Silva, E., Rocha e Silva, M. Effects of volume resuscitation on splanchnic perfusion in canine model of severe sepsis induced by live *Escherichia coli* infusion. *Crit Care*. 2004; 8(4): R221-8.

Lamia, B., Monnet, X., Teboul, J.L. Meaning of arterio-venous pCO₂ difference in circulatory shock. *Minerva Anestesiologica*. 2006; 72: 597-604.

Le Tulzo, Y., Pangault, C., Gacouin, A., Guilloux, V., Tribut, O., Amiot, L., Tattevin, P., Thomas, R., Fauchet, R., Drénou, B. Early circulating lymphocyte apoptosis in human septic shock is associated with poor outcome. *Shock*. 2002; 18(6): 487-94.

Lobo, S.M., De Backer, D., Sun, Q., Tu, Z., Dimopoulos, G., Preiser, J.C., Nagy, N., Vray, B., Vercruy, V., Terzi, R.G., Vincent, J.L., Tu, Z. Gut mucosal damage during endotoxic shock is due to mechanisms other than gut ischemia. *J. Appl. Physiol.* 2003; 95 (5):2047-54.

Martin, C., Auffray, J.P., Badetti, C., Perrin, G., Papazian, L., Gouin, F. Monitoring of central venous oxygen saturation versus mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. *Intensive Care Med.* 1992; 18(2):101-4.

Marx, G., Reinhart, K. Venous oximetry. *Curr Opin Crit Care.* 2006; 12(3): 263-8.

Matot, I, Sprung, C. L. Definition of sepsis. *Intensive Care Med.* 2001; 27 Suppl 1: S3-9.

Mullins, R.J., Hudgens, R.W. Hypertonic saline resuscitates dogs in endotoxin shock. *J Surg Res.* 1987; 43 (1):37-44.

Murao, Y., Hata, M., Ohnishi, K., Okuchi, K., Nakajima, Y., Hiasa, Y., Junger, W.G., Hoyt, D.B., Ohnishi, T. Hypertonic saline resuscitation reduces apoptosis and tissue damage of the small intestine in a mouse model of hemorrhagic shock. *Shock.* 2003; 20 (1): 23-8.

Nakagawa, N.K., Nogueira, R.A., Correia, C.J., Shiwa, S.R., Costa Cruz, J.W., Poli de Figueiredo, L.F., Rocha e Silva, M., Sannomya, P. Leucocyte-endothelium interactions after hemorrhagic shock/reperfusion and cecal ligation and puncture: an intravital microscopic study in rat mesentery. *Shock.* 2006; 6(2):180-6.

Oberholzer, C., Oberholzer, A., Clare-Salzier, Moldawer, L.L. 2001; Apoptosis in sepsis: a new target for therapeutic exploration. *FASEB J* 15(6): 879-92.

Oi, Y., Aneman, A., Svensson, M., Ewert, S., Dahlqvist, M., Haljamae, H. Hypertonic saline-dextran improves intestinal perfusion and survival in porcine endotoxin shock. *Crit Care Méd.* 2000; 28(8): 2843-50.

Oliveira, R. P., Velasco, I., Soriano, F.G., Friedman, G. Clinical review: Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care.* 2002; 6(5): 418-23.

Oud L., Haupt, M.T. Persistent gastric intramucosal ischemia in patients with sepsis following resuscitation from shock. *Chest.* 1999; 115 (5):1390-6.

Pascual J.L., Khwaja K.A., Chaudhury, P., Christou, N.V. Hypertonic saline and the microcirculation" *J Trauma.* 2003; 54 (5 Suppl):S133-40. Review.

Pascual J.L., Ferri, L.E., Seely, A.J., Campisi, G., Chaudhury, P., Giannias, B., Evans, D.C., Razek, T., Michel, R.P., Christou, N.V. Hypertonic saline resuscitation of hemorrhagic shock diminishes neutrophil rolling and adherence to endothelium and reduces in vivo vascular leakage. *Ann Surg* .2002;236 (5):634-42.

Perl, M., Chung, C. S. Ayala, A. Apoptosis. *Crit Care Med*.2005; 33(12 Suppl): S526-9.

Pieri, M., Brandi, L.S., Bertolini, R., Calafa, M., Giunta, F. Comparison of bench central and mixed pulmonary venous oxygen saturation in critically ill postsurgical patients. *Minerva Anesthesiol*. 1995 61(7-8): 285-91.

Poeze, M., Solberg, B.C.J., Greve, J.W.M., Ramsay, G. Monitoring global volume-related hemodynamic or regional variables after initial resuscitation: What is a better predictor of outcome in critically ill septic patients? *Crit Care Med*. 2005; 33(11): 2494- 500.

Poli de Figueiredo, L. F., Cruz, Jr,R.J., Sannomyia, P., Rocha e Silva, M. Mechanisms of action of hypertonic saline resuscitation in severe sepsis and septic shock. *Endocr Metab Immune Disord Drug Targets*. 2006; 6(2): 201-6.

Poli de Figueiredo, L.F., Silva, E., Cruz Junior, R.J., Rocha e Silva, M. Gas tonometry for evaluation of gastrointestinal mucosal perfusion. Experimental models of trauma, shock and complex surgical maneuvers. Part 1. *Acta Cir. Bras*. 2002; 17:211-9.

Porta, F., Takala, J., Weikert, A., Bracht, H., Kolarova, A., Lauterburg, B.H., Borotto, E., Jakob, S.M. Effects of prolonged endotoxemia on liver, skeletal muscle and kidney mitochondrial function. *Crit Care*.2006; 10(4):R118.

Rahal, L., Garrido, A. G., Cruz Jr, R.J., Rocha e Silva, M., Poli de Figueiredo, L.F. Systemic and regional hemodynamic effects of enalaprilat infusion in experimental normotensive sepsis. *Braz J Med Biol Res* .2006; 39(9): 1205-15.

Reinhart, K., Bloos, F. The value of venous oximetry. *Curr Opin Crit Care*.2005; 11(3): 259-63.

Reinhart, K., Rudolph, T., Bredle, D.L., Hannemann, L., Cain, S.M. Comparison of central-venous to mixed-venous oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. *Chest*.1989; 95(6):1216-21.

Rhodes, A. Bennett, E. D. Early goal-directed therapy: an evidence-based review. *Crit Care Med* .2004; 32(11 Suppl): S448-50.

Rivers, E., Nguyen, B., Havstad, S., Ressler, J., Muzzin, A., Knoblich, B., Peterson, E., Tomlanovich, M. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001; 345 (19): 1368-77.

Rivers, E. P., McIntyre L., Morro, D.C., Rivers, K.K. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of opportunity. *Cma*. 2005;173(9): 1054-65.

Rocha-e-Silva, M., Poli de Figueiredo L. F. Small volume hypertonic resuscitation of circulatory shock. *Clinics*. 2005; 60(2): 159-72.

Rocha e Silva, M., Velasco, I.T., Nogueira da Silva, R.I., Oliveira, M.A., Negraes, G.A., Oliveira, M.A. Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *Am J Physiol*. 1987; 253(4 Pt 2):H751-62.

Rocha-e-Silva, M., Negraes, G.A., Soares, A.M., Pontieri, V., Loppnow, L. Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: patterns of regional circulation. *Circ Shock*. 1986; 19(2):165-75.

Sessler, C. N., Shepherd W. New concepts in sepsis. *Curr Opin Crit Care*.2002; 8(5): 465-72.

Sharma, P., Walsh, K.T., Kerr-Knott, K.A., Karaian, J.E., Mongan, P.D. Pyruvate modulates hepatic mitochondrial functions and reduces apoptosis indicators during hemorrhagic shock in rats. *Anesthesiology*. 2005; 103(1):65-73.

Shires, G.T., Browder, L.K., Steljes, T.P., Williams, S.J., Browder, T.D., Barber, A.E. The effect of shock resuscitation fluids on apoptosis. *Am J Surg*.2005;189 (1):85-91.

Shukla, A., Hashiguchi, N., Chen, Y., Coimbra, R., Hoyt, D.B., Junger, W.G. Osmotic regulation of cell function and possible clinical applications. *Shock*.2004; 21(5):391-400. Review.

Silva, E., Pedro, M.A., Sogayar, A.C.B, Mohovic, T., Silva, C.L.O., Janiszewski, M., Cal, R.G.R., Sousa, E.F., Abe, T.P., Andrade, J., Matos, J.D., Rezende, E., Assunção, M., Avezum, A., Rocha, P.C.S., Matos, G.F.J., Bento, A.M., Corrêa, A.D., Vieira, P.C.B., Knobel, E. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). *Crit Care*. 2004; 8(4): R251-60.

Somell, A., Sollevi, A., Suneson, A., Riddez, L., Hjelmqvist, H. Beneficial effects of hypertonic saline/dextran on early survival in porcine endotoxin shock. *Acta Anaesthesiol Scand*. 2005; 49:1124-1134.

Szabo, C. Mechanisms of cell necrosis. *Crit Care Med* .2005; 33(12 Suppl): S530-4.

Trzeciak, S., Dellinger, R. P., Abate, N.L., Cowan, R.M., Stauss, M. Kilgannon, H., Zanotti, S., Parrillo, J.E. Translating research to clinical practice: a 1-year experience with implementing early goal-directed therapy for septic shock in the emergency department. *Chest* .2006;129(2): 225-32.

- TurnaoÄŸlu, S., TuÄŸrul, M., Camci, E., Cakar, N., Akinci, O., Ergin, P. Clinical applicability of the substitution of mixed venous oxygen saturation with central venous oxygen saturation. *J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.* 2001; 15(5):574-9.
- Varpula, M., Karlsson, S., Ruokonen, E., Pettila, V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. *Intensive Care Med.* 2006; 32(9):1336-43.
- Velasco, I.T., Rocha e Silva, M., Oliveira, M.A., Oliveira M.A., Silva R.I. Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs:a comparative study. *Crit Care Med.* 1989;17(3):261-4.
- Velasco, I.T., Pontieri, V., Rocha e Silva, M. Jr., Lopes, O.U. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol.* 1980; 239 (5):H664-73.
- Vincent, J. L., Sakr, Y., Reinhart, K., Sprung, C., Gerlach, H., Ranieri, M. Is albumin administration in the acutely ill associated with increased mortality? Results of the SOAP study. *Crit Care.* 2005; 9 (6): R745-54.
- Vincent, J. L., Gerlach, H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004; 32(11 Suppl): S451-4.
- Vincent, J. L., Abraham, E., Annane, D., Bernard, G., Rivers, E., Van den Berghe, G. Reducing mortality in sepsis: new directions. *Crit Care.* 2002; 6 Suppl 3: S1-18.
- Wade, C. E. Hypertonic saline resuscitation in sepsis. *Crit Care.* 2002; 6(5): 397-8.
- Wesche, D. E., Lomas-Neira, J. L., Perl, M., Chun-Shiang, C., Ayala, A. Leukocyte apoptosis and its significance in sepsis and shock. *J Leukoc Biol.* 2005;78(2): 325-37.
- Yada Langui, M.M., Anjos Vallota, E.A., Sanommya, P., Rocha e Silva, M., Coimbra, R. Resuscitation affects microcirculatory polymorphonuclear behavior after hemorrhagic shock:role of hypertonic saline and pentoxifyline. *Exp Biol Med (Maywood).* 2004; 229 (7):684-93.
- Yada-Langui, M.M., Coimbra, R., Lancellotti, C., Mimica, I., Garcia, C., Correia, N. Jr, Rocha e Silva M. Hypertonic saline and pentoxifylline prevent lung injury and bacterial translocation after hemorrhagic shock. *Shock.* 2000; 14 (6):594-8.
- Zimmerman, J. L. Use of blood products in sepsis: an evidence-based review. *Crit Care Med.* 2004;32(11 Suppl): S542-7.

* de acordo com:

Adaptado de *International Comitee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias da FMUSP*. Elaborado por Annelise Carneiro da Cunha, Maria Julia A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de S. Aragão, Suely C. Cardoso, Valéria Vilhena. 2a ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

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](#)