

Gualter Lisboa Ramalho

**Efeitos da Noradrenalina e Dobutamina sobre a
expansão volêmica com solução fisiológica em
coelhos submetidos à hemorragia**

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

Orientador: Prof. Dr. Luiz Antonio Vane

Botucatu - SP

2015

DEDICATÓRIA

ESTA TESE É DEDICADA...

Ao meu pai, Luiz Ramalho (*in memoriam*), pelo legado de honestidade, sensibilidade, honradez e trabalho, sempre muito presente em vida, partiu precocemente, aos meus 13 anos de idade, mas nunca fora esquecido, marcado pelos seus ensinamentos e exemplo de vida; À minha mãe, Maria Jayra Lisboa Ramalho, sinônimo de perseverança, garra e amor aos filhos, aos quais se dedicou integralmente, com muita fé e determinação, logrando êxito no projeto de formar cidadãos de bem, profissionais qualificados, homens e mulheres tementes a Deus, com elevado espírito humanitário.

A minha esposa Tarciane Campos Ramalho, uma promessa de Deus na minha vida, que, com muita sabedoria, dedicação, cumplicidade e amor, edificou sua casa em base sólida, construiu todos os alicerces dos nossos projetos familiares, incluindo, nesse contexto, a nossa maior riqueza, nossos três filhos: Isabela, Luiz Neto e Davi. Aos quatro, dedico meu sangue, suor e lágrimas na labuta do dia a dia, simbolizados neste projeto que nasce e germina, além do meu eterno e infinito amor. Para os filhos, almejo, um dia, representar, o todo ou a parte do legado dos meus pais.

A DEUS que, com a sua infinita bondade e misericórdia, nos permite acordar e contemplar a sua face diariamente e, através do seu filho, JESUS, nos deixa o maior exemplo a ser seguido.

“O Sonhar é do homem, mas o realizar vem de Deus.”

AGRADECIMENTOS

Agradeço a todas as pessoas que, de alguma forma ou em algum momento, estiveram presentes no desenvolvimento desta tese, mas em especial...

Ao Prof. Dr. Luiz Antonio Vane, meu orientador, educador vocacionado, exímio professor e profissional, cidadão ilibado e exemplar, amigo de todas as horas. Um ser humano diferenciado que tempera suas ações cotidianas, das mais simples às aparentemente impossíveis, com muita sabedoria, paciência e humildade que lhe é peculiar.

Um grande parceiro de sonhos a quem agradeço o privilégio do convívio e amizade, convicto de que estava nos propósitos de Deus. Representou, nesta jornada, a figura paterna, aconselhando, suprimo, educando, apoiando e provendo todas as condições para me sentir acolhido, durante inúmeros e já saudosos dias, em sua própria casa. Lar, onde sempre serei família. Lá, onde sempre estaremos, como se estivéssemos cá!

Minha eterna gratidão pela paciência, incentivo, disponibilidade e confiança depositada.

Aos meus irmãos Geber, Reuben (*in memoriam*), Kalyne e Viviane por sempre me apoiarem em tudo incondicionalmente, suprimo a orfandade mútua através do ombro amigo, da palavra de conforto e do perdão.

Aos meus familiares por suprirem minha ausência e depositarem confiança e apoio nesta caminhada.

Aos docentes do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, uma ilha de excelência, pelo exemplo de dedicação à pesquisa, oportunidade ímpar de convivência e incentivo constante.

À Profa. Dra. Maria Aparecida Domingues, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina de Botucatu da UNESP, pelas análises histológicas e fotos das lâminas.

À Profa. Dra. Lidia Raquel de Carvalho, do Departamento de Estatística, do Instituto de Biociências da UNESP, pelo tratamento estatístico aos resultados desse trabalho.

Aos Srs. Cristiano Correa de Oliveira e Jurandir Antonio, do Laboratório Experimental de Anestesiologia, da Faculdade de Medicina de Botucatu, pela colaboração imprescindível na execução do trabalho prático, destacando-se aqui a admirável destreza técnica do Cristiano Oliveira.

Aos funcionários do Departamento de Anestesiologia da Faculdade de Medicina de Botucatu, Neli Aparecida Pavan, Joana Jacirene Costa Teixeira, Sonia Maria Martins da Silva e André Renato Passaroni, pela paciência, eficiência e atenção que sempre me dispensaram.

Ao colega e amigo Matheus Vane, brilhante profissional, pela substancial contribuição em todas as etapas deste trabalho, tornando-se um grande amigo, que sempre terá a minha gratidão e carinho fraterno.

Ao amigo Lucas Vane, engenheiro sempre presente, pelas suas decisivas orientações e cálculos.

À Sra. Vilma Vane, pelo acolhimento cuidadoso, carinhoso e solidário, aliado ao privilégio do convívio com esta seleta e distinta família.

À Luciana Lima, Antônio Argolo e Tolomeu Casali, ícones da Anestesiologia Brasileira, pelo incentivo na busca por novos horizontes e amizade fraterna desenvolvida em solo fértil.

Aos amigos e colegas Walter Azevedo, Sérgio Penazzi, Edmilson Gomes, Jáder Freire, Laercio Ataíde, Bruno Brasileiro, João Bezerra, Maria de Fátima, Mônica Isabel e Ítalo Kumamoto, pela motivação constante, conselhos e sugestões, além da valiosa e imprescindível ajuda nas ausências de João Pessoa.

Ao Professor Isac Medeiros de Almeida, Pró-Reitor de Pesquisa e Pós-Graduação da UFPB, **pelo financiamento dos "kits" de dosagem de NGAL, CPKMB e Lactato.**

LISTA DE FIGURAS

Figura 1	Animais com acesso livre à água e alimentos.....	44
Figura 2	Coelho posicionado para punção da veia marginal da orelha.....	45
Figura 3	Goteira de Claude Bernard	45
Figura 4	Traqueotomia.....	46
Figura 5	Dissecção vascular.....	47
Figura 6	Cateterização da veia jugular direita, da artéria carótida esquerda e traqueotomia	48
Figura 7	Animais submetidos à hemorragia de 25% da volemia na velocidade de 5mL/min.....	49
Figura 8	Sequência experimental (esquema).....	53
Figura 9	Valores médios referentes ao CPKMB segundo momento e grupo.....	62
Figura 10	Valores médios referentes à diurese segundo momento e grupo.....	63
Figura 11	Valores médios referentes ao HTC segundo momento e grupo.....	64
Figura 12	Valores médios referentes ao Lactato segundo momento e grupo.....	65
Figura 13	Valores médios referentes à PAM segundo momento e grupo.....	66
Figura 14	Valores médios referentes ao PVC segundo momento e grupo.....	67
Figura 15	Box plot - NGAL segundo momento e grupo.....	68
Figura 16	Média e desvio padrão referente aos pesos pulmonares segundo momento e grupo ($p>0,05$).....	69
Figura 17	Microscopia pulmão direito. Coloração HE.....	71
Figura 18	Microscopia rim esquerdo. Coloração HE.....	73
Figura 19	Curvas médias referentes à variação volêmica segundo momentos e grupos.....	73
Figura 20	Variação da volemia momento a momento.....	74

LISTA DE TABELAS

Tabela 1	Grupos experimentais e suas características.....	42
Tabela 2	Momentos estudados e sua descrição.....	43
Tabela 3	Peso do animal e volume de hidratação.....	50
Tabela 4	Média e desvio padrão referentes ao CPKMB, segundo momento e grupo.....	62
Tabela 5	Média e desvio padrão referentes à diurese, segundo momento e grupo.....	63
Tabela 6	Média e desvio padrão referentes ao HTC, segundo momento e grupo.....	64
Tabela 7	Média e desvio padrão referentes ao Lactato plasmático, segundo momento e grupo.....	65
Tabela 8	Média e desvio padrão referentes à PAM, segundo momento e grupo.....	66
Tabela 9	Média e desvio padrão referentes ao PVC, segundo momento e grupo.....	67
Tabela 10	NGAL - Mediana, 1 ^o e 3 ^o quartis, entre colchetes, referentes aos grupos segundo momento.....	68
Tabela 11	Média e desvio padrão referentes à variável peso do pulmão em gramas, segundo grupo.....	69
Tabela 12	Resultado da leitura das lâminas do pulmão direito dos animais estudados, corados com HE.....	70
Tabela 13	Resultado da leitura das lâminas do rim esquerdo dos animais estudados, corados com HE.....	72
Tabela 14	CPK. Média e DP dos grupos estudados.....	96
Tabela 15	DIURESE. Média e DP dos grupos estudados.....	97
Tabela 16	HEMATÓCRITO. Média e DP dos grupos estudados	98
Tabela 17	LACTATO PLASMÁTICO. Média e DP dos grupos estudados.....	99
Tabela 18	NGAL. Primeiro e terceiro quartis segundo momentos e grupos.....	100
Tabela 19	PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA. Média e DP dos grupos estudados.....	101
Tabela 20	PESO PULMONAR. Média e DP dos grupos estudados.....	102
Tabela 21	PRESSÃO VENOSA CENTRAL. Média e DP dos grupos estudados.....	103

SIGLAS E ABREVIATURAS

AMPc	-	adenosina monofosfato cíclico
°C	-	grau Celsius
cm H ₂ O	-	centímetro de água
CPKMB	-	isoenzima <i>MB</i> da <i>creatina quinase</i>
CR	-	Grupo controle
D	-	Dopaminérgica
DB	-	Dobutamina
DC	-	Débito cardíaco
DO ₂	-	oferta arterial de oxigênio
DU	-	Débito urinário
ELISA	-	enzyme linked immunosorbed assay
ETCO ₂	-	pressão parcial de dióxido de carbono no final da expiração
(F)	-	estatística calculada
FC	-	frequência cardíaca
FI	-	grupo fisiológico
FSR	-	fluxo sanguíneo renal
HB	-	hemoglobina
HE	-	hematoxilina-eosina
HTC	-	hematócrito
K	-	coeficiente de filtração
Kg	-	quilograma
M	-	momento
Mg	-	miligrama
mg/kg	-	miligrama por quilograma
mL/kg/h	-	mililitro por quilograma por hora
mL/minuto	-	mililitro por minuto
mmHg	-	milímetro de mercúrio
n°	-	número
NA	-	Noradrenalina
NADB	-	Noradrenalina e dobutamina
NGAL	-	Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin
ng/mL	-	nanograma por mililitro
O ₂	-	oxigênio
PA	-	pressão arterial

PAM	-	pressão arterial média
PaO ₂	-	pressão parcial de oxigênio arterial
Pc	-	pressão hidrostática capilar
Pt	-	pressão hidrostática intertissial
PVC	-	pressão venosa central
QV	-	taxa de filtração
RPM	-	rotação por minuto
(s)	-	desvio padrão
SaO ₂	-	saturação arterial de oxigênio
SF	-	solução fisiológica
SHAM	-	grupo Sham
SNS	-	sistema nervoso simpático
SPSS	-	Statistical Package for the Social Sciences
UNESP	-	Universidade Estadual Paulista “Julio Mesquita Filho”
VS	-	volume sistólico
VVS	-	variação do volume sanguíneo
(x)	-	média
β	-	Beta
α	-	Alfa
Σ	-	coeficiente de reflexão do tecido
4/5	-	quatro- quintos
π_c	-	pressão oncótica da superfície endotelial do capilar
π_t	-	pressão oncótica do intertício
ug/kg/min	-	micrograma por kilograma por minuto
%	-	por cento
Ug	-	micrograma

SUMÁRIO

Resumo
Abstract

1. INTRODUÇÃO.....	23
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	28
2.1 Fisiologia da água corpórea.....	28
2.2 Reposição volêmica perioperatória.....	29
2.3 Fármacos vasoativos.....	32
2.4 Receptores alfa- adrenérgicos (α).....	33
2.5 Receptores beta- adrenérgicos (β).....	33
2.6 Agentes específicos.....	34
2.7 Fluidoterapia e catecolaminas.....	36
3 OBJETIVOS.....	39
3.1 Gerais.....	39
3.2 Específicos.....	39
4 MATERIAIS E MÉTODOS.....	41
4.1 Animais.....	41
4.2 Grupos experimentais.....	41
4.3 Momentos estudados.....	43
4.4 Procedimento experimental.....	44
4.5 Atributos estudados.....	51
4.6 Sequência experimental.....	52
4.7 Técnicas utilizadas.....	53
4.8 Medidas e dosagens dos atributos estudados.....	56
4.9 Fórmula empregada.....	58
4.10 Método estatístico.....	58
3. RESULTADOS.....	61
4. DISCUSSÃO.....	76
5. CONCLUSÕES.....	85
6. REFERÊNCIAS.....	87
7. APÊNDICE.....	96

RESUMO

Ramalho GL. Efeitos da noradrenalina e dobutamina sobre a expansão volêmica com solução fisiológica em coelhos submetidos à hemorragia. Botucatu, 2015. 103p. Tese (Doutorado em Anestesiologia). Faculdade de Medicina de Botucatu. UNESP-Univ. Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

Introdução: a infusão de soluções cristaloides é tratamento rotineiro em pacientes submetidos a procedimentos anestésico-cirúrgicos, principalmente nos estados hemorrágicos. Porém, os cristaloides apresentam pobre expansão volêmica, permanecendo vinte por cento ou menos do total infundido no sistema cardiovascular após vinte minutos da infusão, levando à sobrecarga de volume. Para minimizar o risco imposto por esta sobrecarga, fármacos vasoativos, com propriedades inotrópicas e vasopressoras, são comumente administrados juntamente com a infusão dos expansores volêmicos.

Objetivos: verificar os efeitos da dobutamina (DB), da noradrenalina (NA) e da sua associação (NADB), sobre a expansão e a retenção volêmica intravascular com solução fisiológica em coelhos submetidos à hemorragia.

Método: foram estudados 36 coelhos distribuídos aleatoriamente em seis grupos experimentais: Grupo SHAM - animais submetidos ao procedimento cirúrgico sem hemorragia ou reposição volêmica. Para os demais grupos, os animais foram submetidos à hemorragia de 25% da volemia com reposição com o próprio sangue no Grupo Controle (CR) ou, com solução fisiológica em volume três vezes o sangue retirado nos outros grupos. No Grupo NA, a noradrenalina, na dose de 1,6 ug/kg/min, foi associada à infusão de SF; no Grupo DB, a dobutamina, na dose de 10 ug/kg/min, foi associada à infusão de SF; e no Grupo NADB, foram associadas à infusão de SF, a dobutamina e noradrenalina nas doses de 1,6 ug/kg/min e de 10 ug/kg/min, respectivamente. Durante o experimento foram monitoradas a retenção intravascular da solução cristalóide, diurese, pressão venosa central (PVC), pressão arterial média (PAM), CPK-MB, NGAL, lactato plasmático e peso pulmonar seco e úmido.

Resultados: após a hemorragia, os animais apresentaram queda importante da PAM que se manteve até a reposição volêmica. A reposição volêmica com SF associada às catecolaminas, noradrenalina e dobutamina, mostrou aumento significativo na retenção vascular quando comparada aos grupos SHAM e CR. Entretanto, não houve diferença com o uso de um ou outro fármaco nem mesmo da associação deles. A diurese total foi maior no grupo DB, porém, todos os animais que receberam catecolaminas tiveram diurese superior aos grupos SHAM e CR. Os resultados para PVC, lactato plasmático, CPK-MB, NGAL, e peso pulmonares, não apresentaram diferenças estatísticas entre os grupos.

Conclusão: a associação de catecolaminas à reposição volêmica com SF determinou maior retenção intravascular de fluidos, independente da catecolamina utilizada, seja noradrenalina, dobutamina ou a associação de ambas.

Palavras-chave: Volume Plasmático, Hemorragia, Cristaloides, Catecolaminas, Coelho

ABSTRACT

Ramalho GL. Effects of noradrenaline and dobutamine on the volume expansion with saline solution in rabbits submitted to hemorrhage. Botucatu, 2015. 103p. Thesis (PhD in Anesthesiology). Botucatu Medical School. UNESP-Univ. Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho".

Introduction: the infusion of crystalloid solutions is a routine treatment in patients undergoing anesthesia and surgical procedures, especially in hemorrhagic conditions. However, the crystalloids present poor volemic expansion, remaining twenty percent or less of the total infused in the cardiovascular system after twenty minutes of infusion, leading to volume overload. In order to minimize the risk posed by this overload, vasoactive drugs with vasopressor and inotropic properties are commonly administered together with the infusion of volume expanders.

Objectives: to verify the effects of dobutamine (DB), noradrenaline (NA) and their combination (NADB) on the expansion and the intravascular volume retention with saline solution in rabbits submitted to hemorrhage.

Method: a total of 36 rabbits were randomly divided into six experimental groups: SHAM Group – animals submitted to the surgical procedure without hemorrhage or volume replacement. For the other groups, the animals were submitted to hemorrhage of 25% of volume with replacement with their own blood in the Control Group (CG) or, with saline solution in volume referring to three times the blood drawn from the other groups. In the NA Group, the noradrenaline, at a dose of 1,6 ug/kg/min, was associated with the infusion of saline solution (SS); in the DB Group, the dobutamine, at a dose of 10 ug/kg/min, was associated with the infusion of saline solution(SS); and in the NADB Group, the dobutamine and noradrenaline, at a dose of 1,6 ug/kg/min and at a dose of 10 ug/kg/min, respectively, were associated with the infusion of SS. During the experiment, the intravascular retention of crystalloid solution, diuresis, central venous pressure (CVP), mean arterial pressure (MAP), CPK-MB, NGAL, plasma lactate and dry and wet lung weight were monitored.

Results: after the hemorrhage, the animals presented a significant decrease in the mean arterial pressure (MAP) which was maintained up to

the volume replacement. The volume replacement with SS associated with catecholamines, noradrenaline and dobutamine showed significant increase in the vascular retention when compared to the SHAM and CG groups; nevertheless, there was no difference related to the use of one drug or another, even of their association. The total diuresis was higher in the DB Group; however, all animals which received catecholamines had higher diuresis in relation to the SHAM and CG Groups. The results for the central venous pressure (CVP), plasma lactate, CPK-MB, NGAL and lung weight did not present statistical differences among the groups.

Conclusion: the association of catecholamines with volume replacement with SS determined a higher intravascular fluid retention, independently of the used catecholamine, either noradrenaline, dobutamine or their association.

Keywords: Plasma Volume, Hemorrhage, Crystalloids, Catecholamines, Rabbit.

1 INTRODUÇÃO

A infusão de soluções cristaloides é tratamento rotineiro em pacientes submetidos a procedimentos anestésico-cirúrgicos por ser considerada segura e de baixo custo^(1,2). Tem importância fundamental na correção da hipovolemia durante sangramento para manutenção da pressão arterial (PA), do débito cardíaco (DC) e, principalmente, na restauração de adequada perfusão e consequentemente de oxigenação tecidual⁽¹⁾. Porém, os cristaloides apresentam pobre efeito sobre a expansão volêmica, sendo que apenas vinte por cento do total infundido permanece no sistema cardiovascular após vinte minutos da infusão. Do restante, cerca de metade é eliminada como urina e o outro cinquenta por cento, formarão edema intersticial⁽³⁻⁵⁾.

Isto se torna mais evidente em cirurgias maiores, onde grande quantidade de volume de cristaloides é infundida, resultando em balanço altamente positivo⁽⁶⁾.

Para muitos pacientes, este 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 mínimas consequências. Porém, nos pacientes com baixa reserva funcional, como, por exemplo, cardiopatas, nefropatas e pneumopatas, o efeito fisiopatológico do excesso de fluido pode levar à disfunção dos órgãos já comprometidos, podendo, inclusive, favorecer o óbito. Nestes pacientes, a reposição volêmica deve ser reduzida⁽⁶⁾, podendo não ser suficiente para manter adequada perfusão dos diversos órgãos e, se o fizer, o fará à custa de grande formação de edema, o que gerará um círculo vicioso com grandes prejuízos para o paciente^(6,7).

Como consequência desta limitada capacidade de reter volume no intravascular (IV) e do edema intersticial, estes pacientes podem agravar sua condição de troca gasosa, já comprometida pela patologia prévia pulmonar, além de evoluir para falência cardíaca, íleo paralítico e edema cerebral^(2,8,9).

Portanto, em muitas situações, soluções cristaloides isoladas, não conseguem prover suficiente perfusão para garantir boa oxigenação

tecidual. Para minimizar o risco imposto pela sobrecarga de volume em pacientes que não têm adequada perfusão apenas com infusão de cristaloides, fármacos vasoativos, muitos dos quais com propriedades inotrópicas e vasopressoras, são comumente administrados, juntamente com a infusão de solução salina, com o intuito de melhorar a resposta cardiovascular a esta sobrecarga de volume⁽²⁾.

Idealmente, a combinação entre a infusão de fluidos e de catecolaminas deve promover retenção vascular suficiente do líquido infundido para aumentar o débito cardíaco sem causar edema ou aumento excessivo na pressão de enchimento cardíaco^(10,11).

Logo, seria importante identificar qual a associação entre diferentes tipos de fluidos e fármacos adrenérgicos está relacionada a um melhor resultado. Surpreendentemente, poucos estudos investigando a resposta cardiovascular frente à sobrecarga de volume na presença de catecolaminas têm sido publicados^(12,15).

Neste sentido, autores estudaram a influência da fenilefrina, da dopamina e do isoproterenol na expansão do volume sanguíneo em ovelhas normovolêmicas antes, durante e após a infusão de um bolus de solução fisiológica (SF). Concluíram que as catecolaminas podem alterar o volume **intravascular após a expansão com fluidos. A estimulação beta (β) com isoproterenol aumentou o volume sanguíneo circulante enquanto que a estimulação alfa (α) com a fenilefrina reduziu. A estimulação combinada dopaminérgica (D), β e possivelmente α com a dopamina, expandiu o volume circulante e o débito cardíaco ao mesmo tempo, que induziu a diurese⁽¹²⁾.**

Outros estudaram os efeitos da retenção hídrica com infusão de solução fisiológica em ovelhas normovolêmicas com ou sem uso de dobutamina ou de noradrenalina e chegaram a mesma conclusão⁽¹³⁾.

Múltiplos mecanismos para a expansão do volume com a dopamina e com o isoproterenol foram propostos. O mais provável é que esses agentes produzam uma redução da pressão capilar secundária ao aumento da área de superfície microvascular ou bombeamento linfático⁽¹²⁾.

Em outros estudos^(14,15), foi avaliado **o impacto do esmolol, um β -bloqueador**, na expansão do volume intravascular após a infusão de fluidos em ovelhas. A sua importância está no fato de que uso de bloqueadores beta adrenérgicos é rotineiro em pacientes com doença das artérias coronárias, submetidos à grande cirurgia, no intuito de prover proteção miocárdica durante o procedimento anestésico-cirúrgico^(16,17).

A utilização do β -bloqueador esmolol, atenuou a expansão do volume plasmático produzida pela infusão de cristalóides e reforçou o acúmulo intersticial de líquido com mínimos efeitos hemodinâmicos⁽¹⁵⁻¹⁷⁾. **O receptor β -adrenérgico pode ter papel essencial na homeostasia, com os agonistas β -adrenérgicos expandindo o compartimento intravascular e os antagonistas β -adrenérgicos expandindo o compartimento intersticial⁽¹⁴⁾.**

Outra situação relativamente frequente na prática clínica e que, na maioria das vezes, representa um grande desafio, é a ressuscitação de pacientes em choque hemorrágico após trauma. Estudos clínicos e laboratoriais têm demonstrado que uma quantidade de fluido deve ser administrada no atendimento inicial com o intuito de evitar a morte por hipotensão profunda. Porém, uma reposição agressiva com o objetivo de normalizar a pressão arterial média (PAM) durante uma hemorragia não controlada pode aumentar significativamente a perda sanguínea, a hemodiluição e a mortalidade^(18,19). Nestas circunstâncias, adiar a infusão de fluidos até que o sangramento esteja definitivamente controlado ou até que o nível de pressão arterial desejado seja alcançado é uma conduta recomendada⁽¹⁸⁾.

A administração de fármacos vasopressores juntamente com os fluidos pode fazer com que o alvo de pressão arterial seja alcançado rapidamente, limitando assim a necessidade de fluidos e a consequente hemodiluição⁽¹⁸⁻²⁰⁾.

Autores examinaram os efeitos da norepinefrina na sobrevivência de ratos submetidos a um modelo de choque hemorrágico e concluíram que sua utilização nas fases iniciais aumentou significativamente a sobrevivência

quando estratégias de ressuscitação normotensivas e hipotensivas foram utilizadas⁽²⁰⁾.

Sabe-se, ainda, que as catecolaminas afetam a circulação renal, tanto por seus efeitos sistêmicos como por seus efeitos diretos sobre a circulação renal⁽²¹⁾. Têm efeito sobre o tônus veno-arteriolar, a contratilidade cardíaca e, efeitos diretos sobre a pressão capilar arterial e venosa, alterando o balanço pressórico microvascular, o fluxo sanguíneo renal (FSR), a pressão de filtração glomerular e o débito urinário (DU), podendo alterar a retenção vascular do fluido infundido.

A resposta cardiovascular à infusão de líquidos na presença de fármacos adrenérgicos ainda não está muito clara na literatura. Até recentemente, a expansão de volume e o suporte inotrópico eram vistos como tendo mecanismos diferentes e independentes. Hoje, é reconhecido o valor da associação da terapia fluídica e fármacos vasoativos na ressuscitação de pacientes hipovolêmicos. Surpreendentemente a literatura tem poucos trabalhos enfocando o assunto, principalmente na sua ação sobre a função renal.

2 REVISÃO DA LITERATURA

2.1 Fisiologia da água corpórea

Na composição corporal do adulto hígido aproximadamente 60% do seu peso é constituído de água. Esta quantidade de água está distribuída em compartimentos onde 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 aproximadamente 1/5 do volume extracelular e o interstício representando 4/5 deste 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. Esse fluido transcelular, em condições fisiológicas, está anatomicamente separado e não apresenta um equilíbrio dinâmico com o restante do líquido extracelular, e portanto é considerado não funcional^(22,23). Por outro lado, os líquidos plasmáticos e intersticiais representam a parte funcional do espaço extracelular^(23,24). A distribuição da água corpórea está 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, o que permite 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, temos que a pressão hidrostática assim como a pressão oncótica intravascular são superiores as pressões hidrostáticas e oncóticas intersticiais⁽²⁵⁾. Todos estes mecanismos de compensações fisiológicas obedecem a uma lógica física onde o resultado final é uma pequena filtração do intravascular para o interstício que pode 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, σ é o

coeficiente de reflexão do tecido, π é a pressão oncótica da superfície endotelial do capilar π é a pressão oncótica do interstício⁽²⁶⁾.

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 a circulação do líquido translocado é realizado pelo sistema linfático⁽²⁷⁾. 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⁽²⁸⁾. Esta translocação de fluido somada à incapacidade de reabsorção requer a reposição com cristaloides para a manutenção da normovolemia.

2.2 Reposição volêmica perioperatória

Reposição volêmica perioperatória tem sido um debate constante na literatura médica. Primeiro discutiu-se muito sobre o tipo de fluido a ser utilizado “coloides versus cristaloides”^(29,30), em seguida a composição ideal das soluções de reposição⁽³¹⁻³⁴⁾.

Atualmente, muito se tem discutido sobre o volume a ser repostado, variando desde propostas mais liberais^(11,35,36), até propostas restritivas^(11,36).

Os que advogam reposições mais 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)⁽⁶⁾; b) as perdas insensíveis aumentam dramaticamente quando as cavidades corpóreas são abertas e as vísceras são expostas⁽³⁷⁾; c) a transferência de fluido do intravascular para o interstício requer uma reposição significativa⁽³⁸⁾; d) hipervolemia é menos deletéria que hipovolemia, pois será compensada pela função renal⁽³⁸⁾.

Por outro lado, vários estudos na literatura têm demonstrado que em procedimentos cirúrgicos de grande porte a hiper-hidratação está associada a uma maior incidência de descompensação cardíaca e pulmonar, retardo na recuperação da peristalse, hipóxia tissular, deiscência de anastomoses, atraso na cicatrização, alterações da crase sanguínea, aumento do tempo de permanência em unidade de terapia intensiva e internamento hospitalar^(36,38).

Essas complicações estão diretamente relacionadas a um problema que se torna mais evidente no paciente cirúrgico crítico que 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 pós-trauma e persiste por até 72 horas dependendo da localização do procedimento cirúrgico e da duração da cirurgia⁽³⁹⁾. Uma forma de se avaliar essa translocação é através do peso corpóreo no pós-operatório. Contudo, aproximadamente 40% dos pacientes no pós-operatório de cirurgias de grande porte, admitidos na unidade de terapia intensiva, apresentam um ganho de peso corpóreo de mais de 10%⁽⁹⁾.

Ganho de peso perioperatório tem sido utilizado como um marcador de retenção hídrica extra vascular e relacionado com mortalidade em estudo retrospectivo de pacientes cirúrgicos submetidos à diferentes regimes de reposição volêmica perioperatória⁹.

Nos pacientes que ganharam 10% de peso corpóreo, a mortalidade foi de 10%, ganho de peso entre 10% e 20% a mortalidade foi de 32%, e quando o ganho de peso foi superior a 20% a mortalidade foi de 100%⁽⁹⁾.

Uma pergunta ainda não respondida é se esta translocação de fluídos é causa ou efeito do trauma cirúrgico.

Um estudo realizando entero-anastomoses 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, $5 \text{ mL} \cdot \text{kg}^{-1} \cdot \text{h}^{-1}$, o aumento da água

intersticial dobrou⁽⁴⁰⁾. Este estudo demonstrou que o trauma cirúrgico per si influencia a translocação de fluidos para o interstício e que a terapia com cristaloides agrava esta translocação.

Baseado nestas evidencias científicas muito se tem discutido a respeito da melhor abordagem sobre reposição volêmica em pacientes submetidos aos grandes traumas cirúrgicos: reposição liberal ou restritiva. Vários autores têm demonstrado uma menor incidência de complicações perioperatórias na técnica restritiva, como: 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^(7,32,41).

Uma revisão sistemática de 80 *trials* clínicos recomendou evitar hiper-reposição volêmica em pacientes submetidos a procedimentos cirúrgicos de grande porte⁽⁴²⁾. Contudo a literatura é limitada e não define limites do que é reposição volêmica restritiva, convencional ou liberal, tornando difícil atribuir vantagens a uma ou outra estratégia terapêutica⁽⁷⁾.

Nesse sentido, à luz das evidencias atuais, a terapia deve ser baseada em objetivos, ou seja: a) reposição de perdas insensíveis (perspiração e débito urinário); b) reposição das perdas plasmáticas decorrentes de translocação de fluidos para o interstício e perdas sanguíneas decorrentes do trauma cirúrgico⁽⁷⁾.

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 estas 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⁽⁴³⁾.

As perdas plasmáticas por translocação para o interstício e perdas intravasculares pelo trauma cirúrgico deverão ser repostas com soluções coloidais iso-oncóticas. 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⁽³⁸⁾.

2.3 Fármacos vasoativos

Fármacos vasoativos são utilizados no tratamento das alterações hemodinâmicas há cerca de 40 anos⁽⁴⁴⁾. No manuseio de emergências médicas, a terapia com fármacos vasoativos é utilizada para manipular a distribuição relativa do fluxo sanguíneo e restaurar a perfusão tecidual. Esses agentes são classicamente subdivididos em duas classes distintas, baseados na sua atividade predominante, quais sejam, vasopressores e inotrópicos.

Os vasopressores aumentam a pressão de perfusão e preservam a distribuição regional do DC por meio de aumento da PAM acima dos limiares de autorregulação^(44,45). Podem, ainda, melhorar a pré-carga cardíaca e aumentar o DC, diminuindo a complacência venosa e aumentando o retorno venoso^(2,44).

Os inotrópicos melhoram o DC e o fornecimento de oxigênio através de um aumento da FC e da contratilidade miocárdica⁽⁴⁶⁻⁴⁸⁾.

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). Muitos dos fármacos em uso têm efeitos variados por causa da atividade mista em seu receptor. A maioria destes 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⁽⁴⁹⁾.

Fármacos de ação direta atuam estimulando o receptor do SNS, enquanto que os de ação indireta causam a liberação de norepinefrina, que produz o mesmo efeito^(44,47).

Vasopressores e inotrópicos são geralmente divididos em agonistas adrenérgicos e agonistas não adrenérgicos. As principais categorias de **receptores adrenérgicos relevantes à terapia vasoativa são α_1 , α_2 , β_1 , e β_2** , além dos receptores dopaminérgicos.

2.4 Receptores alfa-adrenérgicos (α)

Os receptores alfa-adrenérgicos compartilham um número de funções em geral, incluindo vasoconstrição de veias e artérias coronárias^(44,45).

A estimulação do receptor α_1 exerce seu efeito primário no músculo liso, com resultante vasoconstrição. A atividade α_1 tem sido ligada às alterações metabólicas e, potencialmente, ao aumento da contratilidade cardíaca, embora os mecanismos exatos dessa atividade não estejam claros^(50,51). A estimulação de receptores α_2 pós-sinápticos provoca vasodilatação pela produção de óxido nítrico endotelial^(45,52). Acredita-se que a atividade mista α , constrição e dilatação, ajuda a manter o equilíbrio de perfusão, especialmente no interior das artérias coronárias⁽⁵³⁾.

2.5 Receptores beta-adrenérgicos (β)

A estimulação dos receptores β_1 -adrenérgicos afeta principalmente o coração. A atividade agonista β_1 produz aumento da FC e contratilidade, levando à melhora do desempenho cardíaco e do DC. O aumento da FC decorre da elevação da condução nodal sinoatrial (efeito cronotrópico), do aumento da automaticidade e da condução do músculo cardíaco ventricular e do aumento na condução nodal atrioventricular (efeito dromotrópico)⁽⁵⁴⁾. O aumento do volume sistólico resulta da maior contratilidade do músculo cardíaco (efeito inotrópico).

A estimulação dos receptores β_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 β_2 resulta em vasodilatação. Além disso, a estimulação β_2 resulta em leve melhoria do cronotropismo e do inotropismo, embora estes efeitos sejam mínimos⁽⁵⁴⁾.

Existem vários conceitos importantes a considerar quando da escolha individual de um agente vasoativo. Muitos dos agentes usados no tratamento de alterações hemodinâmicas agem em vários receptores diferentes e podem causar 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⁽⁵⁴⁾.

Isso é particularmente desafiador quando se titula uma dose ou se associam esses agentes. Por fim, o corpo humano utiliza muitas funções autorregulatórias. Muitas das respostas desejadas (por exemplo, a vasoconstrição) podem estimular, por *feedback*, respostas contrárias ao efeito desejado (aumento de perfusão). Por exemplo, o aumento da PA pode desencadear bradicardia reflexa, causando 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⁽⁴⁹⁾.

Complicações comuns associadas aos vasopressores e inotrópicos incluem arritmias, infarto do miocárdio, isquemia, hiperglicemia e hipoperfusão. Após avaliação criteriosa de todos esses fatores, a escolha do agente deve ser seletiva e ajustada, de forma a utilizar a menor dose efetiva possível que atinja o objetivo (pressão arterial média e débito urinário)⁽⁴⁹⁾.

2.6 Agentes específicos

2.6.1 Dobutamina

A dobutamina é uma catecolamina sintética constituída por uma mistura racêmica com isômeros (-) alfa-agonistas e (+) beta-agonistas. Tem efeito predominante em receptores beta-adrenérgicos, promovendo aumento do débito cardíaco e redução nas pressões de enchimento ventricular. Em doses clínicas, promove aumento da contratilidade miocárdica sem elevação significativa da frequência cardíaca, com diminuição das pressões venosa central e capilar pulmonar. Em grandes doses, pode provocar o aparecimento de arritmias ventriculares e aumento da pressão arterial. Importante ressaltar que a dobutamina pode promover

diminuição da resistência vascular sistêmica devido sua interação com receptores beta-adrenérgicos vasculares.

É utilizada em pacientes que se beneficiam de aumento da contratilidade miocárdica sem ter interferência na resistência vascular sistêmica. Pode ser utilizada no tratamento da insuficiência ventricular esquerda aguda ou crônica e pode ser utilizada isoladamente ou em associação à dopamina e/ou noradrenalina, no tratamento do choque cardiogênico de qualquer etiologia. Também, está indicado seu uso no pós-operatório de cirurgia cardíaca de maneira geral, assim como, na fase pré-operatória do transplante cardíaco⁽⁵⁵⁾.

2.6.2 Noradrenalina

A noradrenalina é uma catecolamina precursora endógena da adrenalina. Interage com receptores alfa-adrenérgicos, tendo efeito vasopressor. Tem pequeno efeito inotrópico positivo, em decorrência de sua estimulação beta-adrenérgica, contudo, apresenta taquicardia pouco pronunciada. Em baixas doses, promove aumento da pressão arterial, do índice de trabalho do ventrículo esquerdo, do débito urinário e do índice cardíaco. Em doses superiores a 2 ug/kg/min, ocorre incremento da vasoconstrição periférica com aumento da resistência vascular sistêmica e diminuição da perfusão renal, esplâncnica, pulmonar e musculatura esquelética^(56,57).

É utilizada como fármaco vasopressor no tratamento do choque séptico, na síndrome da resposta inflamatória sistêmica, e na síndrome inflamatória pós-circulação extra-corpórea em pós-operatório de cirurgia cardíaca. Também pode ser utilizada no choque cardiogênico, principalmente como decorrência do infarto agudo do miocárdio assim como no tratamento inicial do choque hipovolêmico grave, até que ocorra o restabelecimento da volemia, com a terapia de reposição de fluidos⁽⁵⁵⁾.

2.7 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 vezes o conteúdo arterial de O_2 , poderemos intervir nesta equação, por um lado, adequando a volemia sanguínea (volume sistólico) e/ou aumentando a frequência cardíaca e o inotropismo. Por outro lado, no sentido de manter um adequado conteúdo arterial de O_2 , preservando o transporte de O_2 sanguíneo (hemoglobina) e adequando à oxigenação do paciente.

Equação da oferta de oxigênio tissular

$$DO_2 = Q \cdot CaO_2 \cdot 10$$

The diagram illustrates the equation for tissue oxygen supply (DO_2) and the factors that influence its components. The equation is $DO_2 = (VS \times FC) \cdot (1,34 \times HB \times SaO_2) + 0,003 \times PaO_2$. Arrows indicate the following influences:

- Volemia** and **Eritrócito** influence the CaO_2 component of the equation.
- Inotrópico** influences both VS (stroke volume) and FC (heart rate).
- O₂** influences the PaO_2 component.

Na adequação do componente débito cardíaco, usualmente inicia-se esta ressuscitação com a infusão de solução cristaloides associada aos fármacos inotrópicos e/ou vasoativos. Esta tática foi muito estimulada nas décadas de 70 e 80 por alguns autores⁽²⁾, visando uma oferta tissular de O_2 acima da oferta fisiológica. Esta 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, porém outros estudos não conseguiram demonstrar com evidência o mesmo desempenho.

Uma das críticas do restabelecimento do volume circulante com soluções cristaloides está justamente no seu comportamento, essas soluções 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 aos fármacos inotrópicos, autores 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 soluções fisiológica (SF). **Verificaram que o estímulo beta (β) agonista influenciou significativamente a retenção intravascular de cristaloides enquanto a estimulação alfa (α) reduziu esta retenção⁽¹²⁾. Os mecanismos propostos para justificar a influencia do estímulo β agonista na retenção de solução cristaloides no intravascular fundamentam-se no aumento da área de superfície microvascular (efeito vasodilatador), com conseqüente redução da pressão capilar e no incremento do fluxo linfático. Outros autores demonstraram que a utilização de β bloqueador suprimiu a retenção intravascular de soluções cristaloides, evidenciando, com isso, a importância dos receptores β adrenérgicos na homeostase hemodinâmica⁽¹⁵⁾.**

Autores 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⁽²⁰⁾.

Estudos demonstram que a adequada associação de soluções de reposição volêmica com determinados agentes inotrópicos/vasopressores poderão influenciar positivamente no tratamento do choque hemorrágico⁽⁵⁸⁾.

3 OBJETIVOS

3.1 Geral

O objetivo deste estudo foi verificar os efeitos da dobutamina, da noradrenalina e da associação delas sobre a expansão volêmica com solução fisiológica e a retenção sustentada de volume intravascular em coelhos submetidos à hemorragia.

3.2 Específicos

Verificar o grau de edema pulmonar, de lesão pulmonar e renal, e de isquemia miocárdica em coelhos submetidos à hemorragia.

4 MATERIAL E MÉTODOS

4.1 Animais

O protocolo e os procedimentos experimentais deste trabalho foram, previamente, submetidos e aprovados pela Comissão de Ética em Experimentação Animal da Faculdade de Medicina de Botucatu da Universidade Estadual Paulista "Júlio de Mesquita Filho" - UNESP.

Para o presente experimento, foram utilizados 36 coelhos com peso corpóreo entre 2,5 e 4,5 quilogramas (kg), fornecidos pelo Biotério Central do Campus de Botucatu da Universidade Estadual Paulista - UNESP.

4.2 Grupos experimentais

Grupo SH (SHAM) – 6 coelhos submetidos ao procedimento cirúrgico sem hemorragia ou reposição volêmica.

Grupo CR (Controle) – 6 coelhos submetidos à hemorragia de 25% do volume sanguíneo, 5 mL/minuto e, em seguida, foi realizada reposição volêmica com o próprio sangue retirado, em 20 minutos.

Grupo FI (Solução Fisiológica) - 6 coelhos submetidos à hemorragia de 25% do volume sanguíneo, 5 mL/minuto e, em seguida, foi realizada reposição volêmica com SF em volume três vezes superior ao volume de sangue retirado, em 20 minutos.

Grupo NA (Noradrenalina) – 6 coelhos submetidos à hemorragia de 25% do volume sanguíneo, 5 mL/minuto e, em seguida, foi realizada reposição volêmica com SF em volume três vezes superior ao volume de sangue retirado, em 20 minutos, associado à infusão de noradrenalina na dose de 1,6 ug/kg/min.

Grupo DB (Dobutamina) – 6 coelhos submetidos à hemorragia de 25% do volume sanguíneo, 5 mL/minuto e, em seguida, foi realizada reposição volêmica com SF em volume três vezes superior ao volume de sangue retirado, em 20 minutos, associado à infusão de dobutamina na dose de 10 ug/kg/min.

Grupo NADB (Dobutamina + Noradrenalina) – 6 coelhos submetidos à hemorragia de 25% do volume sanguíneo, 5 mL/minuto e, em seguida, foi realizada reposição volêmica com SF em volume três vezes superior ao volume de sangue retirado, em 20 minutos, associado à infusão de noradrenalina e dobutamina nas doses de 1,6 ug/kg/min e de 10 ug/kg/min, respectivamente.

Os animais foram distribuídos nos respectivos grupos de forma eletrônica de acordo com a Research Randomizer.com (<http://www.randomizer.org/form.htm>). Apesar da orientação estatística do uso de seis animais por grupo, foram randomizados sete animais em cada grupo visando a possível perda de animais durante o experimento.

Tabela 1 - Grupos Experimentais e suas características

GRUPOS	SANGRIA	NA	DB	NADB	REP. VOL. SANGUE (= vol.)	REP. VOL. SF 0,9% (3x vol.)
SHAM (SH)	-	-	-	-	-	-
CONTROLE (CR)	SIM	-	-	-	SIM	-
FISIOLÓGICO (FI)	SIM	-	-	-	-	SIM
NORADRENALINA (NA)	SIM	SIM	-	-	-	SIM
DOBUTAMINA (DB)	SIM	-	SIM	-	-	SIM
NORADRENALINA + DOBUTAMINA (NADB)	SIM	-	-	SIM	-	SIM

4.3 Momentos estudados

A coleta de material e de dados dos atributos estudados constituíram os resultados que foram analisados nos momentos abaixo relacionados:

Tabela 2 – Momentos estudados e sua descrição

Período	Momento	Descrição
Basal	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 (MB)	15 min após o preparo cirúrgico do animal e início da hemorragia
Hemorrágico	M4	5 min após o início da hemorragia;
	M5 (MH)	10 min término da hemorragia e início da observação
Observação	M6	5 min após o início da observação;
	M7	10 min após o início da observação;
	M8 (MO)	15 min após o início da observação e início da infusão de catecolamina
Infusão de Catecolamina	M9	5 min da infusão de catecolamina;
	M10 (MC)	10 min da infusão de catecolamina e início da reposição volêmica
Reposição Volêmica	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 (MR)	20 min - fim da reposição volêmica e início da observação pós reposição
Controle Pós Reposição	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 (MF)	90 min após o término da reposição volêmica e término do experimento

Todos os momentos foram considerados para construção do perfil das curvas, entretanto, para análise estatística foram considerados os momentos M3 – basal; M5 – hemorragia; M8 – início da infusão de catecolaminas; M10 – dez minutos após catecolaminas e início da reposição volêmica; M17 – fim da reposição; M26 – fim do experimento e sacrifício do animal. Esses momentos foram denominados momentos de análise de 1 a 6 (MA1 ... 6).

4.4 Procedimento experimental

Para melhor compreensão e aplicação do protocolo, o mesmo foi dividido em três etapas: 1) período pré-hemorragico; 2) período hemorrágico; 3) período pós-hemorragico.

4.4.1 Período pré-hemorragico

Foram incluídos no experimento apenas os animais hígidos, com livre acesso a água e alimentos sólidos até o momento do seu início.



Figura 1 - Adaptação - animais com acesso livre à água e alimentos.

Todos os animais foram pesados (kg) e receberam indução anestésica que consistiu de tiopental sódico na dose de 25 mg/kg na veia marginal da orelha.



Figura 2 - Coelho posicionado para punção da veia marginal da orelha.

Após a administração da medicação, os animais foram fixados à goteira de Claude Bernard e foi iniciada a manutenção anestésica com isoflurano sob máscara na concentração de 3,0% a 3,5%.



Figura 3 - Goteira de Claude Bernard.

Na sequência, foi realizada tricotomia do pescoço e abdome, traqueotomia e intubação com sonda endotraqueal que melhor se adaptou a traqueia do animal, e continuidade da anestesia inalatória com isoflurano na concentração inspirada de 1,5% a 3%, em O₂ a 100%.



Figura 4 – Traqueotomia.

O regime ventilatório (Ventilador Datex Ohmeda mod. 7900) foi com pressão controlada objetivando-se volume corrente de 8 mL/kg e frequência ventilatória ajustada para um ETCO₂ (Datex Engstron AS3) de 40 mmHg.

Para a monitorização das variáveis hemodinâmicas foram realizadas as dissecções e cateterismos da veia jugular esquerda com cateter n° 20 G para monitoração da pressão venosa central (PVC) (Datex Engstron AS3); da artéria femoral direita com cateter n° 20 G para monitoração da pressão arterial média (PAM) (Datex Engstron AS3).



Figura 5 - Dissecção vascular.

Para as coletas de sangue para dosagens, realização da hemorragia e reposição volêmica foram realizadas as seguintes dissecções e cateterismos: da veia jugular direita com cateter n° 20 G para realização da hidratação (solução fisiológica 3,0 mL/kg/h) e da reposição volêmica; da artéria carótida esquerda com cateter n° 20 G para realização da hemorragia e coletas de sangue para dosagem do hematócrito, do Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL), do lactato plasmático e da creatina quinase fração MB (CPKMB). Todos os cateteres foram previamente heparinizados.

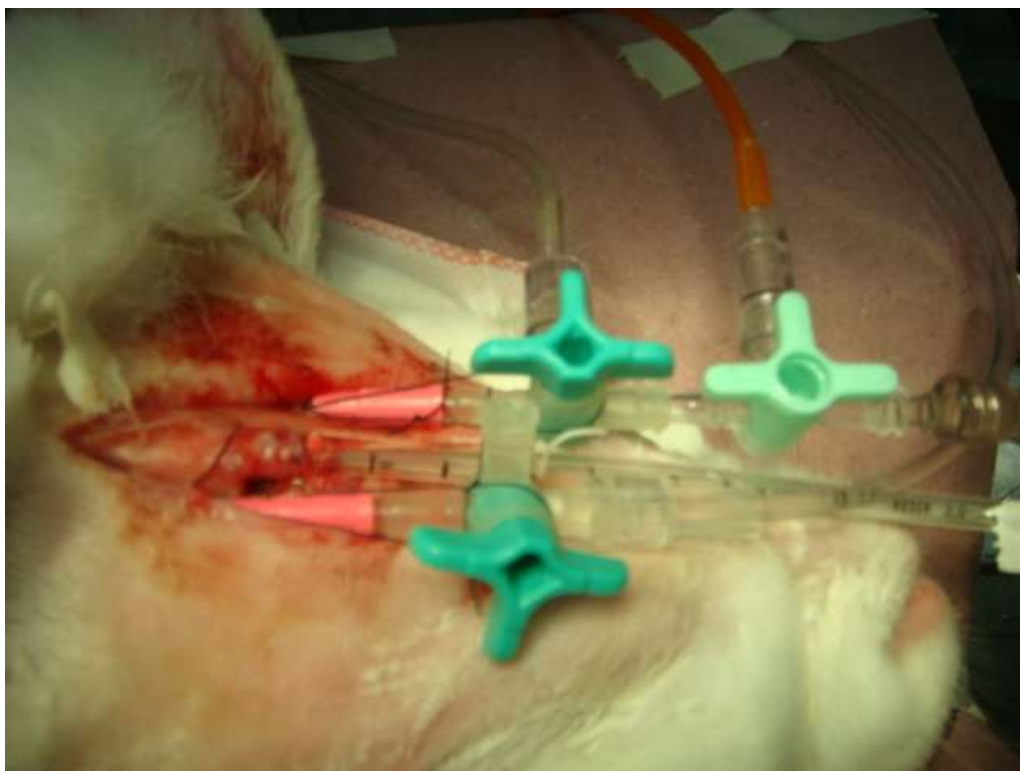


Figura 6 - Cateterização da veia jugular direita, da artéria carótida esquerda e traqueotomia.

Foi realizada cistostomia com sonda de nelaton número 12 para o controle da diurese.

A monitorização constou de registro a cada 5 minutos ou menos (2 em 2 minutos durante a fase de reposição volêmica) da pressão arterial média, pressão venosa central, diurese e hematócrito. As variáveis NGAL, lactato plasmático e CPKMB foram colhidas nos momentos M3 (basal) e M26 (final).

4.4.2 Período hemorrágico

Todos os animais foram submetidos à hemorragia, por meio de aspiração do sangue da artéria carótida esquerda. O volume retirado foi de 25% do volume total de sangue calculado para cada animal, considerando-se 60 mL de sangue/kg de peso vivo⁽⁵⁹⁾. A velocidade de retirada do sangue foi de 5 mL/minuto. Durante todo o período de hemorragia foram colhidos

os hematócritos em intervalos de 5 minutos, perfazendo um total de duas dosagens (10 minutos).



Figura 7 - Animais submetidos à hemorragia de 25% da volemia, considerada como 60 mL de sangue/kg de peso vivo, na velocidade de 5 mL/minuto.

4.4.3 Período pós-hemorragico

Após a hemorragia houve um período de observação, onde foram realizadas as coletas de sangue para dosagem do hematócrito a cada 5 minutos, num total de três dosagens (15 minutos), sem administração de nenhum fármaco, mantendo apenas a hidratação proposta com solução fisiológica no volume de 3 mL/kg/h.

Depois desse período de observação, foi continuada a infusão de solução fisiológica de manutenção nos grupos SH, CR e FI. Esta solução de manutenção da hidratação foi associada às catecolaminas nos grupos NA (noradrenalina 1,6 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{min}$), DB (dobutamina 10 $\mu\text{g}/\text{kg}/\text{minuto}$) e NADB (noradrenalina + dobutamina nas mesmas doses), diluídas conforme abaixo:

Dobutamina (DB) – foi diluído 1 mL (12.500 mcg) da solução 20 mL/250mg em 61,5 mL de solução fisiológica, tendo portanto um volume final de 62,5 mL da solução a ser infundida.

Noradrenalina (NA) – foi diluído 1 mL (2.000 mcg) da solução noradrenalina 4 mL/8mg em 61,5 mL de solução fisiológica tendo um volume final de 62,5 mL da solução a ser infundida.

Noradrenalina + Dobutamina (NA + DB – foi diluído 1 mL (12.500 mcg) de dobutamina mais 1 mL (2.000 mcg) de noradrenalina em 60,5 mL de solução fisiológica tendo também volume final de 62,5 mL da solução a ser infundida.

Os volumes de infusão foram baseados no peso do animal e no volume de hidratação de 3 mL/kg/h segundo a tabela 3.

Tabela 3 - Peso do animal e volume de hidratação

Peso do animal (kg)	3 mL/kg/h
1,0	3,0
1,5	4,5
2,0	6,0
2,5	7,5
3,0	9,0
3,5	10,5
4,0	12,0
4,5	13,5
5,0	15,0

A reposição volêmica de todos os grupos começou 10 minutos após o início da administração de catecolaminas. No grupo SH não houve reposição da volemia. Somente foi mantida a hidratação com solução fisiológica a 0,9%. No grupo CR, a reposição foi feita com o sangue retirado do próprio animal, mantido volume idêntico ao retirado. Nos grupos FI, NA, DB e NADB, a reposição foi realizada com solução fisiológica a 0,9% no volume correspondente a 3 vezes o volume de sangue retirado. A fase de reposição foi de 20 minutos em todos os grupos, e, após o seu término, foi mantida a administração de solução fisiológica de manutenção (3 mL/kg/h) em todos os grupos. Nos grupos NA, DB e NADB foram mantidas as soluções de manutenção associadas as suas respectivas catecolaminas, por um período de 90 minutos até o término do experimento. Nesta etapa, foi realizada a eutanásia dos animais com o aprofundamento da anestesia inalatória associado à administração de altas doses (100 mg/kg) de tiopental sódico

endovenoso. Imediatamente após, foram colhidas amostras de tecido pulmonar interessando o lobo inferior direito e o rim esquerdo para análise anatomopatológica com o objetivo de verificar o grau de edema pulmonar⁽⁶⁰⁾ e de lesão renal. Ainda, foi colhido o lobo pulmonar médio direito para verificar a relação entre o peso seco e o peso úmido, também, com o intuito de verificar a formação de edema⁽⁶⁰⁾.

4.5 Atributos estudados

Em cada momento, foram estudados os seguintes atributos:

4.5.1 Hemodinâmicos

- 4.5.1.1 pressão arterial média (mmHg)
- 4.5.1.2 pressão venosa central (mmHg)

4.5.2 Sanguíneos

- 4.5.2.1 hematócrito
- 4.5.2.2 lactato plasmático
- 4.5.2.3 NGAL
- 4.5.2.4 CPKMB

4.5.3 Renais

- 4.5.3.1 diurese
- 4.5.3.2 estudo anatomopatológico dos rins

4.5.4 Pulmonares

- 4.5.4.1 verificação do peso seco e peso úmido
- 4.5.4.2 estudo anatomopatológico dos pulmões

4.6 Sequência experimental

Em todos os animais foi realizada a seguinte sequência experimental:

- 4.6.1 livre acesso à água e alimentos;
- 4.6.2 pesagem do animal;
- 4.6.3 punção de veia marginal da orelha com cateter plástico nº 20;
- 4.6.4 administração de tiopental sódico na veia marginal da orelha na dose de 25 mg/kg para indução da anestesia;
- 4.6.5 colocação e fixação dos animais na goteira de Claude Bernard;
- 4.6.6 colocação de máscara facial com oxigênio a 100% e isoflurano a 3,0% - 3,5%;
- 4.6.7 tricotomia da região cervical;
- 4.6.8 traqueotomia, com introdução de sonda traqueal a depender do tamanho do animal;
- 4.6.9 instituição da ventilação mecânica com volume corrente de 8 mL/kg de peso corpóreo com oxigênio e isoflurano em concentrações suficientes para completa anestesia dos animais que variaram de 1,5% a 3,0%;
- 4.6.10 cistostomia para monitorização da diurese durante todo o procedimento;
- 4.6.11 dissecação e cateterismo da veia jugular direita para hidratação e reposição volêmica;
- 4.6.12 dissecação e cateterismo da veia jugular esquerda para monitoração da pressão venosa central (PVC) (Datex Engstron AS3);
- 4.6.13 dissecação e cateterismo da artéria femoral direita para monitorização da pressão arterial média (PAM) (Datex Engstron AS3);
- 4.6.14 dissecação e cateterismo da artéria carótida esquerda para realização da hemorragia e coleta de amostras sanguíneas;

- 4.6.15 coleta e medidas dos atributos (pressão arterial média, pressão venosa central e diurese);
- 4.6.16 início da hemorragia;
- 4.6.17 início da infusão de catecolamina de acordo com grupo randomizado ao qual pertencia o animal;
- 4.6.18 reposição volêmica com sangue ou com solução fisiológica a 0,9% de acordo com grupo randomizado ao qual pertencia o animal;
- 4.6.19 término da infusão da catecolamina e sacrifício do animal.
- 4.6.20 coleta do lobo pulmonar direito inferior e do rim esquerdo para análise anatomopatológica e do lobo pulmonar médio direito para estudo da relação peso seco/úmido pulmonar.

Para melhor compreensão do desenvolvimento do experimento, idealizamos o esquema conforme figura 8.

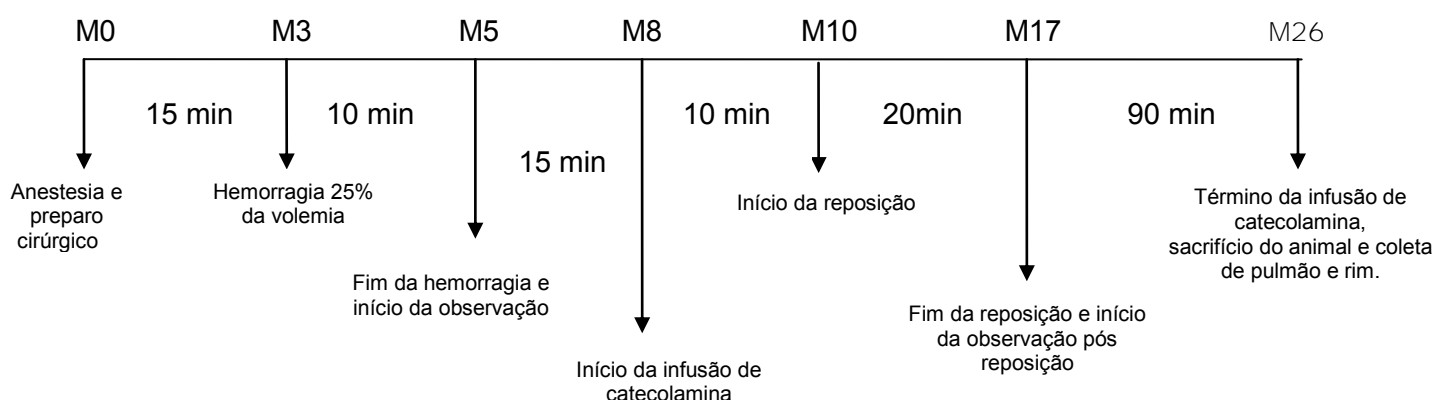


Figura 8 - Esquema da sequência experimental utilizada.

4.7 Técnicas utilizadas

4.7.1 Pesagem do animal

A pesagem do animal foi realizada imediatamente antes da realização da anestesia.

4.7.2 Anestesia

Inicialmente, os coelhos receberam injeção intravenosa de tiopental sódico (25 mg/kg) na veia marginal da orelha para a indução da anestesia. Em seguida, foram fixados à goteira de Claude Bernard e receberam isoflurano sob máscara facial na concentração de 3% - 3,5%. Após tricotomia da região cervical os animais foram submetidos à traqueotomia com introdução de sonda traqueal a depender do tamanho do animal. A manutenção da anestesia foi realizada com oxigênio e isoflurano em concentração de 1,5% a 3,0%, suficiente para completa anestesia dos animais ⁽⁶¹⁾.

A concentração expirada de isoflurano e de gás carbônico foram monitorizadas durante todo o experimento com o aparelho Datex Angstron, modelo AS/3.

4.7.3 Ventilação pulmonar

Após traqueotomia, foi instituída ventilação mecânica com volume corrente estabelecido em 8 mL/kg de peso corpóreo e com frequência respiratória de aproximadamente 20 movimentos por minuto. Para a ventilação pulmonar dos animais, foi utilizado o aparelho de anestesia Datex-Ohmeda.

Para regularidade respiratória e menor pressão inspiratória, foi utilizado o brometo de pancurônio na dose de 0,15 mg/kg logo após a obtenção de acesso venoso.

A oximetria de pulso foi monitorada por meio de sensor periférico na pata traseira direita do animal com o aparelho Datex Angstron, modelo AS/3 durante todo o experimento.

4.7.4 Verificação do peso seco pulmonar

Imediatamente após o sacrifício do animal foram retirados os lobos pulmonares médios direitos, pesados e colocados em estufa a 70°C durante

48 horas⁽⁶²⁾. Ao final deste tempo, o material foi novamente pesado e, então, foi estabelecida relação de peso seco/peso úmido para estudo da retenção de água pulmonar em todos os animais. Inicialmente, e com a finalidade de testar se o tempo de estufa de 48 horas fora suficiente para a completa desidratação do pulmão, dois animais tiveram seus pulmões pesados após 48 horas, e retornaram para a estufa onde permaneceram por mais 72 horas. Após este tempo, verificou-se que não houve alteração do peso obtido com 48 horas de estufa, concluindo-se por ser este tempo suficiente para a completa desidratação dos pulmões dos animais.

4.7.5 Cateterismos e finalidades

Após tricotomia, foram dissecadas e cateterizadas com cateter plástico nº 20, os seguintes vasos e suas finalidades:

4.7.5.1 Monitorização:

- Veia jugular esquerda
PVC
- Artéria femoral direita
PAM

4.7.5.2 Coletas, hemorragia e reposição volêmica:

- Artéria carótida esquerda
Hemorragia
Coleta de amostras para:
Hematócrito
NGAL
Lactato
CPKMB
- Veia jugular direita:
Hidratação
Reposição Volêmica

Todos os cateteres foram previamente heparinizados.

4.7.6 Infusão de anestésicos, líquidos e soluções

- 4.7.6.1 administração de tiopental sódico na dose de 25 mg/kg na veia marginal da orelha para indução da anestesia;
- 4.7.6.2 administração do bloqueador neuro muscular brometo de pancurônio na dose de 0,15 mg/kg;
- 4.7.6.3 catecolamina – infusão de noradrenalina 1,6 ug/kg/min, ou dobutamina 10 ug/kg/min, ou ambas, conforme o grupo ao qual pertencia o animal nos grupos NA, DB e NADB;
- 4.7.6.4 infusão da solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% (manutenção) - 3 mL/kg/h em todos os animais de todos os grupos;
- 4.7.6.5 infusão da solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9% - após a hemorragia, seguida por período de observação de 15 minutos e dos 10 minutos iniciais de infusão de catecolaminas, teve início a reposição volêmica com solução fisiológica de cloreto de sódio a 0,9%, em volume três vezes ao volume de sangue retirado, nos grupos FI, NA, DB e NADB. Os animais do Grupo CR (controle) receberam infusão do próprio sangue retirado. Todas as infusões foram realizadas em 20 minutos. Os animais do Grupo SH não receberam reposição volêmica. Independentemente do grupo, todos os animais foram mantidos com solução fisiológica a 0,9% para hidratação na dose de 3 mL/kg/h.

4.8 Medidas e dosagens dos atributos estudados

- 4.8.1 Pressão arterial média (PAM) – as medidas da PAM foram obtidas utilizando-se um transdutor (Datex Angstron, modelo AS/3) conectado à artéria femoral direita e os valores foram anotados nos momentos descritos;
- 4.8.2 pressão venosa central (PVC) - as medidas da PVC foram obtidas utilizando-se um transdutor (Datex Angstron,

- modelo AS/3) conectado à veia jugular esquerda e os valores foram anotados nos momentos descritos;
- 4.8.3 as amostras de tecido para análise anatomopatológica interessando o lobo inferior direito pulmonar e o rim esquerdo, interessando lesão celular, edema e hemorragia. Os órgãos foram retirados, seccionados em corte longitudinal e imediatamente imersos em formol tamponado a 10%, em volume dez vezes ao volume da peça, pelo período de 8 a 12 horas, em frascos separados e devidamente identificados. Após foram corados pela Hematoxilina – Eosina e analisadas pela patologista que não tinha conhecimento do grupo ao qual pertencia o animal. A análise das histologias pulmonar e renal foram realizadas atribuindo-se pontos às alterações, para que fosse determinado o grau de lesão alveolar ou glomerular;
- 4.8.4 para análise da NGAL nos momentos M3 e M26, utilizou-se a **técnica da “enzyme - linked immunosorbed assay” (ELISA)**. A dosagem da NGAL plasmática foi realizada utilizando-se os kits específicos. As amostras foram diluídas em 1:30, conforme solicitação do fabricante e analisadas em duplicata. A sensibilidade do kit era de 0,02 ng/mL;
- 4.8.5 o lactato plasmático foi dosado em M3 e M26, utilizando-se o equipamento Isoovoc[®] mod YSI 1500 (Yellow Springs Inc-USA). As amostras foram conservadas em solução de Fluoreto de Sódio a 1% e analisadas, tendo como referência um padrão conhecido e fornecido pelo fabricante.
- 4.8.6 o valor do hematócrito (HTC) foi obtido em intervalos de 5 minutos, por centrifugação (SPINLAB Mod: SL-MH), a 10.000 rotações por minuto (rpm) por 5 minutos do sangue colhido em dois tubo capilares (dosagem em duplicata), determinando-se assim a proporção volumétrica de eritrócitos no sangue. Depois da centrifugação, efetuou-se a leitura do valor do HTC com auxílio de uma régua

comparando-se o volume celular do tubo ao da régua, obtendo-se o valor do HTC em porcentagem, segundo WINTROBE, 1967⁽⁶³⁾. Os dois valores obtidos constituíram uma média que foi o valor considerado.

4.9 Fórmula empregada

Varição do volume sanguíneo:

$$VVS \text{ (mL/kg)} = 60[1 - (\text{HTC}_o - \text{HTC}_f) / \text{HTC}_f]$$

_o = inicial

_f = final

4.10 Método estatístico

O tamanho amostral foi determinado considerando-se uma diferença média esperada entre as taxas de recuperação do volume plasmático e o controle em torno de 0,5, desvio-padrão de 0,35, valores estes da literatura, poder do teste de 95% e nível de 5% de significância, ficando determinado em 6 animais por grupo.

Para fim de análise estatística, foram considerados apenas os momentos: M3, M5, M8, M10, M17, M26. Os quais foram referidos como Momentos de Análise de 1 a 6, ou seja, MA1, MA2, MA3, MA6.

A análise estatística dos resultados foi efetuada utilizando-se programa computacional Statistical Package for the Social Sciences (SPSS) versão 17.0, empregando-se a Análise de Perfil segundo Morrison (64), com os testes das hipóteses:

Ho1: não existe interação entre grupos e momentos.

Esta hipótese verifica se os perfis dos seis grupos podem ser considerados similares;

Ho2: não existe diferença entre os perfis dos grupos no conjunto dos momentos.

Esta hipótese verifica se os grupos, no caso de serem similares, diferem entre si no conjunto dos momentos;

Ho3: não existe diferença entre os momentos.

Esta hipótese verifica se, no caso de os perfis serem aceitos como similares, existe diferença entre as médias dos momentos para o conjunto dos seis grupos;

Ho4: não existe interação entre os grupos em cada um dos momentos separadamente;

Ho5: não existe diferença entre os momentos, dentro de cada grupo, separadamente;

As estatísticas F serão consideradas significativas quando $p < 0,05$, onde p é o nível de significância associado à estatística calculada.

Para as variáveis que apresentaram distribuição normal e homogeneidade de variâncias foi utilizada a análise de perfil, caso contrário foi realizado o teste de Friedman para comparação dos momentos em cada grupo e o teste de Kruskal Wallis para comparação dos grupos em cada momento.

Para as variáveis que foram analisadas em apenas 1 momento, se as mesmas apresentaram distribuição normal, foi utilizada a análise de variância no delineamento inteiramente ao acaso, caso contrário foi utilizado o teste de Kruskal Wallis.

Para a variável volume de urina foi também ajustado o modelo logístico para cada um dos grupos segundo Fisher⁽⁶⁵⁾.

Para a descrição resumida das variáveis, foram elaboradas tabelas com média (\bar{x}), desvio padrão (s) e figuras com o perfil médio em cada um dos grupos e nos diferentes momentos em que foram feitas as medidas.

Os resultados da Análise de Perfil foram apresentados em quadros de que constam a hipótese testada, a estatística calculada (F) e os respectivos níveis de significância. Os comentários foram apresentados de forma resumida, sem destacar o formalismo estatístico da linguagem, uma vez que todas as hipóteses foram descritas anteriormente.

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.

Para as variáveis CPKMB, diurese, HTC, lactato plasmático, PAM e PVC foram realizadas análises de variância de perfil, pois as mesmas apresentaram distribuição normal e homogeneidade de variâncias. Para as variáveis do pulmão foram realizadas análises de variância no delineamento ao acaso.

Para o NGAL foram realizados testes não paramétricos de Kruskal - Wallis e Friedmann, uma vez que esta variável não apresentou normalidade e nem homogeneidade de variâncias.

No estudo da variação volêmica para cada grupo havia seis repetições onde foram ajustadas funções. Na primeira fase foram utilizadas 10 medições no tempo, onde ajustaram-se regressões logísticas da forma $y=a/(1+\exp(-b-c*x))$ e na segunda fase com 16 medições, foram ajustados polinômios do terceiro grau da forma $y=ax^3+bx^2+cx+d$.

Na primeira fase, com as estimativas dos parâmetros foram realizadas análises de variâncias para comparação dos grupos e na segunda fase, foram determinados os pontos de máximo das funções e com os valores das ordenadas dos pontos de máximo foram também realizadas análises de variâncias, conforme o quadro abaixo.

1ª fase	2ª fase
$Y_{fi}=30,939/(1+\exp(8,123-1,682x))$	$Y_{fi}=0,073x^3-4,303x^2+80,768x-410,81$
$Y_{na}=36,331/(1+\exp(6,095-1,183x))$	$Y_{na}=0,0863x^3-5,267x^2+101,84x-544,54$
$Y_{db}=40,116/(1+\exp(5,831-1,091x))$	$Y_{db}=0,1006x^3-6,1359x^2+119,2x-647,89$
$Y_{nadb}=32,287/(1+\exp(8,629-1,746x))$	$Y_{nadb}=0,1012x^3-6,127x^2+118,31x-647,30$
$Y_{cr}=39,200/(1+\exp(6,854-1,430x))$	$Y_{cr}=-0,0096x^3+0,6209x^2-13,796x+122,27$
$Y_{sh}=3,860/(1+\exp(5,296-1,453x))$	$Y_{sh}=0,0009x^3-0,015x^2-0,424x+11,537$

Tabela 4 - Média e desvio-padrão referentes ao CPKMB, segundo momento e grupo

Grupos	Momentos		Média geral de momentos
	M3	M26	
SH	86,5	108,5	97,5
	42,0	33,7	37,2
CR	95,3	124,4	109,9
	52,9	30,0	42,7
FI	115,6	79,4	97,5
	45,9	24,2	39,1
NA	77,6	85,6	81,6
	28,4	31,0	27,8
DB	130,6	154,7	142,6
	56,7	82,9	77,5
NADB	103,1	168,0	135,5
	46,2	55,3	59,0
Média geral de grupos	103,7	124,4	
	54,4	55,7	

Não houve efeito de grupo ($p=0,13$), nem de momento ($p=0,22$) e nem da interação momento x grupo ($p=0,54$)

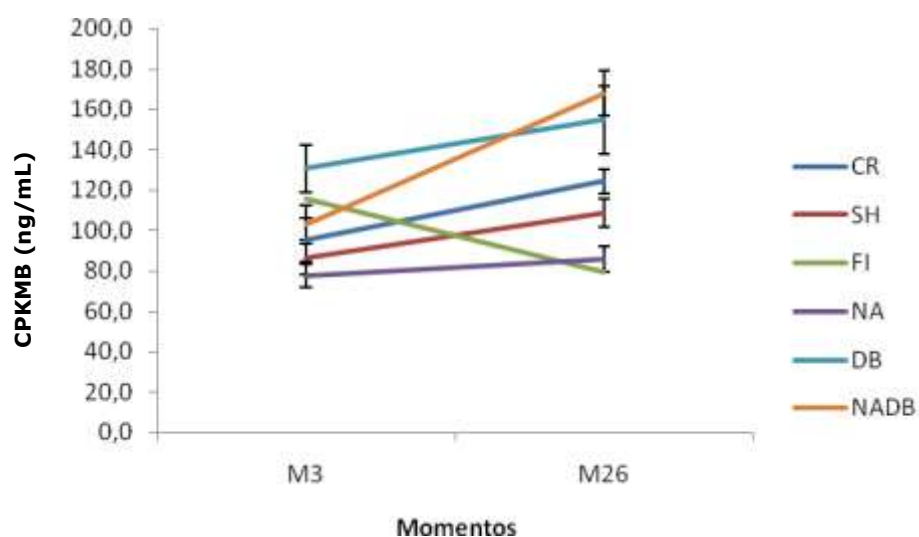
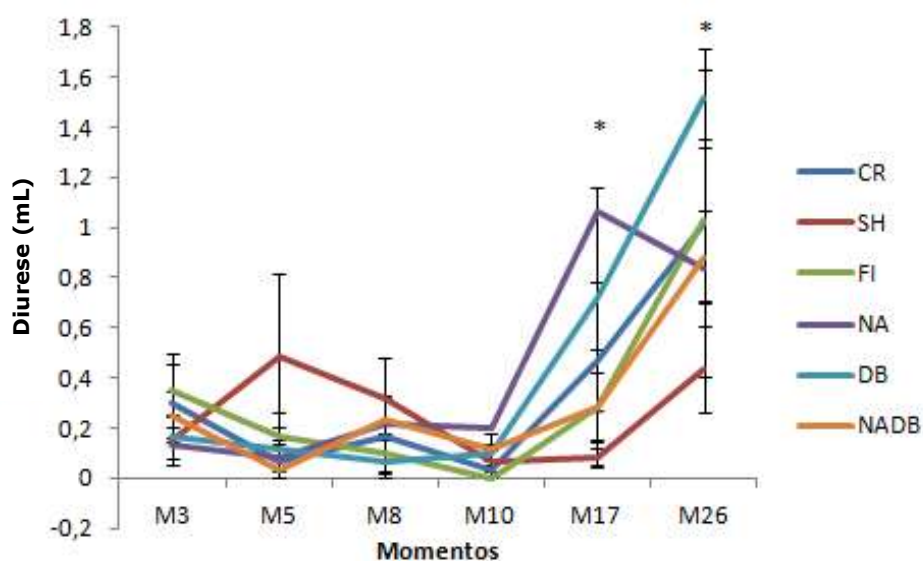
**Figura 9** - Valores médios referentes ao CPKMB segundo momento e grupo.

Tabela 5 - Média e desvio-padrão referentes à diurese, segundo momento e grupo

Grupos	Momentos						Média geral de momentos
	M3	M5	M8	M10	M17	M26	
SH	0,15	0,48	0,32	0,07	0,08	0,43	0,26
	0,23	0,81	0,40	0,10	0,10	0,43	0,43
CR	0,30	0,07	0,17	0,03	0,47	1,02	0,34
	0,39	0,16	0,41	0,08	0,78	1,51	0,76
FI	0,35	0,17	0,10	0,00	0,28	1,03	0,32
	0,36	0,23	0,20	0,00	0,34	0,79	0,50
NA	0,13	0,08	0,22	0,20	1,07	0,83	0,42
	0,22	0,20	0,27	0,13	1,48	0,41	0,72
DB	0,17	0,12	0,07	0,10	0,72	1,52	0,45
	0,22	0,22	0,09	0,08	1,09	0,48	0,99
NADB	0,25	0,03	0,23	0,12	0,28	0,88	0,30
	0,23	0,08	0,21	0,16	0,56	0,45	0,41
Média geral de grupos	0,23	0,16	0,18	0,09	0,48	0,95	
	0,28	0,37	0,28	0,12	0,85	1,06	

Não houve efeito de grupo ($p=0,76$), mas houve efeito de momento ($p<0,001$) e não houve efeito da interação momento x grupo ($p=0,38$)

As médias gerais dos momentos foram diminuindo do M3 ao M7 e depois foram aumentando nos dois últimos momentos estudados.

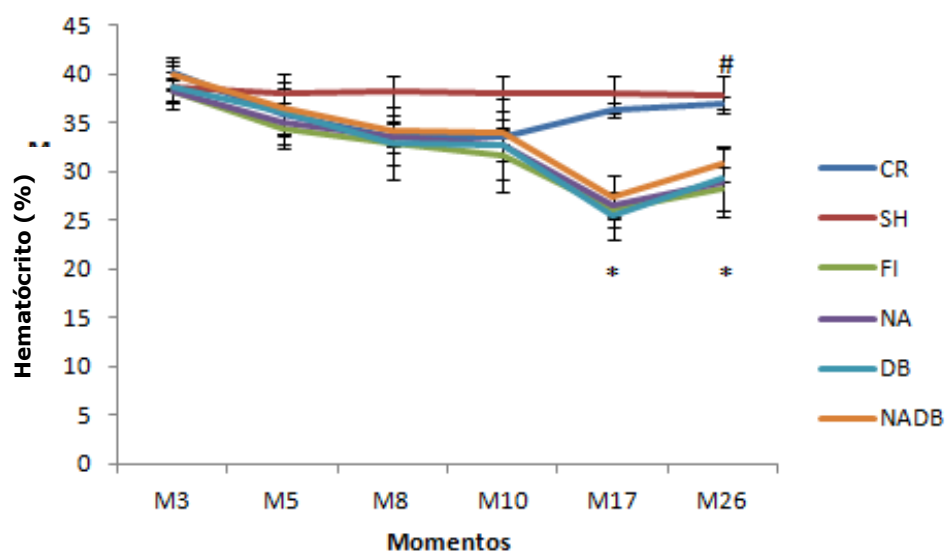
**Figura 10** - Valores médios referentes à diurese segundo momentos e grupos.

* Média gerais dos momentos 17 e 26 diferem dos demais momentos

Tabela 6 - Média e desvio-padrão referentes ao hematócrito, segundo momento e grupo

Grupos	Momentos						Média geral de momentos
	M3	M5	M8	M10	M17	M26	
SH	38,7 2,3	38,0 2,0	38,3 1,5	38,1 1,8	38,0 1,9	37,9 1,9	38,2 1,8
CR	40,1 1,7	35,9 2,0	33,5 0,8	33,7 0,9	36,3 0,8	37,1 0,7	36,1 2,5
FI	38,3 1,3	34,5 2,1	32,9 2,3	31,7 2,5	26,1 1,7	28,3 2,2	32,0 4,5
NA	38,3 1,1	35,0 2,2	33,5 1,4	32,7 1,6	26,5 1,3	28,9 3,5	32,5 4,4
DB	38,7 1,6	36,1 2,5	33,0 3,7	32,8 4,9	25,5 2,4	29,3 3,3	32,5 5,2
NADB	39,9 1,4	36,6 2,6	34,3 1,5	34,1 1,2	27,5 2,0	30,8 1,8	33,8 4,4
Média geral de grupos	39,0 1,8	36,0 2,3	34,2 2,6	33,8 3,1	30,0 5,4	32,0 4,6	

Houve efeito de grupo ($p < 0,001$), de momento ($p < 0,001$) e da interação momento x grupo ($p < 0,001$)

**Figura 11** - Valores médios referentes ao HTC segundo momento e grupo.

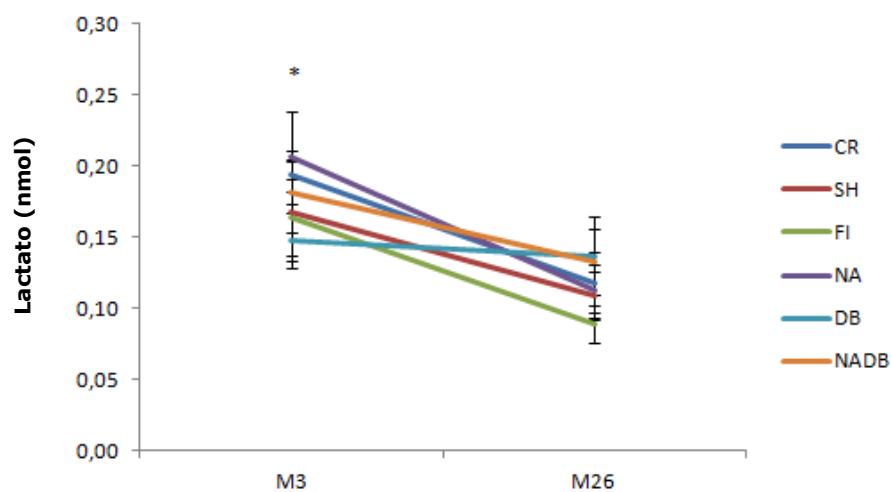
Médias gerais dos grupos SH e CR diferem dos demais

Os grupos FI, NA, DB e NADB tiveram comportamentos semelhantes em todos os momentos começando com valores mais altos, decrescendo com o tempo. O grupo CR nos três últimos momentos se comportou diferentemente dos demais grupos estudados, e o grupo SH mostrou-se constante em todos os momentos.

Tabela 7 - Média e desvio-padrão referentes ao Lactato plasmático, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos		Média geral de momentos
	M3	M26	
SH	0,17	0,11	0,14
	0,08	0,04	0,07
CR	0,19	0,12	0,16
	0,03	0,05	0,06
FI	0,16	0,09	0,13
	0,07	0,03	0,06
NA	0,21	0,11	0,16
	0,08	0,05	0,08
DB	0,15	0,14	0,14
	0,05	0,07	0,05
NADB	0,18	0,13	0,16
	0,07	0,06	0,07
Média geral de grupos	0,18	0,12	
	0,06	0,05	

Não houve efeito de grupo ($p=0,92$), mas houve efeito de momento ($p=0,001$) e não houve efeito da interação momento x grupo ($p=0,15$)

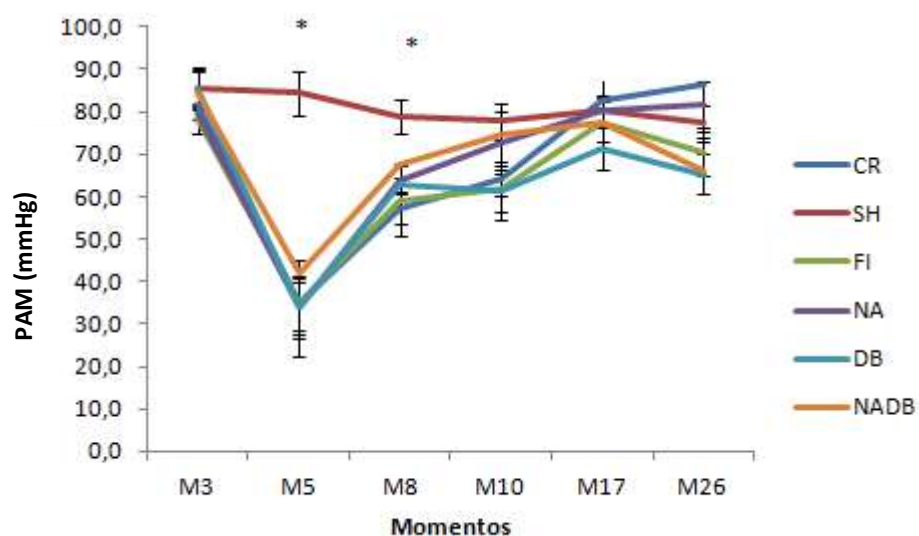
**Figura 12** - Valores médios referentes ao Lactato segundo momento e grupo.

As médias no primeiro momento foram superiores às do segundo momento.

Tabela 8 - Média e desvio-padrão referentes à PAM, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos						Média geral de momentos
	M3	M5	M8	M10	M17	M26	
SH	85,3	84,3	79,0	77,8	80,2	77,3	80,7
	10,5	12,6	9,6	10,6	9,5	10,6	10,3
CR	81,8	34,7	57,0	64,3	82,8	86,3	67,8
	17,1	19,6	15,7	10,5	5,0	30,3	25,0
FI	78,3	34,7	59,0	61,8	77,5	70,2	63,6
	9,0	14,5	13,5	13,7	11,6	12,8	19,0
NA	80,0	33,8	63,8	72,7	80,3	81,8	68,8
	4,1	15,2	8,0	17,7	7,8	13,3	20,3
DB	85,7	33,8	62,8	61,3	71,5	65,3	63,4
	12,1	27,9	11,7	17,0	12,8	11,9	21,1
NADB	84,7	41,8	67,5	74,8	77,5	66,0	68,7
	6,2	11,0	10,4	6,9	12,1	10,7	16,5
Média geral de grupos	82,6	43,9	64,9	68,8	78,3	74,5	
	10,1	24,4	13,1	13,8	9,9	17,1	

Houve efeito de grupo ($p=0,04$), de momento ($p=0,001$) e da interação momento x grupo ($p=0,02$)

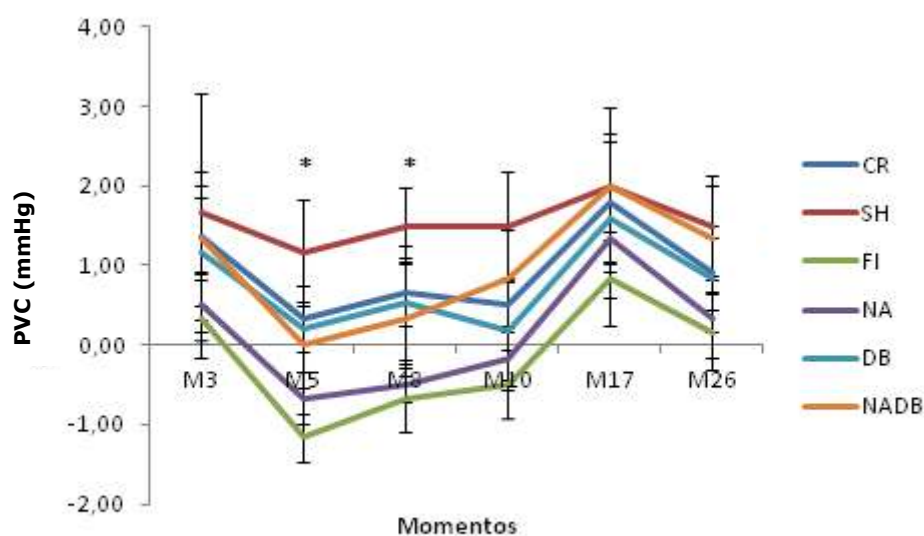
**Figura 13** - Valores médios referentes à PAM segundo momentos e grupos.

Nos três primeiros momentos, com exceção do grupo SH, todos os demais grupos se comportaram de forma semelhante, tendo um grande decréscimo no segundo momento, com aumento no terceiro momento. Nos demais momentos, o grupo NA e o NADB se comportaram diferentemente dos demais grupos e o grupo SH permaneceu com valores mais constantes.

Tabela 9 - Média e desvio-padrão referentes ao PVC, segundo momentos e grupos

Grupos	Momentos						Média geral de momentos
	M3	M5	M8	M10	M17	M26	
SH	1,7	1,2	1,5	1,5	2,0	1,5	1,6
	1,6	1,2	1,6	1,6	1,5	1,6	1,5
CR	1,4	0,3	0,7	0,5	1,8	0,9	0,9
	1,2	1,0	1,0	0,8	1,8	1,1	1,2
FI	0,3	-1,2	-0,7	-0,5	0,8	0,2	-0,2
	1,2	0,8	1,0	1,0	1,5	1,2	1,3
NA	0,5	-0,7	-0,5	-0,2	1,3	0,3	0,1
	1,0	0,8	0,5	1,0	1,0	1,2	1,1
DB	1,2	0,2	0,5	0,2	1,6	0,8	0,8
	2,1	1,3	1,8	1,5	2,4	1,6	1,8
NADB	1,3	0,0	0,3	0,8	2,0	1,3	1,0
	0,8	0,6	0,8	1,0	0,9	0,5	1,0
Média geral de grupos	1,1	0,0	0,3	0,4	1,6	0,8	
	1,4	1,2	1,3	1,3	1,5	1,3	

Não houve efeito de grupo ($p=0,17$), mas houve efeito de momento ($p=0,001$) e não houve efeito da interação momento x grupo ($p=0,32$)

**Figura 14** - Valores médios referentes ao PVC segundo momentos e grupos.

No primeiro momento todos os grupos apresentaram médias altas, caindo no segundo momento e depois aumentando até o quinto momento, para novamente diminuir no último momento.

Tabela 10 - NGAL - Mediana, 1^o e 3^o quartis, entre colchetes, referentes aos grupos segundo momentos

Grupos	Momentos		p
	M3	M26	
SH	0,045[0,040; 0,053]	0,057[0,039; 0,068]	0,49
CR	0,070[0,067; 0,141]	0,044[0,037; 0,076]	0,10
FI	0,144[0,025; 0,610]	0,050[0,042; 0,080]	0,94
NA	0,078[0,055; 0,292]	0,055[0,039; 0,079]	0,42
DB	0,060[0,042; 0,119]	0,060[0,049; 0,093]	0,99
NADB	0,046[0,037; 0,065]	0,050[0,042; 0,058]	0,84
p	0,25	0,95	

Não houve diferença entre os grupos em cada momento e nem entre os momentos em cada grupo.

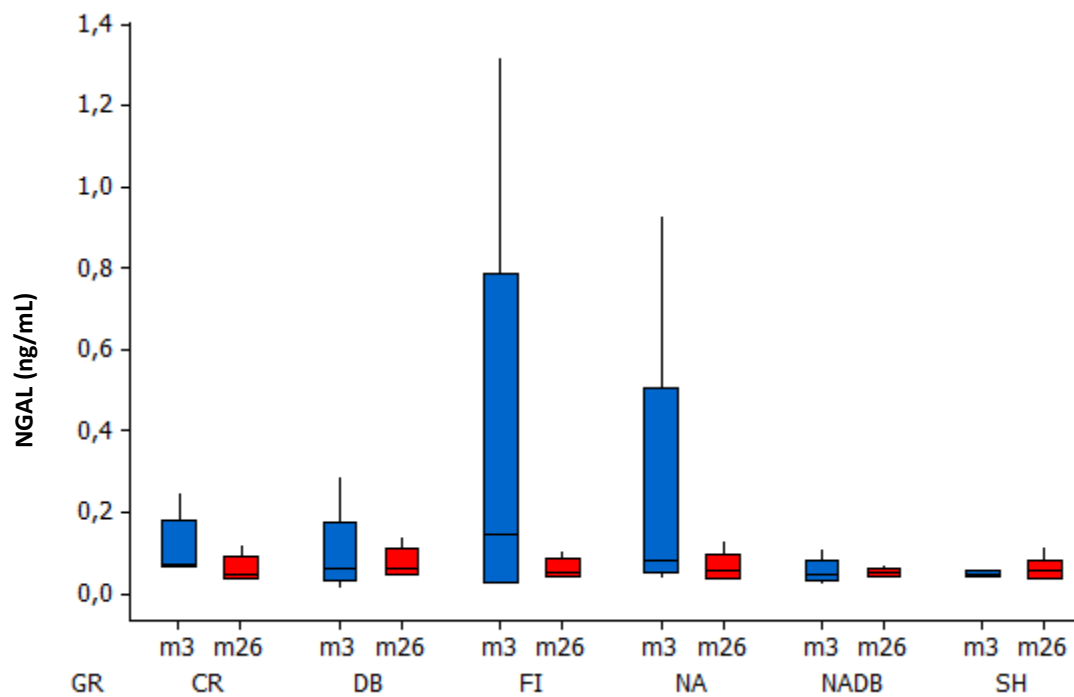


Figura 15 - Box plot - NGAL segundo momentos e grupos.

Tabela 11 - Média e desvio-padrão referentes à variável peso do pulmão em gramas, segundo grupos

Grupos	Peso pulmão úmido		Peso pulmão seco		Relação pulmão seco/úmido	
	Média	DP	Média	DP	Média	DP
SH	3,39	0,97	0,66	0,08	0,22	0,10
CR	4,19	1,49	0,78	0,19	0,19	0,04
FI	4,34	0,72	0,76	0,19	0,18	0,05
NA	3,55	0,73	0,66	0,10	0,19	0,04
DB	4,10	0,43	0,60	0,13	0,15	0,03
NADB	4,32	0,92	0,89	0,32	0,21	0,06
p	0,35		0,11		0,41	

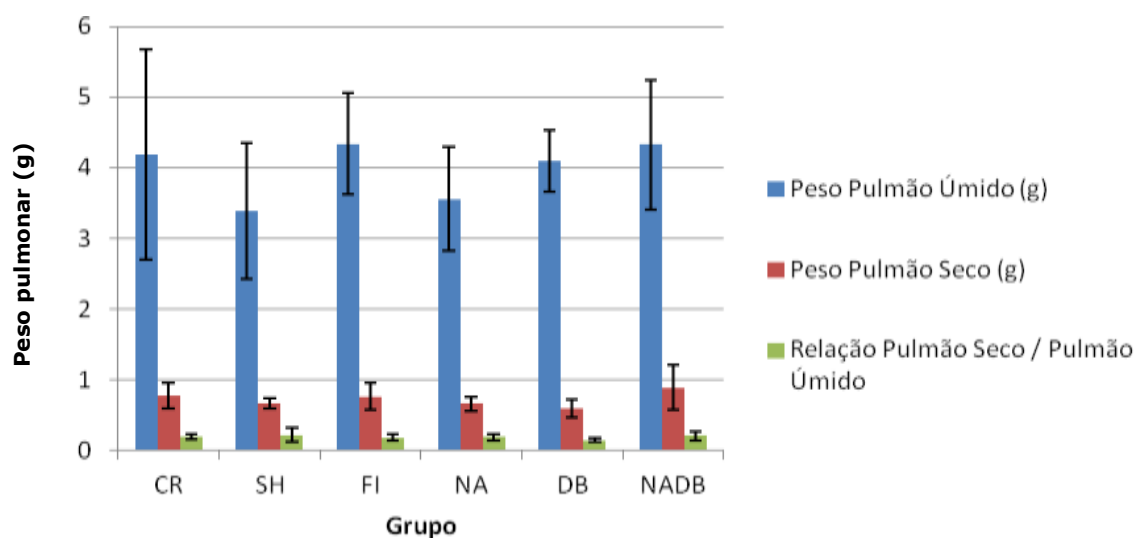


Figura 16 - Média e desvio-padrão referente aos pesos pulmonares segundo momentos e grupos ($p > 0,05$).

Tabela 12 – Resultado da leitura das lâminas do pulmão direito dos animais estudados, corados com HE

Animal	Caso	Congestão		Hemorragia		Edema	Necrose
		Intensidade	Focal/difuso	Intensidade	Focal/difuso		
1	NA8	1+/4+	Focal	0		0	0
2	NA9	1+/4+	Focal	0		0	0
3	NA11	1+/4+	Focal	0		0	0
4	NA24	2+/4+	Difuso	1+/4+	Focal	0	0
5	NA29	1+/4+	Difuso	0		0	0
6	NA34	2+/4+	Difuso	0		0	0
7	CR1	2+/4+	Difuso	2+/4+	Difuso	0	0
8	CR2	2+/4+	Difuso	2+/4+	Difuso	0	0
9	CR14	3+/4+	Difuso	2+/4+	Focal	0	0
10	CR18	2+/4+	Difuso	1+/4+	Focal	0	0
11	CR31	2+/4+	Difuso	0		0	0
12	CR35	3+/4+	Difuso	2+/4+	Focal	0	0
13	DB5	1+/4+	Focal	0		0	0
14	DB6	1+/4+	Difuso	0		0	0
15	DB17	1+/4+	Difuso	0		0	0
16	DB21	2+/4+	Difuso	1+/4+	Focal	0	0
17	DB22	1+/4+	Difuso	0		0	0
18	DB25	3+/4+	Difuso	3+/4+	Focal	0	0
19	FI7	3+/4+	Difuso	3+/4+	Focal	0	0
20	FI10	1+/4+	Difuso	0		0	0
21	FI12	1+/4+	Difuso	0		0	0
22	FI16	1+/4+	Focal	0		0	0
23	FI20	3+/4+	Difuso	1+/4+	Focal	0	0
24	FI30	2+/4+	Difuso	2+/4+	Focal	0	0
25	SH3	3+/4+	Difuso	2+/4+	Focal	0	0
26	SH15	2+/4+	Difuso	1+/4+	Focal	0	0
27	SH19	1+/4+	Difuso	2+/4+	Focal	0	0
28	SH23	2+/4+	Difuso	0		0	0
29	SH28	2+/4+	Difuso	0		0	0
30	SH32	2+/4+	Difuso	1+/4+	Focal	0	0
31	NADB4	2+/4+	Difuso	1+/4+	Focal	0	0
32	NADB13	0	0	0		0	0
33	NADB26	3+/4+	Difuso	3+/4+	Focal	0	0
34	NADB27	2+/4+	Difuso	2+/4+	Focal	0	0
35	NADB33	2+/4+	Difuso	0		0	0
36	NADB36	3+/4+	Difuso	0		0	0

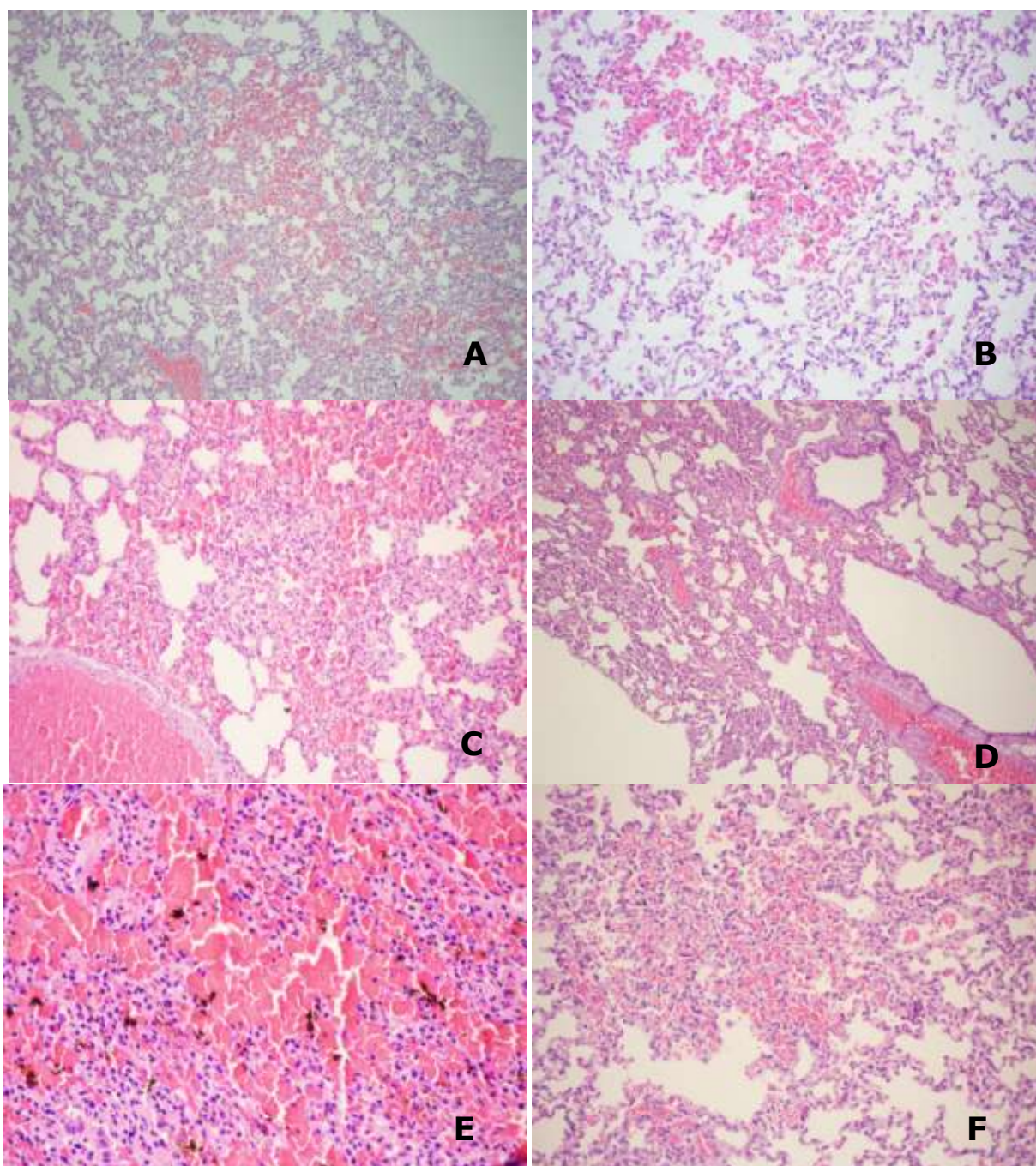


Figura 17 - Microscopia pulmão direito. Coloração HE.

A) **NA**: Congestão difusa +2/4. HE 100X; B) **NA**: Hemorragia focal +1/4. HE 200X; C) **CR**: Congestão difusa +2/4 e hemorragia focal +2/4. HE 400X; D) **DB**: Congestão difusa +3/4. HE 200X; E) **DB**: Hemorragia focal +3/4. HE 400X; F) **FI**: Congestão difusa +1/4 e hemorragia focal. HE 200X.

Tabela 13 - Resultado da leitura das lâminas do rim esquerdo dos animais estudados, corados com HE

Animal	Caso	Congestão	Hemorragia	Edema	Necrose
1	NA8	0	0	0	0
2	NA9	0	0	0	0
3	NA11	0	0	0	0
4	NA24	0	0	0	0
5	NA29	0	0	0	0
6	NA34	0	0	0	0
7	CR1	0	0	0	0
8	CR2	0	0	0	0
9	CR14	0	0	0	0
10	CR18	0	0	0	0
11	CR31	0	0	0	0
12	CR35	0	0	0	0
13	DB5	0	0	0	0
14	DB6	0	0	0	0
15	DB17	0	0	0	0
16	DB21	0	0	0	0
17	DB22	0	0	0	0
18	DB25	0	0	0	0
19	FI7	0	0	0	0
20	FI10	0	0	0	0
21	FI12	0	0	0	0
22	FI16	0	0	0	0
23	FI20	0	0	0	0
24	FI30	0	0	0	0
25	SH3	0	0	0	0
26	SH15	0	0	0	0
27	SH19	0	0	0	0
28	SH23	0	0	0	0
29	SH28	0	0	0	0
30	SH32	0	0	0	0
31	NADB4	0	0	0	0
32	NADB13	0	0	0	0
33	NADB26	0	0	0	0
34	NADB27	0	0	0	0
35	NADB33	0	0	0	0
36	NADB36	0	0	0	0

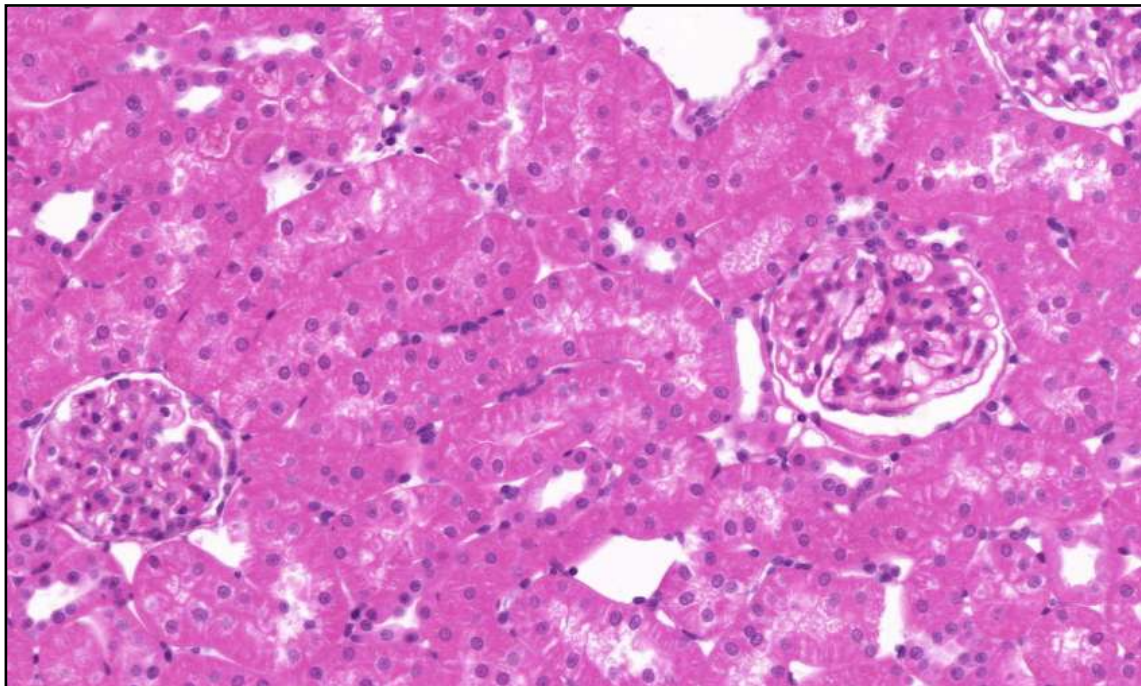


Figura 18 – Microscopia rim esquerdo. Coloração HE.

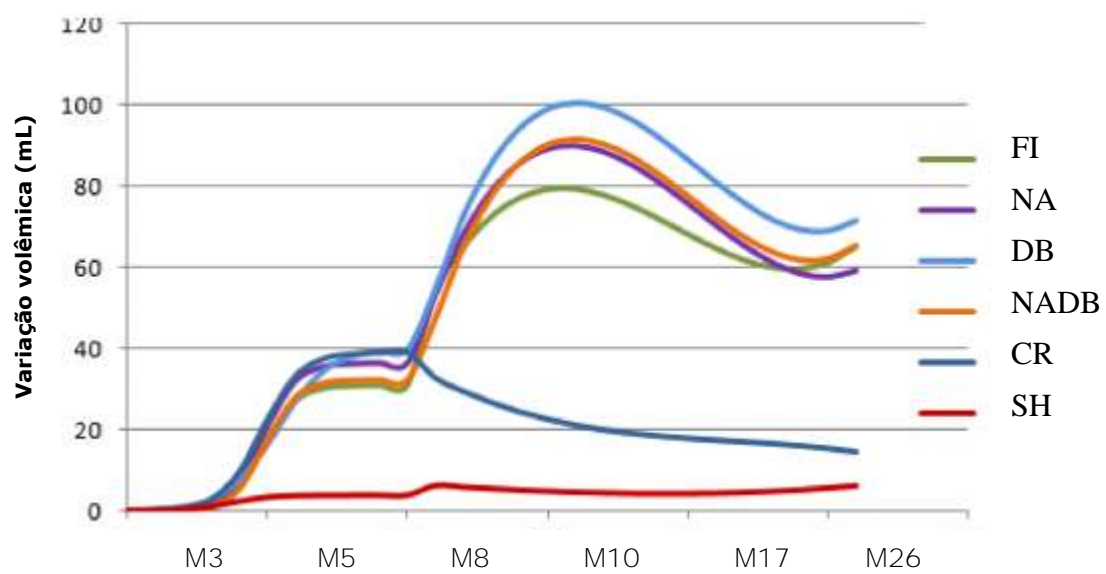


Figura 19 - Curvas médias referentes à variação volêmica segundo momentos estudados e grupos.

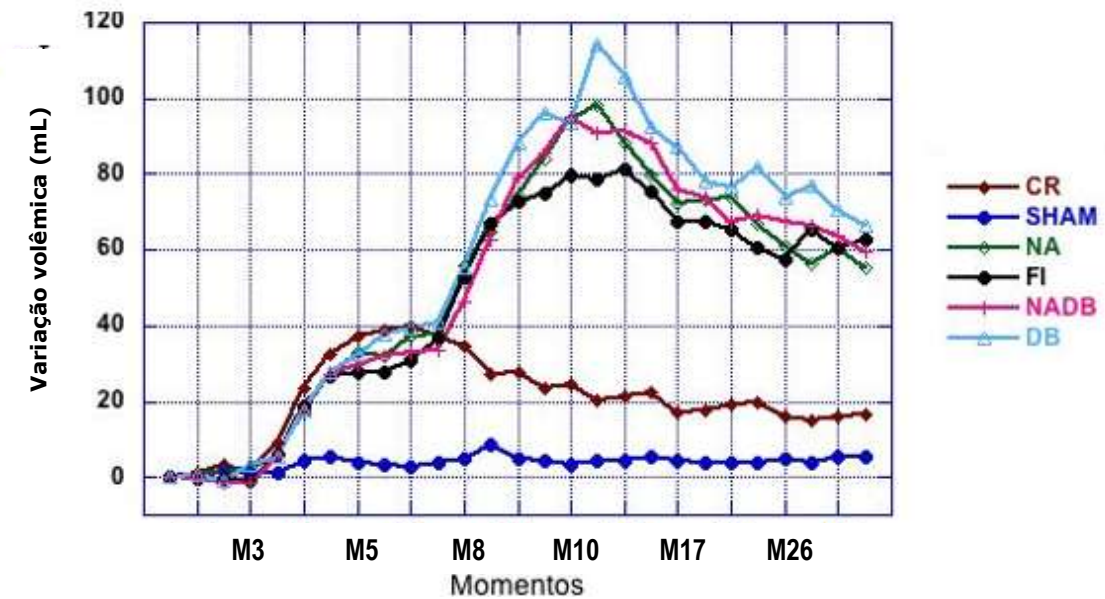


Figura 20 - Variação da volêmica em todos os momentos estudados (destaque para os momentos selecionados).

Este gráfico foi construído considerando todos os momentos do experimento, calculado com base no peso corpóreo, nos valores médios do hematócrito em cada momento e na volêmica baseada em 60 mL/kg de peso corpóreo.

Na primeira fase todos os grupos se comportaram de forma semelhante, diferindo apenas estatisticamente do grupo SHAM. Na segunda fase, os grupos FI, NA, DB e NADB tiveram comportamento semelhante, diferindo, porém, dos grupos CR e SHAM, sendo que o grupo CR também diferiu do grupo SHAM.

Os ajustes se mostraram adequados, com coeficientes de determinação superiores a 80% para as repetições e superiores à 90% para os ajustes médios.

6 DISCUSSÃO

A fluidoterapia perioperatória e no paciente crítico visa, em última instância, a 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 que compromete significativamente a capacidade de carreamento de oxigênio, é consenso na literatura que a restauração desta capacidade seja obtida através da administração de eritrócitos. Persiste indefinido, ainda, o limite crítico de capacidade de carreamento do oxigênio. Sabe-se, contudo, alguns aspectos que se relacionam com este limite como idade, comorbidades, velocidade da perda de capacidade de carreamento e manutenção da volemia com soluções acelulares.

No que tange a restauração da volemia, a qual decorre de perdas insensíveis, como o jejum e a perspiração, e perdas sensíveis, como o trauma cirúrgico, restam às opções de correção com soluções cristaloides ou coloidais. Neste aspecto, a literatura é extremamente rica nas discussões das vantagens e desvantagens de cada uma das opções^(38, 66-68).

Como principal desvantagem das soluções cristaloides está, justamente, a pequena capacidade de manter-se no espaço intravascular, ocorrendo uma distribuição destas soluções pelo espaço extracelular, o que redundará numa translocação de aproximadamente 4/5 do volume administrado para o interstício, resultando em edema e hipóxia tissular.

Por outro lado, a terapêutica do restabelecimento de adequada oferta de oxigênio tissular é, muitas vezes, acompanhada da administração de soluções inotrópicas e ou vasoativas. Neste cenário, Vane et al.⁽¹²⁾ estudaram a influência de catecolaminas alfa, beta e dopa agonistas no comportamento da dinâmica de soluções cristaloides infundidas em ovelhas normovolêmicas e conscientes. Estes autores, concluíram que as catecolaminas beta e dopa agonistas apresentam uma ação de retenção das soluções cristaloides no intravascular, enquanto que, as catecolaminas alfa agonistas depletam significativamente o volume intravascular tendo um

efeito diurético significativamente maior que as catecolaminas beta agonistas.

Os resultados encontrados a princípio parecem paradoxais, haja vista, que a expectativa era de que as catecolaminas com efeito beta-adrenérgicos, que podem causar vasodilatação em alguns tecidos, deveriam ter um comportamento diferente consequente a redução da resistência vascular sistêmica e tônus do capilar arteriolar, diminuindo a pressão hidrostática capilar, e, conseqüentemente a filtração para o interstício.

Contudo, uma possível explicação para a retenção vascular com catecolaminas vaso dilatadoras, seria o aumento do bombeamento linfático fazendo com que o líquido intersticial retornasse à circulação rapidamente.

Outra possibilidade é a de que, a redução da resistência vascular sistêmica, seja resultante da abertura de um maior número de capilares, e, conseqüentemente um aumento da superfície micro circulatória. Por outro lado, a fenilefrina poderá promover uma vasoconstrição mais à custa de uma redução da superfície microvascular do que propriamente um aumento da resistência vascular sistêmica⁽¹⁴⁾.

Outros autores explicaram tal fenômeno, através de uma possível ação dos fármacos beta agonistas na redução da condutividade hidráulica da barreira micro vascular, atribuindo a este efeito um aumento no AMPc. Estes autores demonstraram que os beta-agonistas bloqueiam o aumento da permeabilidade capilar à resposta inflamatória^(69,70).

Ewaldsson et al.⁽¹⁴⁾, também observaram diferentes comportamentos na cinética dos fluídos e na expansão volêmica em ovelhas, dependente do agente adrenérgico utilizado, sendo que, a maior diluição volêmica ocorreu com a Isoprenalina seguida da Dopamina e Fenilefrina. Contudo, a Fenilefrina aumentou em seis vezes o clearance renal do líquido infundido.

Entendemos que no presente estudo, o efeito da retenção intravascular de cristaloides foi realizado em animais submetidos a choque hemorrágico previamente e, portanto, com provável liberação de mediadores inflamatórios que exercem função direta no endotélio vascular^(6,71,72).

O endotélio vascular hígido é recoberto pelo glycocalyx⁽⁷³⁻⁷⁶⁾ que consiste em uma estrutura delgada de décimos de nanômetros composta de proteoglicanas e glicoproteínas⁽⁷⁷⁾. O glycocalyx representa uma fração do volume plasmático que não participa do fluxo circulatório permanecendo como uma segunda barreira na regulação da passagem de fluidos pela superfície endotelial^(78,79), e prevenindo a adesão de leucócitos e plaquetas⁽⁸⁰⁾, o que por si mitiga a inflamação e o edema tissular^(75,76). O total de plasma fixado na superfície endotelial e, portanto não participando da circulação sanguínea normal é de aproximadamente de 700 a 1000 mL em um adulto hígido^(75,81,82). Todavia, esta parte não circulante do volume plasmático, além do comportamento de uma segunda barreira endotelial, apresenta-se em perfeito equilíbrio dinâmico com o volume circulante⁽⁸³⁾.

O stress cirúrgico ou da hipóxia tissular, em decorrência de uma redução da DO₂ por um choque hemorrágico, levará a liberação de mediadores inflamatórios^(6,71,72), que por sua vez provocarão uma diminuição do glycocalyx endotelial levando a agregação plaquetária⁽⁸⁰⁾, adesão leucocitária na superfície endotelial⁽⁸⁴⁾, e a um aumento da permeabilidade endotelial causando edema tissular^(76,79). Além disto, estudos experimentais mostram que o processo de isquemia-reperfusão^(74,76), as proteases⁽⁶⁹⁾, o fator de necrose tumoral alfa⁽⁸⁵⁾, os radicais livres de oxigênio⁽⁸⁰⁾ e o próprio peptídeo natriurético atrial tem o poder de degradar o glycocalyx endotelial.

Neste sentido, o presente estudo, realizado em animal já exposto a processo inflamatório sistêmico decorrente de choque hemorrágico, obedeceu à dinâmica dos estudos realizados por Vane et al., mostrando maior retenção hídrica pós infusão de solução salina quando associada a droga com efeito beta agonista, mesmo que este efeito seja de pequena intensidade, agindo no sentido de reter mais líquido que com o uso de drogas alfa agonistas puras.

Nas últimas três décadas, a literatura médico científica vem enfatizando a importância da influência da duração da retenção vascular no que diz respeito ao prognóstico da morbimortalidade em resposta a

reposição volêmica durante a fase aguda do choque hipovolêmico em pacientes pós-trauma⁽⁸⁶⁻⁸⁸⁾.

No presente estudo, observamos que a reposição volêmica durante hipovolemia aguda com soluções cristaloides associadas às catecolaminas beta agonistas e alfa agonistas, quando comparadas a reposição com soluções cristaloides puras, aumentaram o tempo de retenção vascular.

Por outro lado, muito se tem estudado a respeito do comportamento do balanço autonômico sobre o sistema cardiovascular na população vítima de trauma com conseqüente redução da volemia. Mecanismos de compensação fisiológica na hipovolemia incluem aumento da frequência cardíaca e aumento da resistência vascular periférica. Esta compensação autonômica se dá pela retirada do tônus parassimpático e ativação do tráfico neuronal simpático eferente. Em modelos experimentais de choque hipovolêmico, 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 a custo de vasoconstrição; 2) Esgotamento do tônus simpático redundando em vasodilatação, bradicardia e colapso cardiovascular^(89,90).

Outros estudos demonstraram que pacientes hígidos submetidos à simulação de hemorragia (pressão sub atmosférica de membros inferiores) ou indução de hipovolemia relativa em pacientes submetidos ao Tilt Test e infusão de nitropussiato de sódio apresentaram manutenção da pressão arterial por meio de um predomínio do sistema nervoso simpático que manteve o equilíbrio hemodinâmico até um determinado momento, a partir do qual ocorreu uma aguda redução da pressão arterial coincidente com a queda do predomínio do trafego simpático (medido diretamente no nervo fibular por microneurografia)^(91,92).

Os resultados dos estudos mencionados sugerem que a capacidade de compensação da modulação simpática nestas situações se constitui em pré-requisito para a restauração hemodinâmica durante o processo hemorrágico⁽⁹³⁾.

Neste sentido, sugerimos o desenvolvimento de mais estudos no intuito de se confirmar uma eventual superioridade dos medicamentos alfa agonistas sobre os beta agonistas na associação com soluções cristaloides ou coloidais na reposição volêmica de vítimas de traumas hemorrágicos.

Já com relação à variação dos níveis de CPKMB, o presente estudo, não mostrou efeito de grupo nem de momento e nem da interação momento x grupo.

A CPK tem um papel chave no transporte de energia nas células musculares. Encontra-se em altas quantidades nos músculos esqueléticos, no músculo cardíaco e no cérebro. Quantidades mínimas estão presentes no intestino e nos pulmões, e não é encontrada no fígado.

No soro, a CPK total é representada principalmente pela fração MM que se encontra no músculo cardíaco. Isso ocorre devido à pequena massa de miocárdio comparada com a massa muscular total. Assim a dosagem de CPK total no soro, espelha os valores de CK-MM do miocárdio. Além disso, a meia vida da CK-BB e da CK-MB é relativamente curta comparada com a da CK-MM.

Após um evento isquêmico, a CPK aumenta nas primeiras 2 a 6 horas, após o início do episódio, e alcança valores máximos nas 18 a 24 horas subsequentes. Elevações transitórias da CPK, geralmente menores que 5 vezes o valor normal é comum após trauma muscular, e procedimentos cirúrgicos. Mesmo assim, em nossos animais, não observamos aumento de CPKMB, sendo que parte deste resultado pode ser devido ao curto tempo de exposição do miocárdio à isquemia.

Valores aumentados podem ocorrer no infarto agudo do miocárdio pela isquemia, entretanto, o pico de seu nível sérico ocorre somente após 12-24h do evento, o que impossibilitou a dosagem no presente trabalho.

Quanto aos níveis plasmáticos de NGAL, nossos resultados não mostraram diferença entre os grupos em cada momento e nem entre os momentos em cada grupo.

A incidência de lesão renal aguda pós-trauma, não está claramente definida na literatura, mas, acredita-se que esteja entre 5% a 8%. Esta incidência aumenta se o paciente for submetido a procedimento cirúrgico com anestesia ou for admitido em unidades de terapia intensiva. A hemorragia com hipovolemia importante pode piorar o prognóstico e aumentar a incidência de lesão renal aguda nestes pacientes. Porém, este quadro não pode ser atribuído a uma única e aguda causa, mas, a uma associação de múltiplos fatores de risco que predispõe a lesão renal. O politrauma está diretamente envolvido em lesão renal por provocar sangramento e hipovolemia com hipotensão arterial e baixo fluxo sanguíneo renal e consequente lesão renal aguda.

Em nosso experimento, utilizamos solução fisiológica para hidratação e ao final foi retirado o rim esquerdo para análise anatomopatológica, interessando lesão celular, edema, hemorragia, e necrose. Além disto, a Neutrophil Gelatinase Associated Lipocalin (NGAL) que é um biomarcador renal foi utilizado para estimar o grau de lesão renal nestes pacientes. Não foram encontradas em nenhum órgão de nenhum animal quaisquer lesões, mesmo nos animais submetidos a processo hemorrágico e sob uso de catecolaminas.

Com relação ao pulmão, realizamos um estudo para verificar possível edema pelo uso de solução fisiológica. Imediatamente após o sacrifício do animal retiramos os lobos pulmonares médios direitos, que foram pesados e colocados em estufa a 70°C durante 48 horas⁽⁶²⁾. Ao final deste tempo, o material foi novamente pesado e, então, foi estabelecida relação de peso seco/peso úmido para estudo da retenção de água pulmonar em todos os animais.

Para caracterização de edema, foi realizada a análise morfométrica por contagem de pontos, determinando-se o índice de edema e hemorragia alveolares. Na comparação entre os grupos do índice de edema alveolar e da relação peso seco/peso úmido não foi verificada diferença estatisticamente significativa na incidência de edema alveolar em relação aos grupos submetidos ou não a hemorragia e aos que fizeram uso de

catecolaminas, porém, em todos os grupos houve animais que tiveram índices de hemorragia e edema maiores quando comparados com outros animais do mesmo grupo. Em nosso trabalho, não encontramos diferenças nas relações entre pesos seco e úmido nos diferentes grupos, apenas um maior edema e hemorragia nos pulmões dos coelhos submetidos a isquemia-reperfusão. Este achado pode ter sido devido a menor sensibilidade deste método em detectar pequenos níveis de edema pulmonar. Resultado semelhante a este foi descrito por Anner et al.⁽⁹⁴⁾ estudando cães submetidos a quatro horas de isquemia e acompanhados por quatro horas de reperfusão, por oclusão da aorta abaixo da emergência das artérias renais, onde a observação de acúmulo de neutrófilos e áreas de edema alveolar não se acompanhou de alterações na relação peso seco e peso úmido. Outros autores estudaram⁽⁹⁵⁾ a presença de edema pulmonar em um modelo de lesão de reperfusão por oclusão da aorta em três grupos de ratos. Grupo isquemia-reperfusão com 5 animais submetidos a 30min de oclusão dos vasos, seguindo-se 120 min de reperfusão, grupo isquemia com animais submetidos a 30min de oclusão dos vasos e, grupo controle com animais submetidos apenas ao procedimento cirúrgico, sem oclusão dos vasos. Os animais foram acompanhados por 150 min e não foram encontradas diferenças nas relações peso seco/peso úmido em nenhum dos três grupos. Houve maior infiltração de células inflamatórias nos pulmões dos ratos submetidos a isquemia-reperfusão.

Klausner et al.⁽⁹⁶⁾ utilizando um modelo de isquemia-reperfusão em ovelhas com oclusão nos membros posteriores dos animais por duas horas por meio de um torniquete, encontraram, ao final de duas horas de reperfusão, focos de edema pulmonar à histologia. Em modelo de isquemia-reperfusão em coelhos, Nielsen et al.⁽⁹⁷⁾, usando um cateter de Fogarty insuflado na aorta torácica por 40min, também encontraram edema pulmonar, detectado pelo aumento da relação entre os pesos úmido e seco do órgão.

Entre os estudos clínicos, a isquemia-reperfusão, processo semelhante ao que ocorre frente a uma hemorragia e adequado tratamento, Patterson et al.⁽⁹⁸⁾ estudaram 20 pacientes submetidos a cirurgia eletiva

para correção de aneurisma da aorta abdominal. Todos apresentaram disfunção respiratória no pós-operatório, manifestada por aumentos do *shunt* e do pico de pressão inspiratória. Em 16 pacientes identificou-se edema pulmonar em radiografias de tórax realizados entre quatro e oito horas após a cirurgia, período durante o qual a pressão de oclusão da artéria pulmonar se manteve ao redor de 12 mmHg, mostrando a característica não hidrostática do edema. Esses mesmos autores, estudando prospectivamente pacientes submetidos a cirurgia para correção de aneurisma de aorta infra-renal, mostraram os efeitos benéficos da administração de manitol, em comparação com a solução salina, na prevenção da lesão pulmonar de reperfusão. O manitol é capaz de inativar as espécies reativas tóxicas do oxigênio, sobretudo o radical hidroxila, e inibir a síntese de tromboxana B₂, importantes mediadores na lesão inflamatória produzida pela reperfusão.

Considerações Finais

Este experimento foi desenvolvido nos laboratórios do Departamento de Anestesiologia com boas condições técnicas para o que se pretendeu. Entretanto, o coelho não se mostrou um animal de excelência pois praticamente não urinou durante o procedimento e isto pode ter dificultado nossas conclusões. Por outro lado, o pequeno volume de sangue do animal, impediu coletas de sangue para outros parâmetros que poderiam, se estudados, ajudar na melhor compreensão do assunto em pauta. Ainda, a avaliação do animal procedeu-se em curto espaço de tempo e a maior parte das alterações, principalmente da CPKMB e do NGAL, mas, também, as análises histológicas, necessitariam de um tempo maior para que as alterações mais expressivas pudessem ocorrer. Por outro lado, o estudo da retenção vascular, principal objetivo deste trabalho, foi bem conduzida tanto no animal quanto no tempo de experimentação tendo resultados confiáveis.

7 CONCLUSÕES

Nas condições em que foi desenvolvido este experimento, podemos concluir que:

1. houve maior retenção intravascular de volume após infusão de solução fisiológica com ou sem o uso de noradrenalina, dobutamina ou da associação delas quando comparadas ao grupo controle;
2. alterações pulmonares presentes à microscopia foram encontradas em animais dos diferentes grupos, não caracterizando lesão por determinado procedimento;
3. não foram encontradas lesões histológicas renais em nenhum dos grupos estudados;
4. não houve alterações dos níveis de CPKMB e de NGAL não denotando lesão cardíaca e renal nos animais estudados;
5. a associação de SF com noradrenalina, dobutamina, de ambas ou o uso de sangue autólogo não evidenciou diferenças quanto à microperfusão ou quanto a lesões adicionais aos rins e aos pulmões.

8 REFERÊNCIAS

1. ACSCT. Shock, Advanced Trauma Life Support: Program for Physicians, Instructor Manual. In: Alexander RH PH, ed. Advanced Trauma Life Support. Chicago: American College of Surgeons; 1993. p.75-94.
2. Shoemaker WC, Peitzman AB, Bellamy R, Bellomo R, Bruttig SP, Capone A et al. Resuscitation from severe hemorrhage. Crit Care Med. 1996; Feb; 24(2 Suppl):s12-s23.
3. Lamke LO, Liljedahl SO. Plasma volume changes after infusion of various plasma expanders. Resuscitation. 1976; 5: 93-102.
4. Tølløfsrud S, Mathru M, Kramer GC. Hypertonic-hyperoncotic solutions in open-heart surgery. Perfusion. 1998 Sep; 13(5): 289-96.
5. Tølløfsrud S, Tønnessen T, Skraastad O, Noddeland H. Hypertonic saline and dextran in normovolemic and hypovolemic healthy volunteers increases interstitial and intravascular fluid volumes. Acta Anaesthesiol Scand. 1998 Feb; 42(2): 145-53.
6. Holte K, Sharrock NE, Kehlet H. Pathophysiology and clinical implications of perioperative fluid excess. Br J Anaesth. 2002 Oct; 89(4): 622-32.
7. Brandstrup B, Svendsen PE, Rasmussen M, Belhage B, Rodt SÅ, Hansen B et al. Which goal for fluid therapy during colorectal surgery is followed by the best outcome: near-maximal stroke volume or zero fluid balance? Br J Anaesth. 2012 Aug; 109(2): 191-9.
8. Demling RH, Harms B, Kramer G, Gunther R. Acute versus sustained hypoproteinemia and posttraumatic pulmonary edema. Surgery. 1982 Jul; 92(1): 79-86.
9. Lowell JA, Schifferdecker C, Driscoll DF, Benotti PN, Bistrrian BR. Postoperative fluid overload: not a benign problem. Crit Care Med. 1990 Jul; 18(7): 728-33.
10. Kulka PJ, Tryba M. Inotropic support of the critically ill patient: A review of the agents. Drugs 1993; 45: 654-67.
11. Holte K, Kristensen BB, Valentiner L, Foss NB, Husted H, Kehlet H. Liberal versus restrictive fluid management in knee arthroplasty: a randomized, double-blind study. Anesth Analg. 2007 Aug; 105(2): 465-74.
12. Vane LA, Prough DS, Kinsky MA, Williams CA, Grady JJ, Kramer GC. Effects of different catecholamines on the dynamics of volume expansion of crystalloid infusion. Anesthesiology. 2004 Nov; 101(5): 1136-44.

13. Stephens CT, Uwaydah N, Kramer GC, Prough DS, Salter M, Kinsky MP. Vascular and extravascular volume expansion of dobutamine and norepinephrine in normovolemic sheep. *Shock*. 2011; 36(3): 303-11.
14. Ewaldsson CA, Vane LA, Kramer GC, Hahn RG. Adrenergic drugs alter both the fluid kinetics and the hemodynamic responses to volume expansion in sheep. *J Surg Res*. 2006 Mar; 131(1): 7-14.
15. Kinsky MP, Vaid SU, Vane LA, Prough DS, Kramer GC. Effect of esmolol on fluid therapy in normovolemia and hypovolemia. *Shock*. 2008 Jul; 30(1): 55-63.
16. Mangano DT, Layug EL, Wallace A, Tateo I. Effect of atenolol on mortality and cardiovascular morbidity after noncardiac surgery. Multicenter Study of Perioperative Ischemia Research Group. *N Engl J Med*. 1996 Dec 5; 335(23): 1713-20.
17. Poldermans D, Boersma E, Bax JJ, Thomson IR, van de Ven LL, Blankensteijn JD et al. The effect of bisoprolol on perioperative mortality and myocardial infarction in high-risk patients undergoing vascular surgery. Dutch Echocardiographic Cardiac Risk Evaluation Applying Stress Echocardiography Study Group. *N Engl J Med* 1999 Dec 9; 341(24): 1789-94.
18. Dunser MW, Lindner KH, Wenzel V. A century of arginine vasopressin research leading to new therapeutic strategies. *Anesthesiology*. 2006; 105: 444-5
19. Sanui M, King DR, Feinstein AJ, Varon AJ, Cohn SM, Proctor KG. Effects of arginine vasopressin during resuscitation from hemorrhagic hypotension after traumatic brain injury. *Crit Care Med*. 2006; 34: 433-8.
20. Poloujadoff MP, Borron SW, Amathieu R, Favret F, Camara MS, Lapostolle F et al. Improved survival after resuscitation with norepinephrine in a murine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Anesthesiology*. 2007 Oct; 107(4): 591-6.
21. Lee RWC, Di Giantomasso D, May C, Bellomo R. Vasoactive drugs and the kidney. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2004. 18(1): 53-74.
22. Grocott MP, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg*. 2005 Apr; 100(4): 1093-106.
23. Brandstrup B. Fluid therapy for the surgical patient. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*. 2006 Jun; 20(2): 265-83.
24. Shires T, Williams J, Brown F. Acute change in extracellular fluids associated with major surgical procedures. *Ann Surg*. 1961 Nov; 154: 803-10.

25. Stevens T, Garcia JG, Shasby DM, Bhattacharya J, Malik AB. Mechanisms regulating endothelial cell barrier function. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. 2000 Sep; 279(3): 419-22.
26. Starling EH. On the Absorption of Fluids from the Connective Tissue Spaces. *J Physiol*. 1896 May 5; 19(4): 312-26.
27. Fleck A, Raines G, Hawker F, Trotter J, Wallace PI, Ledingham IM et al. Increased vascular permeability: a major cause of hypoalbuminaemia in disease and injury. *Lancet*. 1985 Apr 6; 1(8432): 781-4.
28. Arieff AI. Fatal postoperative pulmonary edema: pathogenesis and literature review. *Chest*. 1999 May; 115(5): 1371-7.
29. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook DJ. Crystalloids vs. colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med*. 1999 Jan; 27(1): 200-10.
30. Bellomo R. Fluid resuscitation: colloids vs. crystalloids. *Blood Purif*. 2002; 20(3): 239-42.
31. Wakim KG. "Normal" 0.9 per cent salt solution is neither "normal" nor physiological. *JAMA*. 1970 Nov 30; 214(9): 1710.
32. Dorje P, Adhikary G, Tempe DK. Avoiding iatrogenic hyperchloremic acidosis--call for a new crystalloid fluid. *Anesthesiology*. 2000 Feb; 92(2): 625-6.
33. Reid F, Lobo DN, Williams RN, Rowlands BJ, Allison SP. (Ab)normal saline and physiological Hartmann's solution: a randomized double-blind crossover study. *Clin Sci (Lond)*. 2003 Jan; 104(1): 17-24.
34. Rehm M, Conzen PF, Peter K, Finsterer U. [The Stewart model. "Modern" approach to the interpretation of the acid-base metabolism]. *Anaesthesist*. 2004 Apr; 53(4): 347-57.
35. Waters JH, Gottlieb A, Schoenwald P, Popovich MJ, Sprung J, Nelson DR. Normal saline versus lactated Ringer's solution for intraoperative fluid management in patients undergoing abdominal aortic aneurysm repair: an outcome study. *Anesth Analg*. 2001 Oct; 93(4): 817-22.
36. Holte K, Foss NB, Andersen J, Valentiner L, Lund C, Bie P et al. Liberal or restrictive fluid administration in fast-track colonic surgery: a randomized, double-blind study. *Br J Anaesth*. 2007 Oct; 99(4): 500-8.
37. Sear JW. Kidney dysfunction in the postoperative period. *Br J Anaesth*. 2005 Jul; 95(1): 20-32.
38. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Conzen P, Rehm M. A rational approach to perioperative fluid management. *Anesthesiology*. 2008 Oct; 109(4): 723-40.

39. Robarts WM. Nature of the disturbance in the body fluid compartments during and after surgical operations. *Br J Surg*. 1979 Oct; 66(10):691-5.
40. Chan ST, Kapadia CR, Johnson AW, Radcliffe AG, Dudley HA. Extracellular fluid volume expansion and third space sequestration at the site of small bowel anastomoses. *Br J Surg*. 1983 Jan; 70(1):36-9.
41. Lobo DN, Bostock KA, Neal KR, Perkins AC, Rowlands BJ, Allison SP. Effect of salt and water balance on recovery of gastrointestinal function after elective colonic resection: a randomised controlled trial. *Lancet*. 2002 May 25; 359(9320):1812-8.
42. Holte K, Kehlet H. Fluid therapy and surgical outcomes in elective surgery: a need for reassessment in fast-track surgery. *J Am Coll Surg*. 2006 Jun; 202(6):971-89.
43. Lamke LO, Nilsson GE, Reithner HL. Water loss by evaporation from the abdominal cavity during surgery. *Acta Chir Scand*. 1977; 143(5):279-84.
44. Holmes CL. Vasoactive drugs in the intensive care unit. *Curr Opin Crit Care*. 2005 Oct; 11(5):413-7.
45. Ruffolo RR, Bondinell W, Ku T, Naselsky DP, Hieble JP. Alpha 1-adrenoceptors: pharmacological classification and newer therapeutic applications. *Proc West Pharmacol Soc*. 1995; 38:121-6.
46. Ledoux D, Astiz ME, Carpati CM, Rackow EC. Effects of perfusion pressure on tissue perfusion in septic shock. *Crit Care Med*. 2000 Aug; 28(8):2729-32.
47. Kellum JA, Pinsky MR. Use of vasopressor agents in critically ill patients. *Curr Opin Crit Care*. 2002 Jun; 8(3):236-41.
48. Bourgoin A, Leone M, Delmas A, Garnier F, Albanèse J, Martin C. Increasing mean arterial pressure in patients with septic shock: effects on oxygen variables and renal function. *Crit Care Med*. 2005 Apr; 33(4):780-6.
49. Ellender TJ, Skinner JC. The use of vasopressors and inotropes in the emergency medical treatment of shock. *Emerg Med Clin North Am*. 2008 Aug; 26(3):759-86.
50. Fedida D, Bouchard RA. Mechanisms for the positive inotropic effect of alpha 1-adrenoceptor stimulation in rat cardiac myocytes. *Circ Res*. 1992 Sep; 71(3):673-88.
51. Grupp IL, Lorenz JN, Walsh RA, Boivin GP, Rindt H. Overexpression of alpha1B-adrenergic receptor induces left ventricular dysfunction in the absence of hypertrophy. *Am J Physiol*. 1998 Oct; 275(4):1338-50.

52. Ishibashi Y, Duncker DJ, Bache RJ. Endogenous nitric oxide masks alpha 2-adrenergic coronary vasoconstriction during exercise in the ischemic heart. *Circ Res.* 1997 Feb; 80(2): 196-207.
53. Huang L, Tang W. Vasopressor agents: old and new components. *Curr Opin Crit Care.* 2004 Jun; 10(3): 183-7.
54. Steele A, Bihari D. Choice of catecholamine: does it matter? *Curr Opin Crit Care.* 2000; 6: 347-5
55. Butterworth JF, Prielipp RC, MacGregor DA, Zaloga GP. Pharmacologic **Cardiovascular Support**. In **"The critically ill cardiac patient: Multisystem dysfunction and management"**. By Lippincott-Raven Publishers. 1996; Chapter 12: 167.
56. Meadows D, Edwards JD, Wilkins RG, Nightingale P. Reversal of intractable septic shock with norepinephrine therapy. *Crit Care Med.* 1988; 16: 663.
57. Desjars P, Pinaud M, Bugnon D, Tasseau F. Norepinephrine therapy has no deleterious renal effects in human septic shock. *Crit Care Med.* 1989; 17: 426
58. De Backer D, Biston P, Devriendt J, Madl C, Chochrad D, Aldecoa C. Comparison of dopamine and norepinephrine in the treatment of shock. *N Engl J Med.* 2010 Mar 4; 362(9): 779-89.
59. Little RA. Changes in the blood volume of the rabbit with age. *J Physiol.* 1970; 208: 485-497.
60. Miserocchi G. Mechanisms controlling the volume of pleural fluid and extravascular lung water. *Eur Respir Rev.* 2009 Dec; 18 (114): 244-52.
61. Sun B, Wang C, Pang BS, Du MJ, Zhan QY, Qin ZQ. Nitric oxide inhalation improves alveolar liquid clearance in rabbit with endotoxin induced acute lung injury. *Zhongguo Wei Zhong Bing Ji Jiu Yi Xue.* 2008 Feb; 20(2): 80-3;
62. Renyu L, Yuichi I, Ueda M, Hang Y. Isoflurane administration before ischemia and during reperfusion attenuates ischemia/reperfusion-induced injury of isolated rabbit lungs. *Anesth Analg.* 1999 Sep; 89(3): 561-5.
63. Wintrobe MM. *Clinical hematology*. 6.ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1967. 431p.
64. Morrison DF - *Multivariate statistical methods*. New York: McGraw-Hill, 1967; 338.

65. Fisher LD: Biostatistics - A Methodology for the Health Sciences. Wiley-interscience, New York, 1993; 991.
66. Finfer S, Bellomo R, Boyce N, French J, Myburgh J, Norton R and SAFE Study Investigators. A comparison of albumin and saline for fluid resuscitation in the intensive care unit. *N Engl J Med.* 2004 May 27; 350(22): 2247-56.
67. SAFE Study Investigators, Finfer S, Bellomo R, McEvoy S, Lo SK, Myburgh J 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.* 2006 Nov 18; 333(7577): 1044.
68. Brunkhorst FM, Engel C, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O et al. Intensive insulin therapy and pentastarch resuscitation in severe sepsis. *N Engl J Med.* 2008 Jan 10; 358(2): 125-39.
69. Adamson RH. Permeability of frog mesenteric capillaries after partial pronase digestion of the endothelial glycocalyx. *J Physiol.* 1990 Sep; 428: 1-13.
70. Baluk P, McDonald DM. The beta 2-adrenergic receptor agonist formoterol reduces microvascular leakage by inhibiting endothelial gap formation. *Am J Physiol.* 1994 Apr; 266(4): 461-8.
71. Desborough JP. The stress response to trauma and surgery. *Br J Anaesth.* 2000 Jul; 85(1): 109-17.
72. Wilmore DW. Metabolic response to severe surgical illness: overview. *World J Surg.* 2000 Jun; 24(6): 705-11.
73. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch.* 2000 Sep; 440(5): 653-66.
74. Rehm M, Zahler S, Lötsch M, Welsch U, Conzen P, Jacob M et al. Endothelial glycocalyx as an additional barrier determining extravasation of 6% hydroxyethyl starch or 5% albumin solutions in the coronary vascular bed. *Anesthesiology.* 2004 May; 100(5): 1211-23.
75. Pries AR, Kuebler WM. Normal endothelium. *Handb Exp Pharmacol.* 2006; 176(1): 1-40.
76. Chappell D, Jacob M, Hofmann-Kiefer K, Bruegger D, Rehm M, Conzen P et al. Hydrocortisone preserves the vascular barrier by protecting the endothelial glycocalyx. *Anesthesiology.* 2007 Nov; 107(5): 776-84.
77. Luft JH. Fine structures of capillary and endocapillary layer as revealed by ruthenium red. *Fed Proc.* 1966 Nov-Dez; 25(6): 1773-83.

78. Adamson RH, Lenz JF, Zhang X, Adamson GN, Weinbaum S, Curry FE. Oncotic pressures opposing filtration across non-fenestrated rat microvessels. *J Physiol*. 2004 Jun 15; 557(3):889-907.
79. Jacob M, Bruegger D, Rehm M, Stoeckelhuber M, Welsch U, Conzen P et al. The endothelial glycocalyx affords compatibility of Starling's principle and high cardiac interstitial albumin levels. *Cardiovasc Res*. 2007 Feb 1; 73(3):575-86.
80. Vink H, Constantinescu AA, Spaan JA. Oxidized lipoproteins degrade the endothelial surface layer: implications for platelet-endothelial cell adhesion. *Circulation*. 2000 Apr 4; 101(13): 1500-2.
81. Rehm M, Orth V, Kreimeier U, Thiel M, Haller M, Brechtelsbauer H et al. Changes in intravascular volume during acute normovolemic hemodilution and intraoperative retransfusion in patients with radical hysterectomy. *Anesthesiology*. 2000 Mar; 92(3):657-64.
82. Nieuwdorp M, Van Haeften TW, Gouverneur MC, Mooij HL, van Lieshout MH, Levi M et al. Loss of endothelial glycocalyx during acute hyperglycemia coincides with endothelial dysfunction and coagulation activation in vivo. *Diabetes*. 2006 Feb; 55(2):480-6.
83. Pries AR, Secomb TW, Gaehtgens P. The endothelial surface layer. *Pflugers Arch*. 2000 Sep; 440(5):653-66.
84. Constantinescu AA, Vink H, Spaan JA. Endothelial cell glycocalyx modulates immobilization of leukocytes at the endothelial surface. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*. 2003 Sep 1; 23(9):1541-7.
85. Henry CB, Duling BR. TNF-alpha increases entry of macromolecules into luminal endothelial cell glycocalyx. *Am J Physiol Heart Circ Physiol*. 2000 Dec; 279(6):2815-23.
86. Lown B, Verrier RL. Neural activity and ventricular fibrillation. *N Engl J Med*. 1976 May 20; 294(21):1165-70.
87. Schwartz PJ, Priori SG. *Cardiac Electrophysiology: From Cell to Bedside*. Philadelphia: WB Saunders CO. 1990. 330-43 p.
88. Levy MN *et al*. *Vagal control of the heart: Experimental Basis and clinical implications*. Armonk, NY: Futura. 1994.
89. Barcroft H, Edholm OG *et al*. Posthaemorrhagic fainting study by cardiac output and forearm flow. *Lancet*. 1944:489-91.
90. Schadt JC, Ludbrook J. Hemodynamic and neurohumoral responses to acute hypovolemia in conscious mammals. *Am J Physiol*. 1991 Feb; 260(2):305-18.

91. Wallin BG, Sundlof G. Sympathetic outflow to muscles during vasovagal syncope. *J Auton Nerv Syst.* 1982 Nov; 6(3): 287-91.
92. Cooke WH, Convertino VA. Association between vasovagal hypotension and low sympathetic neural activity during presyncope. *Clin Auton Res.* 2002 Dec; 12(6): 483-6.
93. Moraes JMS, Vane MF, Rodrigues DF, Mostarda CT et al. Effects of catecholamines on volemic replacement with saline solution and the impact on heart rate variability in rabbits subjected to hemorrhage. A study by spectral analysis. *Acta Cir Bras.* - Vol. 29 (11) 2014; 703-10.
94. Anner H, Kaufman Jr. RP, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D, Hechtman HB. Pulmonary hypertension and leukosequestration after lower torso ischemia. *Ann Surg* 1987; 206: 642-8.
95. Pinheiro BV, Horta CMM, Baldi BG, Schiavon LL, Gollner AM, Oliveira JCA. Lesão pulmonar de reperfusão por oclusão da aorta abdominal: modelo experimental em ratos. *J. Pneumologia.* 2000; 26: 4.
96. Klausner JM, Anner H, Paterson IS, Kobzik L, Valeri CR, Shepro D et al. Lower torso ischemia-induced lung injury is leukocyte dependent. *Ann Surg* 1988; 208: 761-7.
97. Nielsen VG, Tan S, Weinbroum A, **McCammon AT, Samuelson PN, Gelman S** et al. Lung injury after hepatoenteric ischemia-reperfusion: role of xanthine oxidase. *Am J Respir Crit Care Med.* 1996; 154: 1364-9.
98. Paterson IS, Klausner JM, Pugatch R, Allen P, Mannick JA, Shepro D et al. Noncardiogenic pulmonary edema after abdominal aortic aneurysm surgery. *Ann Surg* 1989; 209: 231-6

APÊNDICE

Apêndice A

Tabela 14 – CPK. Média e DP dos grupos estudados

GRUPOS	MOMENTOS		
		M3	M26
CR	Média	95,29	124,41
	DP	52,90	30,00
SHAM	Média	86,47	108,53
	DP	42,01	33,65
FI	Média	115,59	79,41
	DP	45,87	24,20
NA	Média	77,65	85,59
	DP	28,38	30,95
DB	Média	130,59	154,71
	DP	85,76	74,28
NADB	Média	103,06	168,00
	DP	46,18	55,33

Apêndice B

Tabela 15 – DIURESE. Média e DP dos grupos estudados

Grupos	Animal	Momentos					
		M3	M5	M8	M10	M17	M26
Grupo Controle	CR1	0,1	0	0	0	0	1
	CR2	0	0	0	0	2	4
	CR 14	0,5	0	1	0,2	0	0,6
	CR 18	0	0	0	0	0	0,1
	CR31	1	0,4	0	0	0,4	0
	CR 35	0,2	0	0	0	0,4	0,4
	Média	0,30	0,07	0,17	0,03	0,47	1,02
DP	0,39	0,16	0,41	0,08	0,78	1,51	
Grupo NA	NA8	0	0	0,5	0	1	0,8
	NA9	0	0	0,6	0,2	0	1,4
	NA11	0	0,5	0	0,2	0,8	1
	NA24	0,5	0	0	0,2	0,4	1
	NA29	0	0	0	0,4	4	0,2
	NA34	0,3	0	0,2	0,2	0,2	0,6
	Média	0,13	0,08	0,22	0,20	1,07	0,83
DP	0,22	0,20	0,27	0,13	1,48	0,41	
Grupo SHAM	SH3	0	0	0	0	0	0
	SH15	0	0	1	0	0	1
	SH19	0	0	0,5	0,2	0,1	0,8
	SH23	0	0,1	0	0,2	0	0,2
	SH28	0,5	2	0	0	0,2	0
	SH32	0,4	0,8	0,4	0	0,2	0,6
	Média	0,15	0,48	0,32	0,07	0,08	0,43
DP	0,23	0,81	0,40	0,10	0,10	0,43	
Grupo DB	DB5	0,5	0	0,2	0,2	0	5,3
	DB6	0	0	0	0	0,4	1
	DB17	0	0	0,2	0,1	0,5	0
	DB21	0	0	0	0,1	2,8	1,2
	DB22	0	0,5	0	0,2	0,2	0,6
	DB25	0,5	0,2	0	0	0,4	1
	Média	0,17	0,12	0,07	0,10	0,72	1,52
DP	0,26	0,20	0,10	0,09	1,04	1,90	
Grupo FI	FI7	0,2	0	0,1	0	0,4	1
	FI10	0,5	0,5	0	0	0	1,6
	FI12	1	0,1	0	0	0	0,2
	FI16	0,2	0	0	0	0	0
	FI20	0,2	0,4	0	0	0,8	2
	FI30	0	0	0,5	0	0,5	1,4
	Média	0,35	0,17	0,10	0,00	0,28	1,03
DP	0,36	0,23	0,20	0,00	0,34	0,79	
Grupo NADB	NADB4	0	0	0	0	0	0,5
	NADB13	0	0	0,5	0	0	0,4
	NADB26	0,5	0	0,2	0,2	0,3	0,6
	NADB27	0,2	0	0	0,4	0	1
	NADB33	0,3	0,2	0,3	0	0	1,4
	NADB36	0,5	0	0,4	0,1	1,4	1,4
	Média	0,25	0,03	0,23	0,12	0,28	0,88
DP	0,23	0,08	0,21	0,16	0,56	0,45	

Apêndice C

Tabela 16 – HEMATÓCRITO. Média e DP dos grupos estudados

Grupos	Animal	Momentos					
		M3	M5	M8	M10	M17	M26
Grupo Controle	CR1	41,5	39	34	34,5	36	37
	CR2	42,5	35,5	34	34	37	37,5
	CR 14	39	36	34	34	36	36
	CR 18	40,5	37	33	33,5	37	38
	CR31	38	33	32	32	35	37
	CR 35	39	35	34	34	36,5	37
	Média DP	40,08 1,72	35,92 2,01	33,50 0,84	33,67 0,88	36,25 0,76	37,08 0,66
Grupo NA	NA8	39	35	35	35	26,5	30,5
	NA9	37,5	34	33,5	33	27	29,5
	NA11	38,5	32	33	32	24,5	22
	NA24	40	37	34	34	28	31,5
	NA29	37	34	31	31	25,5	29
	NA34	38	38	34,5	31	27,5	31
	Média DP	38,33 1,08	35,00 2,19	33,50 1,41	32,67 1,63	26,50 1,30	28,92 3,51
Grupo SHAM	SH3	41	39,5	40	38,5	39	40
	SH15	38	37	36,5	37	36,5	38
	SH19	39	40	39	40	39	38,5
	SH23	39,5	39	39,5	39,5	40	39,5
	SH28	34,5	34,5	36,5	35	35	35
	SH32	40	38	38	38,5	38,5	36,5
	Média DP	38,67 2,27	38,00 2,02	38,25 1,51	38,08 1,83	38,00 1,87	37,92 1,88
Grupo DB	DB5	35	36,5	34,5	35,5	28	30,5
	DB6	41	38,5	36	37,5	23	32
	DB17	40	34,5	35,5	35	27	32
	DB21	38	36,5	29,5	29	25,5	25
	DB22	37,5	32,5	28	25,5	22	26
	DB25	40,5	38	34,5	34	27,5	30
	Média DP	38,67 2,27	36,08 2,25	33,00 3,38	32,75 4,55	25,50 2,49	29,25 3,03
Grupo FI	FI7	39	36	36	35	27	30
	FI10	40	38	35	34	29	31
	FI12	36,5	33,5	33	30	25	24,5
	FI16	38	32,5	30	29,5	25	28
	FI20	37,5	34	31	29	24,5	28
	FI30	39	33	32,5	32,5	26	28
	Média DP	38,33 1,25	34,50 2,10	32,92 2,29	31,67 2,52	26,08 1,69	28,25 2,23
Grupo NADB	NADB4	42	38,5	35	35,5	28	30
	NADB13	39	32,5	33	33,5	29	31,5
	NADB26	40,5	39	35,5	34,5	29	33
	NADB27	40	36,5	34	34	27,5	30
	NADB33	40	38,5	36	35	28	32
	NADB36	38	34,5	32	32	23,5	28
	Média DP	39,92 1,36	36,58 2,62	34,25 1,54	34,08 1,24	27,50 2,05	30,75 1,78

Apêndice D

Tabela 17 - LACTATO PLASMÁTICO. Média e DP dos grupos estudados

Grupos	Animal	Tubos nº	MOMENTOS	
			M3	M26
Grupo Controle	CR1	1 e 2	0,18	0,17
	CR2	3 e 4	0,17	0,03
	CR 14	27 e 28	0,23	0,11
	CR 18	35 e 36	0,16	0,12
	CR31	61 e 62	0,22	0,17
	CR 35	69 e 70	0,19	0,10
	Média DP		0,19 0,03	0,12 0,05
Grupo NA	NA8	15 e 16	0,20	0,05
	NA9	17 e 18	0,09	0,06
	NA11	21 e 22	0,15	0,13
	NA24	47 e 48	0,21	0,17
	NA29	57 e 58	0,27	0,12
	NA34	67 e 68	0,31	0,15
	Média DP		0,21 0,08	0,11 0,05
Grupo SHAM	SH3	5 e 6	0,08	0,06
	SH15	29 e 30	0,09	0,08
	SH19	37 e 38	0,20	0,16
	SH23	45 e 46	0,19	0,11
	SH28	55 e 56		
	SH32	63 e 64	0,28	0,14
	Média DP		0,17 0,08	0,11 0,04
Grupo DB	DB5	9 e 10	0,13	0,07
	DB6	11 e 12	0,09	0,05
	DB17	33 e 34	0,15	0,21
	DB21	41 e 42	0,22	0,21
	DB22	43 e 44	0,15	0,13
	DB25	49 e 50	0,14	0,15
	Média DP		0,15 0,04	0,14 0,07
Grupo FI	FI7	13 e 14	0,17	0,07
	FI10	19 e 20	0,06	0,05
	FI12	23 e 24	0,18	0,11
	FI16	31 e 32	0,18	0,10
	FI20	39 e 40		
	FI30	59 e 60	0,24	0,13
	Média DP		0,16 0,07	0,09 0,03
Grupo NADB	NADB4	7 e 8	0,12	0,06
	NADB13	25 e 26	0,10	0,07
	NADB26	51 e 52	0,20	0,12
	NADB27	53 e 54	0,20	0,18
	NADB33	65 e 66	0,18	0,17
	NADB36	71 e 72	0,29	0,19
	Média DP		0,18 0,07	0,13 0,06

Apêndice E

Tabela 18 – NGAL. Primeiro e terceiro quartis segundo momentos e grupos

Grupos	Primeiro	Terceiro	Mediana	Min	Max	
CR	0.067	0.141	0.07	0,029	0,145	
SH	0.04	0.053	0.045	0,031	0,113	
FI	0.025	0.610	0.144	0,025	0.61	
NA	0.055	0.292	0.078	0,031	0.93	
DB	0.042	0.119	0.060	0,01	1.20	
NADB	0.037	0.065	0.046	0,02	0.109	

	CR	SH	FI	NA	DB	NADB
Max	0,145	0,113	0.61	0.93	1.20	0.109
Q3	0.141	0.053	0.610	0.292	0.119	0.065
Mediana	0.07	0.045	0.144	0.078	0.060	0.046
Q1	0.067	0.04	0.025	0.055	0.042	0.037
Min	0,029	0,031	0,025	0,031	0,01	0,02

Apêndice F

Tabela 19 - PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA. Média e DP dos grupos estudados.

Grupos	Animal	Momentos					
		M3	M5	M8	M10	M17	M26
Grupo Controle	CR1	105	68	78	77	85	77
	CR2	89	40	67	69	73	78
	CR 14	92	42	65	68	83	84
	CR 18	80	21	40	66	87	142
	CR31	65	16	53	60	85	87
	CR 35	60	21	39	46	84	50
	Média DP	81,83 17,06	34,67 19,57	57,00 15,71	64,33 10,52	82,83 5,00	86,33 30,27
Grupo NA	NA8	79	25	71	77	79	104
	NA9	78	44	76	77	77	80
	NA11	82	23	55	70	81	65
	NA24	79	19	58	44	68	74
	NA29	87	33	62	99	90	80
	NA34	75	59	61	69	87	88
	Média DP	80 4,10	33,83 15,18	63,83 8,04	72,67 17,74	80,33 7,79	81,83 13,27
Grupo SHAM	SH3	88	96	84	82	93	92
	SH15	93	89	70	76	75	86
	SH19	94	90	85	87	84	71
	SH23	92	88	90	86	84	73
	SH28	77	83	80	78	80	79
	SH32	68	60	65	58	65	63
	Média DP	85,33 10,54	84,33 12,63	79 9,59	77,83 10,63	80,17 9,50	77,33 10,56
Grupo DB	DB5	82	40	72	68	77	68
	DB6	103	82	79	84	83	74
	DB17	70	16	47	48	63	66
	DB21	91	25	60	40	53	49
	DB22	86	16	56	64	71	57
	DB25	82	24	63	64	82	78
	Média DP	85,67 10,97	33,83 25,17	62,83 11,41	61,33 15,53	71,5 11,73	65,33 10,76
Grupo FI	FI7	87	56	71	67	82	75
	FI10	81	50	65	85	80	74
	FI12	90	28	64	58	92	46
	FI16	69	23	44	48	62	77
	FI20	73	23	40	49	65	67
	FI30	70	28	70	64	84	82
	Média DP	78,33 8,98	34,67 14,50	59 13,51	61,83 13,70	77,5 11,62	70,17 12,80
Grupo NADB	NADB4	89	30	68	72	62	52
	NADB13	76	52	70	74	66	55
	NADB26	90	48	75	78	92	78
	NADB27	80	27	47	64	74	65
	NADB33	82	52	70	76	83	71
	NADB36	91	42	75	85	88	75
	Média DP	84,67 6,19	41,83 11,00	67,5 10,45	74,83 6,94	77,5 12,13	66 10,66

Apêndice G

Tabela 20 - PESO PULMONAR. Média e DP dos grupos estudados

Grupos	Animal	Úmido (g)	Seco (g)	Relação Seco/Úmido
Grupo Controle	CR1	5,15	0,90	0,18
	CR2	6,79	1,04	0,15
	CR 14	3,28	0,56	0,17
	CR 18	3,36	0,58	0,17
	CR31	3,00	0,72	0,24
	CR 35	3,55	0,85	0,24
	Média DP	4,19 1,48	0,77 0,19	0,19 0,04
Grupo NA	NA8	3,67	0,60	0,16
	NA9	2,86	0,50	0,18
	NA11	4,73	0,7	0,15
	NA24	4	0,65	0,16
	NA29	2,85	0,71	0,25
	NA34	3,21	0,78	0,24
	Média DP	3,55 0,73	0,66 0,10	0,19 0,04
Grupo SHAM	SH3	4,67	0,73	0,16
	SH15	3,49	0,61	0,18
	SH19	3,47	0,59	0,17
	SH23	3,29	0,59	0,18
	SH28	1,69	0,69	0,41
	SH32	3,7	0,76	0,21
	Média DP	3,38 0,96	0,66 0,08	0,22 0,10
Grupo DB	DB5	4,22	0,67	0,16
	DB6	4,70	0,72	0,15
	DB17	3,67	0,61	0,17
	DB21	4,46	0,35	0,08
	DB22	3,80	0,62	0,16
	DB25	3,72	0,6	0,16
	Média DP	4,10 0,43	0,60 0,13	0,15 0,03
Grupo FI	FI7	4,68	1,08	0,23
	FI10	3,85	0,60	0,16
	FI12	4,11	0,63	0,15
	FI16	4,02	0,63	0,16
	FI20	5,64	0,73	0,13
	FI30	3,73	0,9	0,24
	Média DP	4,34 0,72	0,76 0,19	0,18 0,05
Grupo NADB	NADB4	3,33	0,55	0,17
	NADB13	3,89	0,64	0,16
	NADB26	6,03	0,96	0,16
	NADB27	4,1	0,75	0,18
	NADB33	4,12	0,99	0,24
	NADB36	4,47	1,43	0,32
	Média DP	4,32 0,92	0,89 0,32	0,21 0,06

Apêndice H

Tabela 21 - PRESSÃO VENOSA CENTRAL. Média e DP dos grupos estudados

Grupos	Animal	Momentos					
		M3	M5	M8	M10	M17	M26
Grupo Controle	CR1	2	1	2	2	2	1
	CR2	3	2	2	1	4	3
	CR 14	1	0	0	0	0	0
	CR 18	2	0	0	0	4	1
	CR31	0	-1	0	0	0,4	0
	CR 35	0,2	0	0	0	0,4	0,4
	Média	1,37	0,33	0,67	0,50	1,80	0,90
DP	1,17	1,03	1,03	0,84	1,84	1,12	
Grupo NA	NA8	1	-1	0	0	1	0
	NA9	-1	-2	-1	-1	0	-1
	NA11	2	0	0	1	3	2
	NA24	1	0	0	1	1	1
	NA29	0	-1	-1	-1	1	-1
	NA34	0	0	-1	-1	2	1
	Média	0,5	-0,67	-0,50	-0,17	1,33	0,33
DP	1,05	0,82	0,55	0,98	1,03	1,21	
Grupo SHAM	SH3	2	1	1	1	3	3
	SH15	4	3	3	4	4	4
	SH19	3	2	4	3	3	1
	SH23	1	1	1	1	1	1
	SH28	0	0	0	0	0	0
	SH32	0	0	0	0	1	0
	Média	1,67	1,17	1,5	1,50	2,00	1,50
DP	1,63	1,17	1,64	1,64	1,55	1,64	
Grupo DB	DB5	-1	-2	-1	-2	0	-1
	DB6	0	-1	0	-1	0	0
	DB17	0	0	0,2	0,1	0,5	0
	DB21	5	2	4	3	6	4
	DB22	2	2	0	1	2	1
	DB25	1	0,2	0	0	1	1
	Média	1,17	0,20	0,53	0,18	1,58	0,83
DP	2,14	1,60	1,75	1,72	2,29	1,72	
Grupo FI	FI7	-1	-2	-2	-2	0	-1
	FI10	-1	-1	-1	0	-1	-1
	FI12	1	-2	-1	-1	2	1
	FI16	1	-1	0	0	1	0
	FI20	2	0	1	1	3	2
	FI30	0	-1	-1	-1	0	0
	Média	0,33	-1,17	-0,67	-0,50	0,83	0,17
DP	1,21	0,75	1,03	1,05	1,47	1,17	
Grupo NADB	NADB4	2	1	2	2	3	1
	NADB13	2	0	0	2	2	2
	NADB26	2	0	0	1	3	1
	NADB27	0	-1	0	0	1	2
	NADB33	1	0	0	0	2	1
	NADB36	1	0	0	0	1	1
	Média	1,33	0,00	0,33	0,83	2	1,33
DP	0,82	0,63	0,82	0,98	0,89	0,52	