

**UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA “JÚLIO DE MESQUITA FILHO”  
FACULDADE DE MEDICINA DE BOTUCATU  
PÓS-GRADUAÇÃO EM ANESTESIOLOGIA**

**JOSÉ MARIANO SOARES DE MORAES**

**EFEITOS DAS CATECOLAMINAS SOBRE A REPOSIÇÃO VOLÊMICA COM  
SOLUÇÃO FISIOLÓGICA. REPERCUSSÃO SOBRE A VARIABILIDADE DA  
FREQUÊNCIA CARDÍACA DE COELHOS SUBMETIDOS À HEMORRAGIA.  
ESTUDO POR ANÁLISE ESPECTRAL**

**Botucatu**

**2011**

**JOSÉ MARIANO SOARES DE MORAES**

**EFEITOS DAS CATECOLAMINAS SOBRE A REPOSIÇÃO VOLÊMICA COM  
SOLUÇÃO FISIOLÓGICA. REPERCUSSÃO SOBRE A VARIABILIDADE DA  
FREQUÊNCIA CARDÍACA DE COELHOS SUBMETIDOS À HEMORRAGIA.  
ESTUDO POR ANÁLISE ESPECTRAL**

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

**Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Vane**

**Botucatu**

**2011**

# ***Dedicatória***

## **DEDICATÓRIA**

Dedico este trabalho a minha esposa Cláudia e aos meus filhos Thiago, Patrícia e Raquel pelo contínuo apoio e incentivo, os quais foram de fundamental importância para conquista deste sonho.

# ***Agradecimientos***

## **AGRADECIMENTOS**

A todos que de forma direta ou indireta em algum momento participaram da construção deste projeto, e especialmente;

Ao amigo Profº Drº Luiz Antônio Vane que com sua experiência profissional e acadêmica, sua dedicação e entusiasmo foi de fundamental importância na orientação deste estudo. Obrigado e desejo sinceramente que empreendamos novos projetos acadêmicos.

Aos amigos Mateus Vane e Lucas Vane pela ajuda no procedimento experimental e compartilhamento de conhecimento na elaboração desta tese.

A Sra. Vilma Vane pela sempre delicada receptividade durante as várias reuniões domiciliares que fizemos juntamente com o nosso orientador para conclusão do presente trabalho.

Ao Sr. Cristiano Correa de Oliveira e Dra. Denise Rodrigues do Laboratório Experimental do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu – UNESP, pela imprescindível colaboração no estudo experimental.

Aos docentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu pelo profissionalismo, organização e dedicação ao ensino da anestesiologia.

A todos os funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu Sra. Neli Aparecida Pavan, Sra. Joana Jacirene Costa Teixeira, Sra. Sonia Maria Martins da Silva e Sr. André Renato Passarone, pelo apoio, dedicação e ajuda que sempre me dispensaram.

Ao amigo Plínio dos Santos Ramos pela competente ajuda e apoio na elaboração desta tese.

Aos amigos de tantas empreitadas, Cangussú, Campelo, Ângelo, Lindomar, Flávio, Jorge, Gustavo, Lincoln, Newton e Djalma, obrigado pelo incentivo e compreensão nas minhas ausências.

Aos competentes companheiros do Serviço de Anestesia do Hospital Monte Sinai, Hospital Universitário da Universidade Federal de Juiz de Fora e Hospital e Maternidade Terezinha de Jesus pelo contínuo apoio e retaguarda nas minhas ausências.

A todos os companheiros de diretoria da Sociedade Brasileira de Anestesiologia pelo constante apoio e estímulo no desenvolvimento deste projeto.

Ao Dr. Itagyba Miranda Chaves responsável e incentivador de meu ingresso e desenvolvimento na área acadêmica.

A Da. Marta e meus irmãos Carmen Lúcia, Alexandre e Carla, suas expectativas sempre foram um importante combustível em minhas aspirações.

As minhas colaboradoras Angélica, Elaine e Priscila, pela contínua disponibilidade no atendimento de minhas necessidades. Muito obrigado.

# ***Resumo***

## RESUMO

**Título:** Efeitos das catecolaminas sobre a reposição volêmica com solução fisiológica. Repercussão sobre a variabilidade da frequência cardíaca de coelhos submetidos à hemorragia. Estudo por análise espectral. **Objetivos:** verificar os efeitos de diferentes catecolaminas sobre a expansão volêmica e sobre o sistema nervoso autonômico em coelhos submetidos à hemorragia. **Método:** foram estudados 24 coelhos, submetidos à hemorragia (25% da volemia), distribuídos aleatoriamente em quatro grupos experimentais, conforme o tipo de reposição volêmica realizada. Grupo HEMO - reposição com o próprio sangue com volume igual ao retirado. Grupo SF - reposição com solução fisiológica (SF) em volume correspondente a três vezes o volume de sangue retirado. Grupo ISP - reposição com SF em volume correspondente a três vezes o volume de sangue retirado, e Isoprenalina na dose de  $0,1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , e Grupo FNL – reposição com SF em volume correspondente a três vezes o volume de sangue retirado, e Fenilefrina na dose de  $3,0\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . Durante o experimento, foram monitoradas as seguintes variáveis: hematócrito (para avaliação da retenção intravascular da solução cristalóide), diurese, pressão venosa central (PVC) e pressão arterial média (PAM). Também foi feito o registro contínuo da onda da pressão arterial donde analisando-se o pico sistólico aferiu-se a variabilidade da frequência cardíaca (VFC) nos períodos correspondentes à: basal, hemorrágico, infusão de catecolaminas e controle pós-reposição volêmica. **Resultados:** A reposição com SF associado a catecolaminas  $\alpha$  ou  $\beta$  agonistas não demonstrou diferenças no que tange à retenção intravascular comparando-se à reposição isolada com SF. A diurese total foi maior no grupo FNL quando comparando-se ao grupo HEMO. O valor da PVC foi significativamente maior no grupo submetido à reposição volêmica com SF comparando-se ao grupo que utilizou FNL. O estudo da VFC demonstrou que o grupo FNL preservou a resposta fisiológica do sistema nervoso autônomo frente ao estresse hemorrágico. **Conclusão:** Não houve diferença na retenção vascular com o uso de SF quando associada a  $\alpha$  ou  $\beta$  agonistas na ressuscitação pós-hemorragica. Os animais do grupo FNL, frente ao estresse hemorrágico, mantiveram a integridade da resposta autonômica dentro dos padrões fisiológicos.

**Palavras-chave:** catecolaminas, reposição volêmica, hemorragia, variabilidade da frequência cardíaca, coelhos.

# ***Abstract***

## ABSTRACT

**Title:** The effect of catecholamines over volemic reposition with saline solution and its effects on the heart rate variability on rabbits subjected to hemorrhage. Research through Spectral Analysis. **Aim:** To check the effects of different catecholamines on the volemic expansion and on the autonomic nervous system of rabbits subjected to hemorrhage. **Method:** 24 rabbits were studied, subjected to hemorrhage (25% volemia), randomly distributed in four experimental groups, according to the type of volemic reposition done. HEMO Group: Reposition administered with the animal's own blood, in the same amount of blood taken out. Saline Solution (SS) Group: Reposition with SS, three times the amount of blood withdrawn. Isoprenaline (ISP) Group: Reposition with SS, three times the amount of blood taken out, and Isoprenaline at  $0,1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ ; and Phenylephrine (PHN) Group: Reposition with SS three times the amount of blood withdrawn, and Phenylephrine at  $3,0\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ . During the experiment, the following variables were monitored: hematocrit (to evaluate intravascular retention of the crystalloid solution), diuresis, central venous pressure and medium blood pressure. The blood pressure curve was also checked and by examining the systolic peak, the heart rate variability was verified during these different stages: basal, hemorrhagic, catecholamine infusion and post volemic reposition control. **Results:** The reposition done with SS mixed in agonist  $\alpha$  or  $\beta$  catecholamine did not demonstrate differences in intravascular retention, when comparing to isolated reposition with SS. Total diuresis was bigger in the PHN Group than in the HEMO Group. The Central Venous Pressure was significantly higher in the group where volemic reposition with SS was administered, when comparing it to the group where PHN was used. The HRV research showed that the physiological response of the autonomic nervous system in the PHN group was preserved when exposed to hemorrhagic stress. **Conclusion:** There was no difference in vascular retention when using SS associated with  $\alpha$  or  $\beta$  agonists in post-hemorrhagic resuscitation. The autonomic response of the animals in the PHN Group remained unaltered, within physiological standards under hemorrhagic stress.

**Key words:** catecholamines, volemic reposition, hemorrhage, heart rate variability, rabbits.

## ***Lista de Figuras***

## LISTA DE FIGURAS

Fig. 1	Ganho de peso Peri-operatório (%)	35
Fig.2	Equação da oferta de oxigênio tissular	45
Fig. 3	Coelho posicionado para punção da veia marginal da orelha	53
Fig. 4	Goteira de Claude Bernard	54
Fig. 5	Traqueostomia	55
Fig. 6	Dissecção vascular	56
Fig. 7	Cateterização da veia jugular direita, da artéria carótida esquerda e traqueostomia	56
Fig. 8	Procedimento experimental	59
Fig. 9	Comportamento do hematócrito após a reposição volêmica utilizando Hemoterapia, SF, Isoprenalina e Fenilefrina	66
Fig. 10	Diurese no início da catecolamina, no final da reposição volêmica e diurese total	68
Fig. 11	Comportamento da pressão venosa central durante o experimento	69
Fig. 12	Comportamento da pressão arterial média durante o experimento	71
Fig. 13	Comportamento da variação RR. Nos períodos basal, hemorragia e após a reposição volêmica utilizando SF, Hemoterapia, Isoprenalina e Fenilefrina	73
Fig. 14	Percentual da banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca durante o experimento	75
Fig. 15	Percentual da banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca	77

Fig. 16	Alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca.....	79
Fig. 17	Baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca.....	81
Fig. 18	Razão entre a baixa frequência e a alta frequência (LF/HF) da variabilidade da frequência cardíaca.....	83

## ***Lista de Tabelas***

## LISTA DE TABELAS

TABELA 1	Concentração e volume de infusão das catecolaminas.....	58
TABELA 2	Momentos de coleta de material e das variáveis do estudo.....	60
TABELA 3	Hematócrito (%). Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos nos diferentes momentos do estudo.....	66
TABELA 4	Hematócrito. Resultados da análise estatística.....	67
TABELA 5	Pressão Venosa Central. Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos em diferentes momentos do estudo.....	69
TABELA 6	Pressão Venosa Central. Resultados da análise estatística.....	70
TABELA 7	Pressão Arterial Média. Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos em diferentes momentos do estudo.....	71
TABELA 8	Pressão Arterial Média. Resultados da análise estatística.....	72
TABELA 9	Varição RR. Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos nos diferentes momentos do estudo.....	73
TABELA 10	Variabilidade dos intervalos RR. Resultados da análise estatística.....	74
TABELA 11	Alta frequência normalizada (%HF). Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos nos diferentes momentos do estudo.....	75
TABELA 12	Alta frequência normalizada. Resultados da análise estatística.....	76
TABELA 13	Baixa frequência normalizada (%LF). Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos nos diferentes momentos do estudo.....	77
TABELA 14	Baixa frequência normalizada. Resultados da análise estatística.....	78

TABELA 15	Alta frequência (HF). Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos nos diferentes momentos do estudo.....	79
TABELA 16	Alta frequência. Resultados da análise estatística.....	80
TABELA 17	Baixa frequência (LF). Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos nos diferentes momentos do estudo.....	81
TABELA 18	Baixa frequência. Resultados da análise estatística.....	82
TABELA 19	Razão entre a baixa frequência e a alta frequência (LF/HF). Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos nos diferentes momentos do estudo.....	83
TABELA 20	Razão entre a baixa frequência e a alta frequência (LF/HF). Resultados da análise estatística.....	84

## ***Lista de Siglas e Abreviaturas***

## LISTA DE SIGLAS E ABREVIATURAS

$\alpha$	alfa
$\beta$	beta
$\sigma$	coeficiente de reflexão do tecido
$\pi_c$	pressão oncótica capilar
$\pi_t$	pressão oncótica do interstício
AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ANP	Peptídeo natriurético atrial
BNP	Peptídeo natriurético cerebral
CaO <sub>2</sub>	Conteúdo arterial de oxigênio
cmH <sub>2</sub> O	Centímetros de água
DC	Débito cardíaco
DO <sub>2</sub>	Oferta de oxigênio
ETCO <sub>2</sub>	Concentração de gás carbônico no final da expiração
FC	Frequência cardíaca
FFT	Transformada Rápida de Fourier
FNL	Fenilefrina
Hb	Hemoglobina
HEMO	Grupo que utilizou reposição volêmica com sangue
HF	Alta frequência
Hz	Hertz
IAM	Infarto agudo do miocárdio
ICC	Insuficiência cardíaca congestiva
IP	Intervalo de pulso
ISP	Isoprenalina

K	Coeficiente de filtração
Kg	Kilograma
LF	Baixa frequência
MB	Momento basal
MC	Momento catecolamina
MF	Momento final
mg	Miligrama
mg.kg <sup>-1</sup>	Miligrama por kilo
MH	Momento hemorrágico
µg.k <sup>-1</sup> .min <sup>-1</sup>	Micrograma por kilo por minuto
Min	Minuto
mL	Mililitro
mL.Kg <sup>-1</sup>	Mililitro por kilo
mL.kg <sup>-1</sup> .h <sup>-1</sup>	Mililitro por kilo por hora
mm	Milímetros
mmHg	Milímetros de mercúrio
MO	Momento observação
MP	Momento pós-reposição
MR	Momento reposição volêmica
ms	milissegundos
Na <sup>+</sup>	Sódio
NaCl	Cloreto de Sódio
O <sub>2</sub>	Oxigênio
PIA	Pressão intra-arterial
PVC	Pressão venosa central
PA	Pressão arterial

PAD	Pressão arterial diastólica
PAM	Pressão arterial média
PaO <sub>2</sub>	Pressão arterial de oxigênio
PPAP	Pico da pressão arterial pulsátil
PAS	Pressão arterial sistólica
P <sub>c</sub>	Pressão hidrostática capilar
P <sub>t</sub>	Pressão hidrostática intertiscial (intersticial)
Q	Débito cardíaco
RR	Intervalo entre ondas R consecutivas
SaO <sub>2</sub>	Saturação arterial de oxigênio
SF	Solução fisiológica
SNA	Sistema nervoso autonômico
SNS	Sistema nervoso simpático
SP	São Paulo
UNESP	Universidade Estadual Paulista
Var-IP	Variância do intervalo de pulso
Var-IP	Variância do intervalo de pulso
VFC	Variabilidade da frequência cardíaca
VLF	Muito baixa frequência
VS	Volume Sistólico

# ***Sumário***

xxii

## SUMÁRIO

<b>1</b>	<b>INTRODUÇÃO.....</b>	<b>26</b>
<b>2</b>	<b>REVISÃO DE LITERATURA.....</b>	<b>27</b>
<b>2.1</b>	<b>Fisiologia da água corpórea.....</b>	<b>31</b>
<b>2.2</b>	<b>Reposição volêmica peri-operatória.....</b>	<b>33</b>
<b>2.3</b>	<b>Drogas Vasoativas.....</b>	<b>37</b>
<b>2.4</b>	<b>Receptores alfa-adrenérgicos (<math>\alpha</math>).....</b>	<b>38</b>
<b>2.5</b>	<b>Receptores beta-adrenérgicos (<math>\beta</math>).....</b>	<b>39</b>
<b>2.6</b>	<b>Agentes específicos.....</b>	<b>40</b>
	2.6.1 Fenilefrina (FNL).....	40
	2.6.2 Isoprenalina (ISP).....	41
<b>2.7</b>	<b>Variabilidade da Frequência Cardíaca.....</b>	<b>42</b>
<b>2.8</b>	<b>Fluidoterapia e catecolaminas.....</b>	<b>45</b>
<b>3</b>	<b>OBJETIVOS.....</b>	<b>48</b>
<b>3.1</b>	<b>Geral.....</b>	<b>49</b>
<b>3.2</b>	<b>Objetivos específicos.....</b>	<b>49</b>
	3.2.1 Verificar a retenção intravascular de cristaloides associado a catecolaminas $\alpha$ e $\beta$ agonistas em coelhos submetidos à hemorragia.....	49
	3.2.2 Estudar o comportamento da Variabilidade da Frequência Cardíaca através da análise espectral durante a reposição volêmica com cristaloides associados a catecolaminas $\alpha$ e $\beta$ agonistas.....	49

<b>4</b>	<b>MATERIAIS E MÉTODOS.....</b>	<b>50</b>
4.1	Amostra.....	51
4.2	Procedimento experimental.....	52
4.3	Período pré-hemorragico.....	57
4.4	Período hemorrágico.....	57
4.5	Período pós-hemorragico.....	57
4.6	Variáveis investigadas e momentos estudados.....	59
4.7	Técnicas empregadas.....	61
4.7.1	Hematócrito.....	61
4.7.2	Diurese.....	61
4.7.3	Pressão Arterial Média.....	62
4.7.4	Pressão Venosa Central.....	62
4.7.5	Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC).....	62
4.7.6	Análise dos registros de PAP no domínio do tempo.....	63
4.7.7	Análise dos registros de PAP no Domínio da Frequência.....	63
4.7.8	Análise Estatística.....	64
<b>5</b>	<b>RESULTADOS.....</b>	<b>65</b>
5.1	Hematócrito.....	66
5.2	Diurese.....	68
5.3	Pressão Venosa Central .....	69
5.4	Pressão Arterial Média.....	71
5.5	Variabilidade da Frequência Cardíaca.....	73

5.6	Alta Frequência Normalizada.....	75
5.7	Baixa Frequência Normalizada.....	77
5.8	Alta Frequência.....	79
5.9	Baixa Frequência.....	81
5.10	Razão LF/FH.....	83
6	DISCUSSÃO.....	85
6.1	Variabilidade da frequência Cardíaca.....	90
7	CONCLUSÃO.....	96
	REFERÊNCIAS.....	98
	ANEXOS.....	109

## ***Introdução***

## 1 INTRODUÇÃO

Embora a infusão de soluções cristaloides e de drogas adrenérgicas sejam condutas rotineiras em pacientes submetidos a procedimentos anestésico-cirúrgicos, por ser considerada segura e de baixo custo (AMERICAN COLLEGE OF SURGEONS COMMITTEE ON TRAUMA, 1993; SHOEMAKER, 1996), os cristaloides apresentam pobre efeito sobre a expansão volêmica, permanecendo apenas vinte por cento do total infundido no intravascular, após vinte minutos da infusão. Do total infundido, metade é eliminada como urina, e os outros trinta por cento, formarão edema (LAMKE e LILJEDAHN, 1976; TØLLØFSRUD, MATHRU *et al.*, 1998; TØLLØFSRUD, TØNNESSEN *et al.*, 1998; VANE, PROUGH *et al.*, 2004).

Isso se torna mais evidente em cirurgias maiores, em que grande quantidade de volume de cristaloides é infundida, resultando em balanço hídrico altamente positivo. Para muitos pacientes, esse aumento do volume plasmático e intersticial é bem tolerado devido à resposta cardiovascular compensatória, com aumento da produção de urina e formação de edema transitório, acarretando pequena consequência funcional aos pacientes.

Por outro lado, em pacientes com pequena reserva funcional, como cardiopatas, nefropatas e pneumopatas, por exemplo, os efeitos fisiológicos do excesso de fluido podem levar à disfunção desses órgãos e à morte. Nesses pacientes, a reposição volêmica deve ser reduzida (HOLTE, SHARROCK *et al.*, 2002), podendo, contudo, não ser suficiente para manter adequada a perfusão da microcirculação. Dessa forma, a reposição volêmica deverá ser objetivada, visando à manutenção da perfusão tissular

sem formação de edema intersticial (HOLTE, SHARROCK *et al.*, 2002; BRANDSTRUP, TONNESEN *et al.*, 2003).

Como as soluções cristaloides são incapazes de se manter em sua maior parte no intravascular, provocando, conseqüentemente, edema intersticial, muitos desses pacientes terão comprometimento na troca gasosa em nível pulmonar e celular. Isso leva a um déficit de oxigenação sistêmica, além de risco de falência cardíaca, de desenvolvimento de ilioparalítico e edema cerebral (DEMLING, HARMS *et al.*, 1982; LOWELL, SCHIFFERDECKER *et al.*, 1990; SHOEMAKER, PEITZMAN *et al.*, 1996).

Em algumas situações, as soluções cristaloides puras não conseguem prover perfusão suficiente para garantir uma boa oxigenação tecidual, sendo eventualmente associadas a essa reposição drogas vasoativas com propriedades inotrópicas e ou vasopressoras, com o intuito de melhorar a resposta cardiovascular à sobrecarga de volume. Apesar de os efeitos da sobrecarga de volume sobre o sistema cardiovascular serem bem conhecidos, sendo os parâmetros hemodinâmicos bons indicativos da condição de hidratação e do volume intravascular dos pacientes, o mesmo não acontece com a resposta cardiovascular frente à sobrecarga de volume na presença de catecolaminas.

As drogas adrenérgicas exercem estímulo direto sobre as fibras miocárdicas em receptores adrenérgicos específicos. Esses efeitos também são exercidos de forma indireta, tendo como consequência a alteração da distribuição e da eliminação de líquidos infundidos (VANE, PROUGH *et al.*, 2004).

Além disso, o uso de bloqueadores beta-adrenérgicos é rotineiro em pacientes com doença das artérias coronárias, submetidos a grandes cirurgias, com o intuito de

proteger seu miocárdio das diversas injúrias a que poderá estar exposto durante o procedimento anestésico-cirúrgico (MANGANO, LAYUG *et al.*, 1996).

Até recentemente, a expansão de volume e o suporte inotrópico foram vistos como tendo diferentes e independentes mecanismos. Na realidade, todo paciente gravemente enfermo ou traumatizado recebe grandes quantidades de solução fisiológica, acompanhada de alguma catecolamina que, decididamente, melhora suas condições hemodinâmicas. Se essa melhora da hemodinâmica é tida como um efeito cardiotônico das catecolaminas, esse efeito não nos parece isolado, já que seu uso pode provocar retenção vascular, durante grandes infusões de solução fisiológica. Alterações no volume intravascular e a infusão de drogas específicas podem alterar sobremaneira a modulação autonômica cardiovascular, através da atuação dos sistemas simpático e parassimpático, como observado por Sanders *et al.* (SANDERS e FERGUSON, 1989), utilizando a variabilidade da frequência cardíaca (VFC), que é uma técnica não invasiva e que avalia de forma indireta a modulação autonômica através de análise espectral (AE) dos intervalos RR podendo ser avaliado pelo pico sistólico da curva de pressão arterial (DE CASTRO, Da NOBREGA *et al.*, 1992).

Com esse tipo de análise, obtivemos os espectros com suas respectivas potências a partir de bandas de frequências pré-determinadas, caracterizadas por modulação dos ramos simpático/parassimpático (oscilações de baixa frequência LF) e parassimpático (oscilações de alta frequência - HF) do sistema nervoso autônomo (Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Atualmente, a VFC tem sido aceita como um método funcional de avaliação da modulação autonômica cardiovascular, além de ser cada vez mais aceita como um fator de prognóstico de mortalidade, especialmente pós IAM e ICC (MALIK, CRIPPS et al., 1989; Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996). Além disso, a avaliação das ações do SNA sobre o sistema cardiovascular pela análise espectral pode ser utilizada durante a anestesia (HALLIWILL e BILLMAN, 1992; KAMATH e FALLEN, 1993; Fan, Cheng et al., 1994; Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996).

Frente ao exposto, estudamos os efeitos das diferentes catecolaminas sobre a reposição volêmica de grandes volumes de soluções fisiológicas sobre a retenção vascular, o débito urinário, e a VFC em animais submetidos à hemorragia.

## ***Revisão de Literatura***

## 2 REVISÃO DE LITERATURA

### 2.1 FISIOLOGIA DA ÁGUA CORPÓREA

Na composição corporal do adulto hígido, aproximadamente 60% do seu peso é constituído de água. Essa quantidade está distribuída em compartimentos em que o intracelular representa um volume de água de aproximadamente 40% do peso corporal e o compartimento extracelular aproximadamente 20% do peso corpóreo, sendo que este está dividido no compartimento plasmático, com aproximadamente 1/5 do volume extracelular, e o intersticial representando 4/5 desse mesmo compartimento. Deste volume de água intersticial uma pequena parcela é o chamado fluido transcelular representado pela secreção gastrointestinal, fluido cérebro espinhal e fluido ocular.

Do ponto de vista fisiológico esse fluido transcelular está anatomicamente separado e não apresenta um equilíbrio dinâmico com o restante do líquido extracelular, sendo, portanto, considerado não funcional (GROCOTT, MYTHEN *et al.*, 2005; BRANDSTRUP, 2006). Por outro lado os líquidos plasmáticos e intersticiais representam a parte funcional do espaço extracelular (SHIRES, WILLIAMS *et al.*, 1961; BRANDSTRUP, 2006). A distribuição da água corpórea esta relacionada à distribuição de substâncias osmóticas ativas e é mantida por barreiras biológicas e bombas iônicas consumidoras de energia.

O endotélio vascular intacto é seletivo à passagem de grandes moléculas e proteínas em volumes significativos, permitindo que o fluido intravascular possa circular com pressões acima da pressão hidrostática intersticial sem que ocorram grandes

perdas do intravascular. Do ponto de vista fisiológico, a pressão hidrostática assim como a pressão oncótica intravascular são superiores às pressões hidrostáticas e oncóticas intersticiais (STEVENS, GARCIA *et al.*, 2000). Todos esses mecanismos de compensações fisiológicas obedecem a uma lógica física cujo resultado final é uma pequena filtração do intravascular para o interstício, podendo ser mensurada pela equação que se segue:

$$Q_v = K [(P_c - P_t) - \sigma (\pi_c - \pi_t)]$$

Onde:  $Q_v$  é a taxa de filtração,  $K$  é o coeficiente de filtração,  $P_c$  é a pressão hidrostática capilar,  $P_t$  pressão hidrostática intersticial,  $\sigma$  é o coeficiente de reflexão do tecido,  $\pi_c$  é a pressão oncótica da superfície endotelial do capilar,  $\pi_t$  é a pressão oncótica do interstício (STARLING, 1896).

Em condições fisiológicas, para compensar a pequena translocação de fluido e proteínas para fora do vaso, em direção ao interstício, um mecanismo de reabsorção e retorno da circulação do líquido translocado é realizado pelo sistema linfático (FLECK, RAINES *et al.*, 1985). A resposta inflamatória induzida pela agressão cirúrgica está diretamente relacionada a um prejuízo da seletividade da permeabilidade endotelial como também um prejuízo da reabsorção linfática do extravasamento do líquido intravascular para o interstício (ARIEFF, 1999). Essa translocação de fluido somada à incapacidade de reabsorção requer a reposição com cristaloides para a manutenção da normovolemia.

## 2.2 REPOSIÇÃO VOLÊMICA PERI-OPERATÓRIA

Reposição volêmica perioperatória tem sido um debate constante na literatura médica. Primeiramente, discutiu-se muito sobre o tipo de fluido a ser utilizado “coloides vs cristaloides” (CHOI, YIP *et al.*, 1999; BELLOMO, 2002; BOLDT, 2006); em seguida, a composição ideal das soluções de reposição (WAKIM, 1970; DORJE, ADHIKARY *et al.*, 2000; REID, LOBO *et al.*, 2003; REHM, CONZEN *et al.*, 2004).

Atualmente, as discussões têm se pautado sobre o volume a ser reposto, variando desde propostas mais liberais (WATERS, GOTTLIEB *et al.*, 2001; BOLDT, DUCKE *et al.*, 2004; HOLTE, FOSS *et al.*, 2007; HOLTE, KRISTENSEN *et al.*, 2007) até propostas restritivas (HOLTE, FOSS *et al.*, 2007; HOLTE, KRISTENSEN *et al.*, 2007).

Os defensores de reposições generosas fundamentam-se em alguns aspectos fisiopatológicos para justificar esta conduta: a) o paciente em jejum pré-operatório encontra-se hipovolêmico, em decorrência das perdas insensíveis (perspiração e débito urinário) (HOLTE, SHARROCK *et al.*, 2002); b) as perdas insensíveis aumentam dramaticamente quando as cavidades corpóreas são abertas e as vísceras são expostas (SEAR, 2005); c) a transferência de fluido do intravascular para o interstício requer uma reposição significativa (CHAPPELL, JACOB *et al.*, 2008); d) hipervolemia é menos deletéria que hipovolemia, pois será compensada pela função renal (CHAPPELL, JACOB *et al.*, 2008).

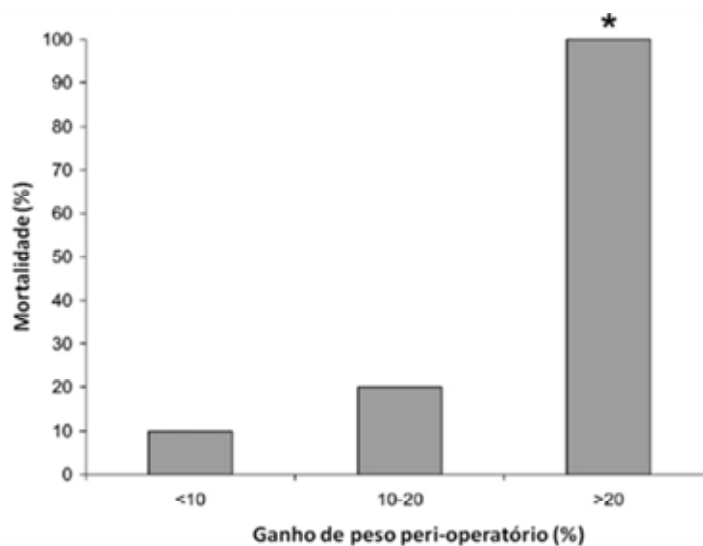
Por outro lado, vários estudos na literatura têm demonstrado que, em procedimentos cirúrgicos de grande porte, a hiper-hidratação está associada à maior incidência de descompensação cardíaca e pulmonar, ao retardo na recuperação da

peristalse, hipóxia tissular, à deiscência de anastomoses, à demora de cicatrização, a alterações da crase sanguínea, ao aumento do tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e de internamento hospitalar (HOLTE, FOSS *et al.*, 2007; CHAPPELL, JACOB *et al.*, 2008).

Essas complicações estão diretamente relacionadas a um problema que se torna mais evidente no paciente cirúrgico crítico: é a translocação de fluidos do intravascular para o interstício, decorrente de alterações na seletividade da permeabilidade do endotélio vascular. O pico da translocação não é um problema intraoperatório, mas principalmente do pós-operatório. O pico da translocação ocorre por volta da 5ª hora de pós-trauma e persiste por até 72 horas, dependendo da localização do procedimento cirúrgico e da duração da cirurgia (ROBARTS, 1979). Uma forma de se avaliar essa translocação é através do peso corpóreo no pós-operatório, sendo que aproximadamente 40% dos pacientes no pós-operatório de cirurgias abdominais de grande porte admitidos na unidade de terapia intensiva apresentam um ganho de peso corpóreo acima de 10% (LOWELL, SCHIFFERDECKER *et al.*, 1990).

Ganho de peso perioperatório tem sido utilizado como um marcador de retenção hídrica extravascular e relacionado à mortalidade, em estudo retrospectivo de pacientes cirúrgicos submetidos a diferentes regimes de reposição volêmica perioperatória (LOWELL, SCHIFFERDECKER *et al.*, 1990).

Entre pacientes cirúrgicos que ganharam 10% de peso corpóreo no PO, a mortalidade foi de 10%; entre os que ganharam até 20%, a mortalidade foi de 32%; com o ganho de peso superior a 20%, a mortalidade foi de 100% (LOWELL, SCHIFFERDECKER *et al.*, 1990).



**FIGURA 1:** Ganho de peso Perioperatório (%).

Um questionamento ainda não esclarecido é se essa translocação de fluídos é causa ou efeito do trauma cirúrgico. Um estudo realizando enteroanastomoses em coelhos demonstrou que a manipulação cirúrgica, por si só, sem qualquer hidratação, aumentou a água intersticial entre 5 e 10%. Quando o mesmo procedimento foi acompanhado de infusão de cristaloides  $5\text{mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , o aumento da água intersticial dobrou (CHAN, KAPADIA *et al.*, 1983). Esse estudo demonstrou não só que o trauma cirúrgico *per si* influencia a translocação de fluidos para o interstício, mas também que a terapia com cristaloides agrava essa translocação.

Baseando-se nessas evidências científicas, muito se tem discutido a respeito da melhor abordagem sobre reposição volêmica em pacientes submetidos a grandes traumas cirúrgicos. O questionamento que se faz é se essa reposição deve ser liberal ou restritiva. Vários autores têm demonstrado uma menor incidência de complicações perioperatórias com regime restritivo de líquidos, avaliando: a) náuseas e vômitos pós-

operatório; b) dor; c) oxigenação tissular; d) descompensação cardíaca e pulmonar; e) pneumonia; f) deiscência de anastomoses e g) infecções na ferida cirúrgica (DORJE, ADHIKARY *et al.*, 2000; LOBO, BOSTOCK *et al.*, 2002; BRANDSTRUP, TONNESEN *et al.*, 2003).

Embora uma revisão sistemática de 80 *trials* clínicos tenha recomendado evitar hiper-reposição volêmica em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte (HOLTE & KEHLET, 2006), a literatura carece de definir limites do que é reposição volêmica restritiva, convencional ou liberal, sendo, portanto, difícil atribuir vantagens a uma ou outra técnica. Deve-se esclarecer que a técnica considerada restritiva por alguns autores é liberal para outros (BOLDT, DUCKE *et al.*, 2004).

Nesse sentido, à luz das evidências atuais, a terapia deve ser baseada em objetivos, quais sejam: a) reposição de perdas insensíveis (perspiração e débito urinário); b) reposição de perdas plasmáticas decorrentes de translocação de fluidos para o interstício e perdas sanguíneas decorrentes do trauma cirúrgico.

Uma vez identificados os objetivos da reposição, resta definir e quantificar as soluções. Para as perdas insensíveis e débito urinário, a reposição com soluções cristaloides preenchem essas necessidades qualitativas, sendo que a quantidade a ser repostas deverá contemplar: 1) jejum pré e per-operatório; 2) perdas insensíveis de 0,5 a 1 mL.kg-1.h-1, em cirurgias de grande porte; 3) débito urinário de 0,5 a 1 mL.kg-1.h-1 (LAMKE, NILSSON *et al.*, 1977).

As perdas plasmáticas por translocação para o interstício e as perdas intravasculares pelo trauma cirúrgico deverão ser repostas com soluções coloidais isoncóticas. Do ponto de vista quantitativo, a lógica da reposição baseada em objetivos

não defende a tática restritiva ou liberal, mas sim a substituição das necessidades de fluidos (CHAPPELL, JACOB *et al.*, 2008).

### 2.3 DROGAS VASOATIVAS

Há cerca de 40 anos, as drogas vasoativas são utilizadas no tratamento das alterações hemodinâmicas (HOLMES, 2005). No manuseio de emergências médicas, a terapia com drogas vasoativas é utilizada para manipular a distribuição relativa do fluxo sanguíneo e restaurar a perfusão tecidual. Levando-se em conta sua via de atividade predominante, esses agentes são classicamente subdivididos em duas classes distintas: vasopressores e inotrópicos.

Os vasopressores aumentam a pressão de perfusão e preservam a distribuição regional do DC por meio de um aumento da PAM, acima dos limiares de autorregulação (RUFFOLO, BONDINELL *et al.*, 1995; HOLMES, 2005). Além disso, podem melhorar a pré-carga cardíaca e aumentar o DC, diminuindo a complacência venosa e aumentando o retorno venoso (SHOEMAKER, PEITZMAN *et al.*, 1996; HOLMES, 2005). Os inotrópicos melhoram o DC e o fornecimento de oxigênio através de um aumento da FC e da contratilidade miocárdica (LEDOUX, ASTIZ *et al.*, 2000; KELLUM E PINSKY, 2002; BOURGOIN, LEONE *et al.*, 2005).

Vasopressores e inotrópicos funcionam eminentemente por meio da estimulação de receptores adrenérgicos ou por meio da indução de processos intracelulares que mimetizam os objetivos finais do sistema simpático (aumento de AMPc). Muitas drogas em uso têm efeitos variados em virtude da atividade mista em seu receptor. A maioria

delas atua, direta ou indiretamente, sobre o sistema nervoso simpático (SNS), com efeitos que variam de acordo com a força de estímulo do receptor e de acordo com a sua afinidade pelo mesmo (ELLENDER & SKINNER, 2008).

Enquanto drogas de ação direta atuam estimulando o receptor do SNS, drogas de ação indireta causam a liberação de norepinefrina, que produz o mesmo efeito (KELLUM E PINSKY, 2002; HOLMES, 2005). Vasopressores e inotrópicos são geralmente divididos em agonistas adrenérgicos e agonistas não-adrenérgicos. As principais categorias de receptores adrenérgicos relevantes à terapia vasoativa são  $\alpha_1$ ,  $\alpha_2$ ,  $\beta_1$ , e  $\beta_2$ -adrenérgicos, além dos receptores dopaminérgicos.

#### 2.4 RECEPTORES ALFA-ADRENÉRGICOS (A)

Os receptores alfa- adrenérgicos compartilham um número de funções em geral, incluindo alguma vasoconstrição de veias e artérias coronárias (RUFFOLO, BONDINELL *et al.*, 1995; HOLMES, 2005). A estimulação do receptor  $\alpha_1$  exerce seu efeito primário no músculo liso, com resultante constrição. A atividade  $\alpha_1$  tem sido ligada às alterações metabólicas e potencialmente ao aumento da contratilidade cardíaca, embora os mecanismos exatos dessa atividade não estejam claros (FEDIDA & BOUCHARD, 1992; GRUPP, LORENZ *et al.*, 1998). A estimulação de receptores  $\alpha_2$  pós-sinápticos provoca vasodilatação pela produção de óxido nítrico endotelial (RUFFOLO, BONDINELL *et al.*, 1995; ISHIBASHI, DUNCKER *et al.*, 1997). Acredita-se que a atividade mista  $\alpha$  constrição/dilatação ajuda a manter o equilíbrio de perfusão, especialmente no interior das artérias coronárias (HUANG & TANG, 2004).

## 2.5 RECEPTORES BETA-ADRENÉRGICOS (B)

A estimulação dos receptores  $\beta$ 1-adrenérgicos afeta principalmente o coração. A atividade agonista  $\beta$ 1 produz aumento da FC e contratilidade, levando à melhora do desempenho cardíaco e do DC. O aumento da FC decorre do aumento da condução nodal sinoatrial (efeito cronotrópico), do aumento da automaticidade e da condução do músculo cardíaco ventricular, além ainda do aumento na condução nodal atrioventricular (efeito dromotrópico) (STEELE & BIHARI, 2000). O aumento do volume sistólico resulta da maior contratilidade do músculo cardíaco (efeito inotrópico).

A estimulação dos receptores  $\beta$ 2 causa relaxamento do músculo liso. No leito da musculatura lisa de pequenas artérias coronárias, de artérias de órgãos viscerais e de artérias do músculo esquelético, a estimulação  $\beta$ 2 resulta em vasodilatação. Além disso, a estimulação  $\beta$ 2 resulta em leve melhoria do cronotropismo e do inotropismo, embora estes efeitos sejam mínimos (STEELE & BIHARI, 2000).

Existem vários conceitos importantes a considerar em se tratando da escolha individual de um agente vasoativo. Muitos dos agentes usados no tratamento de alterações hemodinâmicas agem em vários receptores diferentes e podem provocar efeitos mistos, alguns dos quais indesejáveis. Além disso, muitos desses agentes têm curvas dose-resposta específicas, de acordo com os diferentes subtipos de receptores que são ativados e de acordo com as doses utilizadas.

Isso é particularmente desafiador quando se titula uma dose ou se misturam esses agentes. Por fim, o corpo humano utiliza muitas funções autorreguladoras. Muitas das respostas desejadas (por exemplo, a vasoconstrição) podem estimular por

*feedback* outras respostas que podem contrariar o efeito desejado (aumento de perfusão). Por exemplo, o aumento da PA pode desencadear bradicardia reflexa, provocando uma diminuição do DC (diminuição da perfusão). Além disso, o aumento da resistência vascular sistêmica (pós-carga) também pode ter impacto negativo no DC, particularmente em pacientes debilitados ou com miocárdio isquêmico (ELLENDER & SKINNER, 2008).

Complicações comuns associadas aos vasopressores e inotrópicos incluem arritmias, infarto do miocárdio, isquemia, hiperglicemia e hipoperfusão. Com todos esses fatores em mente, a escolha do agente deve ser seletiva e ajustada à menor dose efetiva para atingir o objetivo (pressão arterial média e débito urinário) (ELLENDER & SKINNER, 2008).

## 2.6 AGENTES ESPECÍFICOS

### 2.6.1 Fenilefrina (FNL)

A fenilefrina tem atividade  $\alpha$  pura e resulta em vasoconstrição venosa e arteriolar com o mínimo de efeitos diretos sobre o inotropismo ou cronotropismo cardíaco (ZARITSKY & CHERNOW, 1983; WILLIAMSON & BROADLEY, 1987; LIMA, 2011). Provoca ainda aumento na pressão arterial sistólica, diastólica e média, podendo levar à bradicardia reflexa (ZARITSKY & CHERNOW, 1983; GREGORY, BONFIGLIO *et al.*, 1991). A fenilefrina tem pouco efeito sobre a FC ou contratilidade. Assim, o potencial de determinar arritmias é mínimo. O DC diminui por causa de um acentuado aumento da

resistência vascular sistêmica (pós-carga), mas a maioria dos estudos documenta uma manutenção normal do DC (YAMAZAKI, SHIMADA *et al.*, 1982; GREGORY, BONFIGLIO *et al.*, 1991).

Esse aumento associado à demanda de oxigênio pode induzir isquemia coronariana em pacientes vulneráveis, embora isso, em grande parte, seja um efeito teórico. Os efeitos vasoconstritores da fenilefrina têm sido associados à diminuição da perfusão renal e esplâncnica (YAMAZAKI, SHIMADA *et al.*, 1982; GREGORY, BONFIGLIO *et al.*, 1991). A dose inicial padrão de fenilefrina em humanos é de 10 a 20  $\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ .

### **2.6.2 Isoprenalina (ISP)**

A isoprenalina é uma catecolamina estruturalmente semelhante à epinefrina. É essencialmente um agente inotrópico, que produz estímulos  $\beta_1$  e  $\beta_2$ . A isoprenalina estimula a atividade inotrópica e predominantemente cronotrópica, que aumenta a contratilidade, a FC e o consumo de oxigênio (ZARITSKY & CHERNOW, 1983). A sua atividade proeminente  $\beta_2$  provoca vasodilatação e cria o potencial para produzir arritmias. Ambos podem ser fatores limitantes ao seu uso em estado de choque. Por seus efeitos cronotrópicos, é particularmente útil na hipotensão associada à bradicardia ou bloqueio cardíaco.

## 2.7 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

O sistema cardiovascular é em parte controlado pelo SNA, o qual fornece nervos aferentes e eferentes ao coração, na forma de terminações simpáticas, por todo o miocárdio, e parassimpática, para o nó sinoatrial, miocárdio atrial e nó atrioventricular (AUBERT, SEPS *et al.*, 2003). A influência do SNA sobre o coração é mediada pelos barorreceptores, quimiorreceptores, receptores atriais e ventriculares, ciclo respiratório, sistema vasomotor, sistema renina-angiotensina-aldosterona e sistema termorregulador (COOKE, COX *et al.*, 1998; PASCHOAL & PETRELUZZI, 2002).

O coração não é um metrônomo, nem seus batimentos possuem a regularidade de um relógio, tanto que a influência do SNA está diretamente ligada à frequência cardíaca e à regularidade do batimento cardíaco. Essa variabilidade da frequência cardíaca é fisiológica e indica a habilidade do coração em responder aos múltiplos estímulos: respiração, exercício físico, stress mental, alterações hemodinâmicas e metabólicas, sono, ortostatismo, estímulos ambientais e compensações induzidas por patologias (CARUANA-MONTALDO, GLEESON *et al.*, 2000; SANTOS, MORAES *et al.*, 2003; RAJENDRA ACHARYA, PAUL JOSEPH *et al.*, 2006).

De forma geral, a VFC descreve as oscilações dos intervalos entre batimentos cardíacos consecutivos (intervalos RR), que estão relacionados às influências do SNA sobre o nó sinoatrial, sendo uma medida não invasiva, que pode ser utilizada para averiguar a integridade da influência do SNA no sistema cardiovascular em indivíduos saudáveis, atletas e portadores de doenças crônicas, renais, cardiovasculares e pulmonares (Heart rate variability: standards of measurement, physiological

interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology, 1996; PUMPRLA, HOWORKA et al., 2002).

Historicamente, seu interesse clínico surgiu em 1965, quando Hon e Lee, demonstraram uma aplicação clínica bem definida da VFC na área de monitorização de sofrimento fetal (HON & LI, 1965). Em 1977, Wolf et al., (1978) demonstraram uma associação entre redução da VFC e mortalidade pós IAM. Kleiger et al (1987), confirmaram que a VFC era um potente e independente preditor de mortalidade pós IAM. Vários estudos têm demonstrado que mudanças nos padrões da VFC consistem num indicador sensível e antecipado de comprometimentos à saúde. A preservação da VFC demonstra boa integração do SNA com o sistema cardiovascular frente às alterações da homeostase orgânica e influência de fatores ambientais.

A análise da variabilidade da FC, durante um período de tempo, é o princípio básico da análise espectral. Essa técnica é realizada utilizando um sistema computadorizado que mede os intervalos R-R de um determinado período e constrói uma curva representativa das oscilações desses intervalos, batimento a batimento. Em seguida, essa curva é decomposta em seus diversos componentes de frequência de variabilidade do intervalo RR, através da aplicação de equações matemáticas complexas, como o modelo autorregressivo e a transformação rápida de Fourier (GOLDBERGER, RIGNEY *et al.*, 1990; HAYANO, SAKAKIBARA *et al.*, 1991; BRANDSTRUP, 2006). Ao final do processo, obtém-se uma representação gráfica da variabilidade da FC no domínio de tempo e/ou no domínio da frequência.

A variabilidade da FC no domínio da frequência em humanos está presente em uma faixa de entre zero e 0,5 Hz, compondo o espectro de potência total (MORGUET & SPRINGER, 1981; WEISE & HEYDENREICH, 1990). A faixa de alta frequência, de 0,15 a 0,35 Hz, é considerada como influência isolada do ramo parassimpático, enquanto a faixa de baixa frequência, compreendida entre 0,03 e 0,15 Hz, pode ser atribuída a ajustes barorreflexos, influenciados conjuntamente pelos ramos simpático e parassimpático (AKSELROD, GORDON *et al.*, 1981; MAAYAN, AXELROD *et al.*, 1987; HAYANO, SAKAKIBARA *et al.*, 1991; KAMATH, FALLEN *et al.*, 1991). Mais objetivamente, o estudo do componente de alta frequência permite uma avaliação da influência vagal sobre o nó sinoatrial, enquanto a análise do comportamento dos sinais de baixa frequência possibilita, menos especificamente, a avaliação da atividade do ramo simpático (VYBIRAL, BRYG *et al.*, 1989; KAMATH, FALLEN *et al.*, 1991).

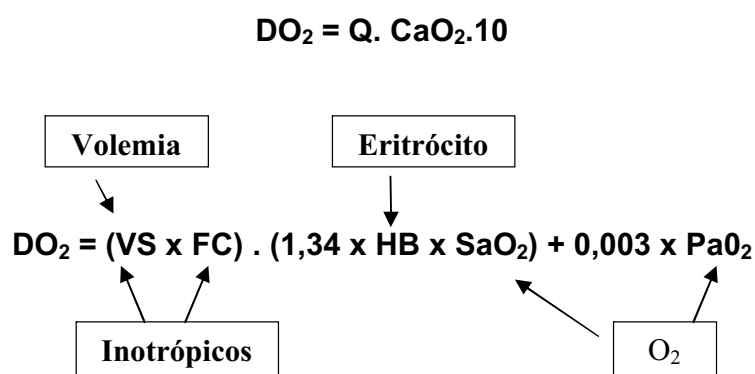
A disfunção autonômica associa-se a um risco aumentado de mortalidade por todas as causas<sup>1</sup>, primariamente em decorrência de uma reduzida atividade vagal cardíaca (COLE, BLACKSTONE *et al.*, 1999; LA ROVERE, BERSANO *et al.*, 2002; THAYER & LANE, 2007). Estudos relatam que indivíduos que apresentam uma menor modulação da banda de alta frequência da VFC têm maiores chances de desenvolver doenças obstrutivas arteriais, hipertensão arterial e diabetes, além de apresentarem maiores taxas de mortalidade por doenças cardiovasculares e mortalidade geral (COLE, BLACKSTONE *et al.*, 1999; BUCH, COOTE *et al.*, 2002; LA ROVERE, BERSANO *et al.*, 2002; THAYER & LANE, 2007).

Por outro lado, um estudo realizado com pacientes pós-trauma verificou que maiores taxas de mortalidade foram associadas aos que apresentavam o componente

de alta frequência (parassimpático) mais elevado, quando comparados aos que apresentavam uma maior modulação simpática nesse momento crítico (COOKE, SALINAS *et al.*, 2006). Diversas evidências têm demonstrado que a manutenção do tônus parassimpático com uma baixa resposta simpática, após choque hemorrágico, está associada ao aumento da mortalidade (WALLIN & SUNDLOF, 1982; SANDERS & FERGUSON, 1989; WINCHELL & HOYT, 1996; 1997; COOKE & CONVERTINO, 2002; BOURGOIN, LEONE *et al.*, 2005).

## 2.8 FLUIDOTERAPIA E CATECOLAMINAS

O objetivo terapêutico no choque hemorrágico é o de manter a oferta de oxigênio  $DO_2$  a nível celular. Sabendo que a  $DO_2$  é o produto do débito cardíaco pelo conteúdo arterial de  $O_2$ , poderemos intervir nesta equação adequando à volemia sanguínea (volume sistólico) e/ou aumentando a frequência cardíaca e o inotropismo. Por outro lado, buscando manter um adequado conteúdo arterial de  $O_2$ , preservar o transporte de  $O_2$  sanguíneo (hemoglobina) e adequar à oxigenação do paciente.



**FIGURA 2:** Equação da oferta de oxigênio tissular.

Na adequação do componente débito cardíaco, usualmente inicia-se essa ressuscitação com a infusão de soluções cristaloides associadas a drogas inotrópicas e/ou drogas vasoativas. Essa técnica foi muito estimulada nas décadas de 1970/80 por Shoemaker et al. (1996) visando, com isso, a uma oferta tissular de O<sub>2</sub> acima da oferta fisiológica. Essa tática de oferta supranormal foi e tem sido bastante discutida na literatura com alguns trabalhos demonstrando a sua eficácia, sobretudo em pacientes submetidos a cirurgias de grande porte. No entanto outros estudos não conseguiram demonstrar essa eficácia de uma forma tão evidente.

Uma das críticas ao restabelecimento do volume circulante com soluções cristaloides está justamente no comportamento dessas soluções de se distribuírem por todo o volume de água extracelular, translocando 4/5 para o interstício e apenas 1/5 do volume infundido permanecendo no intravascular.

Com o objetivo de avaliar o comportamento da distribuição dos cristaloides associados a drogas inotrópicas, Vane *et al.* (2004) estudaram a influência da fenilefrina, da dopamina e da isoprenalina na expansão do volume sanguíneo em ovelhas normovolêmicas e conscientes antes, durante e após a infusão de um bolus de solução fisiológica (SF). Verificaram que o estímulo beta ( $\beta$ ) agonista influenciou significativamente a retenção intravascular de cristalóides, enquanto a estimulação alfa ( $\alpha$ ) reduziu esta retenção.

Os mecanismos propostos para justificar a influencia do estímulo  $\beta$  agonista na retenção de solução cristaloides no intravascular fundamentam-se no aumento da área de superfície microvascular (efeito vasodilatador), com consequente redução da

pressão capilar e no incremento do fluxo linfático. Kinsky et al., (2008) demonstraram que a utilização de  $\beta$  bloqueador suprimiu a retenção intravascular de soluções cristaloides, confirmando com isso a importância dos receptores  $\beta$  adrenérgicos na homeostase hemodinâmica.

Poloujadoff et al. (2007) examinaram os efeitos da norepinefrina na sobrevida de ratos submetidos a um modelo de choque hemorrágico e concluíram que sua utilização nas fases iniciais aumentou significativamente a sobrevida quando estratégias de ressuscitação normotensivas e hipotensivas foram utilizadas. Esses estudos demonstram que a adequada associação de soluções de reposição volêmica com determinados agentes inotrópicos/vasopressores poderão influenciar positivamente no tratamento do choque hemorrágico (DE BACKER, BISTON *et al.*).

## ***Objetivos***

### 3 OBJETIVOS

#### 3.1 GERAL

O objetivo deste estudo foi verificar os efeitos de diferentes catecolaminas sobre a expansão volêmica e sobre o sistema nervoso autonômico em coelhos submetidos à hemorragia.

#### 3.2. OBJETIVOS ESPECÍFICOS

- Verificar a retenção intravascular de cristaloides associado a catecolaminas  $\alpha$  e  $\beta$  agonistas em coelhos submetidos à hemorragia.
- Estudar o comportamento da Variabilidade da Frequência Cardíaca através da análise espectral durante a reposição volêmica com cristaloides associados a catecolaminas  $\alpha$  e  $\beta$  agonistas.

## ***Material e Métodos***

## 4 MATERIAL E MÉTODOS

### 4.1 AMOSTRA

Foram utilizados no estudo 24 coelhos, sendo 12 machos, da raça Grupo Genético Botucatu, com peso de 2,9 a 4,5kg ( $3,6 \pm 0,5$ ) e todos fornecidos pelo Biotério Central da UNESP– Campus de Botucatu (SP). O protocolo do presente estudo foi previamente submetido e aprovado pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista “Júlio de Mesquita Filho”.

Neste estudo, os 24 animais foram distribuídos em 4 grupos de 6: Grupo Controle (HEMO); Grupo Soro Fisiológico (SF); Grupo Isoprenalina (ISP); Grupo Fenilefrina (FNL). Cada grupo foi constituído por 3 machos e 3 fêmeas, alocados de forma aleatória por sorteio.

Em todos os grupos, os animais foram submetidos à hemorragia correspondente a 25% da volemia, sendo retirados 5ml de sangue/minuto; após o período de observação e registro das variáveis do estudo, a reposição variou de acordo com o grupo ao qual pertencia o animal.

Grupo HEMO – Reposição volêmica com o próprio sangue no mesmo volume retirado, no período de 20 minutos.

Grupo SF – Reposição com solução cristalóide (soro fisiológico 0.9%), em volume correspondente a três vezes o volume de sangue retirado, num período de 20 minutos.

O Grupo ISP – Reposição com solução cristalóide (soro fisiológico 0,9%), em volume correspondente a três vezes o volume de sangue retirado, associado à infusão de Isoprenalina na dose de  $0,1\mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , no período de 20 minutos.

O Grupo FNL – Reposição com solução cristalóide (soro fisiológico 0,9%), em volume correspondente a três vezes o volume de sangue retirado, associado à infusão de Fenilefrina na dose de  $3, \mu\text{g}\cdot\text{kg}^{-1}\cdot\text{min}^{-1}$ , no período de 20 minutos.

#### 4.2 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

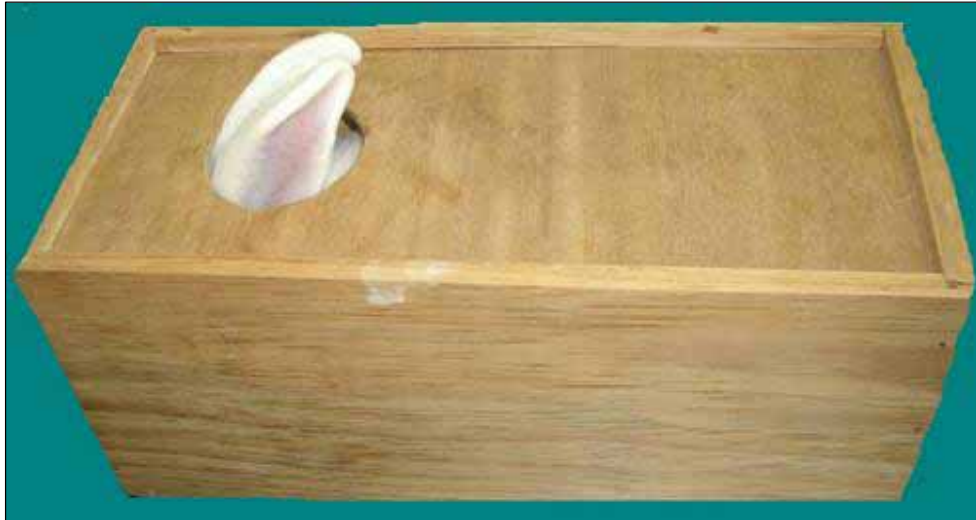
Para melhor compreensão e aplicação do protocolo utilizado, o mesmo foi dividido em quatro etapas:

- 1) preparo cirúrgico;
- 2) período pré-hemorrágico;
- 3) período hemorrágico;
- 4) período pós-hemorrágico.

#### 4.3 PREPARO CIRÚRGICO

Incluídos no experimento apenas animais hípidos, foram submetidos a um período de adaptação, em gaiolas individuais, e a um jejum de 12 horas para alimentos sólidos e livre acesso a água. Depois disso, receberam ração comercial e água *ad libidum*. Foram pesados (kg) e receberam medicação pré-anestésica, que consistiu na associação de Xilazina  $0,5\text{mg}/\text{kg}$  e Cetamina  $10\text{mg}/\text{kg}$  endovenosa, na veia marginal

da orelha. Após a administração da pré-medicação, os animais foram fixados à goteira de Claude Bernard, procedendo-se à indução anestésica com Isoflurano sob máscara.

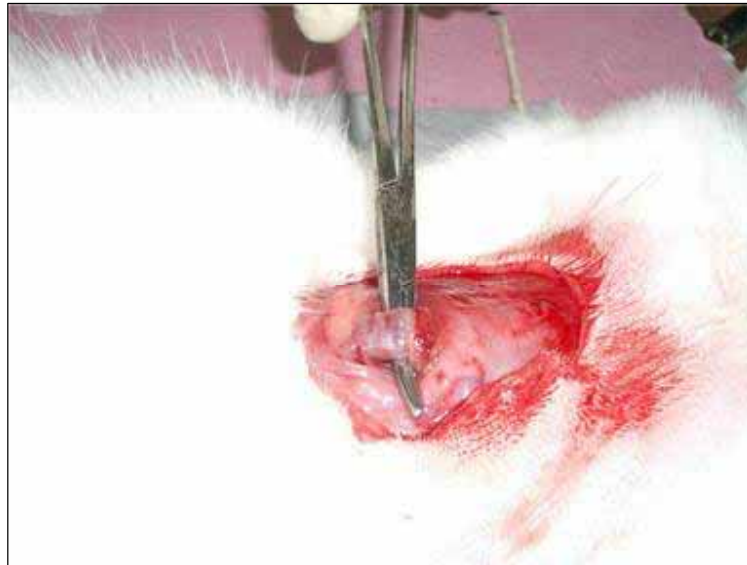


**FIGURA 3:** Coelho posicionado para punção da veia marginal da orelha.



**FIGURA 4:** Goteira de Claude Bernard

Na sequência, foi realizada tricotomia do pescoço e abdome, traqueotomia e entubação com sonda endotraqueal 3mm, sem cuff, e manutenção da anestesia inalatória com isoflurano na concentração inspirada de 1,5 a 3%, em O<sub>2</sub> a 100%. O regime ventilatório (Ventilador Datex Ohmeda mod. 7900) foi com pressão controlada, objetivando-se volume corrente de 8ml.kg<sup>-1</sup> e frequência ventilatória ajustada para um ET CO<sub>2</sub> (Datex Engstron AS3) de 25 mmHg.

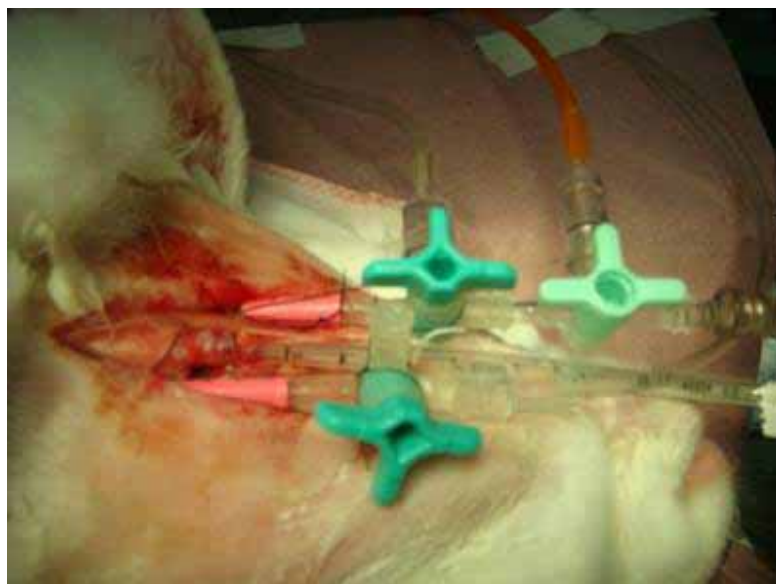


**FIGURA 5:** Traqueostomia.

Para a monitorização das variáveis hemodinâmicas, foram realizadas as seguintes dissecções e cateterizações com catéter n° 20 G: 1) da veia jugular direita para hidratação de manutenção com soro fisiológico  $3,0\text{ml.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ , durante todo o procedimento, e monitorização da pressão venosa central (PVC) (Datex Engstron AS3); 2) da artéria carótida esquerda, para monitorização da curva da pressão arterial e análise espectral da variabilidade da frequência cardíaca – DataQ; 3) da artéria femoral direita, para monitoração da pressão intra-arterial (PIA), coleta de amostras de sangue para avaliação do microhematócrito e para retirada de sangue (hemorragia). Todos os cateteres foram previamente heparinizados. Foi realizada a cistostomia, utilizando-se sonda de nelaton número 12 para o monitorização da diurese.



**FIGURA 6:** Dissecção vascular.



**FIGURA 7:** Cateterização da veia jugular direita, da artéria carótida esquerda e traqueostomia.

#### 4.4 PERÍODO PRÉ-HEMORRÁGICO

O período pré-hemorragico iniciou-se após o término do preparo cirúrgico e teve a duração de 15 minutos, onde foi realizado a aferição contínua e registro a cada 5 minutos da frequência cardíaca, frequência respiratória, pressão arterial sistólica, diastólica e média, saturação da hemoglobina pelo oxigênio, capnografia, capnometria e do hematócrito. A monitorização dessas variáveis durou durante todo o procedimento experimental, incluindo o período hemorrágico e pós-hemorragico.

#### 4.5 PERÍODO HEMORRÁGICO

Todos os animais foram submetidos à hemorragia, por meio de aspiração do sangue na artéria femoral direita. O volume de sangue retirado foi de 25% do volume total de sangue calculado para cada animal, considerando-se 57 mL de sangue.kg<sup>-1</sup> de peso corpóreo. A velocidade de retirada do sangue foi de 5 mL.min<sup>-1</sup>. Durante todo o período de hemorragia (10 minutos) foram colhidas amostras de sangue a cada cinco minutos para a medida dos microhematócritos.

#### 4.6 PERÍODO PÓS-HEMORRÁGICO

Após a hemorragia, teve um período de observação de 15 minutos, sendo realizadas as coletas de sangue para dosagem do hematócrito, a cada 5

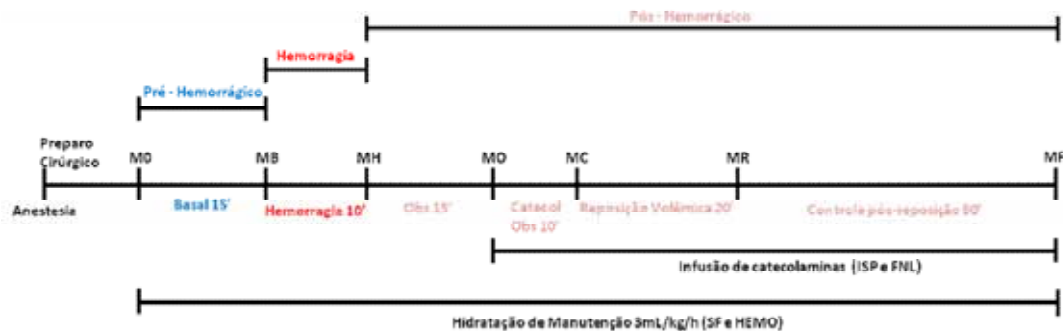
minutos. Nesse período, não foi administrado nenhum fármaco, apenas hidratação de manutenção com soro fisiológico  $3\text{mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ .

Após os 15 minutos de observação, no grupo ISSO, acrescentou-se, na solução de manutenção, SF Isoprenalina, na concentração de  $2\mu\text{g.mL}^{-1}$ , para infusão contínua na dose de  $0,1\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$ ; e no grupo FNL, acrescentou-se, na solução SF Fenilefrina, na concentração de  $60\mu\text{g/mL}$ , para infusão contínua na dose de  $3\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$  de acordo com a tabela 1.

Solução	Peso Animal	ISP concentração	FNL concentração	Volume infundido/hora
SF	3	$2\mu.\text{mL}^{-1}$	$60\mu.\text{mL}^{-1}$	$9,0\text{mL.h}^{-1}$
SF	3,5	$2\mu.\text{mL}^{-1}$	$60\mu.\text{mL}^{-1}$	$10,5\text{mL.h}^{-1}$
SF	4	$2\mu.\text{mL}^{-1}$	$60\mu.\text{mL}^{-1}$	$12,0\text{mL.h}^{-1}$
SF	4,5	$2\mu.\text{mL}^{-1}$	$60\mu.\text{mL}^{-1}$	$13,5\text{mL.h}^{-1}$
SF	5	$2\mu.\text{mL}^{-1}$	$60\mu.\text{mL}^{-1}$	$15,0\text{mL.h}^{-1}$

Tabela 1: Concentração e volume de infusão das catecolaminas.

A reposição volêmica de todos os grupos teve início 10 minutos após ter sido iniciada a administração das catecolaminas. No grupo HEMO, a reposição foi feita com o mesmo volume de sangue retirado do próprio animal. Nos grupos SF, ISO e FNL, a reposição foi feita com soro fisiológico a 0,9% no volume correspondente a 3 vezes o volume de sangue retirado. A fase de reposição durou 20 minutos em todos os grupos; após o seu término, manteve-se a infusão de soro fisiológico  $3\text{mL.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$  como manutenção em todos os grupos. Nos grupos ISO e FNL, acrescentou-se a infusão de Isoprenalina e Fenilefrina, respectivamente, na infusão de manutenção, conforme tabela 1, por um período de 90 minutos, ou seja, até o término do experimento, quando os animais foram sacrificados com o aprofundamento da anestesia inalatória associado à administração de tiopental sódico endovenoso.



**FIGURA 8:** Sequência do estudo experimental.

#### 4.7 VARIÁVEIS INVESTIGADAS E MOMENTOS ESTUDADOS

Durante todo o procedimento, foram estudadas as seguintes variáveis:

1) pressão arterial média (mmHg); 2) pressão venosa central (cm.H<sub>2</sub>O), hematócrito (%) e diurese (mL), nos momentos MB, MH, MO, MC, MR, e MF descritos na tabela 2.

As análises da variabilidade da frequência cardíaca foram estudadas nos seguintes períodos: a) basal; b) hemorragia; c) catecolaminas e d) controle pós-reposição volêmica, conforme Tabela 2.

<b>Período</b>	<b>Momento</b>	<b>Descrição</b>
<b>Basal</b>	M0	Após o término do preparo cirúrgico do animal
	M1	5 min após o preparo cirúrgico do animal;
	M2	10 min após o preparo cirúrgico do animal;
	M3 <b>(MB)</b>	15 min após o preparo cirúrgico do animal e início da hemorragia
<b>Hemorrágico</b>	M4	5 min após o início da hemorragia;
	M5 <b>(MH)</b>	10 min término da hemorragia e início da observação
<b>Observação</b>	M6	5 min após o início da observação;
	M7	10 min após o início da observação;
	M8 <b>(MO)</b>	15 min após o início da observação e início da infusão de catecolamina
<b>Infusão de Catecolamina</b>	M9	5 min da infusão de catecolamina;
	M10 <b>(MC)</b>	10 min da infusão de catecolamina e início da reposição volêmica
<b>Reposição Volêmica</b>	M11	5 min após o início da reposição volêmica;
	M12	8 min após o início da reposição volêmica;
	M13	10 min após o início da reposição volêmica;
	M14	12 min após o início da reposição volêmica;
	M15	14 min após o início da reposição volêmica;
	M16	16 min após o início da reposição volêmica;
	M17 <b>(MR)</b>	20 min - fim da reposição volêmica e início da observação pós reposição
<b>Controle Pós Reposição</b>	M18	5 min após o término da reposição volêmica;
	M19	10 min após o término da reposição volêmica;
	M20	20 min após o término da reposição volêmica;
	M21	30 min após o término da reposição volêmica;
	M22	40 min após o término da reposição volêmica;
	M23	50 min após o término da reposição volêmica;
	M24	60 min após o término da reposição volêmica;
	M25	75 min após o término da reposição volêmica;
	M26 <b>(MF)</b>	90 min após o término da reposição volêmica e término do experimento

**TABELA 2:** Períodos e Momentos do estudo.

## 4.8 TÉCNICAS EMPREGADAS

### 4.8.1 Hematócrito

Para medida do hematócrito, foi coletado o sangue da artéria femoral direita, em dois tubos capilares, que foram selados e levados à microcentífuga (FANEM MOD. 211). O valor do hematócrito foi considerado como o valor médio obtido pela leitura dos dois tubos capilares realizado em cada momento do estudo.

### 4.8.2 Diurese

A diurese foi medida utilizando-se um tubo graduado conectado à sonda de cistostomia, durante todo o experimento. Todavia, neste estudo, foram utilizados apenas os valores correspondentes ao início da infusão de catecolaminas (M9), do final da reposição volêmica (M17) e a diurese total, que compreendeu o intervalo M0 – M26 (vide tabela 2).

### 4.8.3 Pressão Arterial Média

As medidas de pressão arterial média (PAM) foram obtidas utilizando-se um transdutor acoplado ao monitor (Datex Angstron, modelo AS/3) e conectado a artéria carótida esquerda. A curva da PAM foi gravada durante todo o experimento pelo dispositivo de leitura DataQ/Windaq para estudo da

variabilidade da frequência cardíaca por meio da análise espectral, utilizando o intervalo entre os picos sistólicos da curva de pressão arterial (intervalo RR).

#### **4.8.4 Pressão Venosa Central**

A Pressão venosa central (PVC) foi medida utilizando-se a veia jugular direita acoplada a um transdutor nivelado ao nível do átrio direito e conectado ao monitor (Datex Angstron, modelo AS/3).

#### **4.8.5 Variabilidade da Frequência Cardíaca (VFC)**

Para o estudo da VFC, foi utilizada a curva da pressão arterial pulsátil (PAP). Os registros de PAP foram realizados durante todo o experimento para a obtenção dos valores diretos da PA e dos intervalos RR, em todos os grupos experimentais. Para esse procedimento, foi conectada a cânula arterial a um tubo de polietileno (PE 2), e este a um transdutor eletromagnético (Kent Instruments) que, por sua vez, foi conectado a um amplificador (General Purpose Amplifier-Stemtech, Inc.). O sinal analógico da pressão arterial obtido foi convertido para sinal digital e registrado, em tempo real, em microcomputador com sistema DataQ/Windaq, com frequência de amostragem de 2000Hz.

#### **4.8.6 Análise dos registros de PAP no domínio do tempo**

A análise dos sinais de pressão foi realizada utilizando-se um algoritmo implementado no sistema Windaq/DataQ. Esse programa permitiu a detecção de valores máximos e mínimos da curva de pressão, batimento a batimento, fornecendo os valores de pressão arterial sistólica (PAS) e de pressão arterial diastólica (PAD) pela integral da área sob a curva no tempo. A partir de PAS e PAD, foi obtida a pressão arterial média (PAM). A FC foi determinada a partir do intervalo de pulso (IP) entre dois picos sistólicos. Os resultados foram apresentados em valores médios e erros padrão da média dos períodos em que os dados foram analisados para PA, FC e IP. As planilhas de dados obtidas foram analisadas em programa específico para o manejo de tabelas (OpenOffice.org 2.2.0), onde foi calculada a média e o erro padrão da média da PAS para cada animal. A labilidade da PA foi calculada, utilizando-se a média dos erros padrão da média de cada animal estudado. Os períodos submetidos à análise espectral foram o basal, da hemorragia, da infusão de catecolaminas e do controle pós-reposição.

#### **4.8.7 Análise dos registros de PAP no Domínio da Frequência**

Cada batimento cardíaco foi identificado através da utilização de algoritmo implementado no Windaq/DATAQ, que automaticamente realizou a detecção dos intervalos R-R na onda do sinal de PA. Em seguida, através da utilização da Transformada Rápida de Fourier (FFT), implementada em programa específico para cálculos (MATLAB 6.0), foi gerado um espectro de

frequências. A faixa de frequência de interesse para análise espectral em coelhos encontra-se no intervalo entre 0 e 0,5625 Hz.

A potência espectral, gerada a partir da área sob a curva de frequência, será integrada em três faixas de frequência de interesse: altas frequências (HF), entre 0,1875 e 0,5625 Hz; baixas frequências (LF), entre 0,0625 e 0,1875 Hz; e muito baixas frequências (VLF), entre 0 e 0,0625 Hz.

#### **4.8.8 Análise estatística**

Para a descrição resumida das variáveis, foram elaboradas tabelas com média, erro padrão da média e figuras com o perfil médio, em cada um dos grupos e nos diferentes momentos em que foram feitas as medidas. Para a análise dos dados, foi utilizada a Anova de dupla entrada, tendo em vista que eram quatro grupos, em diversos momentos. Quando havia interação entre os fatores (F com  $p < 0,05$ ), era utilizado um teste de post hoc de Bonferroni, para verificar em qual momento e grupo foram encontradas diferenças. Posteriormente, foi utilizado o teste de Kruskal Wallis, para comparação dos grupos em cada momento. Para todas as análises, foram considerados 5% como nível de significância, além de ser utilizado o *software GraphPad Prism* (versão 5.01, *GraphPad*, La Jolla CA).

## ***Resultados***

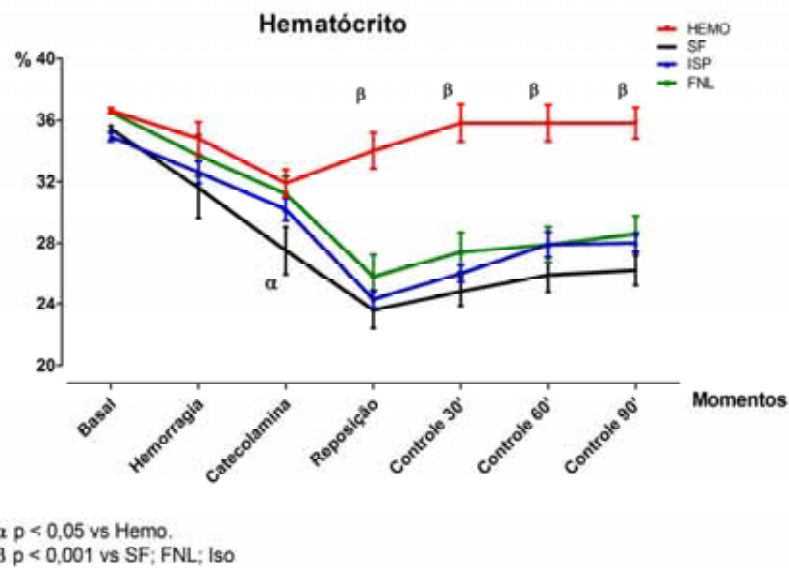
## 5 RESULTADOS

Todos os animais, ao serem submetidos ao experimento, estavam saudáveis, e nenhum deles demonstrou qualquer reação adversa durante a infusão de medicamentos ou fluidos utilizados.

### 5.1 HEMATÓCRITO

	Basal	Hemorragia	Catecolamina	Reposição Volêmica	Controle 30'	Controle 60'	Controle 90'
Hemo	35,1±0,19	33,9±1,07	32,1±0,88	34,8±1,17	35,8±1,22	35,8±1,19	35,8±1,01
SF	35,4±0,22	31,6±1,98	27,5±1,56	23,6±1,17	24,8±0,94	25,9±1,15	26,2±0,98
ISP	34,9±0,29	32,6±0,73	30,2±0,72	24,3±0,57	26,0±0,55	27,9±0,83	28,0±0,61
FNL	36,5±0,11	33,8±1,35	30,4±1,12	24,5±1,41	27,4±1,3	27,9±1,16	28,6±1,16

**TABELA 3:** Hematócrito (%). Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos nos diferentes momentos do estudo.



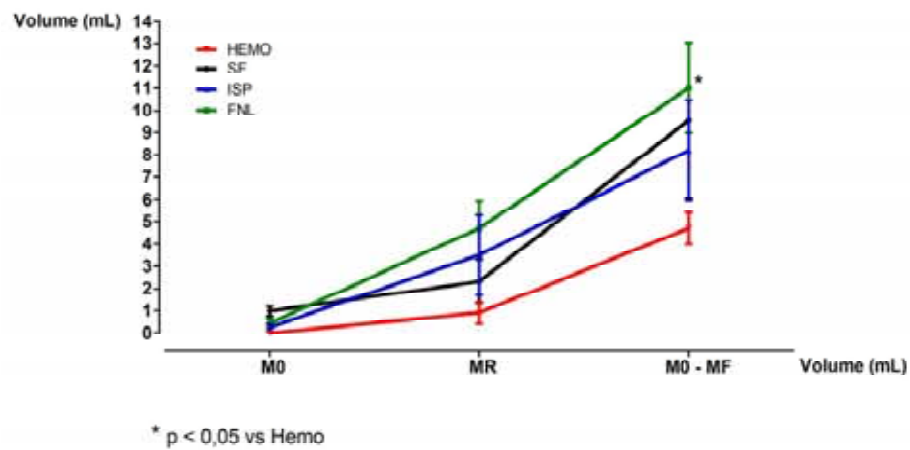
**FIGURA 9:** Valores do hematócrito nos diversos momentos nos quatro grupos estudados.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA		RESULTADO
	F	p	
<b>Interação entre grupos</b>	4,91	p<0,001	
<b>Diferença entre grupos em cada momento</b>	<b>Momento</b>		
	Basal	p>0,05	
	Hemorragia	p>0,05	
	Catecolaminas	P<0,05	SF<HEMO
	Reposição Volêmica	P<0,05	HEMO>SF;FNL;ISP
	Controle Pós Reposição 30'	p<0,001	HEMO>SF;FNL;ISP
	Controle Pós Reposição 60'	p<0,001	HEMO>SF;FNL;ISP
	Controle Pós Reposição 90'	p<0,001	HEMO>SF;FNL;ISP
<b>Diferença entre momentos em cada grupo</b>	<b>Grupos</b>		
	Hemoterapia	p>0,05	
	Solução Fisiológica	p<0,001	BASAL>RV
	Isoprenalina	p<0,05	Basal>RV;CPR e HEMO>RV
	Fenilefrina	p<0,01	Basal>RV;CPR e HEMO>RV

**TABELA 4:** Hematócrito. Resultados da análise estatística.

Comentário: O grupo SF obteve valores menores de hematócrito quando comparado ao grupo HEMO, no momento das catecolaminas. Após a reposição volêmica, o grupo HEMO mostrou valores bem maiores de hematócrito quando comparado aos demais grupos.

## 5.2 DIURESE



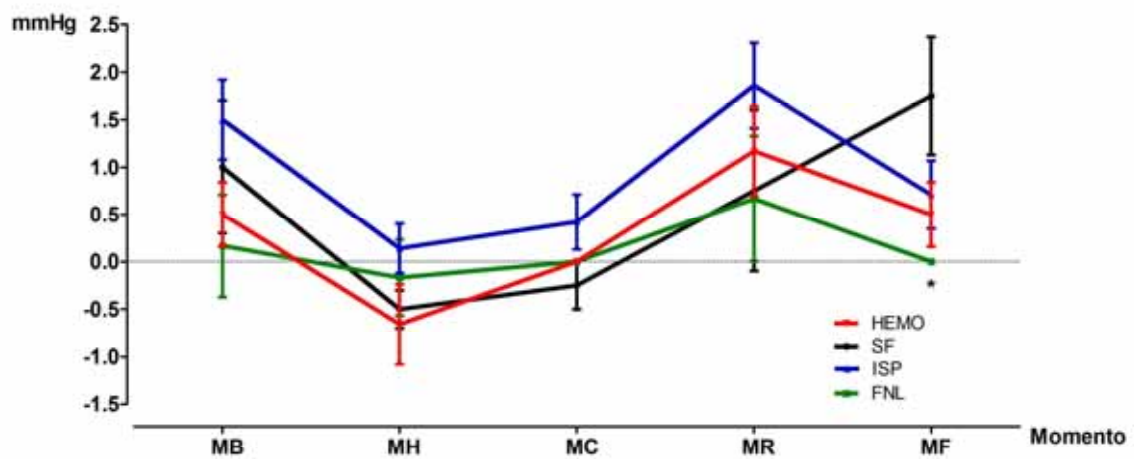
**FIGURA 10:** Diurese (mL) medida no início da infusão de catecolamina, no final da reposição volêmica, e a diurese total.

Comentário: Houve um aumento da diurese total no grupo que recebeu reposição volêmica associado à Fenilefrina, comparando-se ao grupo HEMO ( $p < 0,05$ ), conforme Gráfico 3.

## 5.3 PRESSÃO VENOSA CENTRAL

	MB	MH	MC	MR	MF
<b>Hemo</b>	0,5±0,342	-0,67±0,42	0,00±0,00	1,17±0,48	0,5±0,34
<b>SF</b>	0,67±0,43	-0,33±0,18	-0,17±0,14	0,50±0,48	1,17±0,49
<b>ISP</b>	1,33±0,74	0,33±0,26	0,50±0,3	1,83±0,46	0,83±0,36
<b>FNL</b>	0,17±0,54	-0,17±0,4	0,00±0,00	0,67±0,67	0,00±0,00

**TABELA 5:** Pressão Venosa Central (mmHg). Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos em diferentes momentos do estudo



\*  $p > 0.05$  vs SF

**Figura 11:** Valores da PVC (mmHg) nos diversos momentos nos quatro grupos experimentais.

HIPÓTESE		ESTATÍSTICA		RESULTADO
		F	p	
Interação entre grupos		1,11	0,36	
Diferença entre grupos em cada momento	<b>Momento</b>			
	Basal		p>0,05	
	Final Hemo		p>0,05	
	Final Cat		p>0,05	
	Final RV		p>0,05	
	Final CPR		p>0,05	
Diferença entre momentos em cada grupo	<b>Grupos</b>			
	Hemoterapia		p>0,05	
	Solução Fisiológica		p>0,05	
	Isoprenalina		p>0,05	
	Fenilefrina		p>0,05	

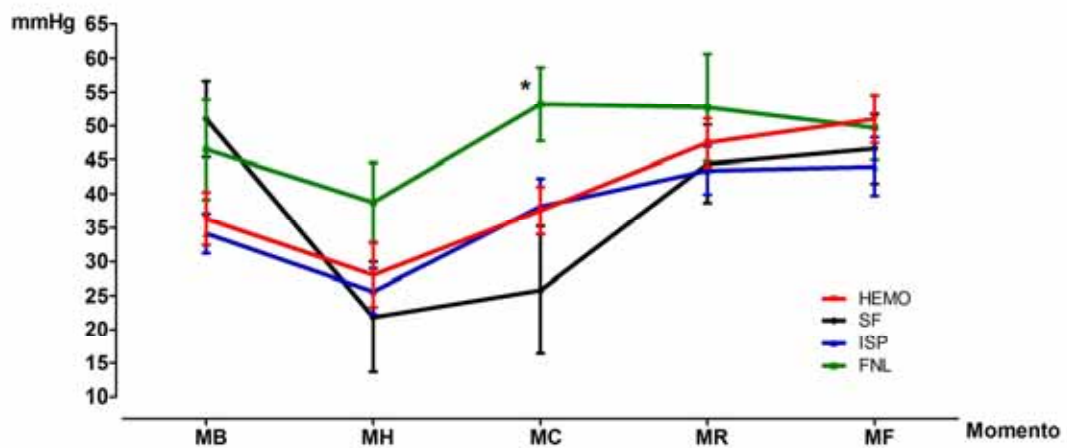
**TABELA 6:** Pressão Venosa Central. Resultados da análise estatística.

Comentário: Não houve diferença nos valores de PVC, nos quatro grupos observados, nos momentos descritos acima.

## 5.4 PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA

	MB	MH	MC	MR	MF
<b>Hemo</b>	36,3±3,88	28,0±4,70	37,5±3,48	47,5±3,57	51,0±3,55
<b>SF</b>	51,0±5,62	22,0±8,15	26,0±9,41	44,0±5,78	47,0±5,13
<b>ISP</b>	34,7±2,93	25,6±3,37	38,1±4,11	43,5±3,53	44,0±4,29
<b>FNL</b>	46,5±7,39	38,7±5,85	53,2±5,44	52,7±7,93	49,7±4,78

**TABELA 7:** Pressão Arterial Média (mmHg). Média e erro padrão dos valores nos quatro grupos, em diferentes momentos do estudo.



\*  $p < 0,05$  vs SF

**Figura 12:** Variação da PAM (mmHg), nos quatro grupos experimentais.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA		RESULTADO
	F	p	
Interação entre grupos	1,31	0,22	
Diferença entre grupos em cada momento	<u>Momento</u>		
	Basal	p>0,05	
	Final Hemo	p>0,05	
	Final Cat	p<0,05	FNL>SF
	Final RV	p>0,05	
	Final CPR	p>0,05	
Diferença entre momentos em cada grupo	<u>Grupos</u>		
	Hemoterapia	p<0,05	Final HEMO < Final CPR
	Solução Fisiológica	p<0,05	BASAL>FINAL HEMO
	Isoprenalina	p>0,05	
	Fenilefrina	p>0,05	

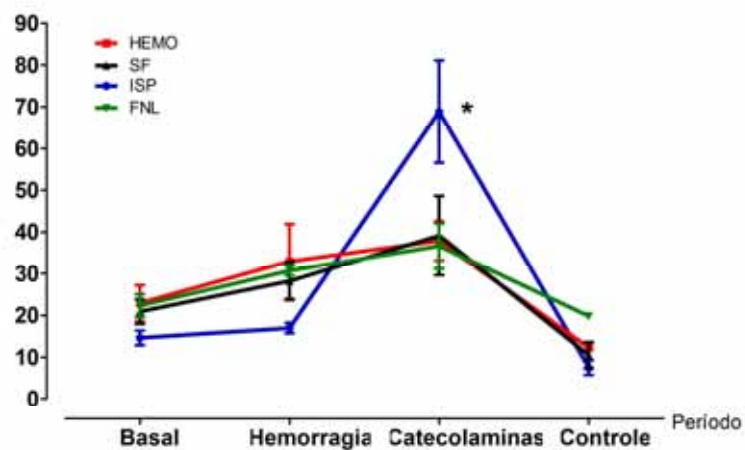
**TABELA 8:** Pressão Arterial Média (mmHg). Resultados da análise estatística.

Comentário: A PAM do grupo FNL foi significativamente maior do que o grupo SF, no final do período catecolamina.

## 5.5 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

	Basal	Hemorragia	Catecolaminas	Controle
Hemo	22,88±4,38	32,9±8,98	37,88±4,71	12,22±0,91
SF	20,86±2,94	28,22±4,61	39,13±9,5	10,44±3,14
ISP	14,58±1,74	16,93±1,24	68,85±12,26	7,48±1,74
FNL	22,28±2,73	30,69±1,17	36,63±5,43	19,79±0,72

**TABELA 9:** Variação RR. Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos nos diferentes períodos do estudo.



\*  $p < 0,001$  vs Hemo; FNL; SF.

**Figura 13:** Comportamento da Variação RR nos quatro períodos do estudo.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA		RESULTADO
	F	p	
Interação entre grupos	3,89	0,006	
Diferença entre grupos em cada momento	<b>Momento</b>		
	Basal	p>0,05	
	Hemorragia	p>0,05	
	Catecolaminas	p<0,001	ISP>Hemo;FNL;SF
	Controle Pós Reposição	p>0,05	
Diferença entre momentos em cada grupo	<b>Grupos</b>		
	Hemoterapia	p<0,05	CATE > CPR
	Solução Fisiológica	p<0,05	CATE > CPR
	Isoprenalina	< 0,0001	CATE > CPR
	Fenilefrina	p<0,05	

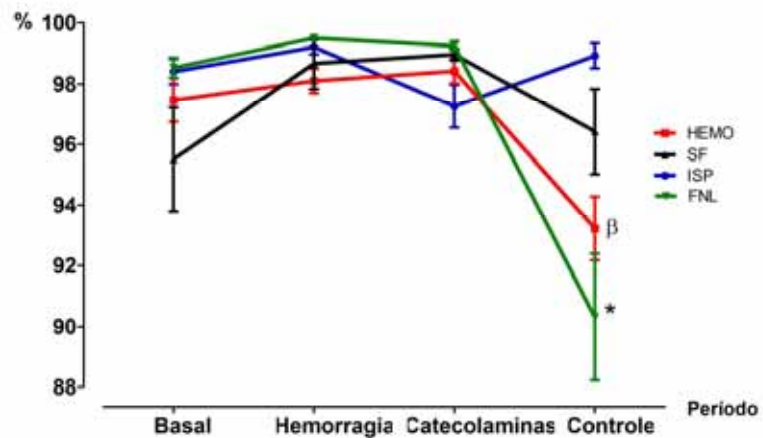
**TABELA 10:** Var RR. Resultados da análise estatística.

Comentário: No período catecolamina, houve diferença significativa entre o grupo ISP, quando comparado ao grupo HEMO e FNL.

## 5.6 ALTA FREQUÊNCIA NORMALIZADA

	Basal	Hemorragia	Catecolaminas	Controle
Hemo	97,5±0,720	98,7±0,843	99,0±0,197	96,3±1,23
SF	97,5±0,720	94,9±3,17	98,5±0,347	93,3±0,903
ISP	98,4±0,418	99,2±0,233	97,3±0,709	98,9±0,406
FNL	98,6±0,286	99,5±0,0880	99,3±0,143	89,8±1,89

**TABELA 11:** Alta frequência normalizada (%HF). Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos nos diferentes períodos do estudo



\*  $p < 0,05$  vs ISP; SF  
 $\beta$   $p < 0,05$  vs ISP

**Figura 14:** Percentual da banda de alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca nos quatro períodos do estudo.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA		RESULTADO
	F	p	
<b>Interação entre grupos</b>	6,13	p<0,001	
<b>Diferença entre grupos em cada momento</b>	<b>Momento</b>		
	Basal	p>0,05	
	Hemorragia	p>0,05	
	Catecolaminas	p>0,05	
	Controle Pós Reposição	p<0,05	ISP > FNL;HEMO/SF>FNL
<b>Diferença entre momentos em cada grupo</b>	<b>Grupos</b>		
	Hemoterapia	p<0,05	CAT > CPR
	Solução Fisiológica	p>0,05	
	Isoprenalina	p>0,05	
	Fenilefrina	p<0,0001	CPR<HEMO ; CPR < CATE

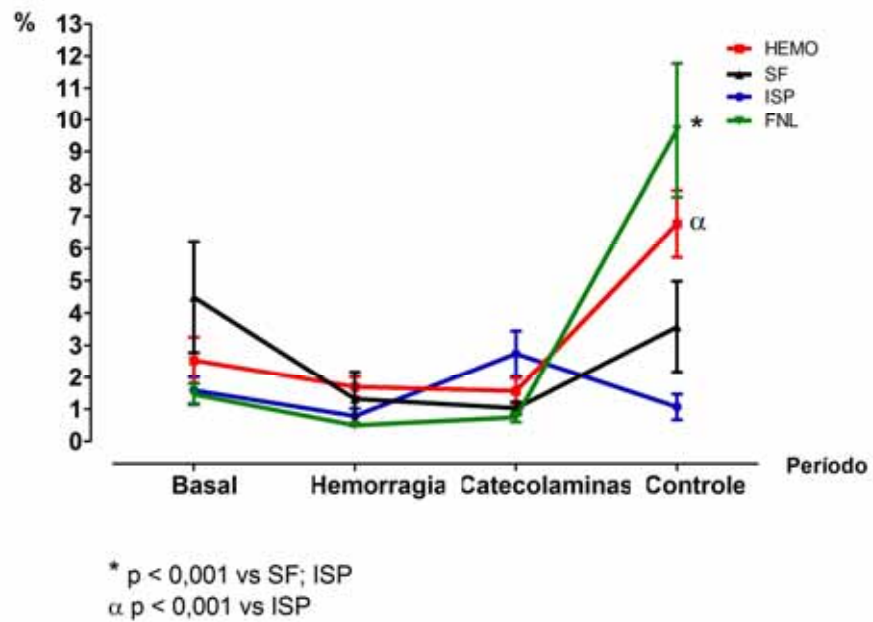
**TABELA 12:** Alta frequência normalizada. Resultados da análise estatística

Comentário: No período controle houve diferença significativa entre o grupo FNL, quando comparado ao grupo SF e ao grupo ISP. Também houve diferença entre o grupo HEMO, comparando-se ao grupo ISP.

## 5.7 BAIXA FREQUÊNCIA NORMALIZADA

	Basal	Hemorragia	Catecolaminas	Controle
Hemo	2,54±0,720	1,70±0,32	1,58±0,40	6,77±1,04
SF	4,49±1,71	1,32±0,84	1,03±0,20	3,58±1,41
ISP	1,59±0,418	0,79±0,233	2,74±0,71	1,07±0,41
FNL	1,44±0,286	0,50±0,09	0,75±0,14	9,69±2,09

**TABELA 13:** Baixa frequência normalizada (%LF). Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos, nos diferentes períodos do estudo.



**Figura 15:** Percentual da banda de baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca.

HIPÓTESE		ESTATÍSTICA		RESULTADO
		F	p	
<b>Interação entre grupos</b>		6,16	p<0,001	
<b>Diferença entre grupos em cada momento</b>	<b>Momento</b>			
	Basal		p>0,05	
	Hemorragia		p>0,05	
	Catecolaminas		p>0,05	
	Controle Pós Reposição		p<0,001	ISP<FNL ; ISP<HEMO SF<FNL
<b>Diferença entre momentos em cada grupo</b>	<b>Grupos</b>			
	Hemoterapia		p<0,05	CAT>CPR
	Solução Fisiológica		p>0,05	
	Isoprenalina		p>0,05	
	Fenilefrina		p<0,001	CPR>HEMO; CPR>CAT

**TABELA 14:** Baixa frequência normalizada. Resultados da análise estatística.

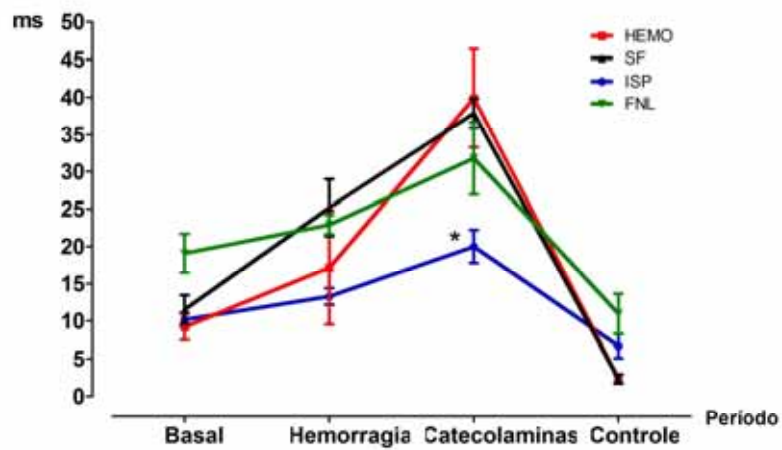
Comentário: No período controle pós-reposição volêmica, houve diferença entre o grupo FNL, quando comparado aos grupos SF e ISP.

Também houve diferença entre o grupo HEMO quando comparado ao grupo ISP.

## 5.8 ALTA FREQUÊNCIA

	Basal	Hemorragia	Catecolaminas	Controle
Hemo	9,21±1,71	25,2±3,81	37,9±1,96	2,34±0,522
SF	9,21±1,71	12,0±4,45	39,9±5,66	2,37±0,219
ISP	10,2±0,902	13,3±1,11	20,0±2,22	6,69±1,63
FNL	18,9±2,27	22,9±1,29	31,8±4,83	11,0±2,32

**TABELA 15:** Alta frequência (HF). Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos nos diferentes períodos do estudo



\*  $p < 0,05$  vs Hemo; SF

**Figura 16:** Alta frequência da variabilidade da frequência cardíaca nos quatro períodos do estudo

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA		RESULTADO
	F	p	
Interação entre grupos	2,79	p=0,008	
Diferença entre grupos em cada momento	<b>Momento</b>		
	Basal	p>0,05	
	Hemorragia	p>0,05	
	Catecolaminas	p<0,05	ISP<HEMO; ISP<SF
	Controle Pós Reposição	p>0,05	
Diferença entre momentos em cada grupo	<b>Grupos</b>		
	Hemoterapia	p<0,05	CATE > CPR
	Solução Fisiológica	p<0,001	CATE > CPR
	Isoprenalina	p<0,05	CATE > CPR; CATE > BASAL
	Fenilefrina	p<0,05	CATE > CPR

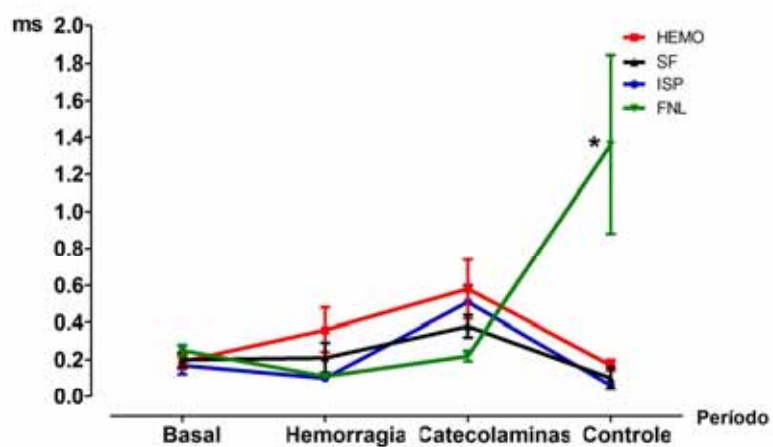
**TABELA 16:** Alta Frequência. Resultados da análise estatística.

Comentário: O grupo ISP apresentou menores valores de HF quando comparado aos grupos que HEMO e SF no período de infusão de catecolaminas.

## 5.9 BAIXA FREQUÊNCIA

	Basal	Hemorragia	Catecolaminas	Controle
Hemo	0,192±0,0351	0,212±0,0772	0,382±0,0628	0,102±0,0538
SF	0,192±0,0351	0,358±0,108	0,580±0,135	0,170±0,0247
ISP	0,164±0,0481	0,098±0,0229	0,510±0,0925	0,064±0,0199
FNL	0,248±0,0235	0,112±0,0198	0,216±0,0262	1,40±0,413

**TABELA 17:** Baixa frequência (LF). Média e erro padrão da média dos valores nos quatro grupos nos diferentes períodos do estudo.



\*  $p < 0,001$  vs Iso; Hemo; SF.

**Figura 17:** Baixa frequência da variabilidade da frequência cardíaca nos quatro períodos do estudo.

HIPÓTESE		ESTATÍSTICA		RESULTADO
		F	p	
<b>Interação entre grupos</b>		6,52	p<0,001	
<b>Diferença entre grupos em cada momento</b>	<b>Momento</b>			
	Basal		p>0,05	
	Hemorragia		p>0,05	
	Catecolaminas		p>0,05	
	Controle Pós Reposição		p<0,001	FNL>SF; HEMO; ISP
<b>Diferença entre momentos em cada grupo</b>	<b>Grupos</b>			
	Hemoterapia		p<0,05	CATE > CPR
	Solução Fisiológica		p>0,05	
	Isoprenalina		p<0,05	CATE > CPR
	Fenilefrina		p<0,05	CPR > HEMO

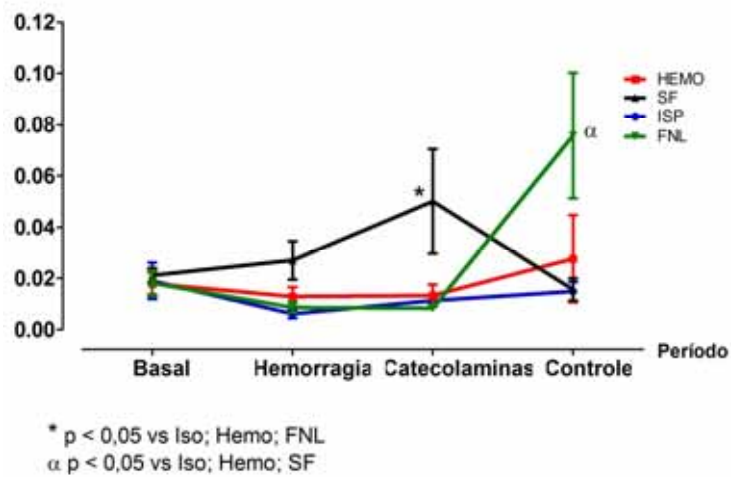
**TABELA 18:** Baixa frequência. Resultados da análise estatística.

Comentário: O grupo FNL apresentou maiores valores de LF quando comparado aos grupos HEMO, SF e ISP, no período de controle pós-reposição volêmica.

## 5.10 RAZÃO LF/HF

	Basal	Hemorragia	Catecolaminas	Controle
Hemo	0,018±0,00374	0,026±0,00678	0,050±0,0205	0,016±0,00510
SF	0,018±0,00374	0,010±0,00316	0,014±0,00510	0,028±0,0136
ISP	0,020±0,00707	0,006±0,00245	0,012±0,002	0,016±0,004
FNL	0,016±0,004	0,00800±0,002	0,00800±0,002	0,076±0,0211

**TABELA 19:** Razão entre a baixa frequência e a alta frequência (LF/HF). Média e erro padrão da média dos valores, nos quatro grupos nos diferentes períodos do estudo.



**Figura 18:** Razão entre a baixa frequência e a alta frequência (LF/HF) da variabilidade da frequência cardíaca nos quatro grupos do estudo.

HIPÓTESE	ESTATÍSTICA		RESULTADO
	F	p	
Interação entre grupos	3,71	p=0,009	
Diferença entre grupos em cada momento	<b>Momento</b>		
	Basal	p>0,05	
	Hemorragia	p>0,05	
	Catecolaminas	p<0,05	<b>SF &gt; ISP;HEMO;FNL</b>
	Controle Pós Reposição	p>0,05	<b>FNL &gt; HEMO;SF;ISP</b>
Diferença entre momentos em cada grupo	<b>Grupos</b>		
	Hemoterapia	p>0,05	
	Solução Fisiológica	p>0,05	
	Isoprenalina	p>0,05	
	Fenilefrina	p>0,05	

**TABELA 20:** Razão entre a baixa frequência e a alta frequência (LF/HF). Resultados da análise estatística.

Comentário: Na razão LF/HF, que caracteriza o balanço entre os componentes simpático e parassimpático do SNA, no período das catecolaminas, foram observadas diferenças entre o grupo SF, quando comparado aos grupos HEMO, FNL e ISP. E no momento de controle pós-reposição, o grupo FNL obteve maiores valores quando comparado aos grupos HEMO, SF e ISP.

## ***Discussão***

## 6 DISCUSSÃO

A fluidoterapia perioperatória e no paciente crítico visa, em última instância, à restauração de uma volemia capaz de ofertar uma quantidade de oxigênio ( $DO_2$ ) em nível tissular adequada às necessidades metabólicas sistêmicas.

Para alcançar tal objetivo, dispomos de soluções cristaloides, soluções coloidais ou hemoderivados. Abaixo de um nível crítico de hemoglobina, comprometendo de forma importante a capacidade de carreamento de oxigênio, é consenso na literatura que a restauração dessa capacidade deverá ser corrigida com a administração de eritrócitos. Nesse aspecto, ainda persiste a definição de qual seria esse limite crítico de capacidade de carreamento do oxigênio. Sabe-se que esse limite é relativo a alguns aspectos, como idade, co-morbidade, velocidade da perda de capacidade de carreamento e manutenção da volemia com soluções acelulares.

No que tange à restauração da volemia decorrente de perdas insensíveis (jejum, perspiração) perdas sensíveis provenientes do trauma cirúrgico ou de perda volêmica originada do trauma, restam as opções de correção com soluções cristaloides ou soluções coloidais. Nesse aspecto, a literatura é extremamente rica nas discussões das vantagens e desvantagens de cada uma das opções (LANG, BOLDT *et al.*, 2001; FINFER, BELLOMO *et al.*, 2004; FINFER, BELLOMO *et al.*, 2006; BRUNKHORST, ENGEL *et al.*, 2008; CHAPPELL, JACOB *et al.*, 2008).

Como principal desvantagem das soluções cristalóides, está justamente a pequena capacidade de manter-se no espaço intravascular, ocorrendo uma distribuição dessas soluções por todo o espaço extracelular, o que redundava numa translocação de aproximadamente 4/5 do volume administrado. Este volume translocado, além da formação de urina, parte ganha o interstício, redundando em edema e hipóxia tissular.

Por outro lado, a terapêutica do restabelecimento de adequada oferta de oxigênio tissular, muitas vezes é acompanhada da administração de soluções inotrópicas e ou vasoativas. Nesse cenário, Vane et al. (2004) estudaram a influência de catecolaminas alfa, beta e dopa agonistas no comportamento da dinâmica de soluções cristalóides infundidas em ovelhas normovolêmicas e conscientes. Esses autores concluíram que as catecolaminas beta e dopa agonistas apresentam uma ação de retenção das soluções cristalóides no intravascular, enquanto as catecolaminas alfa agonistas depletam, significativamente, o volume intravascular, tendo um efeito diurético significativamente maior que as catecolaminas beta agonistas.

Os autores entenderam que os resultados encontrados, a princípio, pareciam paradoxais, haja vista, que a expectativa era de que as catecolaminas vaso-dilatadoras (dopamina e isoprenalina) teriam um comportamento diferente da redução da resistência vascular sistêmica e do tônus do capilar arteriolar, aumentando a pressão hidrostática capilar, e, conseqüentemente, a filtração para o interstício.

Contudo, uma possível explicação para esse fenômeno seria de que as catecolaminas vaso-dilatadoras poderiam aumentar o bombeamento linfático, fazendo com que o líquido intersticial retomasse à circulação rapidamente.

Outra possibilidade é a de que a redução da resistência vascular sistêmica foi resultante da abertura de um maior número de capilares e, conseqüentemente, este teórico aumento da pressão hidrostática intracapilar seria dissipado pelo aumento da superfície microcirculatória. Por outro lado, a fenilefrina poderá ter promovido uma vasoconstrição mais à custa de uma redução da superfície microvascular do que propriamente de um aumento da resistência vascular sistêmica.

Outros autores explicaram tal fenômeno sob a possibilidade de um efeito das drogas beta-agonistas na redução da condutividade hidráulica da barreira microvascular, atribuindo a esse efeito um aumento no AMPc. Inferiram que os beta-agonistas bloqueiam o aumento da permeabilidade capilar à resposta inflamatória (ADAMSON, 1990; BALUK & MCDONALD, 1994).

Ewaldsson et al., (2006) também observaram diferentes comportamentos na cinética dos fluidos e na expansão volêmica em ovelhas, dependendo do agente adrenérgico utilizado, sendo que a maior diluição volêmica ocorreu com a Isoprenalina seguida da Dopamina e Fenilefrina. Ainda a Fenilefrina aumentou em seis vezes o clearance renal do líquido infundido.

Outros fatores envolvem a liberação de substâncias natriuréticas, como ANP (Atrial Natriuretic Peptide) e o BNP (Brain Natriuretic Peptide), que estimulam os barorreceptores, levando a um aumento da atividade simpática ativando o renina-angiotensina-aldosterona, sendo fatores importantes no envolvimento desta dinâmica da translocação dos fluidos orgânicos (LEVIN, GARDNER *et al.*, 1998). Apesar das evidências da literatura demonstradas, no presente estudo não conseguimos constatar a retenção intravascular de soluções cristaloides associadas a drogas beta-agonistas. No presente estudo,

o efeito da retenção intravascular de cristaloides foi realizado em animais submetidos a choque hemorrágico prévio e, portanto, com provável liberação de mediadores inflamatórios que exerceriam ação direta no endotélio vascular (HOLTE, SHARROCK *et al.*, 2002; DESBOROUGH, 2000; WILMORE, 2000).

O endotélio vascular hígido é recoberto pelo glycocalyx (PRIES, SECOMB *et al.*, 2000; REHM, ZAHLER *et al.*, 2004; PRIES E KUEBLER, 2006; CHAPPELL, JACOB *et al.*, 2007), que consiste em uma estrutura delgada de décimos de nanômetros e composta de proteoglicanas e glicoproteínas (LUFT, 1966). No glycocalyx há uma fração do volume plasmático o qual não participa do fluxo circulatório, permanecendo como uma segunda barreira na regulação da passagem de fluidos pela superfície endotelial (ADAMSON, LENZ *et al.*, 2004; JACOB, BRUEGGER *et al.*, 2007), que prevenindo a adesão de leucócitos e plaquetas (Vink, Constantinescu *et al.*, 2000), por si atenua a inflamação e o edema tissular (PRIES & KUEBLER, 2006; CHAPPELL, JACOB *et al.*, 2007). O total de plasma fixado na superfície endotelial, não participando, portanto, da circulação sanguínea normal é de aproximadamente de 700 a 1000 mL em um adulto hígido (REHM, ORTH *et al.*, 2000; NIEUWDORP, VAN HAEFTEN *et al.*, 2006; PRIES & KUEBLER, 2006). Todavia, essa parte não circulante do volume plasmático, além de seu comportamento de uma segunda barreira endotelial, apresenta-se em perfeito equilíbrio dinâmico com o volume circulante (PRIES, SECOMB *et al.*, 2000).

O Stress cirúrgico ou a hipóxia tissular, decorrente da redução da  $DO_2$  motivado por um choque hemorrágico, levará à liberação de mediadores inflamatórios (DESBOROUGH, 2000; WILMORE, 2000; HOLTE, SHARROCK *et al.*, 2002), que por sua vez provocarão uma diminuição do glycocalyx

endotelial, levando ao aumento da agregação plaquetária (VINK, CONSTANTINESCU *et al.*, 2000), adesão leucocitária na superfície endotelial (CONSTANTINESCU, VINK *et al.*, 2003) e a um aumento da permeabilidade endotelial, causando edema tissular (CHAPPELL, JACOB *et al.*, 2007; JACOB, BRUEGGER *et al.*, 2007). De acordo com estudos experimentais, durante o processo de isquemia-reperfusão (REHM, ZAHLER *et al.*, 2004; CHAPPELL, JACOB *et al.*, 2007), proteases (ADAMSON, 1990), fator de necrose tumoral alfa (HENRY E DULING, 2000), radicais livres de oxigênio (VINK, CONSTANTINESCU *et al.*, 2000), peptídeo natriurético atrial entre outros degradam o glycocalyx endotelial.

Nesse sentido, inferimos que o comportamento das soluções cristalóides, no presente estudo, não obedeceu à dinâmica dos estudos realizados por Vane *et al.* (2004) e outros, em virtude do estudo retenção hídrica ser realizada em animal já exposto ao processo inflamatório sistêmico decorrente do choque hemorrágico.

## 6.1 VARIABILIDADE DA FREQUÊNCIA CARDÍACA

Nas últimas três décadas, a literatura médico-científica vem enfatizando a importância da influência do sistema nervoso autônomo sobre o aparelho cardiovascular no que diz respeito ao prognóstico da morbimortalidade cardíaca, em pacientes portadores de outras co-morbidades crônicas e, principalmente na resposta à fase aguda do trauma (LOWN & VERRIER, 1976; SCHWARTZ & PRIORI, 1990; LEVY, 1994).

Evidências experimentais têm demonstrado propensão na associação de arritmias letais com o aumento da tonicidade simpática e ou redução da

atividade vagal. Para tanto, a comunidade científica vem empreendendo esforços no sentido de qualificar e quantificar marcadores da atividade autonômica. Dentro desse cenário, a variabilidade da frequência cardíaca estudada através dos diferentes métodos de estratificação tem-se consagrado como o marcador de maior correlação da influência autonômica sobre o aparelho cardiovascular (Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee, 1993).

A redução da variabilidade da frequência cardíaca tem sido apontada como um preditor de risco de eventos adversos em indivíduos normais e em pacientes portadores de patologias crônicas, refletindo a importância do SNA na homeostase orgânica (PUMPRLA, HOWORKA *et al.*, 2002).

Do ponto de vista fisiológico, durante o repouso ocorre uma prevalência do tônus vagal (LEVY, 1971) e as variações do intervalo RR são francamente dependentes da modulação parassimpática (CHESS, TAM *et al.*, 1975). A atividade simpática e vagal sobre os tecidos de automação cardíacos estão em constante interação. Em decorrência da grande concentração de acetilcolinesterase no nó sinoatrial, a duração dos estímulos vagais são curtas em decorrência da rápida hidrólise da acetilcolina. O predomínio fisiológico do sistema parassimpático sobre o simpático pode ser explicado por dois mecanismos: 1) a acetilcolina reduz a liberação de noradrenalina decorrente da atividade simpática e/ou 2) a acetilcolina atenua a resposta do estímulo adrenérgico.

A compreensão dos mecanismos neuronais de modulação do nó sinoatrial é melhor apurada pela análise espectral da variabilidade da

frequência cardíaca. Utilizando-se dispositivos de mensuração da variabilidade dos intervalos RR no domínio da frequência e através de um processamento matemático, como a transformada rápida de Fourier ou por meio de modelos autorregressivos, teremos como resultado um tacograma que comporá a variabilidade em faixas de alta frequência de ocorrência (HF), de baixa frequência (LF), e de muito baixa frequência de variabilidade (VLF) (BRUNETTO, ROSEGUINI *et al.*, 2005). A maior contribuição para o componente HF provém da atividade vagal eferente, como demonstrado em modelos experimentais e clínicos de manobras autonômicas, como estimulação elétrica vagal, bloqueio de receptores muscarínicos ou vagotomia (AKSELROD, GORDON *et al.*, 1981; MALLIANI, PAGANI *et al.*, 1991).

Com relação ao componente LF, entende-se que se deve a um menor intervalo RR, fruto da aceleração da frequência cardíaca em virtude do predomínio do componente simpático do SNA. Analisando-se do ponto de vista fisiológico, sabe-se que, em condições normais, existe um predomínio do tônus parassimpático, ou seja, para que ocorra a manifestação clínica da influência simpática, esta há que ser precedida de uma redução do domínio parassimpático. Portanto, considera-se que o componente LF reflita uma modulação do balanço entre o componente vagal e o simpático (AKSELROD, GORDON *et al.*, 1981; APPEL, BERGER *et al.*, 1989).

O aumento do tônus simpático resultando em taquicardia é normalmente acompanhado por uma redução da potência espectral da frequência da variabilidade e, na ocorrência do predomínio vagal, ocorre um aumento dessa potência. Para dirimir essa influência dos componentes espectrais na potência da frequência, utilizam-se unidades normalizadas (%) que representam o valor

relativo de cada componente da potência em proporção à potencia total, exceto o componente VLF, o que previne a influência da distribuição fracionada da energia (MALLIANI, PAGANI *et al.*, 1991).

No presente estudo, observamos que o fracionamento dos espectros de potência, quando normalizados, enfatizaram o predomínio do LF em relação ao HF, na reposição de soluções cristaloides associadas a drogas alfa agonistas, quando comparadas à associação de drogas beta-agonistas.

Muito se tem estudado a respeito do comportamento do balanço autonômico sobre o sistema cardiovascular, na população vítima de trauma com conseqüente redução da volêmia. Mecanismos de compensação fisiológica na hipovolemia incluem aumento da frequência cardíaca, e aumento da resistência vascular periférica. Essa compensação autonômica se dá pela retirada do tônus parassimpático e ativação do tráfico neuronal simpático eferente. Em modelos experimentais de choque hipovolêmico em animais, observaram-se duas fases de compensação autonômica: 1) predomínio de descarga adrenérgica, resultando em manutenção da pressão arterial e manutenção da perfusão de órgãos centrais às custas de vasoconstrição; 2) esgotamento do tônus simpático redundando em vasodilatação, bradicardia e colapso cardiovascular (BARCROFT, EDHOLM *et al.*, 1944; SCHADT & LUDBROOK, 1991).

Outros estudos demonstraram que, pacientes hígidos submetidos à simulação de hemorragia (pressão subatmosférica de membros inferiores) ou à indução de hipovolemia relativa, em pacientes submetidos ao Tilt Test, e à infusão de nitroprussiato de sódio, apresentaram manutenção da pressão arterial, através de um predomínio do sistema nervoso simpático. Este

equilíbrio hemodinâmico ocorreu até um determinado momento, a partir do qual houve uma aguda redução da pressão arterial coincidente com a queda do predomínio do tráfico simpático (medido diretamente no nervo fibular por microneurografia) (WALLIN & SUNDLOF, 1982; COOKE & CONVERTINO, 2002).

Os resultados dos estudos mencionados sugerem que a capacidade de compensação da modulação simpática nessas situações constituiu em pré-requisito para a restauração hemodinâmica durante o processo hemorrágico. Nesse sentido, a avaliação do balanço autonômico é de extrema valia para se diagnosticar precocemente a desautonomia simpática nessas situações. Para tanto, a análise da variabilidade da frequência cardíaca nos seus diversos espectros poderá contribuir sobremaneira na adequada condução terapêutica e na avaliação do prognóstico desses pacientes.

Baixa potência espectral total (estimativa do tônus autonômico) e uma baixa relação LF sobre HF (estimativa da predominância parassimpática) foram associadas à mortalidade em 742 pacientes monitorizados, por um período de até 6 meses em unidades de terapia intensiva cirúrgica (WINCHELL E HOYT, 1996). Baseando-se nesses resultados, Cooke *et al.* (2006) levantaram a hipótese de utilizar a análise espectral da VFC, na avaliação pré-hospitalar de pacientes vítimas de trauma hemorrágico, utilizando a análise da variabilidade no domínio da frequência. Após normalização das bandas espectrais, correlacionaram um significativo componente parassimpático e um menor predomínio simpático nos pacientes que morreram versus pacientes que sobreviveram. Estabeleceram a hipótese de que o benefício da análise espectral no domínio da frequência mostrou-se superior ao domínio do tempo,

em virtude da capacidade de aquela separar os componentes da variabilidade da frequência relacionada aos processos fisiológicos.

No presente estudo, observou-se o comportamento da VFC através da análise espectral no domínio da frequência em coelhos submetidos a choque hemorrágico, repondo-se o volume perdido com soluções cristaloides associadas a catecolaminas alfa ou beta-adrenérgicas. Observamos que a associação de soluções cristaloides com drogas alfa-agonistas (FNL) demonstrou um comportamento da VFC, ocorrendo um significativo predomínio do tônus simpático em relação ao tônus parassimpático. O perfil espectral da VFC, quando da reposição volêmica de soluções cristaloides associadas a drogas beta agonistas (ISP), não demonstrou o mesmo espectro observado com as drogas alfa-agonistas. Nesse sentido, a literatura carece de mais estudos no intuito de se confirmar uma eventual superioridade das drogas alfa-agonistas sobre as beta-agonistas na associação com soluções cristaloides ou coloidais, na reposição volêmica de vítimas de traumas hemorrágicos.

Nosso estudo apesar de corroborar com a possível melhora com o uso de drogas  $\alpha$  agonistas associado a soluções cristaloides no tratamento de pacientes vítimas de traumas, foi constituído por pequena amostra e apenas com uma espécie de animal. Necessário se faz que o método seja realizado com outras espécies e com amostragem maior, até poder ser transportado para que seja uma técnica confiável para uso em pacientes.

Por outro lado, nossos resultados contribuíram para a idéia de que uma técnica não invasiva e de baixo custo possa ser extremamente útil no controle da reposição volêmica e, principalmente, no prognóstico de morbi-mortalidade em pacientes vítimas de choque hemorrágico.

## ***Conclusão***

## 7 CONCLUSÃO

Nas condições empregadas neste estudo podemos concluir que:

1- não houve diferença na retenção vascular com o uso de solução fisiológica quando associada a  $\alpha$  ou  $\beta$  agonistas na ressuscitação pós-hemorragica;

2- os animais do grupo FNL frente ao estresse hemorrágico mantiveram a integridade da resposta autonômica dentro dos padrões fisiológicos.

## ***Referências***

## REFERÊNCIAS

ACHARYA, U. R. *et al.* Heart rate variability: a review. Med Biol Eng Comput, v.44, n.12, dec., p.1031-51, 2006.

American College of Surgeons Committee on Trauma. Shock, Advanced Trauma Life Support: Program for Physicians, Instructor Manual. In: P. H. Alexander Rh (Ed.). Advanced Trauma Life Support. Chicago: American College of Surgeons, 1993. Shock, Advanced Trauma Life Support: Program for Physicians, Instructor Manual, p.75-94

Adamson, R. H. Permeability of frog mesenteric capillaries after partial pronase digestion of the endothelial glycocalyx. J Physiol, v.428, Sep, p.1-13. 1990.

Adamson, R. H., J. F. Lenz, *et al.* Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. J Physiol, v.557, n.Pt 3, Jun 15, p.889-907. 2004.

Akselrod, S., D. Gordon, *et al.* Power spectrum analysis of heart rate fluctuation: a quantitative probe of beat-to-beat cardiovascular control. Science, v.213, n.4504, Jul 10, p.220-2. 1981.

Appel, M. L., R. D. Berger, *et al.* Beat to beat variability in cardiovascular variables: noise or music? J Am Coll Cardiol, v.14, n.5, Nov 1, p.1139-48. 1989.

Arieff, A. I. Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. Chest, v.115, n.5, May, p.1371-7. 1999.

Aubert, A. E., B. Seps, *et al.* Heart rate variability in athletes. Sports Med, v.33, n.12, p.889-919. 2003.

Baluk, P. e D. M. McDonald. The beta 2-adrenergic receptor agonist formoterol reduces microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation. Am J Physiol, v.266, n.4 Pt 1, Apr, p.L461-8. 1994.

Barcroft, H., O. G. Edholm, *et al.* Phosthaemorrhagic fainting study by cardiac output and forearm flow. Lancet, p.489-491. 1944.

Bellomo, R. Fluid resuscitation: colloids vs. crystalloids. Blood Purif, v.20, n.3, p.239-42. 2002.

Boldt, J. Volume therapy in cardiac surgery: are Americans different from Europeans? J Cardiothorac Vasc Anesth, v.20, n.1, Feb, p.98-105. 2006.

Boldt, J., M. Ducke, *et al.* Influence of different volume replacement strategies on inflammation and endothelial activation in the elderly undergoing major abdominal surgery. Intensive Care Med, v.30, n.3, Mar, p.416-22. 2004.

Bourgoin, A., M. Leone, *et al.* Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. Crit Care Med, v.33, n.4, Apr, p.780-6. 2005.

Brandstrup, B. Fluid therapy for the surgical patient. Best Pract Res Clin Anaesthesiol, v.20, n.2, Jun, p.265-83. 2006.

Brandstrup, B., H. Tonnesen, *et al.* Effects of intravenous fluid restriction on postoperative complications: comparison of two perioperative fluid regimens: a randomized assessor-blinded multicenter trial. Ann Surg, v.238, n.5, Nov, p.641-8. 2003.

Brunetto, A. F., B. T. Roseguini, *et al.* Limiar Ventilatorio e variabilidade da frequencia cardiaca em adolescentes. Rev Bras Med Esporte, v.11, p.22-27. 2005.

Brunkhorst, F. M., C. Engel, *et al.* Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. N Engl J Med, v.358, n.2, Jan 10, p.125-39. 2008.

Buch, A. N., J. H. Coote, *et al.* Mortality, cardiac vagal control and physical training--what's the link? Exp Physiol, v.87, n.4, Jul, p.423-35. 2002.

Caruana-Montaldo, B., K. Gleeson, *et al.* The control of breathing in clinical practice. Chest, v.117, n.1, Jan, p.205-25. 2000.

Chan, S. T., C. R. Kapadia, *et al.* Extracellular fluid volume expansion and third space sequestration at the site of small bowel anastomoses. Br J Surg, v.70, n.1, Jan, p.36-9. 1983.

Chappell, D., M. Jacob, *et al.* Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. Anesthesiology, v.107, n.5, Nov, p.776-84. 2007.

\_\_\_\_\_. A rational approach to perioperative fluid management. Anesthesiology, v.109, n.4, Oct, p.723-40. 2008.

Chess, G. F., R. M. Tam, *et al.* Influence of cardiac neural inputs on rhythmic variations of heart period in the cat. Am J Physiol, v.228, n.3, Mar, p.775-80. 1975.

Choi, P. T., G. Yip, *et al.* Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. Crit Care Med, v.27, n.1, Jan, p.200-10. 1999.

Cole, C. R., E. H. Blackstone, *et al.* Heart-rate recovery immediately after exercise as a predictor of mortality. N Engl J Med, v.341, n.18, Oct 28, p.1351-7. 1999.

Constantinescu, A. A., H. Vink, *et al.* Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. Arterioscler Thromb Vasc Biol, v.23, n.9, Sep 1, p.1541-7. 2003.

Cooke, W. H. e V. A. Convertino. Association between vasovagal hypotension and low sympathetic neural activity during presyncope. Clin Auton Res, v.12, n.6, Dec, p.483-6. 2002.

Cooke, W. H., J. F. Cox, *et al.* Controlled breathing protocols probe human autonomic cardiovascular rhythms. Am J Physiol, v.274, n.2 Pt 2, Feb, p.H709-18. 1998.

Cooke, W. H., J. Salinas, *et al.* Heart rate variability and its association with mortality in prehospital trauma patients. J Trauma, v.60, n.2, Feb, p.363-70; discussion 370. 2006.

De Backer, D., P. Biston, *et al.* Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. N Engl J Med, v.362, n.9, Mar 4, p.779-89.

De Castro, C. L., A. C. Da Nobrega, *et al.* [Autonomic cardiovascular tests. A critical review. II]. Arq Bras Cardiol, v.59, n.2, Aug, p.151-8. 1992.

Demling, R. H., B. Harms, *et al.* Acute versus sustained hypoproteinemia and posttraumatic pulmonary edema. Surgery, v.92, n.1, Jul, p.79-86. 1982.

Desborough, J. P. The stress response to trauma and surgery. Br J Anaesth, v.85, n.1, Jul, p.109-17. 2000.

Di Rienzo, M., G. Parati, *et al.* Investigating baroreflex control of circulation using signal processing techniques. IEEE Eng Med Biol Mag, v.16, n.5, Sep-Oct, p.86-95. 1997.

Dorje, P., G. Adhikary, *et al.* Avoiding iatrogenic hyperchloremic acidosis--call for a new crystalloid fluid. Anesthesiology, v.92, n.2, Feb, p.625-6. 2000.

Ellender, T. J. e J. C. Skinner. The use of vasopressors and inotropes in the emergency medical treatment of shock. Emerg Med Clin North Am, v.26, n.3, Aug, p.759-86, ix. 2008.

Ewaldsson, C. A., L. A. Vane, *et al.* Adrenergic drugs alter both the fluid kinetics and the hemodynamic responses to volume expansion in sheep. J Surg Res, v.131, n.1, Mar, p.7-14. 2006.

Fan, S. Z., Y. J. Cheng, *et al.* Heart rate variability--a useful non-invasive tool in anesthesia. Acta Anaesthesiol Sin, v.32, n.1, Mar, p.51-6. 1994.

Fedida, D. e R. A. Bouchard. Mechanisms for the positive inotropic effect of alpha 1-adrenoceptor stimulation in rat cardiac myocytes. Circ Res, v.71, n.3, Sep, p.673-88. 1992.

Finfer, S., R. Bellomo, *et al.* A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. N Engl J Med, v.350, n.22, May 27, p.2247-56. 2004.

\_\_\_\_\_. Effect of baseline serum albumin concentration on outcome of resuscitation with albumin or saline in patients in intensive care units: analysis of data from the saline versus albumin fluid evaluation (SAFE) study. BMJ, v.333, n.7577, Nov 18, p.1044. 2006.

Fleck, A., G. Raines, *et al.* Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. Lancet, v.1, n.8432, Apr 6, p.781-4. 1985.

Goldberger, A. L., D. R. Rigney, *et al.* Chaos and fractals in human physiology. Sci Am, v.262, n.2, Feb, p.42-9. 1990.

Gregory, J. S., M. F. Bonfiglio, *et al.* Experience with phenylephrine as a component of the pharmacologic support of septic shock. Crit Care Med, v.19, n.11, Nov, p.1395-400. 1991.

Grocott, M. P., M. G. Mythen, *et al.* Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. Anesth Analg, v.100, n.4, Apr, p.1093-106. 2005.

Grupp, I. L., J. N. Lorenz, *et al.* Overexpression of alpha1B-adrenergic receptor induces left ventricular dysfunction in the absence of hypertrophy. Am J Physiol, v.275, n.4 Pt 2, Oct, p.H1338-50. 1998.

Halliwill, J. R. e G. E. Billman. Effect of general anesthesia on cardiac vagal tone. Am J Physiol, v.262, n.6 Pt 2, Jun, p.H1719-24. 1992.

Hayano, J., Y. Sakakibara, *et al.* Accuracy of assessment of cardiac vagal tone by heart rate variability in normal subjects. Am J Cardiol, v.67, n.2, Jan 15, p.199-204. 1991.

Heart rate variability for risk stratification of life-threatening arrhythmias. American College of Cardiology Cardiovascular Technology Assessment Committee. J Am Coll Cardiol, v.22, n.3, Sep, p.948-50. 1993.

Heart rate variability: standards of measurement, physiological interpretation and clinical use. Task Force of the European Society of Cardiology and the North American Society of Pacing and Electrophysiology. Circulation, v.93, n.5, Mar 1, p.1043-65. 1996.

Henry, C. B. e B. R. Duling. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. Am J Physiol Heart Circ Physiol, v.279, n.6, Dec, p.H2815-23. 2000.

Holmes, C. L. Vasoactive drugs in the intensive care unit. Curr Opin Crit Care, v.11, n.5, Oct, p.413-7. 2005.

- Holte, K., N. B. Foss, *et al.* Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. Br J Anaesth, v.99, n.4, Oct, p.500-8. 2007.
- Holte, K. e H. Kehlet. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. J Am Coll Surg, v.202, n.6, Jun, p.971-89. 2006.
- Holte, K., B. B. Kristensen, *et al.* Liberal versus restrictive fluid management in knee arthroplasty: a randomized, double-blind study. Anesth Analg, v.105, n.2, Aug, p.465-74. 2007.
- Holte, K., N. E. Sharrock, *et al.* Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. Br J Anaesth, v.89, n.4, Oct, p.622-32. 2002.
- Hon, E. H. e S. T. Li. Electronic evaluations of the fetal heart rate patterns precede fetal death: further observations. Am J Obstet Gynecol, v.87, p.814-826. 1965.
- Huang, L. e W. Tang. Vasopressor agents: old and new components. Curr Opin Crit Care, v.10, n.3, Jun, p.183-7. 2004.
- Ishibashi, Y., D. J. Duncker, *et al.* Endogenous nitric oxide masks alpha 2-adrenergic coronary vasoconstriction during exercise in the ischemic heart. Circ Res, v.80, n.2, Feb, p.196-207. 1997.
- Jacob, M., D. Bruegger, *et al.* The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. Cardiovasc Res, v.73, n.3, Feb 1, p.575-86. 2007.
- Kamath, M. V. e E. L. Fallen. Power spectral analysis of heart rate variability: a noninvasive signature of cardiac autonomic function. Crit Rev Biomed Eng, v.21, n.3, p.245-311. 1993.
- Kamath, M. V., E. L. Fallen, *et al.* Effects of steady state exercise on the power spectrum of heart rate variability. Med Sci Sports Exerc, v.23, n.4, Apr, p.428-34. 1991.
- Kellum, J. A. e M. R. Pinsky. Use of vasopressor agents in critically ill patients. Curr Opin Crit Care, v.8, n.3, Jun, p.236-41. 2002.
- Kinsky, M. P., S. U. Vaid, *et al.* Effect of esmolol on fluid therapy in normovolemia and hypovolemia. Shock, v.30, n.1, Jul, p.55-63. 2008.
- Kleiger, R. E., J. P. Miller, *et al.* Decreased heart rate variability and its association with increased mortality after acute myocardial infarction. Am J Cardiol, v.59, n.4, Feb 1, p.256-62. 1987.

La Rovere, M. T., C. Bersano, *et al.* Exercise-induced increase in baroreflex sensitivity predicts improved prognosis after myocardial infarction. Circulation, v.106, n.8, Aug 20, p.945-9. 2002.

Lamke, L. O. e S. O. Liljedahl. Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. Resuscitation, v.5, n.93-102. 1976.

Lamke, L. O., G. E. Nilsson, *et al.* Water loss by evaporation from the abdominal cavity during surgery. Acta Chir Scand, v.143, n.5, p.279-84. 1977.

Lang, K., J. Boldt, *et al.* Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. Anesth Analg, v.93, n.2, Aug, p.405-9 , 3rd contents page. 2001.

Ledoux, D., M. E. Astiz, *et al.* Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. Crit Care Med, v.28, n.8, Aug, p.2729-32. 2000.

Levin, E. R., D. G. Gardner, *et al.* Natriuretic peptides. N Engl J Med, v.339, n.5, Jul 30, p.321-8. 1998.

Levy, M. N. Sympathetic-parasympathetic interactions in the heart. Circ Res, v.29, n.5, Nov, p.437-45. 1971.

\_\_\_\_\_. Vagal control of the heart: Experimental Basis and clinical implications. Armonk, NY: Futura. 1994

Lima, L. C. Efeito das catecolaminas sobre a expansão volêmica sustentada e função renal em coelhos. (Doutorado). Anestesiologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu - UNESP, Botucatu, 2011. 104 p.

Lobo, D. N., K. A. Bostock, *et al.* Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. Lancet, v.359, n.9320, May 25, p.1812-8. 2002.

Lowell, J. A., C. Schifferdecker, *et al.* Postoperative fluid overload: not a benign problem. Crit Care Med, v.18, n.7, Jul, p.728-33. 1990.

Lown, B. e R. L. Verrier. Neural activity and ventricular fibrillation. N Engl J Med, v.294, n.21, May 20, p.1165-70. 1976.

Luft, J. H. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. Fed Proc, v.25, n.6, Nov-Dec, p.1773-83. 1966.

Maayan, C., F. B. Axelrod, *et al.* Evaluation of autonomic dysfunction in familial dysautonomia by power spectral analysis. J Auton Nerv Syst, v.21, n.1, Nov, p.51-8. 1987.

Malik, M., T. Cripps, *et al.* Prognostic value of HRV after myocardial infarction of different data processing methods. Med Biol Eng Comput, v.27, p.603-11. 1989.

Malliani, A., M. Pagani, *et al.* Cardiovascular neural regulation explored in the frequency domain. Circulation, v.84, n.2, Aug, p.482-92. 1991.

Mangano, D. T., E. L. Layug, *et al.* Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. N Engl J Med, v.335, n.23, Dec 5, p.1713-20. 1996.

Morguet, A. e H. J. Springer. Microcomputer-based measurement of beat-to-beat intervals and analysis of heart rate variability. Med Prog Technol, v.8, n.2, p.77-82. 1981.

Nieuwdorp, M., T. W. Van Haeften, *et al.* Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. Diabetes, v.55, n.2, Feb, p.480-6. 2006.

Paschoal, M. A. e K. F. S. Petreluzzi. Estudo da Variabilidade da Frequencia Cardíaca em Pacientes com DPOC. Rev. Cienc. Med., v.11, n.1, p.27-37. 2002.

Poloujadoff, M. P., S. W. Borron, *et al.* Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. Anesthesiology, v.107, n.4, Oct, p.591-6. 2007.

Pries, A. R. e W. M. Kuebler. Normal endothelium. Handb Exp Pharmacol, n.176 Pt 1, p.1-40. 2006.

Pries, A. R., T. W. Secomb, *et al.* The endothelial surface layer. Pflugers Arch, v.440, n.5, Sep, p.653-66. 2000.

Pumpkala, J., K. Howorka, *et al.* Functional assessment of heart rate variability: physiological basis and practical applications. Int J Cardiol, v.84, n.1, Jul, p.1-14. 2002.

Rajendra Acharya, U., K. Paul Joseph, *et al.* Heart rate variability: a review. Med Biol Eng Comput, v.44, n.12, Dec, p.1031-51. 2006.

Rehm, M., P. F. Conzen, *et al.* [The Stewart model. "Modern" approach to the interpretation of the acid-base metabolism]. Anaesthetist, v.53, n.4, Apr, p.347-57. 2004.

Rehm, M., V. Orth, *et al.* Changes in intravascular volume during acute normovolemic hemodilution and intraoperative retransfusion in patients with radical hysterectomy. Anesthesiology, v.92, n.3, Mar, p.657-64. 2000.

Rehm, M., S. Zahler, *et al.* Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. Anesthesiology, v.100, n.5, May, p.1211-23. 2004.

- Reid, F., D. N. Lobo, *et al.* (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. Clin Sci (Lond), v.104, n.1, Jan, p.17-24. 2003.
- Robarts, W. M. Nature of the disturbance in the body fluid compartments during and after surgical operations. Br J Surg, v.66, n.10, Oct, p.691-5. 1979.
- Ruffolo, R. R., Jr., W. Bondinell, *et al.* Alpha 1-adrenoceptors: pharmacological classification and newer therapeutic applications. Proc West Pharmacol Soc, v.38, p.121-6. 1995.
- Sanders, J. S. e D. W. Ferguson. Profound sympathoinhibition complicating hypovolemia in humans. Ann Intern Med, v.111, n.5, Sep 1, p.439-41. 1989.
- Santos, M. D. B., F. R. Moraes, *et al.* Estudo da Arritmia sinusal respiratoria e da Variabilidade da Frequencia Cardíaca de homens jovens de meia Idade. Rev Soc Cardiol, v.13, n.3, p.15-24. 2003.
- Schadt, J. C. e J. Ludbrook. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. Am J Physiol, v.260, n.2 Pt 2, Feb, p.H305-18. 1991.
- Schwartz, P. J. e S. G. Priori. Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside. Philadelphia: WB Saunders CO. 1990. 330-343 p.
- Sear, J. W. Kidney dysfunction in the postoperative period. Br J Anaesth, v.95, n.1, Jul, p.20-32. 2005.
- Shires, T., J. Williams, *et al.* Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. Ann Surg, v.154, Nov, p.803-10. 1961.
- Shoemaker, W. C. Temporal physiologic patterns of shock and circulatory dysfunction based on early descriptions by invasive and noninvasive monitoring. New Horiz, v.4, n.2, May, p.300-18. 1996.
- Shoemaker, W. C., A. B. Peitzman, *et al.* Resuscitation from severe hemorrhage. Crit Care Med, v.24, p.S12-23. 1996.
- Starling, E. H. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. J Physiol, v.19, n.4, May 5, p.312-26. 1896.
- Steele, A. e D. Bihari. Choice of catecholamine: does it matter? . Curr Opin Crit Care, v.6, p.347-5 2000.
- Stevens, T., J. G. Garcia, *et al.* Mechanisms regulating endothelial cell barrier function. Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol, v.279, n.3, Sep, p.L419-22. 2000.
- Thayer, J. F. e R. D. Lane. The role of vagal function in the risk for cardiovascular disease and mortality. Biol Psychol, v.74, n.2, Feb, p.224-42. 2007.

Tølløfsrud, S., M. Mathru, *et al.* Hypertonic-hyperoncotic solutions in open-heart surgery. Perfusion, v.13, p.289-296. 1998.

Tølløfsrud, S., T. Tønnessen, *et al.* Hypertonic saline and dextran in normovolemic and hypovolemic healthy volunteers increases interstitial and intravascular fluid volumes. Acta Anaesthesiol Scand, v.42, p.145-153. 1998.

Vane, L. A., D. S. Prough, *et al.* Effects of different catecholamines on the dynamics of volume expansion of crystalloid infusion. Anesthesiology, v.101, n.5, Nov, p.1136-44. 2004.

Vink, H., A. A. Constantinescu, *et al.* Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer : implications for platelet-endothelial cell adhesion. Circulation, v.101, n.13, Apr 4, p.1500-2. 2000.

Vybiral, T., R. J. Bryg, *et al.* Effect of passive tilt on sympathetic and parasympathetic components of heart rate variability in normal subjects. Am J Cardiol, v.63, n.15, May 1, p.1117-20. 1989.

Wakim, K. G. "Normal" 0.9 per cent salt solution is neither "normal" nor physiological. JAMA, v.214, n.9, Nov 30, p.1710. 1970.

Wallin, B. G. e G. Sundlof. Sympathetic outflow to muscles during vasovagal syncope. J Auton Nerv Syst, v.6, n.3, Nov, p.287-91. 1982.

Waters, J. H., A. Gottlieb, *et al.* Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. Anesth Analg, v.93, n.4, Oct, p.817-22. 2001.

Weise, F. e F. Heydenreich. A non-invasive approach to cardiac autonomic neuropathy in patients with diabetes mellitus. Clin Physiol, v.10, n.2, Mar, p.137-45. 1990.

Williamson, K. L. e K. J. Broadley. Characterization of the alpha-adrenoceptors mediating positive inotropy of rat left atria by use of selective agonists and antagonists. Arch Int Pharmacodyn Ther, v.285, n.2, Feb, p.181-98. 1987.

Wilmore, D. W. Metabolic response to severe surgical illness: overview. World J Surg, v.24, n.6, Jun, p.705-11. 2000.

Winchell, R. J. e D. B. Hoyt. Spectral analysis of heart rate variability in the ICU: a measure of autonomic function. J Surg Res, v.63, n.1, Jun, p.11-6. 1996.

\_\_\_\_\_. Analysis of heart-rate variability: a noninvasive predictor of death and poor outcome in patients with severe head injury. J Trauma, v.43, n.6, Dec, p.927-33. 1997.

Wolf, M. M., G. A. Varigos, *et al.* Sinus arrhythmia in acute myocardial infarction. Med J Aust, v.2, n.2, Jul 15, p.52-3. 1978.

Yamazaki, T., Y. Shimada, *et al.* Circulatory responses to afterloading with phenylephrine in hyperdynamic sepsis. Crit Care Med, v.10, n.7, Jul, p.432-5. 1982.

Zaritsky, A. L. e B. Chernow. Catecholamines, sympathomimetics. In: B. Chernow e C. R. Lake (Ed.). The pharmacologic approach to the critically ill patient. Baltimore (MD): Williams & Wilkins, 1983. Catecholamines, sympathomimetics, p.481-549

## ***Anexos***

## ANEXOS

## Anexo 1: Modelo da ficha de coleta dos dados

Data Sheet - Dr. José Mariano Soares de Moraes									
GRUPO:		IDENTIF.:		PESO:		SEXO:		COMENTÁRIOS	
HEMORRAGIA:		REPOSIÇÃO:		MANUTENÇÃO:		DIURESE TOTAL:			
CATECOLAMINA: mg/Kg				DOSE: _____ mg/Kg/min.					
PARÂMETROS			Htc	Htc	FC	PAM	PVC	URINA	
B A S A L	B 0'	M0							
	B 5'	M1							
	B 10'	M2							
	B 15'	M3							
H E M O R R	H 5'	M4							
	H 10'	M5							
O b s	H 15'	M6							
	OB 5'	M7							
	OB 10'	M8							
C a t e c	CAT 5'	M9							
	CAT 10'	M10							
R e p o s i ç ã o  V o l ê m i c a	R 5'	M11							
	R 8'	M12							
	R 10'	M13							
	R 12'	M14							
	R 14'	M15							
	R 16'	M16							
	R 20'	M17							
C o n t r o l e  P ô s  R e p o s i ç ã o	CPR 5'	M18							
	CPR 10'	M19							
	CPR 20'	M20							
	CPR 30'	M21							
	CPR 40'	M22							
	CPR 50'	M23							
	CPR 60'	M24							
	CPR 75'	M25							
	CPR 90'	M26							

Data: \_\_\_/\_\_\_/2009

**Anexo 2: Planilha de coleta de dados da diurese, PAM e PVC nos 4 grupos, nos diversos momentos do estudo.**

Data Sheet - Dr. José Mariano Soares de Moraes																												
DIURESE																												
Parâmetros	SORO FISIOLÓGICO							FENILEFRINA						ISOPRENALINA						HEMORRAGIA (HEMOTERAPIA)								
	SP1	SP2	SP3	SP4	SP5	SP6	MÉDIA	FIL11	FIL12	FIL3	FIL4	FIL5	FIL6	MÉDIA	SP11	SP12	SP13	SP14	SP15	SP16	MÉDIA	HEM1	HEM2	HEM3	HEM4	HEM5	HEM6	HEM7
MD	1,80	1,00	0,80	1,20	1,00	0,00	0,67	1,00	0,00	0,00	0,00	0,80	0,80	0,43	0,70	0,00	0,00	0,00	0,00	0,80	0,25	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MR	1,20	4,00	0,80	0,20	7,40	2,00	2,80	7,40	8,00	6,00	0,00	3,40	3,40	4,70	3,00	10,00	1,00	3,80	1,80	1,00	3,48	1,40	3,00	0,00	0,00	0,00	1,00	0,30
MD+R	9,00	7,80	6,40	1,60	21,40	11,00	9,50	20,00	11,40	9,40	9,40	10,80	5,00	11,00	10,80	15,00	3,20	8,20	4,80	7,20	8,20	4,40	5,00	4,40	2,00	8,00	4,80	4,77
Experiência Realizada por José Mariano / Denise / Cristiano																								Data: __/__/2009				
PAM																												
Parâmetros	SORO FISIOLÓGICO							FENILEFRINA						ISOPRENALINA						HEMORRAGIA (HEMOTERAPIA)								
	SP1	SP2	SP3	SP4	SP5	SP6	MÉDIA	FIL11	FIL12	FIL3	FIL4	FIL5	FIL6	MÉDIA	SP11	SP12	SP13	SP14	SP15	SP16	MÉDIA	HEM1	HEM2	HEM3	HEM4	HEM5	HEM6	HEM7
MB	48,00	51,00	48,00	44,00	73,00	42,00	51,00	80,00	81,00	47,00	33,00	33,00	35,00	46,50	35,00	30,00	24,00	45,00	34,00	38,00	34,17	48,00	31,00	42,00	42,00	34,00	22,00	36,33
MH	20,00	0,00	16,00	18,00	50,00	25,00	22,00	60,00	28,00	45,00	27,00	44,00	27,00	38,67	21,00	34,00	20,00	24,00	17,00	38,00	25,67	30,00	37,00	41,00	18,00	28,00	11,00	28,00
MC	27,00	0,00	16,00	28,00	57,00	28,00	28,00	90,00	66,00	61,00	30,00	98,00	45,00	54,17	60,00	23,00	42,00	27,00	40,00	47,00	38,17	38,00	46,00	48,00	28,00	37,00	28,00	37,50
MR	40,00	55,00	44,00	32,00	61,00	34,00	44,33	60,00	82,00	51,00	91,00	57,00	32,00	52,67	68,00	44,00	46,00	37,00	38,00	37,00	45,50	46,00	61,00	40,00	41,00	54,00	40,00	47,50
MF	40,00	42,00	54,00	36,00	60,00	60,00	46,67	57,00	67,00	46,00	32,00	48,00	43,00	48,67	60,00	34,00	43,00	44,00	46,00	37,00	44,00	50,00	61,00	57,00	50,00	60,00	55,00	51,00
Experiência Realizada por José Mariano / Denise / Cristiano																								Data: __/__/2009				
P.V.C.																												
Parâmetros	SORO FISIOLÓGICO							FENILEFRINA						ISOPRENALINA						HEMORRAGIA (HEMOTERAPIA)								
	SP1	SP2	SP3	SP4	SP5	SP6	MÉDIA	FIL11	FIL12	FIL3	FIL4	FIL5	FIL6	MÉDIA	SP11	SP12	SP13	SP14	SP15	SP16	MÉDIA	HEM1	HEM2	HEM3	HEM4	HEM5	HEM6	HEM7
MB	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	3,00	0,67	-1,00	-2,00	1,00	1,00	1,00	1,00	0,17	1,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,00	1,33	2,00	0,00	0,00	1,00	0,00	0,00	0,50
MH	0,00	0,00	0,00	-1,00	-1,00	0,00	-0,33	-2,00	1,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,17	0,00	0,00	1,00	0,00	1,00	0,00	0,33	-2,00	-2,00	0,00	0,00	0,00	0,00	-0,67
MC	0,00	0,00	-1,00	0,00	0,00	0,00	-0,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,00	0,00	1,00	0,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
MR	0,00	0,00	-1,00	3,00	1,00	0,00	0,50	0,00	0,00	4,00	0,00	0,00	0,00	0,67	3,00	2,00	1,00	1,00	2,00	2,00	1,83	1,00	3,00	1,00	2,00	0,00	0,00	1,17
MF	0,00	0,00	2,00	2,00	3,00	0,00	1,17	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	1,00	2,00	0,00	2,00	0,83	0,00	0,00	1,00	2,00	0,00	0,00	0,50
Experiência Realizada por José Mariano / Denise / Cristiano																								Data: __/__/2009				

**Anexo 3:** Planilha de coleta de dados do hematócrito dos 4 grupos, nos diversos momentos do estudo.

Data Sheet - Dr. José Mariano Soares de Moraes																										
EFEITO DAS CATECOLAMINAS																										
HEMATÓCRITO																										
Parâmetros		SORO FISIOLÓGICO						FENILEFRINA						ISOPRENALINA						HEMORRAGIA (HEMOTERAPIA)						
		SF01	SF02	SF03	SF04	SF05	SF06	FNL01	FNL02	FNL03	FNL04	FNL05	FNL06	ISP01	ISP02	ISP03	ISP04	ISP05	ISP06	HEMO1	HEMO2	HEMO3	HEMO4	HEMO5	HEMO6	
B A S A L	B 0'	M0	36	40	27	37	35	40	37	38	35,5	36	33	38	37	36	38	37	30	35	36	32	37	37	40	37,5
	B 5'	M1	35,5	40,5	26	36	35	40	39,5	38,5	36	34	32,5	38	37	35,5	38	-	31	35,5	35	32,5	37	37	40	36
	B 10'	M2	36	40	26	36,5	33,5	39	39	39	36	35	32	37,5	37	32,5	37	35	31	35	35	33	39	36,5	40	36
	B 15'	M3	35	42	26	36	33	39	40	39,5	36,5	35	32	38	37	31,5	36	35	30	35,5	36	33	39,5	36	40,5	38
H E M O R R A G I A	H 5'	M4	35	40	25	33	33	38,5	40	39	36,5	14	32	38	36,5	31	36	35	30	35	36	32	36,5	36	38	37
	H 10'	M5	32,5	37,5	24	32	31	38	39,5	38	28,5	32	31	36	34,5	29	34,5	34,5	30	31	34,5	30	35	33	38	36
O b s e r v a ç õ e s	H 15'	M6	28,5	20	23	32	29,5	35,5	37,5	36,5	33	32	28,5	35	33	29	33	34	29,5	31	33	30	34	33	37,5	36
	OB 5'	M7	28,5	23,5	22	30	29	35	30	35,5	32	32	29	34	34	29	32	32	27	31	32	30	33	33	36,5	34
	OB 10'	M8	28,5	-	22	28	29	35	35,5	35,5	29,5	32	29	34,5	33	28,5	30	32	27	31	32,5	30	33	33	35	32,5
C a t e c o l a m i n a	CAT 5'	M9	29,5	21	21	29	28	35	36	32,5	28	32	29	34	32,5	28,5	31	32	27	31,5	30	29	32	33,5	35	30,5
	CAT 10'	M10	28	26	21	29	28	35	28,5	30,5	27,5	32	29	35	32	29	31,5	30,5	27	30	31,5	29	32	34	35	31
R e p o s i ç ã o  V o i ê m i ç ã o	R 5'	M11	27	26	19	24	26	28	31	27,5	25	27	25,6	33	26,5	26	29,5	27	24	28	32,5	28	32	34	35,5	33
	R 8'	M12	26	26	19	23	26	27	31	26,5	25	27	25	30,5	25	25	28,5	27	23	27	33	29	36	34	35,5	34
	R 10'	M13	25	25	19	22	25	27	30	21	25	27	24	30	24,5	24,5	26	26	23	25,5	34	29	35	33	37,5	34
	R 12'	M14	25	26	18	20	24	27	29	26	24	27	23,5	29	23,5	22,5	24,5	22	21	23	34	29	34	34,5	38	35
	R 14'	M15	25	25,5	18	20	24	27	24,5	26,5	23	19	23	29	24	23	25	24	20,5	23	35,5	30	35	34,5	38	34
	R 16'	M16	24,5	25,5	18	20	23	26	25	25,5	23	19	23	27	24,5	22	25	24,5	20	23	35,5	30	35	35	38	35
	R 20'	M17	24	25,5	18	20	22	26,5	27	27	23	19	23	28	24	22	25	24	21	23	35	30	35	35	39	35
C o n t r o l e p ô s e  R e p o s i ç ã o	CPR 5'	M18	24	25,5	18	21	21	26	27,5	25,5	23,5	21,5	24	29	25	22	27	25	22	24	36,5	30,5	35	35	40	36
	CPR 10'	M19	24	27,5	19	22	25	26	27	27	24,5	23	24	30	25,5	23,5	28	25	22	24	36,5	32	35	35	40	36
	CPR 20'	M20	25	27,5	19	23	26	27	29	27,5	25,5	26	24,5	32	26,5	21	28	26	24	24	36,5	31	35	35	38	37
	CPR 30'	M21	26	26,5	20	23	26	27	29,5	25,5	25,5	26	25	33	27,5	24,5	27,5	26,5	24	25	37	31	35	35	40	37
	CPR 40'	M22	26	26	20	23	28	29	29	26	26	26	25	32,5	28	25	29	27	24	25	37	31	35,5	36	39,5	37
	CPR 50'	M23	25,5	27	20	23,5	28	29	28	26	26	28	25	33	28	26,5	29	27	24	25	36	30	36	36	40	37
	CPR 60'	M24	26	27,5	20	25	28	29	27,5	27	26	29	25	33	28	27	32	28	25	26,5	36	31	36	35	40	37
	CPR 75'	M25	27	27,5	20,5	25	27	29	28	27	26	28	26	33	28	27	30	28	26	27	36,5	30,5	36	36	39	37
	CPR 90'	M26	27	28	21	25	27	29	30	28	26,5	28	25,5	33,5	28	27	31	28	26	27	37	31	36	36	38	37

Experiência Realizada por: José Mariano / Denise / Cristiano

Data: \_\_\_ / \_\_\_ / 2009