

## RESSALVA

Atendendo solicitação do(a) autor(a), o texto completo deste trabalho será disponibilizado somente a partir de 24/02/2018.



**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA  
“JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA**

**MIRIELY STEIM DINIZ**

**AVALIAÇÃO DO HIDROXIETILAMIDO DE TERCEIRA GERAÇÃO  
 (“TETRASTARCH”) EM RELAÇÃO AO RINGER LACTATO COMO FLUIDO DE  
REPOSIÇÃO VOLÊMICA EM CÃES SUBMETIDOS À HEMODILUIÇÃO  
NORMOVOLÊMICA AGUDA**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina, Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”, Câmpus de Botucatu, para obtenção do título de Doutora em Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

**Botucatu  
2017**

MIRIELY STEIM DINIZ

AVALIAÇÃO DO HIDROXIETILAMIDO DE TERCEIRA GERAÇÃO  
("TETRASTARCH") EM RELAÇÃO AO RINGER LACTATO COMO FLUIDO DE  
REPOSIÇÃO VOLÊMICA EM CÃES SUBMETIDOS À HEMODILUIÇÃO  
NORMOVOLÊMICA AGUDA

Tese apresentada à Faculdade de  
Medicina, Universidade Estadual  
Paulista "Júlio de Mesquita Filho",  
Câmpus de Botucatu, para obtenção  
do título de Doutora em  
Anestesiologia.

Orientador: Prof. Dr. Francisco José Teixeira Neto

Botucatu  
2017

FICHA CATALOGRÁFICA ELABORADA PELA SEÇÃO TÉC. AQUIS. TRATAMENTO DA INFORM.  
DIVISÃO TÉCNICA DE BIBLIOTECA E DOCUMENTAÇÃO - CÂMPUS DE BOTUCATU - UNESP

BIBLIOTECÁRIA RESPONSÁVEL: ROSEMEIRE APARECIDA VICENTE-CRB 8/5651

Diniz, Miriely Steim.

Avaliação do hidroxietilamido de terceira geração ("Tetrastarch") em relação ao Ringer Lactato como fluido de reposição volêmica em cães submetidos à hemodiluição normovolêmica aguda / Miriely Steim Diniz. - Botucatu, 2017

Tese (doutorado) - Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho", Faculdade de Medicina de Botucatu  
Orientador: Francisco José Teixeira Neto  
Capes: 40102130

1. Cães. 2. Rins - Doenças. 3. Insuficiência renal aguda.  
4. Sangue - Coagulação. 5. Derivados de hidroxietil amido.  
6. Hemodiluição.

Palavras-chave: Cães; Coagulação sanguínea; Hemodiluição normovolêmica aguda; Hidroxietilamido; Lesão renal aguda.

## DEDICATÓRIA

*Ao meu esposo Pedro Coelho Oliveira,*

*Aos meus pais Ronaldo e Ramona e a minha irmã Anielly*

*Aos cães: Havana, Petite, Little, Cookie, Caramelo, Nero, Ben e Moka.*

## AGRADECIMENTOS

*À Deus por se fazer presente em todos os momentos da minha vida.*

*Ao meu esposo, Pedro que esteve presente em todos os momentos, pela paciência em suportar a distância e mesmo assim ser capaz de me incentivar a ir em busca dos meus sonhos. Obrigada por não poupar esforços para nos encontrarmos. Com você tudo fica mais fácil.*

*À minha família: pai, mãe e Ani, minha maior fortaleza, a qual me ensinou e cultivou os meus melhores sentimentos: amor, amizade, reciprocidade, lealdade, conforto, incentivo, fé.*

*Ao meu orientador Francisco José Teixeira Neto, pela amizade, pelo companheirismo, e por todos os ensinamentos, transmitidos nestes cinco anos de trabalho (mestrado e doutorado). Obrigada por acompanhar cada etapa do meu amadurecimento científico, e pelas boas influências em muitas das minhas condutas profissionais.*

*À FAPESP, pelo apoio financeiro (Processo 2015/04810-2).*

*À equipe: Ana Carolina, Nathalia, Mariana, Carol, Daniele e Brayan. Obrigada pela ajuda, pela amizade e pelo companheirismo na execução deste projeto.*

*À Profa. Regina Kiomi Takahira, por todo o apoio científico na parte da hemostasia, desde o fechamento do delineamento experimental até o desenvolvimento do mesmo. Obrigada por sempre ser solícita em ajudar e por gentilmente ter cedido o laboratório de hemostasia e a biblioteca.*

*Aos meus amigos colombianos: Nathália e Brayan, que tornaram os meus dias em Botucatu mais alegres.*

*À equipe do laboratório clínico, por todos os exames realizados.*

*Aos funcionários: Neli, Evandro, Adriana, Clara, Leo, Jorgete, Marta e Maria que foram agradáveis e me ajudaram no que podiam.*

*A Tatiane que sempre foi muito gentil e solícita em ajudar a resolver as questões burocráticas.*

*À Maria Regina Morreto que me recebeu gentilmente no seu laboratório e auxiliou na realização dos testes de ELISA.*

*À Vani que me auxiliou com o relatório financeiro da FAPESP.*

*Ao Dietrich, Silvana e o Pedrinho por me receberem tão bem. Obrigada pela amizade e carinho.*

*Minha eterna gratidão aos pointers: Havana, Petite, Nero, Cookie, Caramelo e Little pela fundamental participação neste estudo. Pela recepção calorosa e pelos dias alegres que passamos juntos no canil. Sou grata em ter cuidado e assim poder vê-los crescer durante estes cinco anos.*

## EPÍGRAFE

*“Tudo evolui; não há realidades eternas: tal como não há verdades absolutas”.*

Nietzsche

## RESUMO

DINIZ, M. S. **Avaliação do hidroxietilamido de terceira geração (“Tetrastarch”) em relação ao ringer lactato como fluido de reposição volêmica em cães submetidos à hemodiluição normovolêmica aguda.** Botucatu, 2017. 155 p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

**Justificativa:** Coloides sintéticos como o “Tetrastarch” (TS), quando comparados aos cristaloides isotônicos, são expansores volêmicos mais eficazes e minimizam o risco de edema tecidual. Entretanto, o TS pode causar efeitos adversos sobre a coagulação e, em pacientes sépticos, pode aumentar o risco de injúria renal aguda e morte.

**Hipóteses:** Formularam-se as hipóteses de que, em cães saudáveis, a HNA com TS não resultaria em evidência de IRA; enquanto que a inibição da coagulação induzida por este coloide seria ao menos equivalente a produzida pelo Ringer Lactato (RL). A HNA com TS, quando comparada a HNA com RL, resultaria em menor acúmulo de água extravascular pulmonar e menor incidência de edema periférico.

**Materiais e Métodos:** Seis cães (19,7–35,3 kg) foram anestesiados durante 7 horas com isoflurano/remifentanil em 3 ocasiões. Na primeira ocasião (Fase I), os animais não foram submetidos a HNA (controle). Na Fase II, iniciada após intervalo > 2 semanas do término da Fase I, os cães foram anestesiados em 2 ocasiões para realização de HNA, em um modelo experimental randomizado (intervalo > 8 semanas). Em cada procedimento, o sangue removido foi repostado com RL ou TS, (3 mL de RL ou 1 mL de TS para cada 1 mL de sangue removido), durante 60 minutos, visando reduzir o hematócrito para 33%. A anestesia foi mantida por 4 horas após a reposição volêmica (RV). As variáveis cardiorrespiratórias foram coletadas no momento BL (basal, antes da HNA), 0,5, 1, 2, 3 e 4 horas após a RV. Os biomarcadores de IRA (NGAL, creatinina) foram mensurados no momento BL, 4, 24 e 72 horas após a RV. A hemostasia foi avaliada no momento BL, 0,5, 2, 4 e 24 horas após a RV.

**Resultados:** No tratamento TS, o índice de água extravascular pulmonar (EVLWI), observado a 1 hora após a RV, foi significativamente menor ( $P < 0,05$ ) em relação ao controle. As 4 horas após a RV, o EVLWI no tratamento TS foi significativamente menor em comparação ao tratamento RL. A relação pressão parcial de oxigênio arterial/fração inspirada de oxigênio não diferiu entre tratamentos ( $P > 0,05$ ) entre 0,5–4 horas após a RV. Edema de cabeça foi observado em 3/6 cães somente no tratamento RL. A relação lipocalina associada a gelatinase neutrofílica/creatinina urinária não diferiu entre os tratamentos e manteve-se abaixo do limite para detecção de IRA (120.000 pg/mg) durante 72 horas após a RV. O tempo de formação do coágulo aumentou significativamente em relação ao controle por um período mais prolongado no tratamento RL (entre 0,5–4 horas após a RV) do que no tratamento TS (entre 0,5–2 horas após a RV). A firmeza máxima do coágulo se reduziu significativamente em relação ao controle por um período idêntico para ambos os fluidos (entre 0,5–4 horas após a RV). Não foram detectadas diferenças significativas no tempo de sangramento de mucosa oral após a RV.

**Conclusões:** O TS, quando empregado em cães saudáveis submetidos a HNA, além de não produzir evidência de IRA, causa coagulopatia dilucional transitória de forma semelhante ao RL. O emprego do TS como fluido de reposição volêmica na HNA é preferido em relação ao RL, uma vez que este coloide resulta em menor acúmulo de água extravascular pulmonar que o RL e não produz evidência de edema periférico.

**Palavras chaves:** cães; coagulação; coloides; lesão renal aguda; transfusão de sangue.

## ABSTRACT

DINIZ, M. S. **Evaluation of a third generation hydroxyethyl starch (Tetrastach), in comparison to Lactated Ringer's Solution (LRS), as a volume replacement fluid in healthy dogs undergoing acute normovolemic hemodilution.** Botucatu, 2017. 155 p. Tese (PhD) – Faculdade de Medicina de Botucatu, Universidade Estadual Paulista, Botucatu.

**Rationale:** Synthetic colloids such as tetrastarch solution (TS), when compared to crystalloids, are more effective plasma expanders and minimize the risk of edema. However, TS may cause adverse effects on coagulation and, in septic patients, may increase the risk of acute kidney injury (AKI) and death.

**Hypotheses:** The first hypothesis was that, in healthy dogs, acute normovolemic hemodilution (ANH) with TS would not induce AKI; while the coagulation impairment induced by this colloid would be at least equivalent to that induced by lactated Ringer's solution (LRS). The second hypothesis was that ANH with TS, when compared to ANH with LRS, would cause less extra-vascular lung water accumulation and less evidence of peripheral edema.

**Material and Methods:** Six dogs (19.7–35.3 kg) were anesthetized with isoflurane/remifentanyl on 3 occasions. During the first occasion (Phase I), animals did not undergo ANH (control). During Phase II, initiated after an interval of at least 2-weeks, the same dogs underwent anesthesia for ANH on 2 occasions, in a randomized crossover design (washout interval > 8-weeks). During both procedures, the blood withdrawn was replaced with LRS or TS (3 mL of LRS or 1 mL of TS for each 1 mL of blood removed), during 60 minutes, aiming to decrease the hematocrit to 33%. Anesthesia was maintained for 4 hours after volume replacement (VR). Cardiorespiratory variables were recorded at BL (before ANH), 0.5, 1, 2, 3, and 4 hours after VR. Biomarkers of AKI were measured at BL, 4, 24, and 72 hours after ANH. Hemostasis was assessed at BL, 0.5, 2, 4, and 24 hours after VR.

**Results:** In the TS treatment, the extra-vascular lung water index (EVLWI) observed 1 hour after VR was significantly smaller ( $P < 0.05$ ) than in controls. At 4 hours after VR, the EVLWI in the TS treatment was significantly smaller than in the LRS treatment. The arterial oxygen partial pressure/inspired oxygen fraction ratio did not differ among treatments ( $P > 0.05$ ) between 0.5–4 hours after VR. Head edema was observed in 3/6 dogs in the LRS treatment only. The Neutrophil gelatinase-associated lipocalin/creatinine ratio in urine did not differ among treatments and was lower than the threshold for detecting AKI (120.000 pg/mg) during 72 hours after VR. Clot formation time significantly increased from controls for a longer period in the LRS treatment (between 0.5–4 hours after VR) than in the TS treatment (between 0.5–2 hours after RV). Maximum clot firmness significantly decreased from controls for the same time period for both fluids (between 0.5–4 hours after VR). No significant differences were found for buccal mucosal bleeding time after VR.

**Conclusions:** The use of TS in healthy dogs undergoing ANH, in addition to not producing evidence of AKI, causes a transient dilutional coagulopathy that is at least similar to that produced by ANH with LRS. In as much as TS results in less extra-vascular lung water accumulation than LRS, and does not produce evidence of peripheral edema, the use of TS as a volume replacement fluid in the ANH setting is favored in comparison to LRS.

**Key words:** acute kidney injury; autologous blood transfusion; coagulation; colloids; dog.

## LISTA DE FIGURAS

**Figura 1:** Representação esquemática do sistema de recuperação sanguínea intraoperatória. O sangue coletado é misturado com anticoagulante, filtrado, lavado, concentrado e devolvido ao paciente. Fonte: Santos et al., 2014..... 26

**Figura 2:** Representação esquemática da hemodiluição normovolêmica aguda. (A) Bolsas de sangue sendo retiradas imediatamente antes do início da cirurgia, juntamente com a infusão de expansor para manter a normovolemia. (B) Bolsas de sangue sendo reinfundidas durante e/ou imediatamente após o término da cirurgia. Fonte: Santos et al., 2014..... 27

**Figura 3:** Cascata de coagulação indicando as interferências do hidroxietilamido (HES) adaptada. Fonte: Adaptada de Robbins: “Basic Pathology” por <http://www.hepcentro.com.br/> ..... 45

**Figura 4:** Representação esquemática da interferência do hidroxietilamido (HES) na hemostasia primária. Imagem das plaquetas na hemostasia primária, na qual estão as principais moléculas das plaquetas, da matriz subendotelial e do plasma que participam dos processos de adesão, secreção e agregação plaquetária. Fonte: Palomo et al., 2009 (modificada)..... 46

**Figura 5:** Procedimento de hemodiluição normovolêmica aguda (HNA). Fonte: material elaborado pelo autor..... 62

**Figura 6:** Protocolo experimental utilizado em 6 cães submetidos a anestesia sem a realização de hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) (tratamento controle), ou a anestesia com HNA, visando reduzir o hematócrito para 33%, através do emprego de solução de “Tetrastarch” (tratamento TS) ou Ringer Lactato (tratamento RL). As variáveis foram registradas no momento basal (BL), imediatamente após a remoção de sangue durante 30 minutos (RS), imediatamente após a reposição volêmica durante 30 minutos (RV) com TS ou RL (3 mL de RL ou 1 mL de TS para cada 1 mL de sangue removido), e por até 72 horas após a HNA. Fonte: material elaborado pelo autor..... 63

**Figura 7:** Representação gráfica dos valores (média  $\pm$  desvio padrão) de hematócrito (Ht), proteína plasmática total (PPT), índice de água extravascular

pulmonar (EVLWI) e da relação entre a pressão arterial de oxigênio e a fração de oxigênio inspirada ( $PaO_2/FiO_2$ ). As variáveis foram registradas durante a anestesia no momento anterior a hemodiluição normovolêmica aguda (BL), imediatamente após a remoção do sangue em 30 min (RS), imediatamente após a reposição volêmica com TS ou RL e de 0,5 a 4 horas após a reposição volêmica (RV). <sup>a, b, c</sup> Médias seguidas por letras diferentes são significativamente diferentes entre si ( $P < 0,05$ ). Fonte: material elaborado pelo autor. .... 66

**Figura 8:** Protocolo experimental utilizado durante o experimento. A hemodiluição normovolêmica aguda (HNA), visando reduzir o hematócrito a 33%, foi realizada durante 60 minutos. As variáveis foram registradas no momento basal (BL), após 2 horas da intubação endotraqueal, e as 0,5, 2 e 4 horas após a reposição volêmica durante a anestesia, e as 24 horas após a reposição nos cães conscientes. Os momentos semelhantes foram considerados no tratamento controle (não submetido a HNA). Fonte: material elaborado pelo autor. .... 82

## LISTA DE TABELAS

**Tabela 1:** Características das soluções de HES..... 35

**Tabela 2:** Estudos clínicos randomizados avaliando a associação entre o HES e a incidência de injúria renal aguda (IRA) e/ou necessidade de terapia de reposição renal (TRR) em pacientes com sepse. Fonte: material elaborado pelo autor. .... 39

**Tabela 3:** Valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de concentração expirada de isoflurano ( $ET_{ISO}$ ), frequência cardíaca (FC), índice cardíaco (IC), índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) pressão arterial média (PAM), pressão venosa central (PVC) e índice de volume diastólico global final (GEDVI) observados em 6 cães adultos submetidos aos tratamentos controle, Ringer Lactato (RL) e “Tetrastarch” (TS) em um delineamento prospectivo cruzado, parcialmente aleatorizado e não encoberto. As variáveis foram registradas antes da hemodiluição normovolêmica aguda (BL), imediatamente após a remoção do sangue no período de 30 minutos (RS), imediatamente após a reposição volêmica com TS (tratamento TS) ou RL (tratamento RL) durante 30 minutos (RV) e durante 4 horas após a RV (momentos semelhantes foram mensurados no tratamento controle)..... 69

**Tabela 4:** Valores médios ( $\pm$  desvio padrão) de creatinina plasmática, e medianas (valores mínimos e máximos) de creatinina urinária, lipocalina associada a gelatinase neutrofílica (NGAL) no plasma e na urina, e relação NGAL/creatinina urinária observados em 6 cães adultos submetidos aos tratamentos controle, Ringer Lactato (RL) e “Tetrastarch” (TS) em um delineamento prospectivo cruzado, parcialmente aleatorizado e não encoberto. As variáveis foram registradas durante a anestesia, antes da hemodiluição normovolêmica aguda (BL) e 4 horas após a RV com RL (tratamento RL) e TS (tratamento TS). Logo após o registro das mensurações as 4 horas após a RV, a anestesia foi interrompida e as variáveis foram registradas nos animais conscientes as 24 e 72 horas após a RV (momentos semelhantes foram considerados no tratamento controle)..... 71

**Tabela 5:** Média  $\pm$  desvio padrão dos valores de hematócrito (Ht), contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP), tempo de tromboplastina parcial ativada (TTPa) e tempo de sangramento de mucosa oral (TSMO) observada em 6 cães

submetidos a hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) com Ringer Lactato (tratamento RL) ou “Tetrastarch” (tratamento TS). As variáveis foram registradas antes da hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) no momento basal (BL), e as 0,5, 2 e 4 horas após a reposição volêmica (RV) (animais anestesiados), Nova coleta foi realizada as 24 horas após a RV nos animais conscientes (anestesia interrompida após coleta de parâmetros as 4 horas após RV). Momentos semelhantes foram considerados no tratamento controle. <sup>a, b, c</sup> Médias seguidas por letras diferentes são significativamente diferentes entre si ( $P < 0,05$ )..... 84

**Tabela 6:** Variáveis derivadas da tromboelastometria em amostras de sangue citratado onde a coagulação foi ativada pela via intrínseca (in-TEM) e extrínseca (ex-TEM): tempo de coagulação (CT), tempo de formação do coágulo (CFT), ângulo  $\alpha$  e firmeza máxima do coágulo (MCF). Os valores são apresentados como média ( $\pm$  desvio padrão) observadas em 6 cães submetidos a hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) com Ringer Lactato (tratamento RL) ou “Tetrastarch” (tratamento TS). As variáveis foram registradas antes da hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) no momento basal (BL), e as 0,5, 2 e 4 horas após a reposição volêmica (RV) (animais anestesiados). Nova coleta foi realizada as 24 horas após a RV nos animais conscientes (anestesia interrompida após coleta de parâmetros as 4 horas após RV). Momentos semelhantes foram considerados no tratamento controle. .... 86

## LISTA DE ABREVIATURAS E SÍMBOLOS

*Ordem alfabética*

°: graus

**Ângulo  $\alpha$** : parâmetro que reflete a dinâmica de formação do coágulo ou velocidade do acúmulo de fibrina e nível de fibrinogênio

**bat/min**: batimentos por minuto

**BL**: momento basal, antes da hemodiluição normovolêmica aguda

**CaO<sub>2</sub>**: conteúdo arterial de oxigênio

**CFT**: tempo de formação do coágulo

**CT**: tempo de coagulação

**DC**: débito cardíaco

**DO<sub>2</sub>**: oferta oxigênio

**ELISA**: ensaio de imunoabsorção enzimática

**ET<sub>iso</sub>**: concentração expirada de isoflurano

**EVLWI**: índice de água extravascular pulmonar

**FC**: frequência cardíaca

**FiO<sub>2</sub>**: fração inspirada de oxigênio

**GEDVI**: índice de volume diastólico final global

**HES**: hidroxietilamido

**HNA**: hemodiluição normovolêmica aguda

**Ht**: hematócrito

**IC**: índice cardíaco

**IRA:** injúria renal aguda

**IRC:** injúria renal crônica

**IRVS:** índice de resistência vascular sistêmica

**IS:** índice sistólico

**MCF:** firmeza máxima do coágulo

**mg/dL:** miligrama por decilitro

**mL/m<sup>2</sup>:** mililitro por metro quadrado

**mm:** milímetro

**mmHg:** milímetros de mercúrio

**NGAL:** lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos

**PaCO<sub>2</sub>:** pressão parcial de gás carbônico

**PAM:** pressão arterial média

**PaO<sub>2</sub>/FiO<sub>2</sub>:** relação entre a pressão parcial de oxigênio arterial e a fração de oxigênio inspirada

**PaO<sub>2</sub>:** pressão parcial de oxigênio

**pg/mg:** picogramas por miligramas

**PPT:** proteína plasmática total

**PVC:** pressão venosa central

**RL:** solução de Ringer lactato

**RS:** remoção sanguínea

**RV:** reposição volêmica

**RVS:** resistência vascular sistêmica

**seg:** segundos

**TP:** tempo de protrombina

**TRR:** terapia de reposição renal

**TS:** “*Tetrastarch*” (hidroxietilamido de *peso molecular médio* = 130 kDa e *substituição molar* de 0,4)

**TSMO:** tempo de sangramento de mucosa oral

**TTPa:** tempo de tromboplastina parcial ativada

**UTI:** unidade de terapia intensiva

**VO<sub>2</sub>:** consumo metabólico de oxigênio

**VS:** volume sistólico

**VSgR:** volume de sangue a ser retirado

**VSgT:** volume de sangue total estimado do paciente

## SUMÁRIO

1. INTRODUÇÃO .....	18
2. REVISÃO DE LITERATURA .....	22
2.1 Hemodiluição Normovolêmica Aguda (HNA).....	22
2.1.1 Indicações e limitações da HNA .....	23
2.1.2 Emprego clínico da HNA.....	25
2.1.3 Efeitos cardiovasculares da HNA.....	28
2.1.4 Efeitos da HNA na coagulação.....	29
2.2. Soluções de hidroxietilamido (HES).....	31
2.2.1. Farmacocinética e farmacodinâmica do HES .....	31
2.2.2. Efeitos do HES na função renal .....	37
2.2.3. Efeitos na coagulação.....	42
2.2.4. Recomendações para a prescrição de HES .....	47
2.3. Biomarcadores de injúria renal aguda, creatinina e NGAL. ....	50
2.3.1. Creatinina .....	51
2.3.2. Lipocalina associada a gelatinase neutrofílica - NGAL .....	51
3. <i>CAPÍTULO 1: “Efeitos da hemodiluição normovolêmica aguda com “Tetrastarch” a 6% ou Ringer Lactato sobre a função cardiorrespiratória e marcadores de injúria renal em cães”</i> .....	54
3.1. Resumo.....	54
3.2. Introdução.....	55
3.3. Materiais e Métodos.....	57
3.3.1. Animais e desenho experimental.....	57
3.3.2. Preparo dos animais e variáveis cardiorrespiratórias mensuradas .....	57
3.3.3. Marcadores de injúria renal aguda mensurados .....	60
3.3.4. Protocolo de hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) e momentos de coleta das variáveis estudadas: .....	61
3.3.5. Recuperação anestésica .....	63
3.3.6. Análise estatística.....	63
3.4. Resultados.....	65
3.4.1. Efeitos da HNA com “Tetrastarch” ou Ringer Lactato no Ht, PPT, EVLWI e relação PaO <sub>2</sub> /FiO <sub>2</sub> .....	65
3.4.2. Efeitos da HNA com “Tetrastarch” ou Ringer Lactato no ETISO e variáveis hemodinâmicas (Tabela 3).....	66
3.4.3. Efeitos da HNA com "Tetrastarch" ou Ringer Lactato na recuperação anestésica... 70	

3.4.4. Efeitos da HNA com "Tetrastarch" ou Ringer Lactato nos biomarcadores de IRA (Tabela 4).....	70
3.5. Discussão .....	72
3.6. Conclusões .....	76
4. CAPÍTULO 2: "Efeitos da hemodiluição normovolêmica aguda com 6% Tetrastarch ou ringer lactato sobre a coagulação sanguínea em cães" .....	77
4.1. Resumo .....	77
4.2. Introdução.....	78
4.3. Materiais e Métodos.....	80
4.3.1. Hematócrito (Ht), contagem de plaquetas, tempo de protrombina (TP) e o tempo parcial de tromboplastina ativada (TTPa) e tempo de sangramento da mucosa oral (TSMO) .....	80
4.3.2. Tromboelastometria .....	81
4.3.3. Tempos de coleta das variáveis estudadas .....	81
4.3.4. Análise estatística.....	82
4.4. Resultados.....	83
4.4.1. Efeitos da HNA com RL ou TS sobre o Ht, TP, TTPa, contagem de plaquetas e TSMO .....	83
4.4.2. Efeitos da HNA com TS ou RL avaliados pela tromboelastometria.....	84
4.4. Discussão .....	87
4.5. Conclusão.....	91
REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS .....	92
APÊNDICES .....	117
GLOSSÁRIO .....	157
ANEXOS.....	158

## 1. INTRODUÇÃO

Em pacientes gravemente enfermos, a reposição volêmica minimiza a possibilidade de lesão tecidual por manter a oferta de oxigênio (DO<sub>2</sub>) aos tecidos. Em determinadas cirurgias (esplenectomias, lobulectomias, cirurgias oncológicas abdominais e torácicas) é grande a probabilidade de sangramento intraoperatório excessivo, determinando a necessidade de transfusões de sangue e/ou hemocomponentes para manter a DO<sub>2</sub>.

Na medicina veterinária a disponibilidade de hemocomponentes é escassa. Além de que os cães possuem anticorpos naturais para o antígeno eritrocitário canino 3, 5 e 7. Portanto, transfusões alogênicas em cães podem resultar em reações hemolíticas imunomediadas, as quais podem se apresentar tanto de forma aguda, como tardia. Por esta razão, as alternativas para a transfusão autóloga são tão importantes para esta espécie (DAVIDOW, 2013; SPADA et al., 2016).

Dentre as estratégias alternativas, visando reduzir o uso de hemocomponentes no centro cirúrgico, a hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) pode ser uma alternativa interessante na medicina veterinária. Esta técnica consiste na remoção do sangue autólogo, previamente ao procedimento cirúrgico onde se antecipa a ocorrência de sangramento significativo, e a sua substituição com cristaloides e/ou coloides (JAMNICKI et al., 2003). Apesar das vantagens óbvias da HNA, ainda há questões abertas com relação a escolha do fluido mais adequado para manter a volemia durante o procedimento de remoção do sangue autólogo. Os cristaloides isotônicos, como o Ringer Lactato, possuem a desvantagem da necessidade de grandes volumes para manutenção da volemia, resultam em expansão volêmica/otimização hemodinâmica (aumento do débito cardíaco) de curta duração, e estão associados a um maior risco de edema tecidual, devido a redução da *pressão coloidosmótica* (BARROS et al., 2011; VALVERDE et al., 2012). Por outro lado, os coloides sintéticos como as soluções de hidroxietilamido (HES), além de minimizarem o risco de edema tecidual por manterem *pressão coloidosmótica*, necessitam de menor volume para estabilização da volemia, e proporcionam otimização da função

hemodinâmica mais duradoura que a observada com os cristaloides isotônicos (BARROS et al., 2011).

A utilização dos coloides sintéticos na reposição volêmica vem sendo tema de grande debate na medicina. O principal efeito adverso das soluções de HES, que limita o seu emprego em humanos, está associado aos danos causados na função renal (DART et al., 2010; MUTTER et al., 2013). Modelos de experimentação animal (SIMON et al., 2012) e estudos clínicos em humanos (SCHORTGEN et al., 2001; BRUNKHORST et al., 2008) demonstram que soluções de HES com *peso molecular médio* elevado ( $\geq 200$  kDa), aumentam o risco de injúria renal e, em alguns casos, de morte. Confirmando as observações realizadas em humanos, o emprego de solução hiper-oncótica de HES com *peso molecular médio* de 250 kDa (“*Pentastarch*”) foi recentemente associado a um maior risco de injúria renal aguda (IRA) e morte em cães admitidos em uma unidade de terapia intensiva (UTI) veterinária (HAYES et al., 2016). Embora o risco de injúria renal possa ser menor com o emprego de soluções de HES de baixo *peso molecular médio*, como o “*Tetrastarch*” (130 kDa), este coloide também vem sendo associado a um maior risco de injúria renal aguda/lesão tubular em humanos com sepse (DART et al., 2010; BAYER et al., 2011; MYBURGH et al., 2012; PERNER et al., 2012; HAASE, 2014). Tendo-se em vista que o HES, independentemente do seu *peso molecular médio*, foi associado a um maior risco de lesão tubular aguda/morte em pacientes sépticos e não sépticos (BRUNKHORST et al., 2008; MYBURGH et al., 2012; PERNER et al., 2012), houve uma proibição temporária pela União Européia em 2013, até que houvesse uma melhor definição dos riscos associados ao seu emprego (ADAMIK et al., 2015).

O risco generalizado de indução de complicações renais por todas as gerações de HES, entretanto, não vem sendo confirmado por outras metanálises (VAN DER LINDEN et al., 2013; QURESHI et al., 2016). O “*Tetrastarch*”, quando empregado no período peri-operatório de pacientes submetidos a cirurgias eletivas e emergenciais (traumas e queimaduras), não foi associado a lesões renais ou a aumento da mortalidade (VAN DER LINDEN et al., 2013). Em outro estudo de metanálise recente, um maior risco de lesões renais/morte induzida pelas soluções de HES (“*Pentastarch*” e “*Tetrastarch*”) foi observado somente

quando este coloide foi administrado em pacientes gravemente enfermos apresentando sepse (QURESHI et al., 2016). Estes achados colocam em xeque as restrições generalizadas impostas às soluções de HES de baixo *peso molecular médio* (“*Tetrastarch*”), que podem ser particularmente vantajosas em relação ao uso apenas de cristaloides no período peri-operatório em pacientes onde a sepse não é um fator relevante (MAHMOOD et al., 2007; JAMES et al., 2011). Nestes casos, as soluções de “*Tetrastarch*” podem até reduzir o risco de IRA (MAHMOOD et al., 2007; JAMES et al., 2011).

A associação entre o uso do “*Tetrastarch*” e o maior risco de IRA ainda está por ser estabelecida em cães. Contrastando com o “*Pentastarch*” (HAYES et al., 2016), o “*Tetrastarch*” não resultou em diferenças nos níveis de creatinina sérica em relação ao emprego de cristaloides em cães, sugerindo que o HES de 3ª geração pode ser seguro nesta espécie, no que se refere à função renal (YOZOVA et al., 2016). Entretanto, sabe-se que a creatinina sérica é um parâmetro de baixa sensibilidade na identificação de IRA em estágios iniciais.

Portanto, para a confirmação da segurança do “*Tetrastarch*” em cães, faz-se necessário a realização de estudos empregando parâmetros sensíveis e específicos para detecção de estágios iniciais de IRA, como a lipocalina associada a gelatinase de neutrófilos (NGAL). Na espécie canina, a relação NGAL/creatinina urinária acima de 120.000 pg/mg é capaz de predizer o desenvolvimento de IRA associada a uremia com elevada sensibilidade e especificidade (95% e 89%, respectivamente) (SEGEV et al., 2013). Portanto, o NGAL urinário seria um marcador ideal a ser empregado na detecção de estágios iniciais de IRA após o uso do HES em cães.

Outro fator que pode limitar o uso de HES seria a inibição da coagulação, devido à redução do *fator de Von Willebrand*, inibição da agregação plaquetária e redução do *fator VIII ativado*, é um efeito adverso potencial que pode limitar o uso de soluções de HES em pacientes cirúrgicos (JAMNICKI et al., 2000; THYES et al., 2006; GLOVER et al., 2014). Apesar do efeito sobre a coagulação “*in vitro*” em cães ter sido avaliado para soluções de HES de diferentes *pesos moleculares* (WIERENGA et al., 2007; CLASSEN et al., 2012; FALCO et al., 2012), os resultados destes estudos possuem aplicabilidade limitada para a realidade clínica. Há poucos estudos clínicos avaliando o uso do HES sobre a hemostasia em cães (CHOHAN et al., 2011; GAUTHIER et al.,

2015). Enquanto a administração de 10 mL/kg de HES de elevado *peso molecular* (“*Pentastarch*”) em cães submetidos a cirurgia ortopédica não causou inibição da hemostasia (CHOHAN et al., 2011), a administração de volumes elevados (40 mL/kg) da solução de HES de 3ª geração (“*Tetrastarch*”) causou hipocoagulabilidade transitória em cães com inflamação sistêmica (GAUTHIER et al. 2016). No contexto da HNA, o “*Tetrastarch*” resulta em efeitos anti-hemostáticos de menor intensidade que as soluções de HES de maior *peso molecular* (650 kDa) em suínos (THYES et al., 2006). Entretanto, há necessidade de esclarecer os efeitos das gerações mais recentes de HES (“*Tetrastarch*”) sobre a hemostasia em cães submetidos à HNA para uma melhor definição das reais potencialidades deste coloide na prática veterinária.

Tendo-se em vista os pontos acima expostos, o presente estudo teve como objetivos comparar os efeitos do “*Tetrastarch*” e do Ringer Lactato, como fluidos de reposição na HNA, no que se refere aos seus efeitos sobre a função cardiorrespiratória, água extravascular pulmonar, marcadores de IRA, e hemostasia em cães saudáveis. Formularam-se as hipóteses de que, em cães saudáveis, a HNA com TS não resultaria em evidência de IRA; enquanto que a inibição da coagulação induzida por este coloide seria ao menos equivalente a produzida pelo RL. A HNA com TS, quando comparada a HNA com RL, resultaria em menor acúmulo de água extravascular pulmonar e menor incidência de edema periférico.

#### **4.5. Conclusão**

O estado de hipocoagulabilidade induzido pela HNA com RL e TS foi transitório (2 – 4 horas). A HNA com TS não causa interferência maior na coagulação que a observada após a HNA com RL. Portanto, estes resultados sugerem que o TS administrado como fluido de RV na HNA induziu coagulopatia dilucional. São necessários estudos futuros visando determinar se a HNA com TS, quando comparada a HNA com cristaloides, não aumentaria o risco e/ou intensidade do sangramento em pacientes cirúrgicos.

## REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

ADAMIK, K.N.; YOZOVA, I.D.; REGENSCHEIT, N. Controversies in the use of hydroxyethyl starch solutions in small animal emergency and critical care. **J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)**, v.25, n.1, p.20–47, jan–feb 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1111/vec.12283>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

AHN, H.J.; HYUN, C. Evaluation of serum neutrophil gelatinase-associated lipocalin (NGAL) activity in dogs with chronic kidney disease. **Vet Rec**, v.173, n.18, p.452, nov 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1136/vr.101829>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

AMAN, J.; GROENEVELD, A.B.; VAN NIEUW AMERONGEN, G.P. Predictors of pulmonary edema formation during fluid loading in the critically ill with presumed hypovolemia. **Crit Care Med**, v.40, n.3, p.793–9, mar 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1097/CCM.0b013e318236f2df>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

ANNANE, D. et al. Effects of fluid resuscitation with colloids vs crystalloids on mortality in critically ill patients presenting with hypovolemic shock: the CRISTAL randomized trial. **JAMA**, v.310, n.17, p.1809–17, nov 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1001/jama.2013.280502>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

ARELLANO, R. et al. A triple-blinded randomized trial comparing the hemostatic effects of large-dose 10% hydroxyethyl starch 264/0.45 versus 5% albumin during major reconstructive surgery. **Anesth Analg**, v.100, n.6, p.1846–53, jun

2005. Disponível em: <<http://doi:10.1213/01.ANE.0000152008.04333.53>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

BARROS, J. M. et al. The effects of 6% hydroxyethyl starch-hypertonic saline in resuscitation of dogs with hemorrhagic shock. **Anesth Analg**, v.112, n.2, p.395–404, feb 2011. Disponível em: <<http://doi:10.1213/ANE.0b013e3181f2e9b2>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

BAYER, O. et al. Renal effects of synthetic colloids and crystalloids in patients with severe sepsis: a prospective sequential comparison. **Crit Care Med**, v.139, n.6, p.1335–42, jun 2011. Disponível em: <http://doi:10.1097/CCM.0b013e318212096a>. Acesso em: 25 jan. 2017.

BOLDT, J. PRO: hydroxyethyl starch can be safely used in the intensive care patient the renal debate. **Intensive Care Med**, v.35, n.8, p.1331–6, aug 2009. Disponível em: <<http://doi:10.1007/s00134-009-1520-6>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

BOLLIGER, D.; GÖRLINGER, K.; TANAKA, K.A. Pathophysiology and treatment of coagulopathy in massive hemorrhage and hemodilution. **Anesthesiology**, v.113, n.5, p.1205–19, nov 2010. Disponível em: <<http://doi:10.1097/ALN.0b013e3181f22b5a>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

BRAUN, J.P.; LEFEBVRE, H.P.; WATSON, A.D. Creatinine in the dog: a review. **Vet Clin Pathol**, v.32, n.4, p.162–79, 2003. Disponível em: <<http://doi:10.1111/j.1939-165X.2003.tb00332.x>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

BRUNKHORST, F.M. et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. **N Engl J Med**, v.358, n.2, p.125–39, jan 2008. Disponível em: <<http://doi:10.1056/NEJMoa070716>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

BRYSON, G.L. et al. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogeneic transfusion? A meta-analysis. The International Study of Perioperative Transfusion. **Anesth analg**, v.86, n.1, p.9–15, jan 1998. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/9428843>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

CAZZOLLI, D.; PRITTIE, J. The crystalloid-colloid debate: Consequences of resuscitation fluid selection in veterinary critical care. **J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)**, v.25, n.1, p.6–19, jan–feb 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1111/vec.12281>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

CHAPPELL, D. et al. Hypervolemia increases release of atrial natriuretic peptide and shedding of the endothelial glycocalyx. **Crit Care**, v.18, n.5, p.538, oct 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1186/s13054-014-0538-5>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

CHAPPELL, D.; JACOB, M. Role of the glycocalyx in fluid management: small things matter. **Best Pract Res Clin Anaesthesiol**, v.28, n.3, p.227–34, sep 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.bpa.2014.06.003>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

CHOHAN, A. et al. Effects of 6% hetastarch (600/0.75) or lactated Ringer's solution on hemostatic variables and clinical bleeding in healthy dogs anesthetized for orthopedic surgery. **Vet Anaesth Analg**, v.38, n.2, p.94–105,

mar 2011. Disponível em: <<http://doi:10.1111/j.1467-2995.2010.00589.x>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

CITTANOVA, D.L. et al. Effect of hydroxyethyl starch in brain-dead kidney donors on renal function in kidney-transplant recipients. **Lancet**, v.348, n.9042, p.1620-2, dec 1996. Disponível em: <[http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736\(96\)07588-5](http://dx.doi.org/10.1016/S0140-6736(96)07588-5)>. Acesso em: 25 jan. 2017.

CLASSEN, J. et al. In vitro effect of hydroxyethyl starch 130/0.42 on canine platelet function. **Am J Vet Res**, v.73, n.12, p.1908–12, dec 2012. Disponível em: <<http://doi:10.2460/ajvr.73.12.1908>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

COBRIN, A.R. et al. Biomarkers in the assessment of acute and chronic kidney diseases in the dog and cat. **J Small Anim Pract**, v.54, n.12, p.647–55, dec 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1111/jsap.12150>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

COBRIN, A.R. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin in dogs with chronic kidney disease, carcinoma, lymphoma and endotoxaemia. **J Small Anim Pract**, v.57, n.6, p.291–8, jun 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1111/jsap.12481>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

DART, A.B. et al. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. **Cochrane Database Syst Rev**, v.1, CD007594, jan 2010. Disponível em: <<http://doi:10.1002/14651858.CD007594.pub2>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

DAVIDOW, B. Transfusion medicine in small animals. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.43, n.4, p. 735-56, jul 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.cvsm.2013.03.007>>. Acesso em: 25 jan.

DAVIS, J. et al. Urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin concentration changes after acute haemorrhage and colloid-mediated reperfusion in anaesthetized dogs. **Vet Anaesth Analg**, v.43, n.3, p.262–70, may 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1111/vaa.12311>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

DEVARAJAN, P. Biomarkers for the early detection of acute kidney injury. **Curr Opin Pediatr**, v.23, n.2, p.194–200, apr 2011. Disponível em: <<http://doi:10.1097/MOP.0b013e328343f4dd>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

DICKENMANN, M.; OETTL, T.; MIHATSCH, M.J. Osmotic nephrosis: acute kidney injury with accumulation of proximal tubular lysosomes due to administration of exogenous solutes. **Am J Kidney Dis**, v.51, n.3, p.491–503, mar 2008. Disponível em: <<http://doi:10.1053/j.ajkd.2007.10.044>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

DOSS, D.N. et al. Mechanism of systemic vasodilation during normovolemic hemodilution. **Anesth Analg**, v.81, n.1, p.30–4, jul 1995. <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7541185>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

EMAa, EUROPEAN MEDICINED AGENCY, EMA. PRAC recommends suspending marketing authorisations for infusion solutions containing hydroxyethyl-starch. London: EMA/349341, 13 jun 2013. Disponível em : <[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Solutions\\_for\\_infusion\\_containing\\_hydroxyethyl\\_starch/Recommendation\\_prov](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/Recommendation_prov)

ided\_by\_Pharmacovigilance\_Risk\_Assessment\_Committee/WC500144448.pdf  
> Acesso em: 25 jan. 2017.

EMAb, EUROPEAN MEDICINED AGENCY, EMA. Hydroxyethyl-starch solutions (HES) no longer to be used in patients with sepsis or burn injuries or in critically ill patients: HES will be available in restricted patient populations. London: EMA/ 809470, 19 dez. 2013. Disponível: <  
[http://www.ema.europa.eu/docs/en\\_GB/document\\_library/Referrals\\_document/Solutions\\_for\\_infusion\\_containing\\_hydroxyethyl\\_starch/European\\_Commission\\_final\\_decision/WC500162361.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/en_GB/document_library/Referrals_document/Solutions_for_infusion_containing_hydroxyethyl_starch/European_Commission_final_decision/WC500162361.pdf)> Acesso em: 25 jan. 2017.

ENTHOLZNER, E.K. et al. Coagulation effects of a recently developed hydroxyethyl starch (HES 130/0.4) compared to hydroxyethyl starches with higher molecular weight. **Acta Anaesthesiol Scand**, v.44, n.9, p.1116–21, oct 2000. Disponível em: <<https://doi:10.1034/j.1399-6576.2000.440914.x>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

ESPER, S.A.; WATERS, J.H. Intra-operative cell salvage: a fresh look at the indications and contraindications. **Blood Transfus**, v.9, n.2, p.139–47, apr 2011. Disponível em: <<http://doi:10.2450/2011.0081-10>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

FALCO, S. et al. In vitro evaluation of canine hemostasis following dilution with hydroxyethyl starch (130/0.4) via thromboelastometry. **J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)**, v22, n.6, p.640–5, dec 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1111/j.1476-4431.2012.00816.x>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

FANTONI, D.T. et al. A comparative evaluation of inhaled halothane, isoflurane, and sevoflurane during acute normovolemic hemodilution in dogs. **Anesth Analg**, v.100, n.4, p.1014–9, apr 2005. Disponível em: <<http://doi:10.1111/j.1476-4431.2012.00816.x>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

FDA, U.S. Food and Drug Administration. Hydroxyethyl Starch Solutions: FDA Safety Communication - Boxed Warning on Increased Mortality and Severe Renal Injury and Risk of Bleeding. Silver Spring: FDA, 6 nov. 2013. Disponível: <<http://www.fda.gov/safety/medwatch/safetyinformation/safetyalertsforhumanmedicalproducts/ucm358349.htm>> Acesso em: 25 jan. 2017.

FENGER-ERIKSEN, C. et al. Mechanisms of hydroxyethyl starch-induced dilutional coagulopathy. **J Thromb Haemost**, v.7, n.7, p.1099–105, jul 2009. Disponível em: <<http://doi:10.1111/j.1538-7836.2009.03460.x>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

FERNÁNDEZ-MONDÉJAR, E. et al. Small increases in extravascular lung water are accurately detected by transpulmonary thermodilution. **J Trauma**, v.59, n.6, p.1420–3, dec 2005. Disponível em: <<http://doi:10.1097/01.ta.0000198360.01080.42>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

FERREIRA, R.R. et al. Effects of repeated blood donations on iron status and hematologic variables of canine blood donors. **J Am Vet Med Assoc**, v.244, n.11, p.1298–303, jun 2014. Disponível em: <<http://doi:10.2460/javma.244.11.1298>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

GAROFALO, N. A. et al. Comparison of transpulmonary thermodilution and calibrated pulse contour analysis with pulmonary artery thermodilution cardiac

output measurements in anesthetized dogs. **J Vet Intern Med**, v.30, n.4, p.941–50, jul 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1111/jvim.13984>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

GAUTHIER, V.et al. Effect of synthetic colloid administration on hemodynamic and laboratory variables in healthy dogs and dogs with systemic inflammation. **J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)**, v.24, n.3, p.251–8, may–jun 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1111/vec.12188>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

GAUTHIER, V.et al. Effect of synthetic colloid administration on coagulation in healthy dogs and dogs with systemic inflammation. **J Vet Intern Med**, v.29, n.1, p. 276–85, jan; 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1111/jvim.12492>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

GLOVER, P.A.; RUDLOFF, E.; KIRBY R. Hydroxyethyl starch: a review of pharmacokinetics, pharmacodynamics, current products, and potential clinical risks, benefits, and use. **J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)**, v.24, n.6, p.642-61, nov–dec 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1111/vec.12208>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

GOLDBERG, J. et al. Greater Volume of Acute Normovolemic Hemodilution May Aid in Reducing Blood Transfusions After Cardiac Surgery. **Ann Thorac Surg**, v.100, n.6, p.1581–7, nov 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.athoracsur.2015.04.135>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

GOODNOUGH, L.T. Autologous blood donation. **Anesthesiol Clin North America**, v.23, n.2, p.263–70, jun 2005. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.atc.2004.07.003>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

GOODNOUGH, L.T. et al. A randomized trial comparing acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty. **Transfusion**, v.40, n.9, p.1054–7, sep 2000. Disponível em: <PMID: 10988305>. Acesso em: 25 jan. 2017.

GRANT, M.C.; RESAR, L.M.; FRANK, S.M. The Efficacy and Utility of Acute Normovolemic Hemodilution. **Anesth Analg**, v.121, n.6, p.1412–4, dec 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1213/ANE.0000000000000935>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

GROSS, J.B. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. **Anesthesiology**, v.58, n.3, p.277–80, mar 1983. Disponível em: <<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1956492>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

GUIDET, B. et al. Assessment of hemodynamic efficacy and safety of 6% hydroxyethylstarch 130/0.4 vs. 0.9%NaCl fluid replacement in patients with severe sepsis: the CRYSTMAS study. **Crit Care**, v.16, n.3, R94, may 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1186/cc11358>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

HAASE, N. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.38–0.45 versus crystalloid or albumin in patients with sepsis: systematic review with meta-analysis and trial sequential analysis. **BMJ**, v.15, feb 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1136/bmj.f839>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

HAASE, N.R. Hydroxyethyl starch in sepsis. **Dan Med J**, v.61, n.1, p.B4764, jan 2014. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/24393593>>.

Acesso em: 25 jan. 2017.

HABLER, O.P. et al. The effect of acute normovolemic hemodilution (ANH) on myocardial contractility in anesthetized dogs. **Anesth Analg**, v.83, n.3, p.541–, sep 1996. Disponível em: <PMID: 8780262>. Acesso em: 25 jan. 2017.

HALLOWELL, P. et al. Transfusion of fresh autologous blood in open-heart surgery. A method for reducing bankblood requirements. **J Thorac Cardiovasc Surg**, v.64, n.6, p.941–8, dec 1972. Disponível em: <PMID: 4636011>. Acesso em: 25 jan. 2017.

HAN, S. et al. Safety of the Use of Blood Salvage and Autotransfusion During Liver Transplantation for Hepatocellular Carcinoma. **Ann Surg**, v.264, n.2, p.339–43, aug 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1097/SLA.0000000000001486>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

HARKE, H. et al. [The influence of different plasma substitutes on blood clotting and platelet function during and after operations (author's transl)]. **Anaesthetist**, v.25, n.8, p.366–73, aug 1976. Disponível em: <PMID: 60065>. Acesso em: 25 jan. 2017.

HASKELL, L.P.; TANNENBERG, A.M. Elevated urinary specific gravity in acute oliguric renal failure due to hetastarch administration. **N Y State J Med**, v.88, n.7, p.387–8, jul 1988. Disponível em: <PMID: 2457189>. Acesso em: 25 jan. 2017.

HAYES, G.; BENEDICENTI, L.; MATHEWS K. Retrospective cohort study on the incidence of acute kidney injury and death following hydroxyethyl starch (HES 10% 250/0.5/5:1) administration in dogs (2007–2010). **J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)**, v.26, n.1, p.35–40, jan–feb 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1111/vec.12412>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

HOLTE, K.; SHARROCK, N.E.; KEHLET H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. **Br J Anaesth**, v.89, n.4, p.622–32, oct 2002. Disponível em: <<http://doi:10.1111/vec.12412>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

JAMES M.F. et al. Resuscitation with hydroxyethyl starch improves renal function and lactate clearance in penetrating trauma in a randomized controlled study: the FIRST trial (Fluids in Resuscitation of Severe Trauma). **Br J Anaesth**, v.107, n.5, 693–702, nov 2011. Disponível em: <<http://doi:10.1093/bja/aer229>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

JAMNICKI, M. et al. Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations, and clinical use. **J Cardiothorac Vasc Anesth**, v.17, n.6, p.747–54, dec 2003. Disponível em: <PMID:14689419>. Acesso em: 25 jan. 2017.

JAMNICKI, M. et al. Low and medium molecular weight hydroxyethyl starches: comparison of their effect on blood coagulation. **Anesthesiology**, v.93, n.5, p.1231–7, nov 2000. Disponível em: <PMID: 11046211>. Acesso em: 25 jan. 2017.

JARNAGIN, W.R. et al. A prospective randomized trial of acute normovolemic hemodilution compared to standard intraoperative management in patients undergoing major hepatic resection. **Ann Surg**, v.248, n.3, p.360–9, sep 2008. Disponível em: <<http://doi:10.1097/SLA.0b013e318184db08>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

JOZWIAK, M.; TEBOUL, J.L.; MONNET, X. Extravascular lung water in critical care: recent advances and clinical applications. **Ann Intensive Care**, v.5, n.1, 38, dec 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1186/s13613-015-0081-9>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

JUNGHEINRICH, C.; NEFF, T.A. Pharmacokinetics of hydroxyethyl starch. **Clin Pharmacokinet**, v.44, n.7, p.681–699, 2005. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/15966753>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

JUNGHEINRICH, C. et al. Volume efficacy and reduced influence on measures of coagulation using hydroxyethyl starch 130/0.4 (6%) with an optimised in vivo molecular weight in orthopaedic surgery : a randomised, double-blind study. **Drugs R D**, v.5, n.1, p.1–9, 2004. Disponível em: <PMID: 14725484>. Acesso em: 25 jan. 2017.

KASPER, S.M. et al. Large-dose hydroxyethyl starch 130/0.4 does not increase blood loss and transfusion requirements in coronary artery bypass surgery compared with hydroxyethyl starch 200/0.5 at recommended doses. **Anesthesiology**, v.99, n.1, p.42–7, Jul 2003. Disponível em: <<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=1942709>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

KATZENELSON, R. et al. Accuracy of transpulmonary thermodilution versus gravimetric measurement of extravascular lung water. **Crit Care Med**, v.32, n.7, p.1550–4, jul 2004. Disponível em: <PMID:15241101>. Acesso em: 25 jan. 2017.

KOZEK-LANGENECKER, S.A. Effects of hydroxyethyl starch solutions on hemostasis. **Anesthesiology**, v.103, n.3, p.654-60, sep 2005. Disponível em: <<http://anesthesiology.pubs.asahq.org/article.aspx?articleid=2026138>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

KREIMEIER, U.; MESSMER, K. Perioperative hemodilution. **Transfus Apher Sci**, v.27, n.1, p.59–72, aug 2002. Disponível em: <PMID: 12201472 >. Acesso em: 25 jan. 2017.

LEMSON, J. et al. Validation of transpulmonary thermodilution cardiac output measurement in a pediatric animal model. **Pediatr Crit Care Med**, v.9, n.3, p.313–9, may 2008. Disponível em: <<http://doi:10.1097/PCC.0b013e31816c6fa1>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

LETCHER, R.L. et al. Direct relationship between blood pressure and blood viscosity in normal and hypertensive subjects. Role of fibrinogen and concentration. **Am J Med**, v.70, n.6, p.1195–1202, jun 1981. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/7234890>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

LICKER, M. et al. Cardiovascular response to acute normovolemic hemodilution in patients with coronary artery diseases: Assessment with transesophageal echocardiography. **Crit Care Med**, v.33, n.3, p.591–7, mar 2005. Disponível em: <PMID:15753752>. Acesso em: 25 jan. 2017.

LOBO, S.M. et al. Anemia e Transfusões de Concentrados de Hemácias em Pacientes Graves nas UTI Brasileiras (pelo FUNDO-AMIB). **Ver Bras Ter Intensiva**, v.18, n.3, p.234–41, sep 2006. Disponível em: <<http://dx.doi.org/10.1590/S0103-507X2006000300004>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

MAHMOOD, A.; GOSLING, P.; VOHRA, R.K. Randomized clinical trial comparing the effects on renal function of hydroxyethyl starch orgelatine during aortic aneurysm surgery. **B J Surg**, v.94, n.4, p.427–33, apr 2007. Disponível em: <<http://doi:10.1002/bjs.5726>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

MAITHEL, S.K.; JARNAGIN, W.R. Adjuncts to liver surgery: is acute normovolemic hemodilution useful for major hepatic resections? **Adv Surg**, v.43, p.259–68, 2009. Disponível em: <PMID:19845184>. Acesso em: 25 jan. 2017.

McBRIDE, D. et al. Platelet closure time in anesthetized Greyhounds with hemorrhagic shock treated with hydroxyethyl starch 130/0.4 or 0.9% sodium chloride infusions. **J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)**, v.26, n.4, p.509–15, jul 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1111/vec.12468>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

MILLER, T.E.; ROCHE, A.M.; MYTHEN, M. Fluid management and goal-directed therapy as an adjunct to Enhanced Recovery After Surgery (ERAS). **Can J Anaesth**, v.62, n.2, p.158–68, feb 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1007/s12630-014-0266-y>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

MOCHARLA, H.; MOCHARLA, R.; HODES, M.E. Alpha-amylase gene transcription in tissues of normal dog. **Nucleic Acids Res**, v.25, n.4, p.1031–6, feb 1990. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC330360/>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

MONK, T.G. et al. Acute normovolemic hemodilution is a cost-effective alternative to preoperative autologous blood donation by patients undergoing radical retropubic prostatectomy. **Transfusion**, v.35, n.7, p.55–65, jul 1995. Disponível em: <PMID: 7631387>. Acesso em: 25 jan. 2017.

MONK, T.G. et al. Acute normovolemic hemodilution. **Anesthesiol Clin North America**, v.23, n.2, p.271–81, jun 2005. Disponível em: <<https://doi:10.1016/j.atc.2005.03.002>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

MOORE, L.E.; GARVEY, M.S. The effect of hetastarch on serum colloid oncotic pressure in hypoalbuminemic dogs. **J Vet Intern Med**, v.10, n.5, p.300–3, sep-oct 1996. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/8884715>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

MORAN, M.; KAPSNER, C. Acute renal failure associated with elevated plasma oncotic pressure. **N Engl J Med**, v.317, n.3, p.150–3, jul 1987. Disponível em: <<http://doi:10.1056/NEJM198707163170306>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

MORRIS, B.R. et al. Effects of in vitro hemodilution with crystalloids, colloids, and plasma on canine whole blood coagulation as determined by kaolin-activated thromboelastography. **J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)**, v.26, n.1, p.58–63, jan–feb 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1111/vec.12345>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

MURRAY, D. Acute normovolemic hemodilution. **Eur Spine J**, v.13, n.1, p.S72–5, oct 2004. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC3592192/>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

MUTTER, T.C.; RUTH, C.A.; DART, A.B. Hydroxyethyl starch (HES) versus other fluid therapies: effects on kidney function. **Cochrane Database Syst Rev**, v.23, n.7, CD007594, jul 2013. Disponível em: <<http://10.1002/14651858.CD007594.pub3>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

MYBURGH, J.A. et al. Hydroxyethyl starch or saline for fluid resuscitation in intensive care. **N Engl J Med**, v.367, n.20, p.1901–11, nov 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1209759>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

NABITY, M.B. et al. Urinary biomarkers of renal disease in dogs with X-linked hereditary nephropathy. **J Vet Intern Med**, v.26, n.2, p.282–93, mar–apr 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1111/j.1939-1676.2012.00891.x>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

NEFF, T.A. et al. Repetitive large-dose infusion of the novel hydroxyethyl starch 130/0.4 in patients with severe head injury. **Anesth Analg**, v.96, n.5, p.1453–9, mai 2003. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/12707149>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

NICKOLAS, T.L. et al. Sensitivity and specificity of a single emergency department measurement of urinary neutrophil gelatinase-associated lipocalin for diagnosing acute kidney injury. **Ann Intern Med**, v.148, n.11, p.810–9, jun 2008. Disponível em:

<<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2909852/>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

OPPITZ, P.P., STEFANI, M.A. Acute normovolemic hemodilution is safe in neurosurgery. **World Neurosurg**, v.79, n.5–6, p.719–24, may–jun 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.wneu.2012.02.041>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

OTSUKI, D.A. et al. Hydroxyethyl starch is superior to lactated Ringer as a replacement fluid in a pig model of acute normovolaemic haemodilution. **Br J Anaesth**, v.98, n.1, p.29–37, jan 2007. Disponível em: <<http://doi:10.1002/14651858.CD007594.pub3>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

PALOMO, I.F. et al. Antiagregantes plaquetarios: mecanismos de acción y riesgos asociados al uso. **VITAE**, v.16, n.1, p.133–143, 2009. Disponível em: <<http://www.scielo.org.co/pdf/vitae/v16n1/v16n1a16.pdf>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

PERNER, A. et al. Hydroxyethyl starch 130/0.42 versus Ringer's acetate in severe sepsis. **N Engl J Med**, v.367, n.5, p.481, aug 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1056/NEJMoa1204242>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

PLISKOW, B. et al. A novel approach to modeling acute normovolemic hemodilution. **Comput Biol Med**, v.68, p.155–64, jan 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.combiomed.2015.11.003>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

QURESHI, S.H. et al. Meta-analysis of colloids versus crystalloids in critically ill, trauma and surgical patients. **Br J Surg**, v.103, n.1, p.14–26, jan 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1002/bjs.9943>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

REEH, M. et al. Allogenic Blood Transfusion is Associated with Poor Perioperative and Long-Term Outcome in Esophageal Cancer. **World J Surg**, v.41, n.1, p.208–215, oct. 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1007/s00268-016-3730-8>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

REUTELER, A. et al. Comparison of the effects of a balanced crystalloid-based and a saline-based tetrastarch solution on canine whole blood coagulation and platelet function. **J Vet Intern Med**, v.27, n.1, p.23–34, jan 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1111/vec.12556>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

ROSS, L. Acute kidney injury in dogs and cats. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, v.41, n.1, p.1–14, jan 2011. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.cvsm.2010.09.003>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

ROZICH, J.D.; PAUL, R.V. Acute renal failure precipitated by elevated colloid osmotic pressure. **Am J Med**, v.87, n.3, p.359–60, sep 1989. Disponível em: <<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/2773975>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

RUDLOFF, E.; KIRBY, R. Colloid osmometry. **Clin Tech Small Anim Pract**, v.15, n.3, p.119–25, aug 2000. Disponível em: <[http://doi:10.1053/S1096-867\(00\)80030-4](http://doi:10.1053/S1096-867(00)80030-4)>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SAKKA, S.G.; REUTER, D.A; PEREL, A. The transpulmonary thermodilution technique. **J Clin Monit Comput**, v.26, n.5, p.347–53, out 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1007/s10877-012-9378-5>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SANTOS A.A. et al. Therapeutic options to minimize allogeneic blood transfusions and their adverse effects in cardiac surgery: a systematic review. **Rev Bras Cir Cardiovasc**, v.29, n.4, p.606–21, dec 2014. Disponível em: <<http://doi:10.5935/1678-9741.20140114>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SCHABINSKI, F. et al. Effects of a predominantly hydroxyethyl starch (HES)-based and a predominantly non HES-based fluid therapy on renal function in surgical ICU patients. **Intensive Care Med**, v.35, n.9, p.1539–47, sep 2009. Disponível em: <<http://doi:10.1007/s00134-009-1509-1>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SCHADEN, E. et al. Effect of the carrier solution for hydroxyethyl starch on platelet aggregation and clot formation. **Br J Anaesth**, v.109, n.4, p.572–7, out 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1093/bja/aes229>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SCHMIDT-OTT, K.M. et al. Neutrophil gelatinase-associated lipocalin-mediated iron traffic in kidney epithelia. **Curr Opin Nephrol Hypertens**, v.15, n.4, p.442–9, jul 2006. Disponível em: <<http://doi:10.1097/01.mnh.0000232886.81142.58>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SCHORTGEN, F. et al. Effects of hydroxyethylstarch and gelatin on renal function in severe sepsis: a multi centre randomised study. **Lancet**, v.357,

n.9260, p.911–6, mar 2001. Disponível em: <[http://doi:10.1016/S0140-6736\(00\)04211-2](http://doi:10.1016/S0140-6736(00)04211-2)>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SCHORTGEN, F. et al. Preferred plasma volume expanders for critically ill patients: results of an international survey. **Intensive Care Med**, v.30, n.12, p.2222–9, dec 2004. Disponível em: <<http://doi:10.1007/s00134-004-2415-1>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SCHOU, H. et al. Hemodilution significantly decreases tolerance to isoflurane-induced cardiovascular depression. **Acta Anaesthesiol Scand**, v.41, n.2, p.218–28, feb 1997. Disponível em: <<http://doi:10.1111/j.1399-6576.1997.tb04669.x>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SEGAL, J.B. et al. Preoperative acute normovolemic hemodilution: a meta-analysis. **Transfusion**, v.44, n.5, p.632–44, may 2004. Disponível em: <<http://doi:10.1111/j.1537-2995.2004.03353.x>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SEGEV, G. et al. Evaluation of neutrophil gelatinase-associated lipocalin as a marker of kidney injury in dogs. **J Vet Intern Med**, v.27, n.6, p.1362–7, nov-dec 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1111/jvim.12180>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SERPA NETO et al. Fluid resuscitation with hydroxyethyl starches in patients with sepsis is associated with an increased incidence of acute kidney injury and use of renal replacement therapy: a systematic review and meta-analysis of the literature. **J Crit Care**, v.29, n.1, p.185.e 1–7, feb 2014. Disponível em: <<http://doi:10.1016/j.jcrc.2013.09.031>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SIMON, T.P. et al. Impairment of renal function using hyperoncotic colloids in a two hit model of shock: a prospective randomized study. **Crit Care**, v.16, n.1, R16, jan 2012. Disponível em: <<http://doi:10.1186/cc11161>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SPADA, E. et al. Activity, specificity, and titer of naturally occurring canine anti-DEA 7 antibodies. **J Vet Diagn Invest**, v.28, n.6, p.705–708, nov 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1177/1040638716668626>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

SPAHN, D.R. et al. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. **Anesth Analg**, v.78, n.5, p.1000–21, may 1994. Disponível em: <PMID:8160966>. Acesso em: 25 jan. 2017.

TAGAMI, T. et al. Quantitative diagnosis of diffuse alveolar damage using extravascular lung water. **Crit Care Med**, v.41, n.9, p.2144–50, sep 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1097/CCM.0b013e31828a4643>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

TAGAMI, T. et al. Validation of extravascular lung water measurement by single transpulmonary thermodilution: human autopsy study. **Crit Care**, v.14, n.5, R162, 2010. Disponível em: <<http://doi:10.1186/cc9250>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

TANAKA, M.; NISHIKAWA, T. Hemodilution does not alter arterial baroreflex control of heart rate in anesthetized dogs. **Anesth Analg**, v.96, n.1, p.28–32, jan 2003. Disponível em: <PMID:12505918>. Acesso em: 25 jan. 2017.

THOMPSON, W.L. et al. Intravascular persistence, tissue storage, and excretion of hydroxyethyl starch. **Surg Gynecol Obstet**, v.131, n.5, p.965–72, nov 1970. Disponível em: <PMID:5471548>. Acesso em: 25 jan. 2017.

THYES, C. et al. Effect of high and low-molecular-weight low-substituted hydroxyethyl starch on blood coagulation during acute normovolemic hemodilution in pigs. **Anesthesiology**, v.105, n.6, p.1228–37, dec 2006. Disponível em: <PMID:17122586>. Acesso em: 25 jan. 2017.

TOYODA, D.; SHINODA, S.; KOTAKE, Y. Pros and cons of tetrastarch solution for critically ill patients. **J Intensive Care**, v.25, n.2, p.23, mar 2014. Disponível em: < <http://doi:10.1186/2052-0492-2-23>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

VALVERDE, A. et al. Effects of high-volume, rapid-fluid therapy on cardiovascular function and hematological values during isoflurane-induced hypotension in healthy dogs. **Can J Vet Res**, v.76, n.2, p.99–108, apr 2012. Disponível em: <PMID:23024452>. Acesso em: 25 jan. 2017.

VAN DER LINDEN, P. et al. Safety of modern starches used during surgery. **Anesth Analg**, v.116, n.1, p.35–48, jan 2013. Disponível em: <<http://doi:10.1213/ANE.0b013e31827175da>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

VAN DER LINDEN, P.; SAKR, P. Acute Normovolemic Hemodilution in Cardiac Surgery. **TATM**, v.7, n.1, p.11–19, nov 2005. Disponível em: <ISSN: 1295-9022>. Acesso em: 25 jan. 2017.

VAN DER LINDEN, P.; ICKX, B.E. The effects of colloid solutions on hemostasis. **Can J Anaesth**, 53, s.6, S30–9, jun 2006. Disponível em: <PMID: 16766789>. Acesso em: 25 jan. 2017.

WALDHAUSEN, P. [Hydroxyethyl starch-induced transient renal failure in preexisting glomerular damage]. **Act Med Austriaca**, v.18, s.1, p.52–5, 1991. Disponível em: <PMID:1719732>. Acesso em: 25 jan. 2017.

WATERS, J.H.; DONNENBERG, A.D. Blood salvage and cancer surgery: should we do it? **Transfusion**, v.49, p.2016–2018, out 2009. Disponível em: <[http://doi: 10.1111/j.1537-2995.2009.02379.x](http://doi:10.1111/j.1537-2995.2009.02379.x)>. Acesso em: 25 jan. 2017.

WEISKOPF, R.B. Efficacy of acute normovolemic hemodilution assessed as a function of fraction of bloodvolume lost. **Anesthesiology**, v.94, n.3, p.439–46, mar 2001. Disponível em: <PMID:11374603>. Acesso em: 25 jan. 2017.

WESTPHAL, M. et al. Hydroxyethyl starches: different products different effects. **Anesthesiology**, v.111, n.1, p.187–202, jul 2009. Disponível em: <<http://doi:10.1097/ALN.0b013e3181a7ec82>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

WIEDERMANN, C.J. et al. Hyperoncotic colloids and acute kidney injury: a meta-analysis of randomized trials. **Crit Care**, v.14, n.5, R191, 2010. Disponível em: <<http://doi:10.1186/cc9308>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

WIERENGA, J.R. et al. In vitro comparison of the effects of two forms of hydroxyethyl starch solutions on platelet function in dogs. **Am J Vet Res**, v.68,

n.6, p.605–9, jun 2007. Disponível em: <<http://doi:10.2460/ajvr.68.6.605>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

WIESEN, P. et al. Effect of hydroxyethylstarch on renal function in cardiac surgery: a large scale retrospectivestudy. **Acta Anaesthesiol Belg**, v.56, n.3, p.257–63, 2005. Disponível em: <PMID:16265828>. Acesso em: 25 jan. 2017.

WONG E.C.C. Acute Normovolemic Hemodilution: A Critical Evaluation of Its Safety and Utility in Pediatric Patients. **TATM**, v.6, n.2, p.10–21, jul 2004. Disponível em: <<http://doi:10.1111/j.1778-428X.2004.tb00113.x>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

WURLOD, V.A. Comparison of the in vitro effects of saline, hypertonic hydroxyethyl starch, hypertonic saline, and two forms of hydroxyethyl starch on whole blood coagulation and platelet function in dogs. **V Vet Emerg Crit Care (San Antonio)**, v.25, n.4, p.474–87, jul-ago 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1111/vec.12320>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

YACOBI, A. et al. Pharmacokinetics of high molecular weight hydroxyethyl starch in dogs. **Res Comm Chem Pathol Pharmacol**, v.36, n.2, p.199–204, may 1982. Disponível em: <PMID:6179136>. Acesso em: 25 jan. 2017.

YOZOVA, I.D.; HOWARD, J.; ADAMIK, K.N. Retrospective evaluation of the effects of administration of tetrastarch (hydroxyethyl starch 130/0.4) on plasma creatinine concentration in dogs (2010-2013): 201 dogs. **J Vet Emerg Crit Care (San Antonio)**, v.26, n.4, p.568–77, jul 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1111/vec.12483>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

ZHOU, J. A review of the application of autologous blood transfusion. **Braz J Med Biol Res**, v.49, n.9, e:5493, aug 2016. Disponível em: <<http://doi:10.1590/1414-431X20165493>>. Acesso em: 25 jan. 2017.

ZHOU, X. et al. Preoperative Acute Normovolemic Hemodilution for Minimizing Allogeneic Blood Transfusion: A Meta-Analysis. **Anesth Analg**, v.121, n.6, p.1443–55, dec 2015. Disponível em: <<http://doi:10.1213/ANE.0000000000001010>>. Acesso em: 25 jan. 2017.