

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA EM CÃES COM ANEMIA
NORMOVOLÊMICA AGUDA EXPERIMENTAL.

Tatiana Champion
Médica Veterinária

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL
2008

UNIVERSIDADE ESTADUAL PAULISTA "JULIO DE MESQUITA FILHO"
FACULDADE DE CIÊNCIAS AGRÁRIAS E VETERINÁRIAS
CÂMPUS DE JABOTICABAL

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA EM CÃES COM ANEMIA
NORMOVOLÊMICA AGUDA.

Tatiana Champion

Orientador: Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho

Dissertação apresentada à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias – Unesp, Câmpus de Jaboticabal, como parte das exigências para a obtenção do título de Mestre em Medicina Veterinária (área de concentração em Clínica Médica Veterinária).

JABOTICABAL – SÃO PAULO – BRASIL

2008

C452a Champion, Tatiana
Avaliação da função cardíaca em cães com anemia normovolêmica aguda experimental / Tatiana Champion. -- Jaboticabal, 2008
ix, 74 f. : il. ; 28 cm

Dissertação (mestrado) - Universidade Estadual Paulista, Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias, 2008
Orientador: Aparecido Antonio Camacho
Banca examinadora: José Jurandir Fagliari, Patrícia Mendes Pereira
Bibliografia

1. Coração. 2. Hemodiluição. 3. Hemodinâmica. 4. Normovolemia.
I. Título. II. Jaboticabal-Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias.

CDU 619:616.1:636.7

Ficha catalográfica elaborada pela Seção Técnica de Aquisição e Tratamento da Informação – Serviço Técnico de Biblioteca e Documentação - UNESP, Câmpus de Jaboticabal.

DADOS CURRICULARES DA AUTORA

TATIANA CHAMPION – nascida na cidade de Curitiba, aos 29 dias do mês de setembro do ano de 1980, filha de Marilda Rodrigues Severo Champion e Charles Champion Junior. Em Abril de 2003, graduou-se em Medicina Veterinária pela Universidade Federal do Paraná (UFPR). No ano de 2003 trabalhou como Médica Veterinária no Hospital Veterinário da UFPR, como parte do programa de Aperfeiçoamento em Pequenos Animais desta universidade. Nos anos de 2003 a 2005 realizou curso de Especialização *Lato Sensu* em Clínica Médica e Cirúrgica de Animais de Companhia da Pontifícia Universidade Católica do Paraná. Nos anos de 2004 e 2005 participou do programa de Residência em Clínica Médica de Pequenos Animais, no Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” da Universidade Estadual Paulista (UNESP) – campus de Jaboticabal. Em março de 2006, ingressou no Programa de Pós-graduação em Medicina Veterinária, junto à Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias da Universidade Estadual Paulista “Júlio Mesquita Filho”, área de concentração em Clínica Médica Veterinária, em nível de Mestrado.

Ao meu pai pelo apoio, educação, sacrifício e amor, exemplo de ética e caráter e à minha querida mãe, corajosa, guerreira, exemplo de força, perseverança e fé.

DEDICO

AGRADECIMENTOS

A Deus, por guiar meus passos e iluminar minha vida em todos os momentos e por me dar saúde, para que eu siga meu caminho;

À minha família, meu porto-seguro, especialmente meus pais pelo apoio e incentivo em todas as decisões da minha vida e aos meus queridos irmãos Adriana, Luciana, André e Alexandre por todo amor, amizade e carinho;

Ao Alexandre Martini de Brum por todo companheirismo, paciência, ajuda, amor e força em todos os momentos ao longo destes anos. Uma pessoa especial, que sempre me estimulou a lutar pelos meus sonhos pessoais e profissionais;

Ao Prof. Dr. Aparecido Antonio Camacho pelas oportunidades oferecidas e ensinamentos ao longo de todos estes anos de convívio;

Ao Prof. José Jurandir Fagliari por todo respeito, educação, atenção, oportunidades e por seu exemplo profissional.

Ao Professor Áureo Evangelista Santana pelas correções sugeridas no exame de qualificação geral além da disponibilização do Laboratório de Patologia Clínica. E às residentes deste laboratório, juntamente com o funcionário Eugênio Campos Filho pelo processamento dos exames realizados neste estudo;

Ao professor Newton Nunes pelas correções e sugestões realizadas no exame de qualificação geral;

Ao Prof. Gener Tadeu Pereira pelo auxílio na análise estatística dos dados desta dissertação;

À Maria José, do Departamento de Toxicologia do Hospital de Clínicas da Universidade de São Paulo – Ribeirão Preto e a todos os funcionários do

Departamento de interpretação de Holter do Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto por toda a dedicação e apoio técnico na realização de alguns exames deste experimento;

Aos professores da Clínica Médica de Pequenos Animais da Unesp-Jaboticabal - Camacho, Mirela e Marileda, pela confiança ao me inserirem nesta universidade durante a residência, além de todo carinho e ensinamentos prestados.

A todos os meus amigos, que mesmo à distância, me deram suporte e apoio em toda esta jornada, Bianca, Cristina, Camile, Flávia, Cristiane, vocês sempre estarão em meu coração;

Aos amigos do Serviço de Cardiologia Veterinária da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da UNESP – Campus de Jaboticabal - Gláucia, Daniel, João Paulo, Rodrigo, Fábio e Marlos - por todos os momentos de aprendizado, companheirismo e ajuda no desenvolvimento desta dissertação;

Aos residentes - Giuliana, Fábio, André, Amanda, Sofia e Sandra – e aos colegas de pós-graduação, estagiários e funcionários da FCAV – UNESP – Jaboticabal por toda colaboração e compreensão e por tornar meu ambiente de trabalho tão agradável;

À supervisão do Hospital Veterinário pela concessão e uso das instalações;

À CAPES pela concessão de bolsa de mestrado;

A todos aqueles que, de forma direta ou indireta, colaboraram para a realização deste trabalho.

Finalmente, às minhas paixões caninas e felinas, razões da minha escolha profissional, sobretudo aos cães utilizados neste estudo, pela paciência, colaboração e submissão em prol do conhecimento científico.

SUMÁRIO

	Página
Lista de Abreviaturas.....	ii
Lista de Tabelas.....	iv
Lista de Figuras.....	v
Lista de Apêndice.....	vii
RESUMO.....	viii
ABSTRACT.....	ix
1. INTRODUÇÃO.....	1
2. REVISÃO DE LITERATURA.....	2
2.1. Fisiopatologia da Anemia.....	2
2.2. Hemodiluição Normovolêmica Aguda.....	4
2.3. Função Cardíaca na Anemia.....	6
3. MATERIAL E MÉTODOS.....	11
3.1. Laboratórios.....	11
3.2. Grupos Experimentais.....	11
3.3. Metodologia.....	12
3.4. Avaliações Laboratoriais.....	13
3.5. Avaliação da Pressão Arterial.....	14
3.6. Avaliação dos Parâmetros Eletrocardiográficos.....	14
3.7. Avaliação da Eletrocardiografia Dinâmica (Holter).....	15
3.8. Avaliação dos Parâmetros Ecocardiográficos.....	15
3.9. Avaliação dos Parâmetros Ecodopplercardiográficos.....	16
3.10. Avaliação dos Parâmetros Hemodinâmicos.....	17
3.10.1. Índice Cardíaco.....	17
3.10.2. Índice de Volume Sistólico	18
3.10.3. Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo.....	18
3.10.4. Índice da Resistência Periférica Total.....	19
3.10.5. Conteúdo Arterial de Oxigênio e Índice de Aporte de Oxigênio.....	20
3.11. Análise Estatística.....	20
4. RESULTADOS	22
4.1. Pressão Arterial Sistêmica.....	22
4.2. Eletrocardiografia.....	23
4.3. Eletrocardiografia Dinâmica (Holter).....	30
4.4. Ecodopplercardiografia.....	31
4.5. Variáveis Hemodinâmicas.....	41
4.6. Avaliações Ácido-básicas.....	45
4.7. Avaliação da Troponina I Sérica.....	48
5. DISCUSSÃO.....	49
6. CONCLUSÃO.....	60
7. REFERÊNCIAS.....	61

LISTA DE ABREVIATURAS

2,3-DPG	2,3-difosfoglicerato
AE	Átrio Esquerdo
AO	Aorta
ASC	Área de superfície corpórea
ASR	Arritmia sinusal respiratória
BAV	Bloqueio átrio-ventricular
bpm	Batimentos por minuto
CVP	Complexo Ventricular Prematuro
CAP	Complexo Atrial Prematuro
DEP-ST	Número de episódios de depressão do segmento ST
DIVEd	Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo na Diástole
DIVEs	Diâmetro Interno do Ventrículo Esquerdo na Sístole
DP	Desvio-padrão
Dur.	Duração
ELEV-ST	Número de episódios de elevação do segmento ST
EP	Erro-padrão
EPLVEd	Espessura da Parede Livre do Ventrículo Esquerdo na Sístole
EPLVEs	Espessura da Parede Livre do Ventrículo Esquerdo na Diástole
E-Septo	Distância do ponto E ao Septo Interventricular
ESIVd	Espessura do Septo Interventricular na Diástole
ESIVs	Espessura do Septo Interventricular na Sístole
FC	Frequência cardíaca
FCAV	Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias
FEC	Fração de Encurtamento
FEJ	Fração de Ejeção
HCO ₃ ⁻	Concentração Plasmática Arterial de Bicarbonato
HVGLN	Hospital Veterinário Governador Laudo Natel
IC	Índice Cardíaco
IDO ₂	Índice de aporte de oxigênio
IRPT	Índice de Resistência Periférica Total
ITVE	Índice de Trabalho Ventricular Esquerdo

IVS	Índice de Volume Sistólico
Kg	Quilograma
L	Litro
MHz	Megahertz
min	Minuto
MPM	Marcapasso migratório
ms	Milissegundo
mV	Milivolt
Nº	Número
Onda A	Enchimento ventricular ativo
Onda E	Enchimento ventricular passivo
PaO ₂	Pressão parcial do oxigênio no sangue arterial
PaCO ₂	Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAD	Pressão arterial sistêmica diastólica
PAM	Pressão arterial sistêmica média
PAS	Pressão arterial sistêmica sistólica
pH	Potencial hidrogeniônico
PPE	Período de Pré-ejeção
PPE/TEVE	Relação entre Período de Pré-ejeção e Tempo de Ejeção do Ventrículo esquerdo
PVAO	Pico de velocidade da válvula aórtica
PVMA	Pico de velocidade da onda A da válvula mitral
PVME	Pico de velocidade da onda E da válvula mitral
PVPUL	Pico de velocidade do fluxo da válvula pulmonar
PVTA	Pico de velocidade da onda A da válvula tricúspide
PVTE	Pico de velocidade da onda E da válvula tricúspide
SaO ₂	Saturação da hemoglobina no sangue arterial
"Slope" E	Velocidade da abertura da válvula mitral na onda E
TAP	Tempo de aceleração do fluxo da válvula pulmonar
TDP	Tempo de desaceleração do fluxo da válvula pulmonar
TEVE	Tempo de Ejeção do Ventrículo Esquerdo
TRIV	Tempo de Relaxamento Isovolumétrico
UNESP	Universidade Estadual Paulista
VE	Ventrículo Esquerdo

LISTA DE TABELAS

		Página
Tabela 1 -	Valores médios \pm desvios-padrão das pressões arteriais sistêmicas sistólicas, médias e diastólicas de cães (n=10) antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	22
Tabela 2 -	Valores médios \pm desvios-padrão dos parâmetros eletrocardiográficos de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	25
Tabela 3 -	Valores médios \pm desvios-padrão das variáveis eletrocardiográficas dinâmicas (Holter), durante o período de 24 horas entre T1 (15 minutos após) e T2 (24 horas após a indução da anemia), de cães (n=5) com anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	30
Tabela 4 -	Valores médios \pm desvios-padrão dos parâmetros ecocardiográficos obtidos pelo modo-M do ventrículo esquerdo, no eixo curto transversal, pelos planos cordal, mitral e aorta/átrio esquerdo de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	32
Tabela 5 -	Valores médios \pm desvios-padrão dos parâmetros ecodopplercardiográficos obtidos pelo Doppler pulsado das válvulas pulmonar, aórtica, mitral e tricúspide em cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após a indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007)...	33
Tabela 6 -	Valores médios \pm desvios-padrão dos índices hemodinâmicos obtidos de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após a indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	42
Tabela 7 -	Valores médios \pm desvios-padrão das variáveis hemogasométricas arteriais e osmolaridade sérica de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	46

LISTA DE FIGURAS

		Página
Figura 1 -	Representação gráfica dos valores médios \pm erros-padrão das pressões arteriais sistêmicas sistólicas (PAS), médias (PAM) e diastólicas (PAD) de cães (n=10) antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	23
Figura 2 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros eletrocardiográficos duração da onda P (ms) e amplitude da onda P (mV) de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	26
Figura 3 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros eletrocardiográficos intervalo PR (ms) e duração do complexo QRS (ms) de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	27
Figura 4 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros eletrocardiográficos intervalo QT (ms) e amplitude da onda R (mV) de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	28
Figura 5 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros eletrocardiográficos frequência cardíaca (bpm) e eixo ventricular médio ($^{\circ}$) de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	29
Figura 6 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros ecocardiográficos de mensuração dos diâmetros internos da câmara ventricular esquerda (DIVEs), espessuras do septo interventricular (ESIVs) e da parede livre do ventrículo esquerdo (EPLVEs), no final da sístole, de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	34
Figura 7 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros ecocardiográficos de mensuração dos diâmetros internos da câmara ventricular esquerda (DIVEd), espessuras do septo interventricular (ESIVd) e da parede livre do ventrículo esquerdo (EPLVEd), no final da diástole, de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	35
Figura 8 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros ecodopplercardiográficos de função sistólica: débito cardíaco (L/min) e índice cardíaco (L/min.m ²) de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	36

Figura 9 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros ecodopplercardiográficos de função sistólica fração de ejeção (%) e fração de encurtamento (%) de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	37
Figura 10 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos índices ecodopplercardiográficos de intervalos de tempo sistólicos: tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE em ms), período de pré-ejeção (PPE em ms) e a relação PPE:TEVE de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	38
Figura 11 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros ecodopplercardiográficos de função diastólica: tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e das relações dos picos de velocidade das ondas E com as ondas A das válvulas mitral e tricúspide (PVME:PVMA e PVTE:PVTA), de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	39
Figura 12 -	Imagens ecodopplercardiográficas ilustrando o modo Doppler colorido do fluxo da válvula mitral, evidenciando ausência de fluxo turbulento ou refluxo para o átrio esquerdo (seta) em cão com anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	40
Figura 13 -	Imagens ecodopplercardiográficas ilustrando o modo Doppler contínuo do fluxo da válvula mitral, evidenciando ausência de refluxo para o átrio esquerdo (seta) em cão com anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	40
Figura 14 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos índices de volume sistólico (IVS) e resistência periférica total (IRPT) de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	43
Figura 15 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos índices de trabalho ventricular esquerdo (ITVE) e disponibilidade de oxigênio (IDO ₂) de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	44
Figura 16 -	Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão das variáveis hemogasométricas arteriais pH, PaO ₂ , PaCO ₂ , HCO ₃ ⁻ , SaO ₂ e osmolaridade plasmática de dez cães antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	47

LISTA DE APÊNDICES

		Página
Apêndice 1 -	Peso, área de superfície corpórea e sexo dos dez cães submetidos à anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	70
Apêndice 2 -	Valores hematimétricos de eritograma de cães (n=10) antes e depois da indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	71
Apêndice 3 -	Valores eletrocardiográficos normais para cães com peso de 10 a 19,9Kg, submetidos à eletrocardiografia computadorizada. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	72
Apêndice 4 -	Valores normais dos parâmetros ecocardiográficos obtidos pelo modo-M do ventrículo esquerdo, no eixo curto transversal, pelos planos cordal, mitral e aorta/átrio esquerdo para cães de porte médio (8-19Kg). Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	73
Apêndice 5 -	Valores de parâmetros ecodopplercardiográficos normais para cães de porte médio. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).....	74

AVALIAÇÃO DA FUNÇÃO CARDÍACA EM CÃES COM ANEMIA NORMOVOLÊMICA AGUDA

RESUMO – A anemia, condição clínica comum, está relacionada com disfunção cardiovascular, risco de insuficiência cardíaca congestiva, infarto do miocárdio e conseqüente aumento da mortalidade em seres humanos. São descritas alterações hemodinâmicas devido à ativação dos mecanismos compensatórios durante a anemia, na tentativa de minimizar ou evitar danos causados pela diminuição do aporte tecidual de oxigênio. Para o estudo de modelos experimentais de anemia em cães, têm-se utilizado a hemodiluição normovolêmica aguda. Assim, com este trabalho, objetivou-se analisar a possível influência da anemia sobre a função cardiovascular de cães. Para tanto, utilizaram-se dez cães adultos jovens, sem raça definida, com anemia normovolêmica aguda induzida experimentalmente. Este procedimento consistiu na retirada de 20% do volume sangüíneo circulante e reposição da volemia com solução colóide e cristalóide, até atingir hematócrito igual ou abaixo de 18%. Após a indução da anemia, avaliaram-se parâmetros cardiovasculares, como a troponina sérica, eletrocardiográficos, de pressão arterial e ecodopplercardiográficos. Também foram calculadas algumas variáveis hemodinâmicas e hemogasométricas. Os cães anêmicos apresentaram diminuição da pressão arterial sistêmica, alteração do ritmo eletrocardiográfico de arritmia sinusal para ritmo sinusal, alterações ecocardiográficas indicando hiperfunção sistólica, porém sem indícios de disfunção diastólica, ausência de lesões na ultra-estrutura miocárdica, confirmada pelos níveis de troponina I, ausência de distúrbios acidobásicos e alterações hemodinâmicas significativas como aumento do índice cardíaco, do volume sistólico e diminuição do índice de resistência vascular periférica.

Palavras chave: Coração, hemodiluição, hemodinâmica, normovolemia.

EVALUATION OF CARDIAC FUNCTION OF DOGS SUBMITTED TO ACUTE NORMOVOLEMIC ANEMIA

ABSTRACT – In humans, anemia is related to cardiovascular dysfunction, risk of congestive heart failure, and myocardial infarction, with subsequent increases in mortality. In the anemic state, activation of compensatory mechanisms results in hemodynamic changes. These changes minimize or avoid damages caused by reduced delivery of oxygen to body tissues. Studies of the effects of acute normovolemic anemia have often used the dog as a model. Thus, to better understand the canine response to anemia, further evaluation of the cardiovascular function of anemic dogs is necessary. This research aimed at evaluating the potential influence of anemia on dogs cardiovascular function. For such, acute normovolemic anemia was induced in ten adult mongrel dogs. To induce anemia, approximately 20% of the circulating blood volume was removed and replaced with equal volumes of a colloid and crystalloid solution. Under these conditions, the hematocrit was reduced to less than 18%. The serum troponin, blood pressure, electrocardiogram, and echodopplercardiogram evaluations were performed after the induction of anemia. There also were evaluated acid base and hemodynamic variables. The anemic dogs presented reduction of the arterial blood pressure and change of the cardiac rhythm from sinus arrhythmia to sinus rhythm, on the echocardiography, the dogs showed systolic hyperfunction, however without diastolic dysfunction, absence of myocardic ultra structure injury, confirmed by troponin I levels, absence of acid-base disturbs and significant hemodynamic modifications, like increases of cardiac indices, systolic volume and decrease of peripheral vascular resistance indices.

Key words: Heart, hemodilution, hemodynamic, normovolemia.

1. INTRODUÇÃO

A anemia é uma alteração clínica de ocorrência comum em cães e diversos graus de gravidade são observados em muitas situações clínicas, sendo que a hipóxia e a diminuição da viscosidade sangüínea exercem efeitos importantes na hemodinâmica cardiovascular. Em seres humanos, a função cardíaca de pacientes com anemia tem sido amplamente estudada, por ser fator de risco para doenças cardiovasculares, aumentar a mortalidade e predispor à insuficiência cardíaca congestiva.

Há dados conflitantes a respeito da influência da anemia sobre as funções cardíacas sistólicas e diastólicas. Ademais, ainda é incerta a hipótese de que a anemia seja fator primário no desenvolvimento da insuficiência cardíaca no coração normal.

Em cães, poucos estudos relacionam a anemia em seus diferentes graus de gravidade às alterações eletrocardiográficas, ecocardiográficas, pressóricas e ao equilíbrio ácido-básico. Como o cão responde à hipóxia do miocárdio diferentemente dos seres humanos, análises comparativas entre espécies frente à função cardiovascular na anemia requerem estudos criteriosos, uma vez que o infarto do miocárdio, responsável por graves alterações cardíacas, raramente ocorre em cães (MAXWELL et al., 1987). Diante do exposto, os dados existentes sobre a função cardiovascular em pacientes humanos com anemia nem sempre podem ser extrapolados para a espécie canina.

Adicionalmente, alterações na hemodinâmica e na função cardíaca secundárias à anemia podem ser de extrema relevância, sobretudo em pacientes com doenças cardíacas e naqueles que requerem procedimentos cirúrgicos e anestésicos. Fatores desta ordem sustentam a concepção e a execução deste estudo, verificando-se a influência da anemia sobre a função cardíaca e desequilíbrios acidobásicos em cães.

Portanto, com este estudo, objetivou-se determinar os efeitos da anemia normovolêmica aguda sobre a função cardíaca de cães, avaliando-se parâmetros pressóricos, eletrocardiográficos, ecodopplercardiográficos, além da determinação da troponina sérica, bem como parâmetros hemodinâmicos e ácido-básicos.

2. REVISÃO DE LITERATURA

2.1. Fisiopatologia da anemia

A anemia resulta de uma doença primária que causa hemólise, perda de sangue, menor produção de hemácias ou pela associação destes. É uma manifestação clínica caracterizada pela redução da hemoglobina, do hematócrito ou da contagem total de eritrócitos, sendo condição que diminui o suprimento de oxigênio aos tecidos, para manter a função metabólica apropriada (AIRD, 2000; THRALL, 2007).

A classificação fisiopatológica baseia-se na disfunção primária, sendo que anemia não regenerativa decorre da eritropoiese deficiente ou diminuída e anemia regenerativa, causada por hemorragia ou hemólise intra ou extravascular (THRALL, 2007).

As manifestações clínicas da anemia são determinadas pela sua origem, tempo de evolução e patogênese. Os sinais clínicos são resultantes da redução do transporte de oxigênio pelos níveis baixos de hemoglobina, além da hipóxia tecidual e ativação dos mecanismos compensatórios. Em cães, os sinais clínicos mais observados são palidez das mucosas, anorexia, letargia, fraqueza, intolerância ao exercício, dispnéia, taquicardia e sopros sistólicos e variam com a intensidade e tempo de evolução da anemia (AIRD, 2000; THRALL, 2007). Adicionalmente, seres humanos anêmicos podem apresentar sintomas de palpitações, ritmo de galope e insuficiência cardíaca congestiva (STANOJEVIC & STANKOV, 1998).

A gravidade, por sua vez, é determinada pelo tempo de evolução, pela magnitude da diminuição do volume circulante e pela correta adaptação cardiopulmonar do animal (AIRD, 2000). Tvedten e Weiss (2000) classificaram a anemia no cão de acordo com a porcentagem de hematócrito, considerando anemia leve os valores compreendidos entre 30 a 37; moderada entre 20 a 29; grave entre 13 a 19 e muito grave com valores inferiores a 13%.

Em condições normais, aproximadamente 1% dos eritrócitos circulantes são perdidos diariamente e a medula óssea compensa efetivamente estas perdas. Nos casos de anemias graves, ocorrem outros mecanismos para compensar a hipóxia tecidual (AIRD, 2000).

Um dos primeiros ajustes intracelulares compensatórios à hipóxia é a diminuição da afinidade da hemoglobina ao oxigênio, havendo maior liberação deste aos tecidos. O aporte e a liberação de oxigênio para os tecidos pela hemoglobina são regulados pelo 2,3-difosfoglicerato (2,3-DPG) e na sua presença, a hemoglobina pode liberar oxigênio aos tecidos periféricos mais prontamente. Portanto, há aumento da produção de 2,3 DPG nos animais anêmicos, a fim de melhorar a oxigenação tecidual e diminuir os sinais clínicos inerentes à hipóxia (VATNER et al., 1972; AIRD, 2000).

Adicionalmente, ocorre redistribuição da perfusão sangüínea para órgãos vitais como cérebro, coração e músculos esqueléticos. Durante a anemia, a produção de eritrócitos pode estar seis a dez vezes mais elevada que a normal, devido ao aumento da síntese de eritropoietina em resposta à hipóxia. Finalmente, há aumento do débito cardíaco como resposta compensatória à hipóxia tecidual (VATNER et al., 1972; AIRD, 2000).

Podem-se esperar alterações acidobásicas secundárias à redução da anemia, uma vez que esta é responsável por mais de 80% da capacidade tampão não-bicarbonato do sangue total e seu efeito é devido aos seus radicais laterais dissociáveis, sendo que o anel imidazol dos resíduos da histidina é o radical dissociável mais importante (DIBARTOLA, 2007).

Ademais, o conteúdo reduzido de oxigênio arterial pode desencadear acidose metabólica devido ao acúmulo de lactato nos fluidos corporais e concentração plasmática acima de 5 mEq/L. A anemia extremamente grave (hematócrito < 10%), bem como a hipoxemia ($\text{PaO}_2 < 30 \text{ mmHg}$) estão relacionadas à acidose láctica tipo A (hipóxica), em que a função da mitocôndria é mantida, porém o aporte de oxigênio aos tecidos é inadequado (DIBARTOLA, 2007).

2.2. Hemodiluição Normovolêmica Aguda

Anemia normovolêmica aguda consiste na retirada de sangue com reposição simultânea do volume adequado de fluidos colóides e cristalóides, para manter a normovolemia. A manutenção da normovolemia é essencial para ocorrer enchimento ventricular cardíaco ótimo, melhorando a função cardíaca,

diminuindo a morbidade pós-operatória e reduzindo o tempo de internação (JAMNICKI et al., 2003).

A hemodiluição normovolêmica tem sido utilizada como modelo de estudo da anemia em cães (GEHA, 1976; KOURAKLIS et al., 1990; KOMA et al., 2005; SPOTSWOOD et al., 2005; KOMA et al., 2006). Além disso, têm-se realizado hemodiluição normovolêmica aguda, em seres humanos, com a finalidade de reduzir o requerimento de transfusões sanguíneas durante procedimentos cirúrgicos, uma vez que a referida hemodiluição normovolêmica favorece a dissociação do oxigênio da molécula de hemoglobina e melhora a oferta de oxigênio aos tecidos, além de minimizar os riscos de transmissões virais e reações hemolíticas transfusionais (HABLER et al., 1996; LICKER et al., 2007). Segundo Jamnicki et al. (2003), nos casos de hemodiluição, o aumento da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial possui efeito semelhante ao aumento da capacidade carreadora de oxigênio, provocada pelo aumento da hemoglobina nos casos de transfusão sanguínea.

Apesar da principal indicação ser a redução da necessidade das transfusões sanguíneas, têm-se utilizado anemia normovolêmica aguda como terapia adjuvante, com sucesso, em várias situações clínicas, como choque isquêmico agudo, doenças oclusivas arteriais periféricas, trombose de veia retiniana central, sangramento subaracnóideo e pancreatite aguda em seres humanos (JAMNICKI et al., 2003).

Há consenso de que a aplicação de maior eficácia da anemia normovolêmica aguda, a fim de evitar transfusão sanguínea alogênica, ocorre nos casos de grande perda de sangue. Portanto, sua efetividade é verificada nos casos em que há perda de sangue (JAMNICKI et al., 2003).

Em pacientes anestesiados, a redução da capacidade transportadora de oxigênio durante a hemodiluição normovolêmica aguda é compensada por aumentos do débito cardíaco e do volume de ejeção. Portanto, o aporte de oxigênio aos órgãos permanece inalterado com níveis de hematócrito de 20-25%. Os mecanismos responsáveis pelo aumento do volume de ejeção são: aumento do retorno venoso secundário à diminuição da resistência vascular periférica, redução da impedância para a ejeção ventricular esquerda, resultante das diminuições da viscosidade sanguínea e da resistência vascular periférica e aumento da contratilidade miocárdica, sendo este mecanismo

controverso (HABLER et al., 1996; JAMNICKI et al., 2003; LICKER et al., 2007).

A diminuição da viscosidade sangüínea causada pela hemodiluição parece aumentar o fluxo sangüíneo e a nutrição no espaço microvascular, contrabalanceando a redução da capacidade carreadora de oxigênio do sangue. Observaram-se efeitos benéficos da hemodiluição, como menores complicações cardíacas pós-operatórias e menor liberação de biomarcadores de lesão miocárdica, como a troponina I. Adicionalmente, observaram-se, em pacientes humanos, aumentos significativos de índices ecocardiográficos como dimensões do ventrículo esquerdo no final da sístole e da diástole, sem alterações da fração de encurtamento e elevações significativas no índice cardíaco e no índice de aporte de oxigênio (LICKER et al., 2007).

Em relação à função diastólica, de acordo com HABLER et al. (2000), a hemodiluição normovolêmica aguda, até o hematócrito de 20%, não provoca alterações na função diastólica de cães.

No entanto, há valores de hemoglobina considerados críticos, ou seja, valores em que o consumo de oxigênio não é mantido por mecanismos compensatórios apesar da diminuição do aporte de oxigênio. Quando há redução do aporte de oxigênio abaixo de um ponto crítico, os mecanismos compensatórios tornam-se insuficientes, causando hipóxia tecidual e aumentando os níveis séricos de lactato (JAMNICKI et al., 2003). Em cães, o aporte sistêmico é considerado crítico quando ocorrem fluxos de oxigênio entre 4 a 10 mL/Kg/min, dependendo do tipo e da profundidade anestésica. Este valor crítico corresponde a valores de hemoglobina entre 2,5 a 4,1 g/dL, ou ainda, 18 a 26% do valor basal de hemoglobina (JAMNICKI et al., 2003).

2.3. Função Cardíaca na Anemia

Com respeito à função cardíaca frente à anemia, observou-se aumento do débito cardíaco imediato decorrente da elevação da frequência cardíaca, desencadeada por reflexo do sistema nervoso autônomo, a fim de manter a demanda de oxigênio tecidual (YAPHÉ et al., 1993; AIRD, 2000).

As adaptações do débito cardíaco são mantidas pela diminuição da pós-carga e aumento da pré-carga. A pós-carga está diminuída em função das reduções da resistência vascular periférica e da viscosidade sangüínea secundárias à anemia. A resistência vascular periférica diminui em consequência da hipóxia tecidual e da liberação de metabólitos vasodilatadores (YAPHÉ et al., 1993; AIRD, 2000). Já a viscosidade sangüínea pode diminuir tanto por influência do hematócrito como da queda das proteínas plasmáticas, dependendo da causa da anemia (CUNNINGHAM, 1999).

Vatner et al. (1972) verificaram aumento do fluxo coronariano e diminuição da resistência vascular sistêmica, ocorrendo maior extração de oxigênio no leito coronariano, de forma proporcional ao grau de anemia em cães. Além disso, a taquicardia contribuiu apenas com 10% do aumento do fluxo coronariano nestes animais.

O volume diastólico final do ventrículo esquerdo está elevado em seres humanos com anemia. A manutenção do débito cardíaco nesses processos é decorrente do aumento da pré-carga e da diminuição da pós-carga, que na sua perpetuação poderá acarretar insuficiência cardíaca congestiva (YAPHÉ et al., 1993; AIRD, 2000). A hipóxia crônica pode levar à falência na contratilidade cardíaca atribuída ao desequilíbrio entre a demanda e o suprimento de oxigênio ao miocárdio (PORTMANN et al., 1995; FRAGA et al., 2005) e, por sua vez, a elevação da frequência cardíaca também contribui para o aumento da demanda de oxigênio, resultando em eventos isquêmicos (LEUNG et al., 2000).

Estudos da função cardíaca em seres humanos com anemia decorrente de diversas causas como anemia ferropriva, anemia falciforme, talassemia, hemodiluição e insuficiência renal crônica vêm sendo amplamente descritos na literatura científica (MEHTA et al., 1983; SILBERBERG et al., 1989; BAHL et al., 1992; KIKUCHI & INAGAKI, 1999; RIKU et al., 1999; LEUNG et al., 2000; AESSOPOS et al., 2001). Em seres humanos, a influência da anemia sobre a função sistólica indica a possibilidade de desencadeamento de insuficiência cardíaca (BAHL et al., 1992). Em cães e gatos, poucos estudos descrevem a influência da anemia na função cardiovascular (SUNAHARA & BECK, 1954; NOZAKI et al., 2002).

Quanto à avaliação eletrocardiográfica, várias anormalidades têm sido descritas em seres humanos com anemia (STANOJEVIC & STANKOV, 1998; KIKUCHI & INAGAKI, 1999; BAILEY et al., 2003). Segundo Stanojevic e Stankov (1998), a incidência destas anormalidades varia entre 10 a 80%, sobretudo com a intensidade, tempo de evolução e adaptação orgânica frente à anemia. Em um estudo em seres humanos, foram descritas anormalidades eletrocardiográficas em 64% dos pacientes com anemia crônica, sendo que em repouso, apenas 3% destes pacientes demonstraram infradesnível do segmento ST enquanto as demais arritmias, tais como: infradesnível do segmento ST (33%), inversão da onda T (10%) e prolongamento do intervalo QT (27%), foram encontradas somente após teste de estresse. Por sua vez, BAILEY et al. (2003) relataram, em paciente humano, infarto do miocárdio com supradesnível do segmento ST atribuído à anemia grave. Alterações do segmento ST também foram encontradas em pacientes com anemia ferropriva (MEHTA et al., 1983) e durante hemodiluição isovolêmica aguda e grave (LEUNG et al., 2000).

Aessopos et al. (2001) descreveram alterações eletrocardiográficas sugestivas de hipertrofia do ventrículo esquerdo e do ventrículo direito, desvio do eixo para direita, bloqueio de ramo direito, bloqueio atrioventricular de terceiro grau, contração atrial prematura e fibrilação atrial em seres humanos. Entretanto, Singh e Sood (1996) concluíram que apesar da cardiomegalia, não há desvio do eixo cardíaco em seres humanos anêmicos. Adicionalmente, descreveram-se *torsades de pointes* (ODA et al.; 1985) e contrações supraventriculares e ventriculares prematuras relacionadas à anemia (KIKUCHI & INAGAKI; 1999).

Em cães e gatos, algumas alterações eletrocardiográficas associadas à anemia foram descritas, tais como taquicardia sinusal (BAHL et al., 1992; TILLEY, 1992) e complexos ventriculares prematuros (TILLEY, 1992). Em gatos, a anemia também pode promover padrão eletrocardiográfico sugestivo de sobrecarga ventricular esquerda, uma vez que a anemia crônica pode estar relacionada à hipertensão arterial sistêmica nesta espécie (TILLEY, 1992; ACIERNO & LABATO, 2004).

No entanto, estudos que relacionam a anemia e a pressão arterial sistêmica demonstram diminuições das pressões arteriais média e diastólica

em seres humanos com anemia crônica (BAHL et al., 1992) e em cães com anemia aguda (SUNAHARA e BECK, 1954). Mesmo assim, Kikuchi e Inagaki (1999) observaram diminuição da pressão arterial sistêmica e da frequência cardíaca após o tratamento da anemia.

Há poucos dados a respeito das alterações ecocardiográficas decorrentes de anemia em cães. Estudos experimentais nos quais se induziu hemodiluição em cães, demonstraram a ocorrência de aumento da contratilidade do ventrículo esquerdo, diminuição do tempo de relaxamento do ventrículo esquerdo, aumento do pico de velocidade do enchimento ventricular passivo (onda E) e da contração atrial (onda A) e ausência de alterações na relação E/A (HABLER et al., 1996; NOZAKI et al., 2002). Um relato em gato anêmico revelou dilatação das quatro câmaras cardíacas e aumento dos diâmetros diastólicos e sistólicos finais (YAPHÉ et al., 1993). Recentemente, descreveu-se circulação hiperdinâmica em cães com anemia normovolêmica, verificada através de estudo com ultra-sonografia e Doppler na aorta e em outros vasos esplâncnicos (KOMA, et al., 2005).

Em gatos, a resposta adaptativa do coração intacto à anemia grave resulta em hipertrofia de ventrículo esquerdo e diminuição do índice de estresse sistólico de parede. Adicionalmente, verificaram-se aumento do débito cardíaco e hiperfunções sistólicas e diastólicas, com espessamento do septo interventricular e da parede livre do ventrículo esquerdo. Em alguns gatos, observou-se remodelamento cardíaco com hipertrofia, aumento dos diâmetros sistólicos e diastólicos do ventrículo esquerdo e prolongamento do período de pré-ejeção (SOTTIAUX, 2004).

As principais alterações ecocardiográficas encontradas em seres humanos com anemia grave crônica foram hipertrofia do ventrículo esquerdo, aumento da contratilidade miocárdica, diminuição do índice de estresse sistólico e o aumento do pico de velocidade do enchimento diastólico passivo do ventrículo esquerdo (SILBERBERG et al., 1989; BAHL et al., 1992; RIKU et al., 1999).

Ademais, Silberberg et al. (1989) determinaram estatisticamente correlação positiva entre a média da massa do ventrículo esquerdo e a diminuição da hemoglobina em seres humanos normotensos, com anemia secundária à insuficiência renal crônica. Segundo Batra et al. (2002), há

aumento do índice de performance miocárdica devido à sobrecarga de volume, com maiores dimensões da câmara e da massa do ventrículo esquerdo, proporcionais ao grau de anemia em crianças com anemia falciforme. Bahl et al. (1992) não observaram evidências de insuficiência cardíaca congestiva, apenas estado hiperdinâmico, hiperfunção sistólica e ausência de disfunção diastólica.

Adicionalmente, descreveram-se alterações ecodopplercardiográficas consistentes com enchimento restritivo, como diminuição do tempo de desaceleração do enchimento ventricular passivo, aumentos da taxa de declínio da velocidade da onda E, do tempo integral de velocidade do enchimento diastólico tardio, bem como do tempo de desaceleração dos fluxos, em seres humanos anêmicos (LEWIS et al., 1991; BAHL et al., 1992).

Com relação aos intervalos de tempo sistólicos em seres humanos com anemia crônica sem insuficiência cardíaca, descreveram-se padrões associados ao aumento do débito cardíaco, isto é, aumento do tempo de ejeção ventricular esquerda, diminuição do período de pré-ejeção e da relação PPE/TEVE. Contudo, nos casos de anemia grave com insuficiência congestiva, detectaram-se diminuição do TEVE e aumentos do período de pré-ejeção e da relação PPE/TEVE, associados ao prejuízo da performance miocárdica, mesmo nos casos de aumento do débito cardíaco (ABDULLAH et al., 1977).

Considerando-se o potencial para alterações cardíacas frente à anemia, objetivou-se determinar os efeitos da anemia normovolêmica aguda sobre a função cardíaca de cães, avaliando-se parâmetros pressóricos, eletrocardiográficos, ecodopplercardiográficos, além da determinação da troponina sérica, bem como parâmetros hemodinâmicos e ácido-básicos.

3. MATERIAL E MÉTODOS

3.1. Laboratórios

As atividades experimentais foram realizadas nos Laboratórios de Cardiologia e Patologia Clínica do Hospital Veterinário “Governador Laudo Natel” (HVGLN) da Faculdade de Ciências Agrárias e Veterinárias (FCAV) da Universidade Estadual Paulista – UNESP – *Campus* de Jaboticabal – SP. A dosagem sérica da troponina I cardíaca foi determinada no Laboratório de Toxicologia do Hospital das Clínicas da Universidade de São Paulo em Ribeirão Preto – SP. A interpretação das gravações de Holter foi executada no Laboratório de Holter do Hospital do Coração do Instituto de Moléstias Cardiovasculares de São José do Rio Preto – SP.

3.2. Grupos Experimentais

Para a realização do estudo, utilizaram-se dez cães adultos jovens, sem raça definida e clinicamente saudáveis, provenientes do canil experimental do HVGLN da FCAV – UNESP – *Campus* de Jaboticabal – SP. Os cães eram adultos jovens, com pesos médios de $14,81 \pm 1,90$ Kg, sendo 70% machos e 30% fêmeas (Apêndice 1). Antes da realização do estudo, foram realizados hemograma e perfil bioquímico sérico, com base na mensuração de creatinina, alanina aminotransferase, proteína total e albumina, bem como avaliação cardíaca por exames eletrocardiográficos, ecodopplercardiográfico e de pressão arterial dos animais.

Os cães receberam imunoprofilaxia contra parvovirose, coronavirose, hepatite, leptospirose, parainfluenza, cinomose e raiva, além da desverminação antes do início do experimento. Diariamente, todos os animais eram alimentados com ração comercial para cães e a água foi disponibilizada para consumo à vontade.

Este estudo esteve de acordo com os princípios éticos na experimentação animal, adotado pelo Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA) e foi aprovado pela Comissão de Ética e Bem Estar Animal (CEBEA) da FCAV-UNESP em Jaboticabal, sob protocolo de número 018344-07.

3.3. Metodologia

Os cães utilizados não apresentavam histórico de doença cardiovascular e não estavam sob medicações que poderiam interferir no estudo. Foram utilizados cães com anemia normovolêmica aguda, sendo que a indução desta seguiu o modelo descrito por Koma et al. (2005) e Spotswood et al. (2005), que visa obter baixos valores de hematócrito com menores riscos para o cão.

Para a indução da anemia, aproximadamente 20% do sangue total circulante foi removido por venopunção da jugular, a cada 12 a 24 horas, até a obtenção do hematócrito abaixo de 18%. Realizaram-se no máximo duas coletas por dia, com intervalos de no mínimo quatro horas entre elas. Calculou-se o volume de sangue total circulante de cada animal como sendo oito por cento do peso vivo. Ato contínuo à retirada de sangue, o animal recebeu o mesmo volume extraído, de solução Ringer com lactato e solução colóide a base de hidroxietilamido¹, na proporção de 2:1. Foi infundido volume igual ao removido com a finalidade de manter a pressão coloidosmótica e a normovolemia do cão.

Os animais foram submetidos ao exame físico diariamente, sendo que as avaliações cardiovasculares (pressão arterial, eletrocardiografia computadorizada, ecodopplercardiografia e dosagem sérica de troponina I) e hemogasométricas foram realizadas em dois tempos: logo após atingirem hematócrito inferior a 18% (T1) e após 24 horas (T2). Durante este período os cães foram mantidos no canil com Holter para avaliação eletrocardiográfica por 24 horas.

¹ Plasmin® 450/0,7-6% - HalexIstar – Goiânia –GO.

A primeira alíquota de sangue (450 mL) colhida foi reservada e armazenada sob refrigeração em bolsa apropriada contendo citrato de sódio como anticoagulante. Após as avaliações em T2, todos os cães receberam transfusão sangüínea autóloga, a fim de normalizar os valores eritrocitários.

3.4. Avaliações Laboratoriais

Com respeito à avaliação laboratorial, realizaram-se hemograma, hemogasometria arterial e dosagem da troponina I e bioquímica sérica, além de ecodopplercardiografia, eletrocardiografia e mensuração da pressão arterial.

As amostras de sangue para exames laboratoriais foram colhidas por venopunção jugular, exceto aquelas destinadas para hemogasometria, obtidas por punção da artéria femoral. As amostras destinadas ao hemograma (um mililitro) receberam ácido etilenodiaminotetracético (EDTA) e as amostras para as dosagens bioquímicas (três mililitros) foram acondicionadas em um frasco sem anticoagulante. As amostras submetidas à hemogasometria (um mililitro de sangue arterial) foram heparinizadas e avaliadas imediatamente. As amostras de soro (0,5 mililitros) para dosagem da troponina foram reservadas em tubos de eppendorf e congeladas a -20°C , sendo o período máximo de congelamento previamente à análise de dois meses.

As contagens de eritrócitos, volume globular médio, hematócrito, hemoglobina, leucócitos e plaquetas foram realizadas por método automático² e a avaliação diferencial de leucócitos, em esfregaços sangüíneos corados pela coloração de Rosenfeld, analisados por microscopia óptica³.

Os exames bioquímicos séricos incluídos no experimento foram: proteínas totais por reações com biureto, albumina, com verde de bromocresol (kit Labtest⁴). Avaliou-se o estado acidobásico por meio das mensurações do pH, PaCO₂, PaO₂, HCO₃⁻, em equipamento de hemogasometria automático⁵,

² ACT-8 Coulter Miami - EUA

³ Microscópio Nikon Eclipse – E 200 China

⁴ Labtest Diagnóstica – Belo Horizonte – MG – Brasil

⁵ Hemogasômetro Omni C. Roche Diagnostics GmbH. Mannheim. Alemanha. (Processo FAPESP96/12830-0).

que também forneceu valores de saturação arterial de oxigênio (SaO₂) e osmolaridade plasmática.

Para determinação da troponina I cardíaca, utilizou-se teste quantitativo automatizado⁶, por meio da técnica ELFA (*Enzyme-Linked Fluorescent Assay*), sendo considerado o limite superior para dosagem de 0,01µg/L.

3.5. Avaliação da Pressão Arterial

A pressão arterial foi obtida por mensuração não-invasiva com aparelho oscilométrico⁷. Para tanto, os cães foram mantidos em decúbito lateral direito, com manguito de largura correspondente a aproximadamente 40% da circunferência do membro torácico, colocado na região distal do rádio e ulna. Foram obtidas cinco determinações e os valores limítrofes superiores e inferiores descartados para a obtenção de média mais acurada (MUCHA & CAMACHO, 2003).

3.6. Avaliação dos Parâmetros Eletrocardiográficos

Cães em decúbito lateral direito receberam um conector acoplado em cada membro locomotor, permitindo a obtenção do traçado eletrocardiográfico. Os traçados eletrocardiográficos foram obtidos por eletrocardiógrafo computadorizado⁸, registrados nas derivações bipolares I, II e III, unipolares aVL, aVF e aVR e precordiais CV5RL(rV2), CV6LL (V2), CV6LU (V4) e V10, na velocidade de 50 mm/segundo, sendo os registros arquivados em microcomputador. Os traçados foram analisados na derivação II, na qual foram mensuradas as amplitudes (em mV) das ondas P, R e T e segmento ST e as durações (em ms) da onda P, complexo QRS, intervalos PR e QT. O eixo elétrico ventricular médio foi determinado a partir das derivações DI e DIII e a

⁶ VIDAS® - Troponin I Ultra – Biomeriëux – Marcy-11Etoile - França

⁷ Dixtal® modelo DX2710 – Dixtal – Manaus – AM.

⁸ Modelo de Aquisição de ECG para computador (ECG –PC, versão Windows XP – Tecnologia Eletrônica Brasileira – TEB - Brasil).

freqüência cardíaca calculada a partir dos intervalos R-R, obtida em batimentos por minuto (TILLEY, 1992).

3.7. Avaliação da Eletrocardiografia Dinâmica (Holter)

A eletrocardiografia dinâmica foi realizada utilizando-se aparelho de Holter de eletrocardiograma⁹ em duas derivações pré-cordiais (rV2 e V4), durante o período de 24 horas. Após a realização de tricotomia da região torácica do cão, os eletrodos foram posicionados no tórax e o aparelho, acondicionado em um colete de couro, permitindo a livre movimentação do animal. Durante o período de 24 horas, os cães foram alojados em canil de acesso restrito, sendo que quaisquer procedimentos realizados neste local, como manipulação do cão, limpeza dos canis, fornecimento de água e comida, etc., foram anotados juntamente com o horário respectivo, a fim de descartar influências do meio externo neste exame. As gravações da eletrocardiografia dinâmica foram obtidas em fita cassete, as quais foram posteriormente interpretadas por decodificação computadorizada no Instituto de Moléstias Cardiovasculares (IMC) em São José do Rio Preto - SP.

3.8. Avaliação dos Parâmetros Ecocardiográficos

Para realização da ecocardiografia, empregou-se ecocardiógrafo¹⁰, utilizando-se transdutor bifreqüencial de 5,0 MHz e concomitante ao exame ecocardiográfico, realizou-se eletrocardiografia bipolar monocal. Os valores de todas as variáveis analisadas foram considerados após a média de três ciclos cardíacos.

As variáveis ecocardiográficas analisadas foram: diâmetro interno do ventrículo esquerdo (DIVE), espessura do septo interventricular (ESIV) e da parede livre do ventrículo esquerdo (EPLVE), sendo todas as referidas variáveis verificadas no fim da diástole (d) e no fim da sístole (s). As variáveis

⁹ Space Labs – Modelo 90205

¹⁰ Ecocardiógrafo modelo 300S Pandion, marca Pie Medical®

foram calculadas a partir de imagens ecocardiográficas obtidas pelo modo-M do eixo curto direito do ventrículo esquerdo, no plano das cordas tendíneas. Adicionalmente nestas imagens, avaliaram-se a fração de ejeção (%FEJ) e a fração de encurtamento (%FEC) (MOÏSE, 1988; GABER, 1991; THOMAS, 1994; HENIK, 1995; KIENLE & THOMAS, 1995; BOON, 1998).

Mensuraram-se as dimensões internas da aorta e do átrio esquerdo pela imagem do modo bidimensional, na vista da aorta e átrio esquerdo e a distância do pico do enchimento ventricular passivo (ponto E) da válvula mitral até o septo interventricular e a velocidade de desaceleração (E-slope) obtidas no plano mitral, ambas imagens obtidas do eixo curto direito (BOON, 1998).

3.9. Avaliação dos Parâmetros Ecodopplercardiográficos

A avaliação ecodopplercardiográfica incluiu avaliações das válvulas pulmonar, aórtica e mitral, sendo que para cada uma, individualmente, o direcionamento do doppler/transdutor foi otimizado por sinal de áudio, visando maximizar o espectro do pico de velocidade do fluxo sanguíneo. O resultado das mensurações ecodopplercardiográficas foi considerado como a média de três ciclos cardíacos com picos máximos de velocidade.

Na válvula pulmonar, mensuraram-se o pico de velocidade do fluxo (PVPUL), tempo de aceleração (TAP) e tempo de desaceleração (TDP) e posteriormente, calculou-se a proporção entre TAP e TDP e ainda, obteve-se o débito cardíaco considerando-se as mensurações do fluxo, do diâmetro interno da válvula e da frequência cardíaca.

Na válvula aórtica, verificaram-se o pico de velocidade do fluxo (PVAO), período de pré-ejeção (PPE), o tempo de ejeção ventricular esquerda (TEVE) e também foi calculado o débito cardíaco, considerando-se o fluxo desta válvula, a mensuração do diâmetro interno desta, bem como a frequência cardíaca. Além disso, com base nessas variáveis, obteve-se a proporção entre PPE e TEVE.

Na avaliação ecodopplercardiográfica da válvula mitral e da tricúspide, verificaram-se os picos de velocidade da onda E (PVME e PVTE) e onda A (PVMA e PVTA), respectivamente e posteriormente, calculou-se a proporção

entre PVME e PVMA e PVTE com PVTA (MOÏSE, 1988; GABER, 1991; THOMAS, 1994; HENIK, 1995; KIENLE & THOMAS, 1995; BOON, 1998).

3.10. Avaliação dos Parâmetros Hemodinâmicos

Os parâmetros hemodinâmicos calculados foram: índice cardíaco, índice de volume sistólico, índice de resistência vascular sistêmica e índice de trabalho ventricular esquerdo, que estão descritos a seguir:

3.10.1. Índice Cardíaco (IC)

Esta variável foi estabelecida por relação matemática, dividindo-se o valor do débito cardíaco em (L/min), obtido pelo exame ecodopercardiográfico, pela área da superfície corpórea (ASC) em m².

O peso em gramas é convertido para área de superfície corpórea (m²), por meio da equação, segundo Rosenthal (1997):

$$ASC = [(K) \cdot P^{2/3}] / 10^4$$

Onde:

ASC = área de superfície corpórea (m²)

K = constante para cães = 10,1

P = peso corpóreo em gramas

3.10.2. Índice de Volume Sistólico (IVS)

O parâmetro de volume sistólico (VS em mL/batimento) foi calculado segundo Mellema (2001), pela divisão do débito cardíaco (L/min) pela frequência cardíaca (bpm):

$$VS = DC/FC$$

Onde:

DC = Débito cardíaco em L/min

FC = Freqüência cardíaca em bpm

O índice de volume sistólico (mL/batimento.m²) foi obtido pela divisão do volume sistólico pela área de superfície corpórea:

$$IVS = VS/ASC$$

Onde:

VS = Volume sistólico (mL/batimento)

ASC = Área de superfície corpórea (m²)

3.10.3 Índice do Trabalho Ventricular Esquerdo (ITVE)

O cálculo desta variável foi obtido por meio de equações matemáticas pelas fórmulas, segundo Valverde et al. (1991):

$$TVE = PAM.DC.0,0135$$

Onde:

0,0135 = Fator de Correção (L×mmHg para kg×m)

PAM = Pressão Arterial Média (mmHg)

DC = Débito Cardíaco (L/min)

$$ITVE = TVE/ASC$$

Onde:

ITVE = Índice do TVE (kg×m/min×m²)

TVE = Trabalho Ventricular Esquerdo (kg×m/min)

ASC = Área da Superfície Corpórea (m²)

3.10.4. Índice da Resistência Periférica Total (IRPT)

Estes parâmetros foram obtidos por cálculos empregando-se fórmulas, segundo Valverde et al. (1991):

$$RPT = (PAM / DC) \times 79.9$$

Onde:

79,9 = Fator de Correção (mmHg×min/L para dina×seg/cm⁵)

PAM = Pressão Arterial Média (mmHg)

DC= Débito Cardíaco (L/min)

$$IRPT = RPT \times ASC$$

Onde:

IRPT= Índice da RPT (dina×seg/cm⁵×m²)

RTP= Resistência Periférica Total (dina×seg/cm⁵)

ASC= Área da Superfície Corpórea (m²)

3.10.5. Índice de Aporte de Oxigênio

O conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂) e o índice de aporte de oxigênio (IDO₂), foram calculados, segundo Mellema (2001), pelas seguintes fórmulas:

$$CaO_2 = (1,34Hb.SaO_2) + (PaO_2.0,003)$$

Onde:

CaO₂ = Conteúdo arterial de oxigênio (mL.dL)

Hb = concentração da hemoglobina (g/dL)

SaO₂ = saturação de oxihemoglobina no sangue arterial

PaO₂ = pressão parcial de O₂ arterial (mmHg)

$$IDO_2 = CaO_2 \cdot IC$$

Onde:

IDO_2 = Índice de Aporte de Oxigênio (mL/min)

IC = índice cardíaco (L/min.m²)

CaO_2 = conteúdo arterial de oxigênio (mL.dL)

3.11. Análise Estatística

Os dados obtidos no experimento foram submetidos à análise estatística pelo programa de computador *ProcGLM* do *Statistical Analysis System* (*SAS*®)¹¹. Realizaram-se comparações entre os dados obtidos dos animais em seu estado hígido (T0), logo após atingirem um grau de anemia grave (hematócrito inferior a 18%) (T1) e 24 horas após a indução da anemia (T2). Os parâmetros de pressão arterial, eletrocardiográficos, ecodopplercardiográficos, das variáveis hemodinâmicas e hemogasométricas foram analisados por análise de variância (ANOVA), que determinou a existência ou não de diferenças entre os grupos T1 e T2 em relação ao basal T0. A comparação entre as médias dos parâmetros avaliados foi feita pelo teste de Tukey, considerando-se o valor de $p < 5\%$ estatisticamente significativo (RAO, 1998). Quanto à interpretação dos resultados de Holter e da troponina sérica, os dados encontrados foram fornecidos em porcentagem.

¹¹ *ProcGLM* do *Statistical Analysis System*(*SAS*®) – Software, Cary, Carolina do Norte, EUA

4. RESULTADOS

Foram necessárias, em média, seis a nove colheitas de sangue para cada animal, correspondendo a três a seis dias de coleta, respeitando-se o intervalo de 4 horas entre estas e no máximo duas coletas por dia, a fim de que o hematócrito desejado (<18%) fosse alcançado. Os valores hematimétricos eritrocitários dos cães antes e depois da indução da anemia normovolêmica aguda estão representados no Apêndice 2. Seguem abaixo os valores determinados neste estudo de acordo com o parâmetro avaliado.

4. 1. Pressão Arterial Sistêmica

Os valores médios das pressões arteriais sistêmicas sistólica, média e diastólica dos cães com anemia normovolêmica aguda apresentaram diminuições significativas ($p < 0,05$) quando os animais foram avaliados logo após atingirem hematócrito inferior a 18% (T1). A avaliação realizada após 24 horas da anemia apenas constatou redução significativa na média da pressão arterial diastólica. As médias \pm desvios padrão das pressões arteriais sistêmicas mensuradas ao longo dos tempos [basal (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas após a anemia (T2)] estão descritas na Tabela 1. A representação gráfica dos valores médios \pm erros padrão das pressões arteriais sistólicas, médias e diastólicas ao longo das avaliações nos dez cães, está ilustrada na Figura 1.

Tabela 1 - Média \pm desvios-padrão das pressões arteriais sistêmicas sistólicas, médias e diastólicas de cães (n=10) antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

Parâmetro	T0	T1	T2
PAS	142,1 \pm 5,0 ^a	124,5 \pm 17,7 ^b	142,0 \pm 7,0 ^a
PAM	106,6 \pm 10,2 ^a	79,5 \pm 14,2 ^b	94,9 \pm 10,0 ^a
PAD	87,9 \pm 10,2 ^a	58,7 \pm 12,3 ^b	71,1 \pm 10,0 ^c

Letras minúsculas: comparação das médias entre os tempos. Quando seguidas da mesma letra, não diferem estatisticamente pelo teste de Tukey a 95% de probabilidade. T0 = basal; T1 = avaliação 15 minutos após o cão atingir hematócrito < 18%; T2 = avaliação 24 horas após o cão atingir hematócrito < 18%. PAS = Pressão arterial sistêmica sistólica; PAM = Pressão arterial sistêmica média; PAD = Pressão arterial sistêmica diastólica;

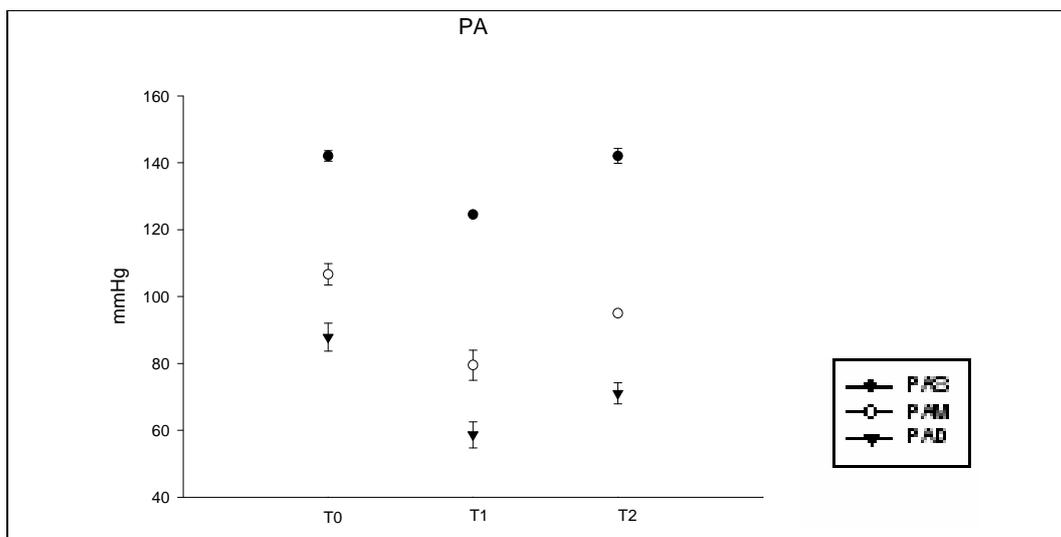


Figura 1 – Representação gráfica dos valores médios \pm erros-padrão das pressões arteriais sistêmicas sistólicas (PAS), médias (PAM) e diastólicas (PAD) de cães (n=10) antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

4.2 Eletrocardiografia

Dentre os parâmetros eletrocardiográficos analisados, apenas as variáveis duração da onda P, amplitude da onda P, intervalo PR e frequência cardíaca apresentaram variações estatisticamente significativas ($p < 0,05$) ao longo das avaliações. Os valores médios da duração da onda P nos cães avaliados em T1 diferiram de T2, porém ambos não apresentaram diferença estatisticamente significativa em relação à avaliação basal (T0). A amplitude da onda P, por sua vez, apresentou diminuição em relação à basal, entretanto não diferiu estatisticamente da média das avaliações realizada em T2. À análise estatística do intervalo PR, constatou-se diminuição estatisticamente significativa ($P = 0,005$) no momento T1 em relação ao basal e à T2.

Observaram-se aumentos das médias das frequências cardíacas dos cães com anemia normovolêmica aguda, nas duas avaliações realizadas (T1 e T2) em relação ao valor médio basal. Não se evidenciaram alterações significativas ($P > 0,05$) nos demais parâmetros eletrocardiográficos analisados.

As variáveis eletrocardiográficas duração (ms) e amplitude da onda P (mV), intervalo PR (ms), duração do complexo QRS (ms), intervalo QT (ms), amplitude da onda R (mV), frequência cardíaca (bpm) e eixo ventricular médio (°) analisados estatisticamente estão representados na Tabela 2. As representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão destas variáveis eletrocardiográficas estão ilustradas nas Figuras 2 e 3.

Quanto ao ritmo cardíaco avaliado por meio do exame eletrocardiográfico, na avaliação basal, todos os cães apresentaram arritmia sinusal respiratória, e destes, 40% revelaram marcapasso migratório. Na avaliação realizada em 15 minutos após a instalação da anemia normovolêmica aguda, 50% dos animais apresentaram ritmo sinusal, 10% bloqueio atrioventricular de 2° grau Mobitz tipo 2 e 40% dos animais mantiveram a arritmia sinusal respiratória, com 30% de marcapasso migratório. Já na avaliação feita após 24 horas da instalação da anemia, observou-se arritmia sinusal respiratória em 70% dos animais e destes, 40% de marcapasso migratório. Nos demais animais, constataram-se ritmo sinusal.

Quanto às avaliações do segmento ST, não houve elevações ou depressões deste segmento em nenhum traçado eletrocardiográfico dos cães deste experimento, todavia, constatou-se “slurring” do segmento ST em 20% dos cães do grupo T1.

Finalmente, 100% dos animais de todos os grupos apresentaram onda T, cuja amplitude era normal para a espécie canina (menor que 25% da onda R). A respeito da polaridade da onda, no grupo T0 houve 50% de ondas positivas e 50% de ondas negativas, no grupo T1, 70% de ondas bifásicas, 20% de ondas positivas e 10% de ondas negativas e no grupo T2, 50% de ondas bifásicas, 40% positivas e 10% negativas, não havendo inversão da polaridade em nenhum momento durante a gravação do trecho eletrocardiográfico.

Tabela 2 – Valores médios \pm desvios-padrão dos parâmetros eletrocardiográficos de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

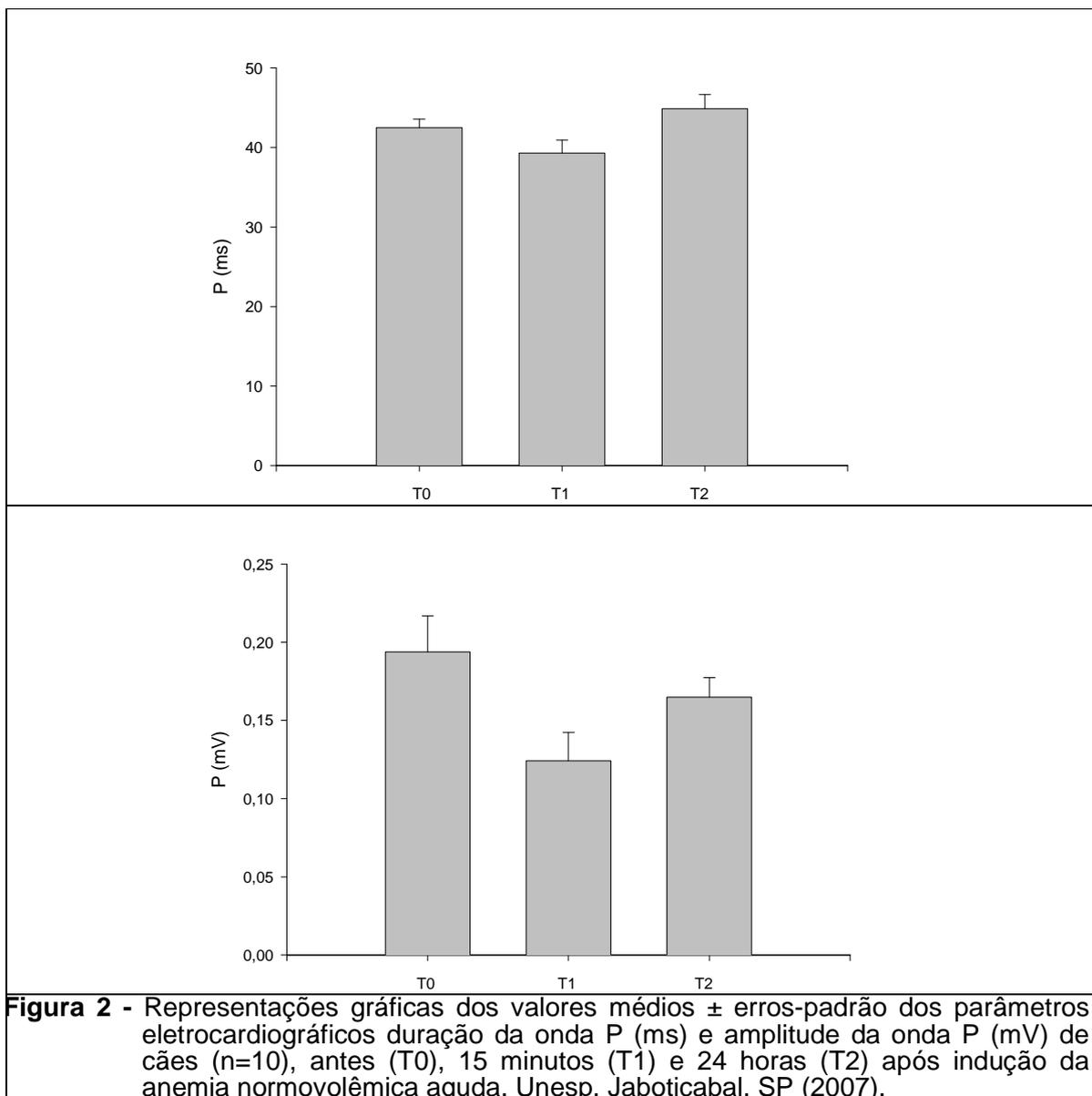
Parâmetro	T0	T1	T2
P(ms)	42,5 \pm 3,3 ^{ab}	40,60 \pm 4,8 ^b	44,90 \pm 5,6 ^a
P(mV)	0,19 \pm 0,1 ^a	0,15 \pm 0,04 ^b	0,16 \pm 0,04 ^{ab}
PR(ms)	99,60 \pm 10,7 ^a	87,80 \pm 9,0 ^b	97,00 \pm 12,12 ^a
QRS(ms)	58,40 \pm 6,9 ^a	55,40 \pm 4,6 ^a	58,00 \pm 7,1 ^a
QT(ms)	210,10 \pm 18,8 ^a	201,00 \pm 10,2 ^a	193,7 \pm 13,8 ^a
R (mV)	1,24 \pm 0,5 ^a	1,10 \pm 0,3 ^a	1,15 \pm 0,3 ^a
FC (bpm)	100,90 \pm 23,1 ^b	132,50 \pm 12,7 ^a	132,70 \pm 23,9 ^a
Eixo(°)	75,90 \pm 13,1 ^a	66,5 \pm 26,4 ^a	75,5 \pm 10,6 ^a

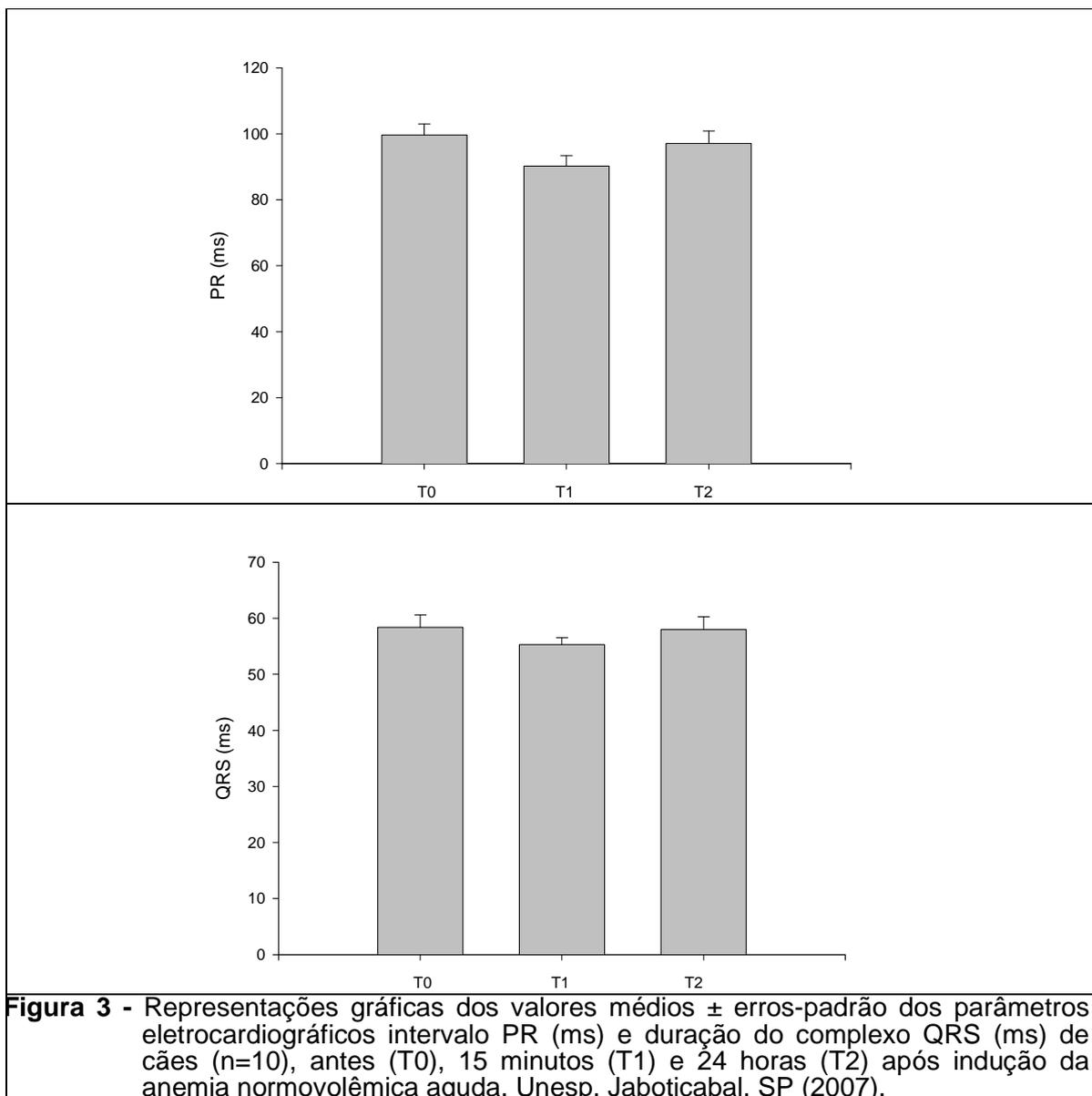
Letras minúsculas: comparação das médias entre os tempos. Quando seguidas da mesma letra, não diferem estatisticamente pelo teste de Tukey a 95% de probabilidade.

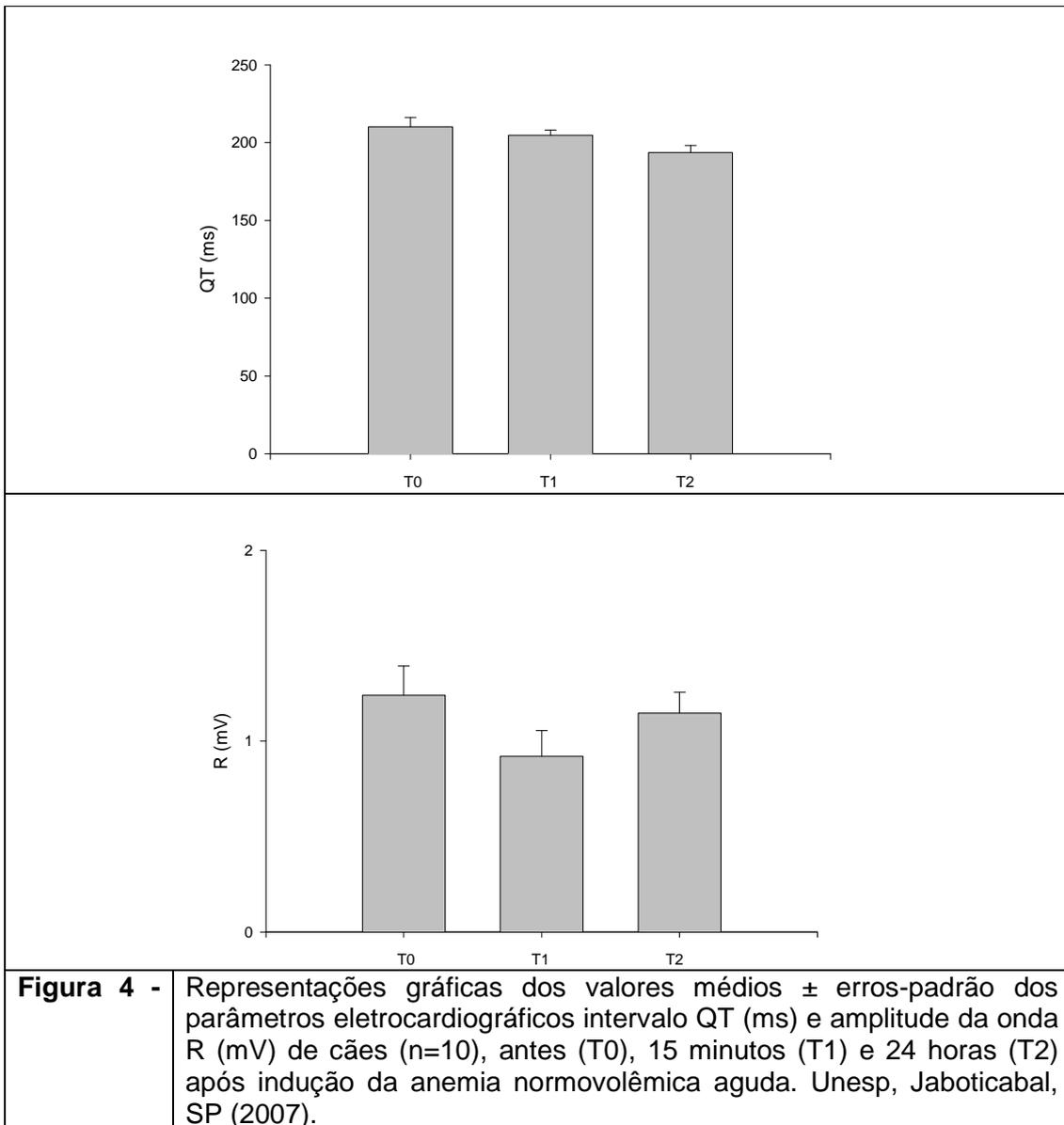
T0 = avaliação basal; T1 = avaliação 15 minutos após o cão atingir hematócrito < 18%; T2 = avaliação 24 horas após o cão atingir hematócrito < 18%.

P (ms) = Duração da onda P; P(mV) = amplitude da onda P; PR (ms) = duração do intervalo PR; QRS (ms) = duração do complexo QRS; QT (ms) = duração do intervalo QT; R (mV) = amplitude da onda R; FC (bpm) = Frequência cardíaca; Eixo (°) = Eixo ventricular médio.

Os valores fisiológicos dos parâmetros eletrocardiográficos computadorizados, para cães com a faixa de peso utilizada neste experimento (porte médio equivalendo a 10,0 até 19,9 Kg), estão representados no Apêndice 2.







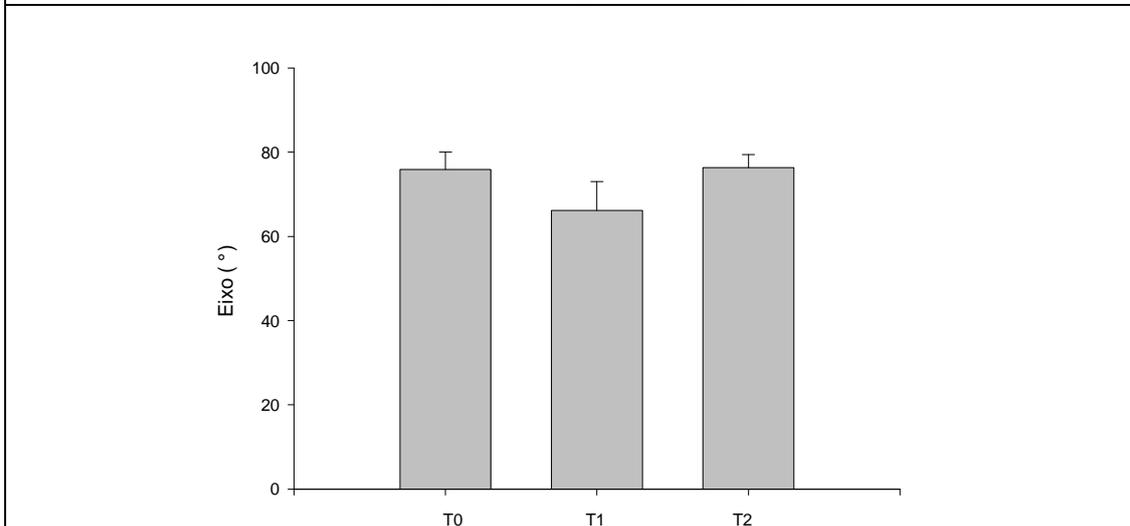
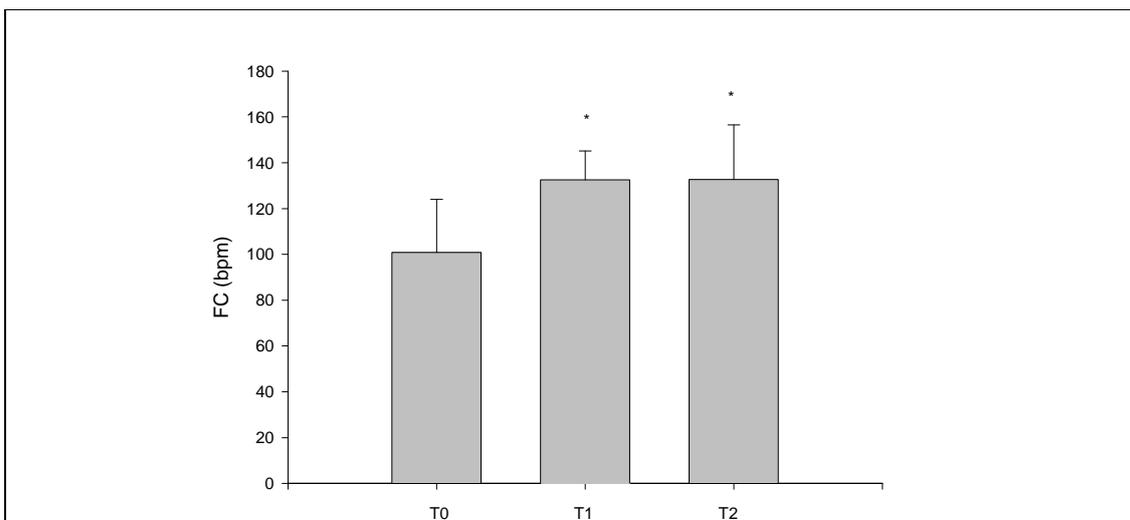


Figura 5 - Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros eletrocardiográficos frequência cardíaca (bpm) e eixo ventricular médio ($^{\circ}$) de cães ($n=10$), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).
* Diferença significativa ($p<0,05$) em relação ao basal (T0)

4.3. Eletrocardiografia Dinâmica (Holter)

Foram realizados exames de eletrocardiografia dinâmica nos dez cães do experimento, entretanto, em quatro cães não foi possível a interpretação devido ao alto grau de artefatos.

Nenhum animal apresentou complexos ventriculares prematuros ou complexos atriais prematuros. Adicionalmente, não foram constatadas alterações de infradesnivelamento ou supradesnivelamento do segmento ST.

O exame do cão 3 revelou número de pausas muito superior, comparado aos demais cães, que apresentaram quantidades pequenas de pausas.

A Tabela 3 representa as variáveis eletrocardiográficas analisadas, referentes ao número de complexos QRS, valores de frequência cardíaca máximos, médios e mínimos, número de complexos atriais e ventriculares prematuros e número e duração das pausas, que ocorreram no período de 24 horas de realização deste exame.

Tabela 3 – Valores médios \pm desvios-padrão das variáveis eletrocardiográficas dinâmicas (Holter), durante o período de 24 horas entre T1 (15 minutos após) e T2 (24 horas após a indução da anemia), de cães (n=5) com anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

Animal	N°QRS	Frequência Cardíaca			Dep ST	Elev ST	CVP	CAP	Pausas	
		Max	Med	Min					N°	Dur.
Cão 1	176.096	250	123	82	0	0	0	0	1	1,5
Cão 3	121.329	185	88	52	0	0	0	0	168	2,2
Cão 4	140.884	182	101	61	0	0	0	0	16	2,1
Cão 5	159.272	185	115	55	0	0	0	0	23	2,9
Cão 9	183.446	218	131	65	0	0	0	0	3	1,6
Média \pm DP	156.205 \pm 25.486	204 \pm 29,7	111,6 \pm 17,2	63 \pm 11,8	0	0	0	0	42,2 \pm 70,9	2,06 \pm 0,56

N° QRS = Número total de complexos QRS; Máx = máxima; Méd = média; Mín = Mínima; Dep. ST = Número de episódios de depressão do segmento ST; Elev. ST = Número de episódios de elevação do segmento ST. CVP = Complexos Ventriculares prematuros; CAP = Complexos atriais prematuros; N° = Número de pausas maiores que 1,5 segundos; Dur. = Duração da pausa mais longa em segundos.

4.4. Ecodopplercardiografia

Na avaliação ecodopplercardiográfica dos cães com anemia normovolêmica evidenciaram-se variações significativas ($P < 0,05$) nos parâmetros de pico de velocidade da onda E da válvula mitral (PVME) e relação entre os picos de velocidades da onda E e onda A da válvula mitral (PVME:PVMA). Os demais parâmetros ecodopplercardiográficos avaliados não apresentaram alterações significativas à análise estatística.

Observaram-se aumentos do PVME nos momentos T1 e T2, sendo os valores médios de T2 estatisticamente maiores que os valores médios basais. Os valores médios de T1, apesar de maiores, não diferem dos valores basais e de T2.

Os valores médios da relação PVME:PVMA mostraram-se estatisticamente maiores no momento T1 em relação ao basal. Os valores médios de T2, apesar do aumento, não diferem dos valores basais como dos valores em T1.

Os valores médios \pm desvios-padrão dos parâmetros ecocardiográficos obtidos pelo modo M do ventrículo esquerdo em eixo transversal curto, planos cordal, mitral e aorta/átrio esquerdo de cães com anemia normovolêmica aguda, nos momentos T0, T1 e T2 estão representados na Tabela 4. Por sua vez, os valores médios \pm desvios-padrão dos parâmetros ecocardiográficos obtidos pelo Doppler pulsado destes cães estão representados na Tabela 5.

Os parâmetros ecodopplercardiográficos de mensuração dos diâmetros internos da câmara ventricular esquerda, espessuras da parede livre do ventrículo esquerdo e espessura do septo interventricular no final da sístole e no final da diástole, estão representados, respectivamente, nas Figuras 4 e 5.

Os índices ecodopplercardiográficos de função sistólica, tais como débito cardíaco (L/min), índice cardíaco (L/min.m²), fração de ejeção (%), fração de encurtamento (%) estão ilustrados na Figura 6 e o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (ms), período de pré-ejeção (ms) e a relação PPE:TEVE, bem como o índice de volume sistólico calculado com o débito cardíaco obtido pelo fluxo da válvula pulmonar, estão ilustrados graficamente na Figuras 7.

Adicionalmente, os índices ecodopplercardiográficos de função diastólica de tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) (ms) e as relações dos picos de velocidade das ondas E com as ondas A das válvulas mitral e tricúspide (PVME:PVMA e PVTE:PVTA) estão representados na Figura 8. Os Apêndices 3 e 4 demonstram valores ecodopplercardiográficos normais para cães de porte médio.

Quanto à análise de doppler contínuo e de doppler colorido ao nível das válvulas atrioventriculares, nenhum cão apresentou alterações ecodopplercardiográficas compatíveis com regurgitação, como observado nas Figuras 9 e 10.

Tabela 4 – Valores médios \pm desvios-padrão dos parâmetros ecocardiográficos obtidos pelo modo-M do ventrículo esquerdo, no eixo curto transversal, pelos planos cordal, mitral e aorta/átrio esquerdo de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

Parâmetro	T0	T1	T2
DIVEs (cm)	2,21 \pm 0,24 ^a	2,19 \pm 0,29 ^a	2,30 \pm 0,13 ^a
DIVEd (cm)	3,46 \pm 0,27 ^a	3,46 \pm 0,34 ^a	3,54 \pm 0,27 ^a
ESIVs (cm)	1,12 \pm 0,15 ^a	1,23 \pm 0,19 ^a	1,25 \pm 0,14 ^a
ESIVd (cm)	0,81 \pm 0,14 ^a	0,80 \pm 0,17 ^a	0,81 \pm 0,12 ^a
EPLVEs (cm)	1,15 \pm 0,16 ^a	1,19 \pm 0,14 ^a	1,16 \pm 0,19 ^a
EPLVEd (cm)	0,79 \pm 0,15 ^a	0,78 \pm 0,06 ^a	0,82 \pm 0,16 ^a
FEJ (%)	66,70 \pm 4,94 ^a	67,40 \pm 6,72 ^a	64,90 \pm 4,75 ^a
FEC (%)	36,10 \pm 3,69 ^a	36,90 \pm 5,28 ^a	35,30 \pm 4,29 ^a
Massa VE (g)	80,50 \pm 20,02 ^a	78,70 \pm 24,76 ^a	84,40 \pm 14,86 ^a
E-Septo (cm)	0,26 \pm 0,16 ^a	0,33 \pm 0,17 ^a	0,30 \pm 0,09 ^a
“Slope” E (cm/s)	12,99 \pm 2,72 ^a	11,38 \pm 2,38 ^a	12,20 \pm 3,49 ^a
AE:AO	1,18 \pm 0,09 ^a	1,11 \pm 0,11 ^a	1,14 \pm 0,10 ^a

Letras minúsculas: comparação das médias entre os tempos. Quando seguidas da mesma letra, não diferem estatisticamente pelo teste de Tukey a 95% de probabilidade. T0 = avaliação basal; T1 = avaliação 15 minutos após o cão atingir hematócrito < 18%; T2 = avaliação 24 horas após o cão atingir hematócrito < 18%.

DIVEs = Diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole; DIVEd = Diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole; ESIVs = Espessura do septo interventricular na sístole; ESIVd = Espessura do septo interventricular na diástole; EPLVEs = Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na sístole; EPLVEd = Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole; FEJ = Fração de ejeção; FEC = Fração de encurtamento; Massa VE = Massa do ventrículo esquerdo; E-Septo = Distância do ponto E da válvula mitral ao septo interventricular; “Slope” E = velocidade de fechamento da válvula mitral durante o enchimento passivo; AE:AO = relação entre átrio esquerdo e aorta.

Tabela 5 – Valores médios \pm desvios-padrão dos parâmetros ecodopplercardiográficos obtidos pelo Doppler pulsado das válvulas pulmonar, aórtica, mitral e tricúspide em cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após a indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

Parâmetro	T0	T1	T2
PVPUL (m/s)	0,90 \pm 0,10 ^a	0,93 \pm 0,13 ^a	0,91 \pm 0,27 ^a
PVAO (m/s)	1,05 \pm 0,10 ^a	0,98 \pm 0,16 ^a	1,05 \pm 0,11 ^a
PVME (m/s)	0,77 \pm 0,11 ^b	0,87 \pm 0,09 ^{ab}	0,92 \pm 0,14 ^a
PVMA (m/s)	0,59 \pm 0,11 ^a	0,61 \pm 0,11 ^a	0,68 \pm 0,10 ^a
PVME:PVMA	1,32 \pm 0,17 ^b	1,44 \pm 0,16 ^a	1,37 \pm 0,20 ^{ab}
PVTE (m/s)	0,72 \pm 0,09 ^a	0,85 \pm 0,13 ^a	0,82 \pm 0,19 ^a
PVTA (m/s)	0,54 \pm 0,09 ^a	0,61 \pm 0,08 ^a	0,60 \pm 0,12 ^a
PVTE:PVTA	1,37 \pm 0,23 ^a	1,28 \pm 0,11 ^a	1,37 \pm 0,22 ^a
PPE (ms)	46,39 \pm 14,66 ^a	42,71 \pm 12,70 ^a	50,78 \pm 12,09 ^a
TEVE (ms)	198,53 \pm 16,33 ^a	191,13 \pm 19,13 ^a	192,64 \pm 10,04 ^a
PPE:TEVE	0,24 \pm 0,08 ^a	0,23 \pm 0,08 ^a	0,26 \pm 0,07 ^a
TRIV (ms)	38,52 \pm 8,90 ^a	34,98 \pm 9,69 ^a	37,48 \pm 8,75 ^a
TAP (ms)	79,60 \pm 14,98 ^a	83,35 \pm 20,27 ^a	78,25 \pm 17,78 ^a
TDP (ms)	135,60 \pm 21,75 ^a	123,00 \pm 20,14 ^a	132,15 \pm 16,14 ^a
TAP:TDP	0,61 \pm 0,19 ^a	0,71 \pm 0,25 ^a	0,61 \pm 0,21 ^a

Letras minúsculas: comparação das médias entre os tempos. Quando seguidas da mesma letra, não diferem estatisticamente pelo teste de Tukey a 95% de probabilidade.

T0 = avaliação basal; T1 = avaliação 15 minutos após o cão atingir hematócrito < 18%; T2 = avaliação 24 horas após o cão atingir hematócrito < 18%.

PVPUL = Pico de velocidade do fluxo da válvula pulmonar; PVAO = Pico de velocidade do fluxo da válvula aórtica; PVME = Pico de velocidade do fluxo de enchimento passivo (onda E) da válvula mitral; PVMA = Pico de velocidade do fluxo de enchimento ativo (onda A) da válvula mitral; PVME:PVMA = Relação entre os picos de velocidade dos fluxos de enchimento passivo (onda E) e de enchimento ativo (onda A) da válvula mitral; PVTE = Pico de velocidade do fluxo de enchimento passivo (onda E) da válvula tricúspide; PVTA = Pico de velocidade do fluxo de enchimento ativo (onda A) da válvula tricúspide; PVME:PVMA = Relação entre os picos de velocidade dos fluxos de enchimento passivo (onda E) e de enchimento ativo (onda A) da válvula tricúspide; PPE: Período de pré-ejeção; TEVE = Tempo de ejeção do ventrículo esquerdo; PPE:TEVE = Relação entre o período de pré-ejeção e o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo; TRIV = Tempo de relaxamento isovolumétrico; TAP = Tempo de aceleração do fluxo da válvula pulmonar; TDP = Tempo de desaceleração do fluxo da válvula pulmonar; TAP:TDP = relação entre os tempos de aceleração e de desaceleração do fluxo da válvula pulmonar.

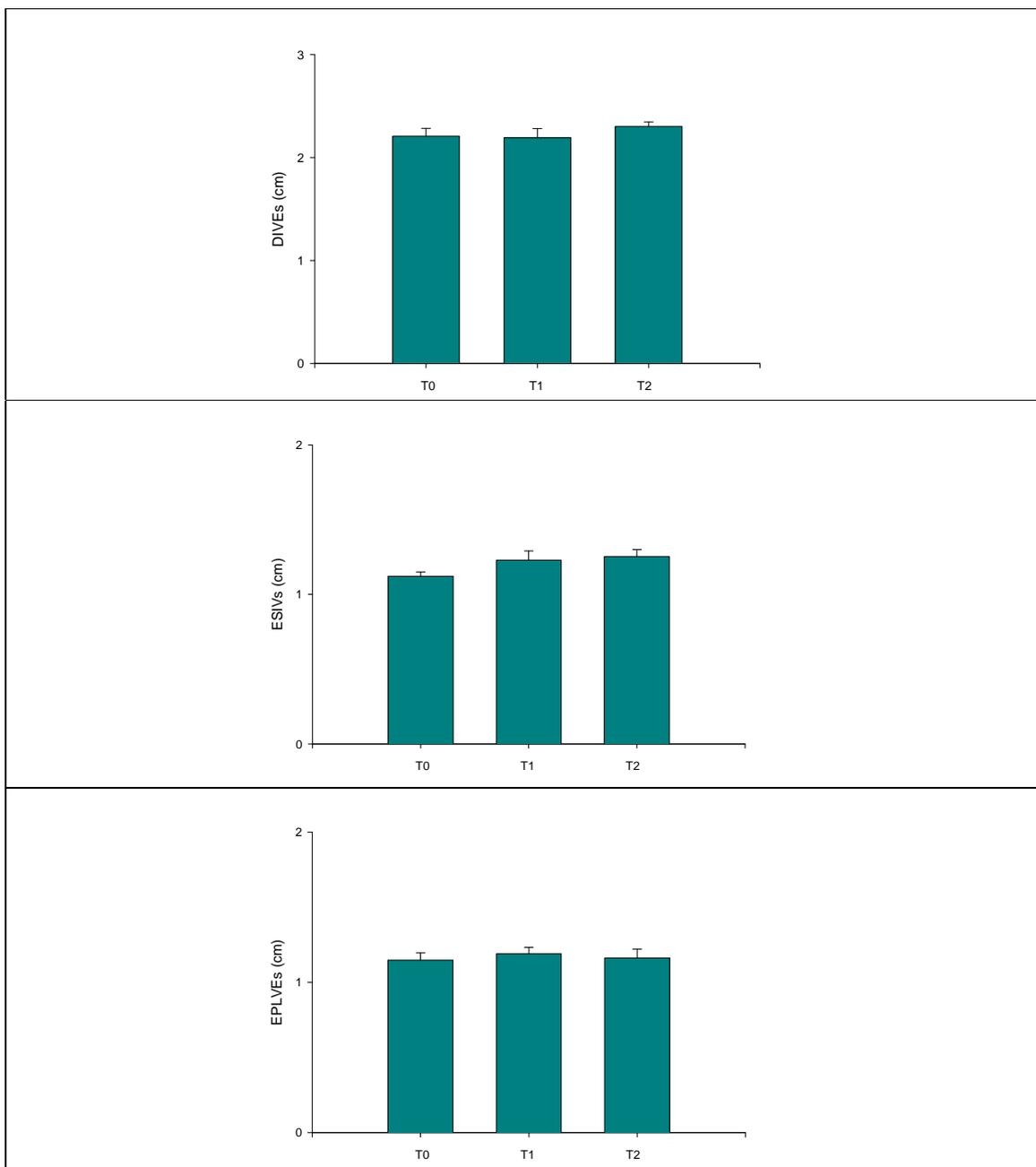


Figura 6 - Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros ecocardiográficos de mensuração dos diâmetros internos da câmara ventricular esquerda (DIVEs), espessuras do septo interventricular (ESIVs) e da parede livre do ventrículo esquerdo (EPLVEs), no final da sístole, de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

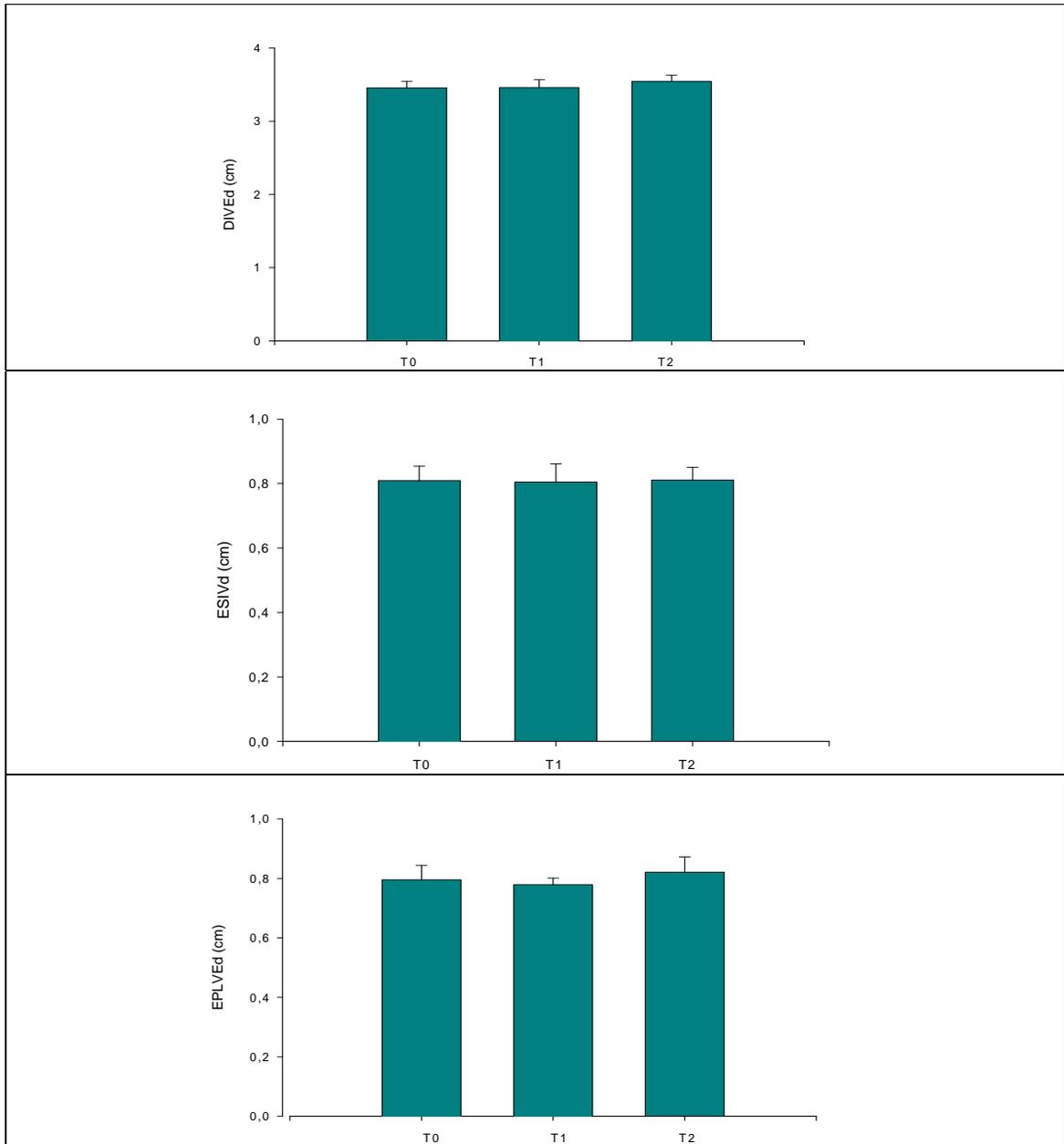


Figura 7 – Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros ecocardiográficos de mensuração dos diâmetros internos da câmara ventricular esquerda (DIVEd), espessuras do septo interventricular (ESIVd) e da parede livre do ventrículo esquerdo (EPLVEd), no final da diástole, de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

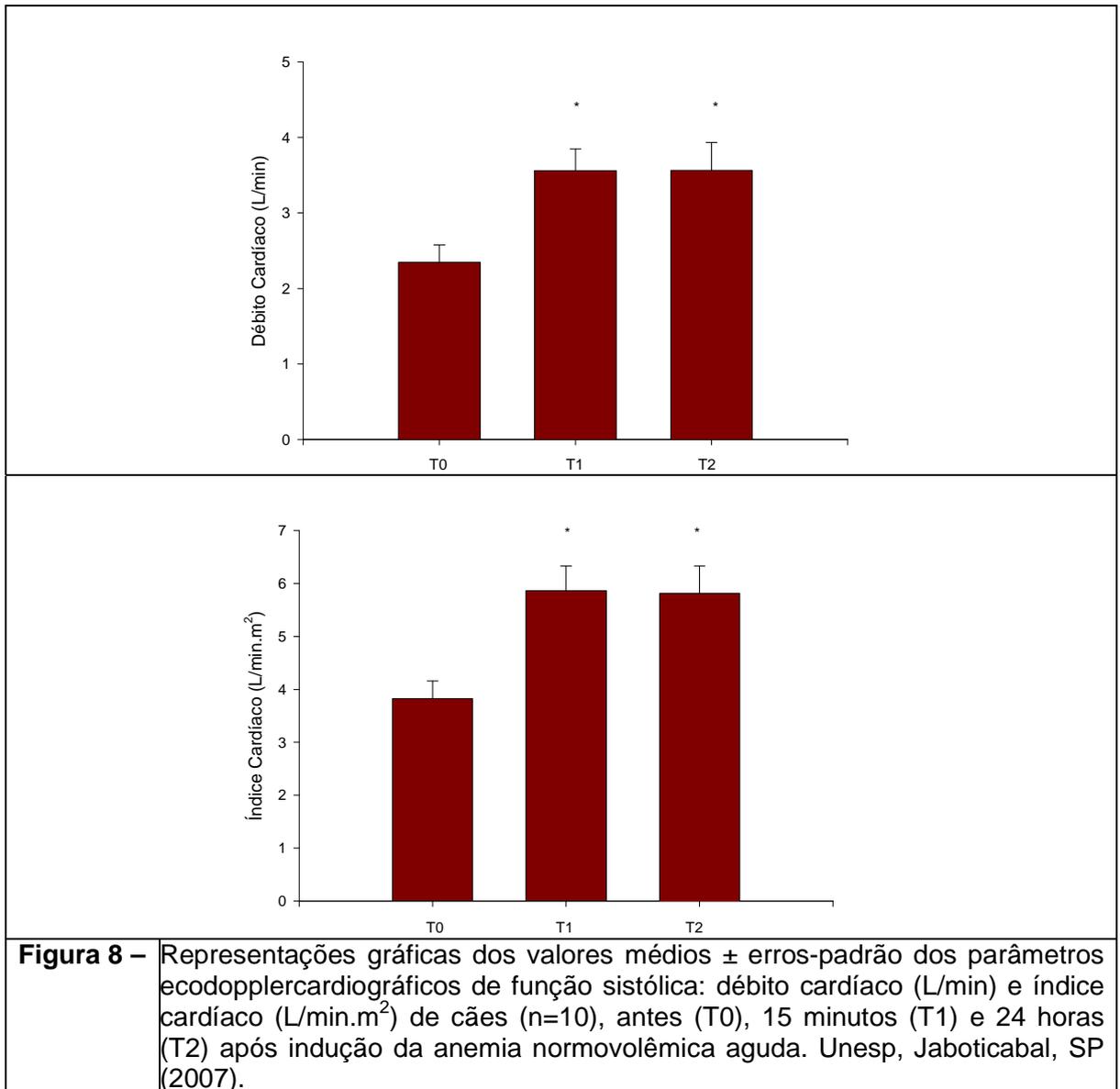


Figura 8 – Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros ecodopplercardiográficos de função sistólica: débito cardíaco (L/min) e índice cardíaco (L/min.m²) de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

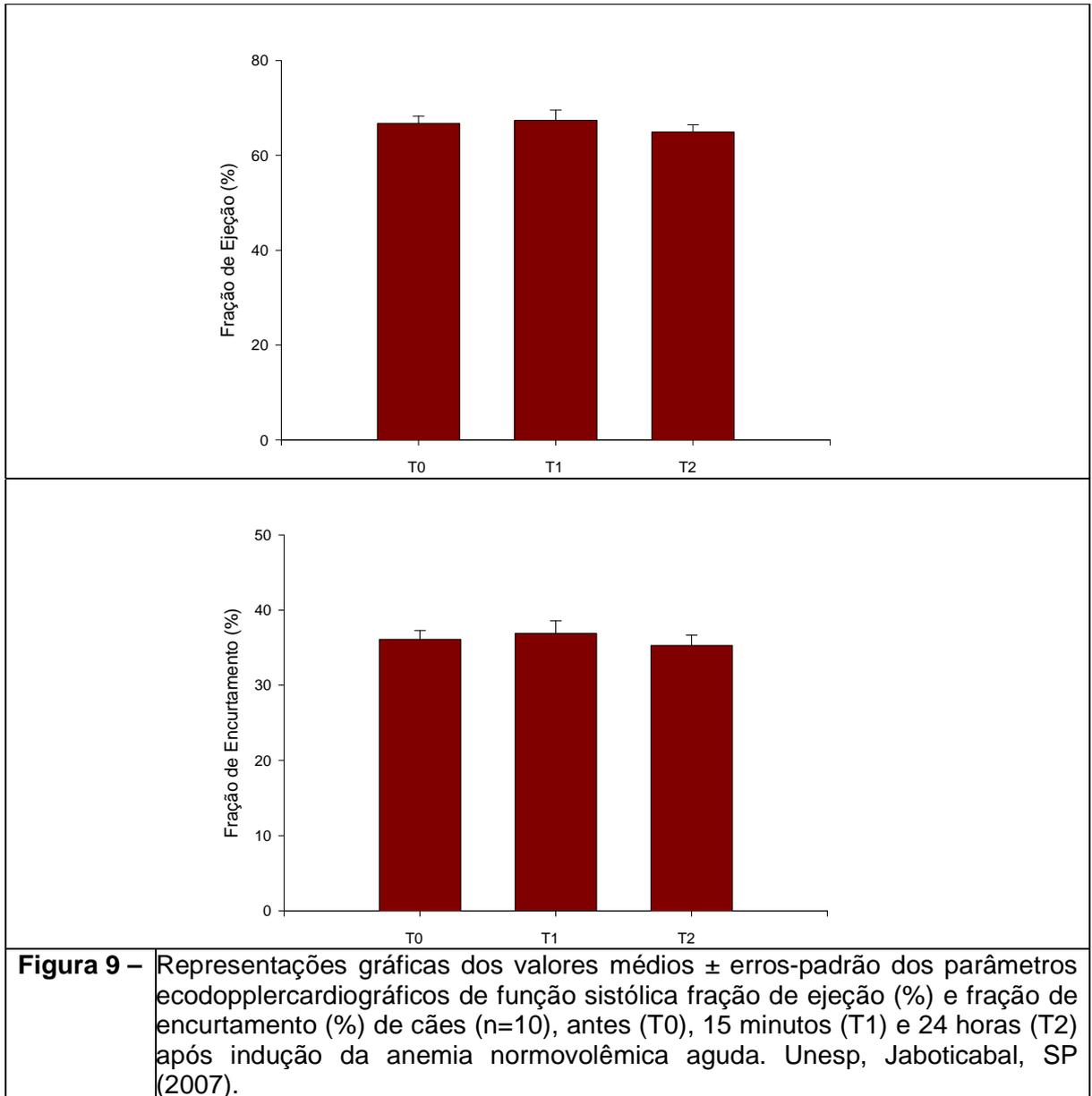


Figura 9 – Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros ecodopplercardiográficos de função sistólica fração de ejeção (%) e fração de encurtamento (%) de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

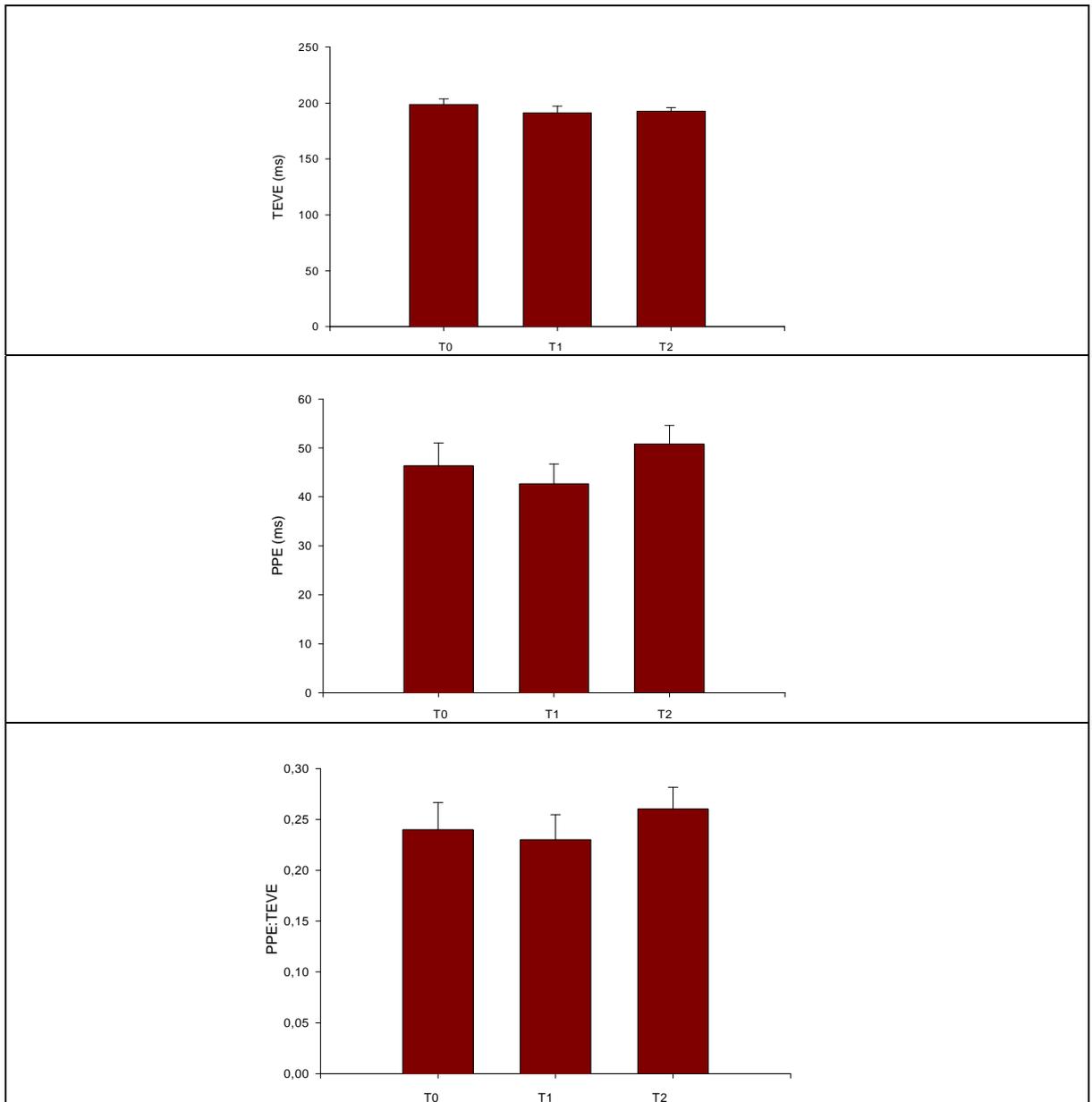


Figura 10 – Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos índices ecodopplercardiográficos de intervalos de tempo sistólicos: tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE em ms), período de pré-ejeção (PPE em ms) e a relação PPE:TEVE de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

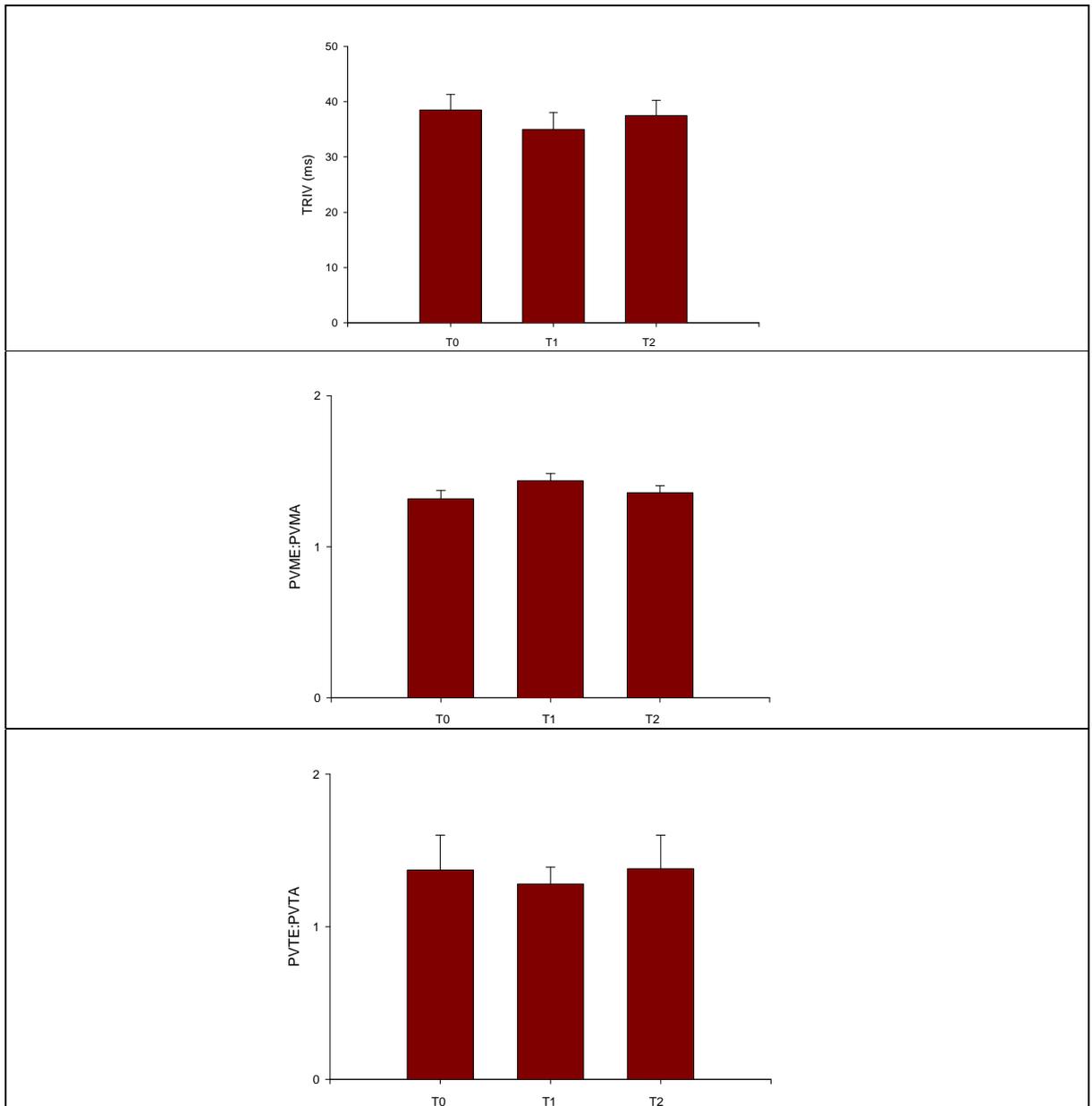


Figura 11 – Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão dos parâmetros ecodopplercardiográficos de função diastólica: tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e das relações dos picos de velocidade das ondas E com as ondas A das válvulas mitral e tricúspide (PVME:PVMA e PVTE:PVTA), de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

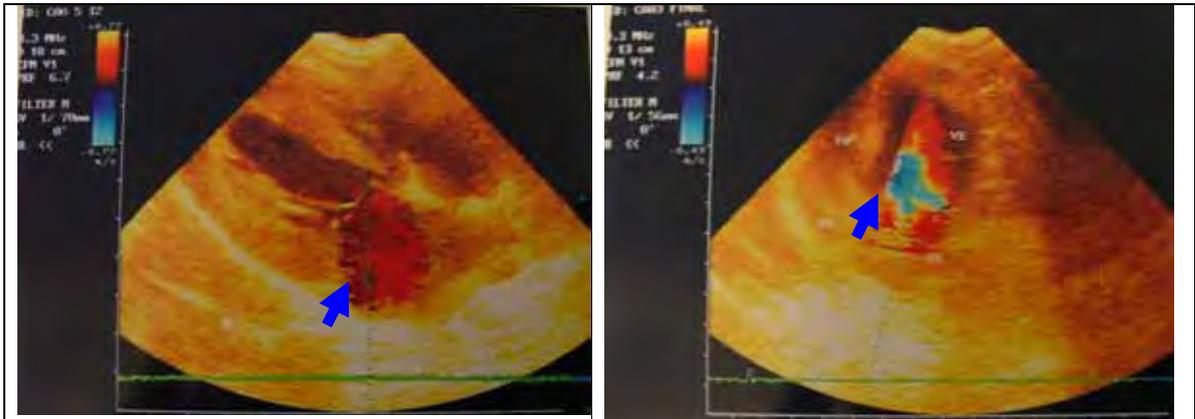


Figura 12 – Imagens ecodopplercardiográficas ilustrando o modo Doppler colorido do fluxo da válvula mitral, evidenciando ausência de fluxo turbulento ou refluxo para o átrio esquerdo (seta) em cão com anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).



Figura 13 – Imagens ecodopplercardiográficas ilustrando o modo Doppler contínuo do fluxo da válvula mitral, evidenciando ausência de refluxo para o átrio esquerdo (seta) em cão com anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

4.5 Variáveis Hemodinâmicas

Adicionalmente às variáveis hemodinâmicas obtidas pelo exame ecodopplercardiográfico, obtiveram-se outros parâmetros por meio de cálculos matemáticos anteriormente descritos, tais como índice cardíaco (IC), índice de volume sistólico (IVS), índice de resistência periférica total (IRPT), índice de trabalho ventricular esquerdo (ITVE) e índice de disponibilidade de oxigênio (IDO₂), que estão representados na Tabela 6.

Observaram-se aumentos significativos ($P= 0,0121$) nos valores médios do índice cardíaco, calculado a partir do débito cardíaco obtido pelo fluxo da artéria pulmonar, em ambas as avaliações dos cães com anemia normovolêmica (T1 e T2), em relação ao valor médio basal (T0).

Os valores médios do índice de resistência periférica total também se mostraram estatisticamente inferiores nos grupos T1 e T2 em relação ao basal ($P= 0,0007$).

À comparação dos valores médios dos índices de volume sistólico e de trabalho ventricular esquerdo, não houve diferenças estatisticamente significativas entre todos os grupos.

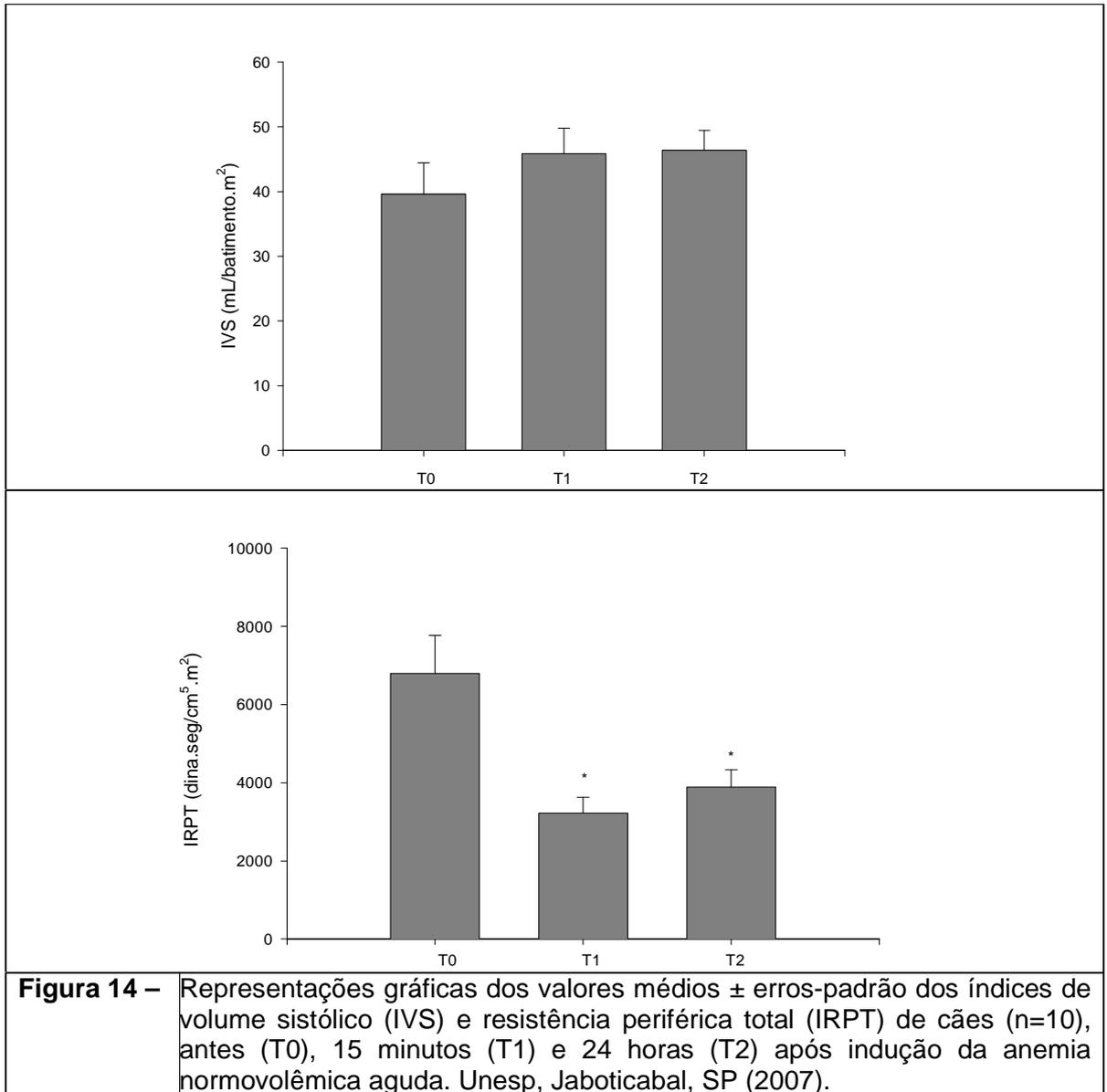
Adicionalmente, os valores médios do índice de disponibilidade de oxigênio (IDO₂) apresentaram reduções estatisticamente significativas ($P= 0,0026$).

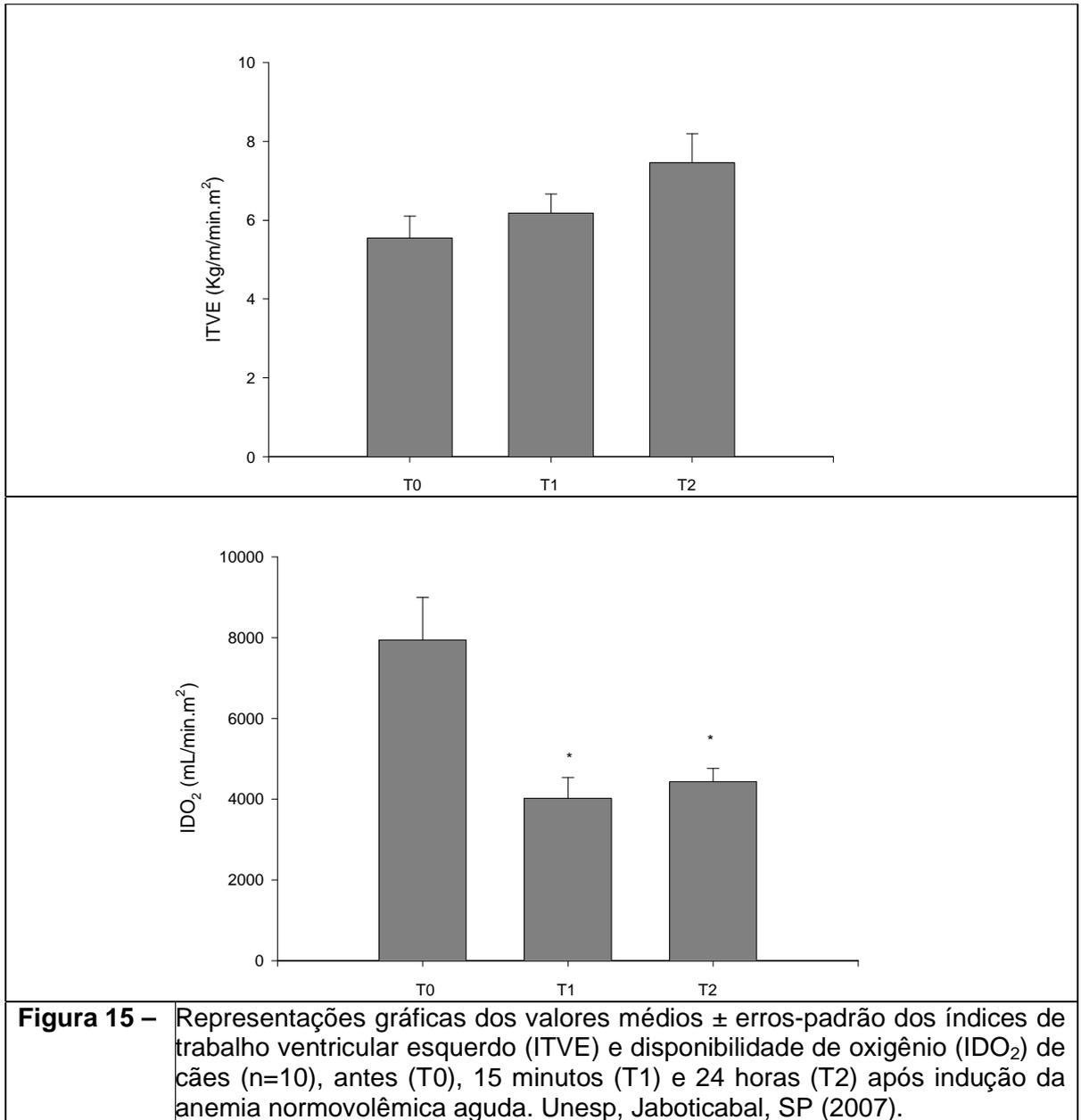
Os valores do índice cardíaco estão representados graficamente com as variáveis ecodopplercardiográficas de função sistólica na Figura 6. As demais variáveis hemodinâmicas, como índices de volume sistólico, resistência periférica total, trabalho ventricular esquerdo e disponibilidade de oxigênio, estão ilustradas na Figura 11.

Tabela 6 – Valores médios \pm desvios-padrão dos índices hemodinâmicos obtidos de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

<i>Parâmetro</i>	<i>T0</i>	<i>T1</i>	<i>T2</i>
IC (L/min.m²)	3,82 \pm 1,05 ^b	5,86 \pm 1,49 ^a	5,81 \pm 1,63 ^a
IVS (mL/batimento.m²)	39,6 \pm 15,30 ^a	45,8 \pm 12,49 ^a	46,4 \pm 9,64 ^a
IRPT (dina.seg/cm⁵.m²)	6797 \pm 3060 ^a	3220 \pm 1275 ^b	3887 \pm 1394 ^b
ITVE (Kg/m/min.m²)	5,55 \pm 1,74 ^a	6,18 \pm 1,53 ^a	7,46 \pm 2,31 ^a
IDO₂ (mL/min.m²)	7942 \pm 3344 ^a	4021 \pm 1627 ^b	4430 \pm 1402 ^b

Letras minúsculas: comparação das médias entre os tempos. Quando seguidas da mesma letra, não diferem estatisticamente pelo teste de Tukey a 95% de probabilidade.
T0 = avaliação basal; T1 = avaliação 15 minutos após o cão atingir hematócrito < 18%; T2 = avaliação 24 horas após o cão atingir hematócrito < 18%.
IC = Índice cardíaco; IVS = índice de volume sistólico; IRPT = Índice de resistência periférica total; ITVE = índice de trabalho ventricular esquerdo; IDO₂ = índice de disponibilidade de oxigênio.





4.6 Avaliações do Equilíbrio Acidobásico

Apesar da diminuição estatisticamente significativa ($P=0,026$) dos valores médios da concentração plasmática arterial de bicarbonato (HCO_3^-) observada apenas em T1, não houve variação significativa dos valores médios de pH arterial tanto em T1 como em T2. Os valores médios da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO_2) apresentaram aumentos significativos ($P=0,026$) em ambas as avaliações realizadas nos cães com anemia normovolêmica aguda (T1 e T2), em comparação ao valor médio basal. Contudo, o valor médio da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO_2), apenas demonstrou diminuição significativa ($P=0,026$) em T1, sendo que os valores médios mensurados em T0 e T2 não diferiram entre si.

Adicionalmente, observaram-se aumentos significativos das médias de saturação de oxihemoglobina no sangue arterial (SaO_2) ($P=0,015$) nas avaliações dos cães anêmicos em relação ao valor basal.

Não houve alteração significativa nos valores médios da osmolaridade plasmática dos cães com anemia normovolêmica aguda, tanto em T1 como em T2, em relação ao valor médio basal.

A Tabela 7 contém os valores médios \pm desvios-padrão dos parâmetros avaliados com a análise dos gases arteriais sanguíneos, bem como a osmolaridade plasmática dos dez cães submetidos à anemia normovolêmica aguda, dados estes, ilustrados na Figura 12.

Tabela 7 - Valores médios \pm desvios-padrão das variáveis hemogasométricas arteriais e osmolaridade sérica de cães (n=10), antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

Parâmetro	T0	T1	T2
pH	7,41 \pm 0,04 ^a	7,43 \pm 0,04 ^a	7,43 \pm 0,03 ^a
PaO₂	92,24 \pm 5,92 ^b	103,11 \pm 7,25 ^a	101,83 \pm 8,48 ^a
PaCO₂	36,09 \pm 4,91 ^a	28,28 \pm 3,26 ^b	32,94 \pm 2,25 ^a
HCO₃⁻	22,21 \pm 3,05 ^a	17,96 \pm 1,25 ^b	21,03 \pm 2,55 ^a
SaO₂	96,22 \pm 1,03 ^b	97,36 \pm 0,67 ^a	97,32 \pm 0,65 ^a
Osmolaridade	296,31 \pm 7,61 ^a	292,55 \pm 7,29 ^a	291,91 \pm 7,49 ^a

Letras minúsculas: comparação das médias entre os tempos. Quando seguidas da mesma letra, não diferem estatisticamente pelo teste de Tukey a 95% de probabilidade.

T0 = avaliação basal; T1 = avaliação 15 minutos após o cão atingir hematócrito < 18%; T2 = avaliação 24 horas após o cão atingir hematócrito < 18%.

PaO₂ = Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; PaCO₂ = Pressão parcial do dióxido de carbono no sangue arterial; HCO₃⁻ = Concentração plasmática de bicarbonato; SaO₂ = Saturação de oxihemoglobina no sangue arterial.

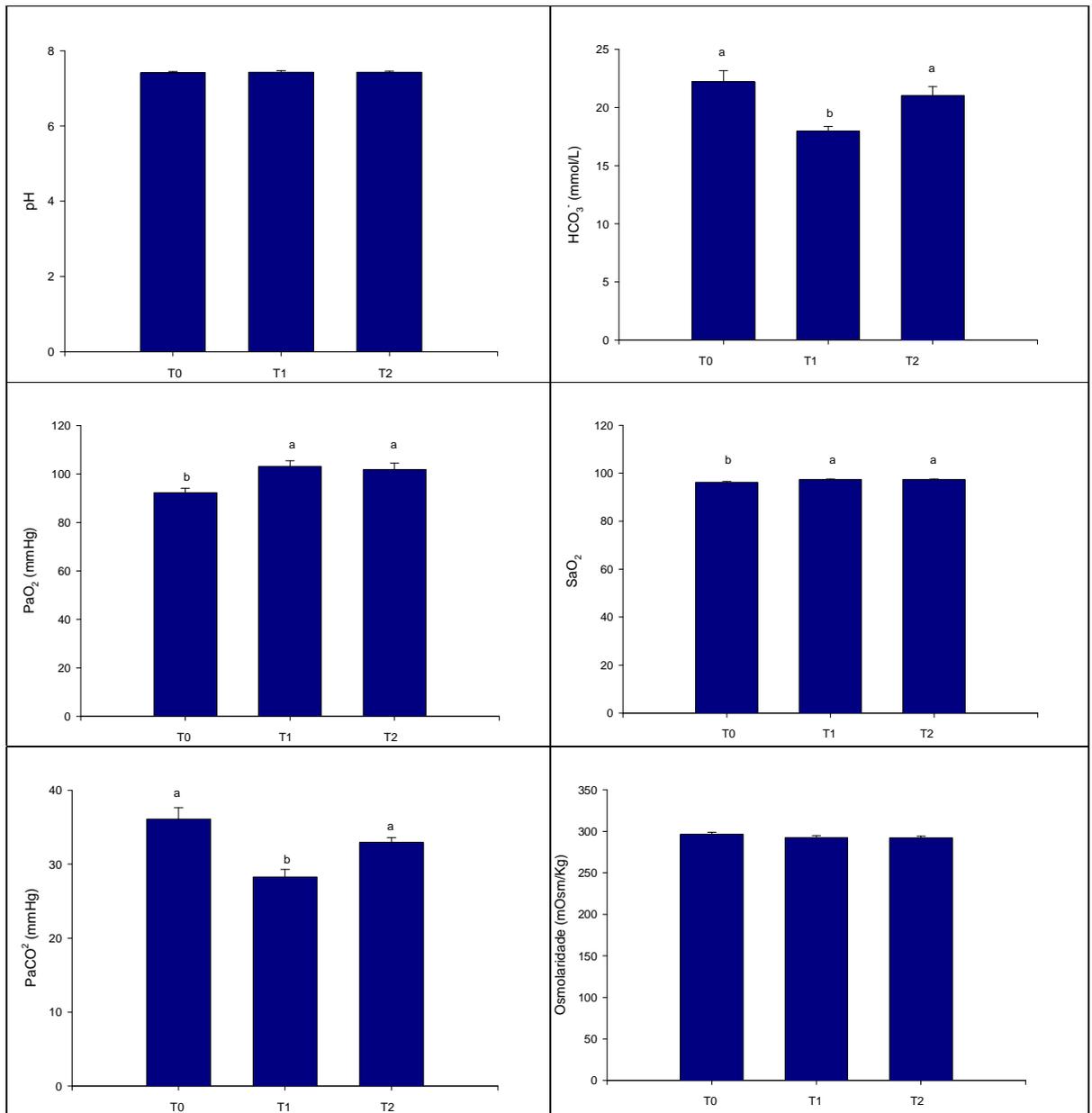


Figura 16 – Representações gráficas dos valores médios \pm erros-padrão das variáveis hemogasométricas arteriais pH, PaO₂, PaCO₂, HCO₃⁻, SaO₂ e osmolaridade plasmática de dez cães antes (T0), 15 minutos (T1) e 24 horas (T2) após indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

4.7. Avaliação da Troponina I Sérica

Foram analisadas amostras séricas dos animais no período de 15 minutos após a indução da anemia normovolêmica aguda, com valores de hematócrito inferiores a 18% (T1) e 24 horas após este período (T2).

Todas as amostras analisadas apresentaram valores inferiores a 0,01 µg/L.

5. DISCUSSÃO

O modelo experimental de anemia normovolêmica aguda utilizado é semelhante ao protocolo de hemodiluição proposto para seres humanos e animais (HABLER et al., 1996; JAMNICKI et al., 2003; FRAGA et al., 2005). Foi utilizado com o propósito de avaliar cães com anemia, sem hipovolemia ou outras condições que pudessem interferir com a função cardíaca. Tal modelo mostrou-se uma opção viável e segura, uma vez que os efeitos colaterais observados foram mínimos, como fraqueza e sonolência. Nenhum animal demonstrou sinais de insuficiência cardíaca congestiva ou colapso, corroborando com os achados no modelo experimental de anemia normovolêmica aguda proposto por Spotswood et al. (2005).

Com relação aos valores de pressão arterial sistêmica, as diminuições das pressões sistólica, média e diastólica no período T1, ou seja, logo após a indução da anemia, podem ser explicadas pela hipoviscosidade sangüínea, além dos efeitos das substâncias vasodilatadoras que são liberadas em consequência da hipóxia tecidual (YAPHÉ et al., 1993; HABLER et al., 1996).

A diminuição da pressão arterial sistêmica também foi relatada em estudos com anemia aguda (HABLER et al., 2000; LICKER et al., 2004; FRAGA et al., 2005) e crônica (BAHL et al., 1992; AESSOPOS et al., 2004). No entanto, apesar de alguns autores considerarem incerta a ocorrência de vasodilatação durante a hemodiluição (HIROSE et al., 2000), foi proposta a influência do óxido nítrico como substância vasodilatadora envolvida na resposta compensatória da anemia normovolêmica aguda (DOSS et al., 1995) e da hipóxia (METIVIER et al., 2000). O óxido nítrico é uma substância química derivada do endotélio vascular com função importante na regulação do tônus vascular e sua participação na fisiologia cardiovascular está bem estabelecida (DOSS et al., 1995; HIROSE et al., 2000).

Adicionalmente, prostanóides vasoativos como a prostaglandina (PGI_2) podem exercer algum papel na vasodilatação observada na anemia normovolêmica aguda (HIROSE et al., 2000), enquanto nos casos de anemias crônicas, observa-se estímulo para angiogênese (METIVIER et al., 2000; AESSOPOS et al., 2004).

Outro fator que pode estar envolvido na diminuição da pressão arterial sistêmica nos animais do grupo T1 é a diminuição transitória da pressão arterial, provavelmente decorrente da falha no restabelecimento imediato da pressão e da volemia, com colóides e cristalóides, neste modelo experimental. Neste caso, a provável hipotensão, relacionada com a retirada do sangue, não foi contrabalanceada com a substituição da volemia, mesmo com substâncias de alto peso molecular ou talvez, o tempo esperado para a estabilização hemodinâmica, de 15 minutos, seja insuficiente para restabelecer a pressão arterial.

A pressão arterial pode ser definida como o produto do débito cardíaco pela resistência vascular periférica (DOSS et al., 1995; CAMACHO, 2003). No estudo, os animais anêmicos apresentaram aumento do débito cardíaco e diminuição do índice de resistência vascular periférica, que segundo a relação citada acima, poderia manter a pressão arterial sem alterações, conforme observado nas pressões sistêmicas sistólica e média no grupo T2 (24 horas após a indução da anemia).

A análise da pressão arterial é de suma importância, pois os cães estavam conscientes e sem efeitos de medicações, uma vez que a maioria dos dados de pressão arterial durante anemia normovolêmica aguda refere-se a animais sob anestesia ou sedação, podendo afetar este parâmetro (SPOTSWOOD et al., 2005).

Além disso, em animais anestesiados, há influência da anestesia geral sobre outros mecanismos compensatórios durante a hemodiluição normovolêmica aguda. A profundidade anestésica impede, proporcionalmente, o aumento do débito cardíaco. Pode não haver aumento da frequência cardíaca em pacientes anestesiados devido à depressão do sistema nervoso autônomo por anestésicos e pela estimulação vagal central provocada pelos opióides (JAMNICKI et al., 2003).

À avaliação eletrocardiográfica computadorizada nos cães deste estudo, não foram observadas alterações sugestivas de hipóxia, infartos ou distúrbios eletrolíticos, tampouco arritmias. Concordando com alguns estudos eletrocardiográficos relativos à anemia, os quais demonstraram ausência ou prevalência baixa de arritmias e alterações eletrocardiográficas sugestivas de

hipóxia em situações de repouso, evidenciando-as somente após exercícios ou testes de estresse (MEHTA et al., 1983; STANOJEVIC & STANKOV, 1998).

Apesar da ausência de alterações na onda T e nivelamento do segmento ST, 20% dos cães apresentaram a característica de “slurring” deste segmento, que também pode ser indicativo de hipóxia do miocárdio. Este fato corrobora parcialmente com os achados eletrocardiográficos sugestivos de infarto do miocárdio ou hipóxia em pacientes humanos com anemia, tais como alterações no segmento ST e onda T (MEHTA et al., 1983; LEUNG et al., 2000; BAILEY et al., 2003).

Quanto às mensurações dos parâmetros eletrocardiográficos, a diminuição significativa da duração da onda P em T1 e seu aumento em T2, bem como as diminuições da amplitude das ondas P em T1 e T2 não são clinicamente relevantes, uma vez que se inserem dentro dos valores de referência para a espécie canina. O mesmo é válido para o intervalo PR, cuja redução ainda não é clinicamente relevante (TILLEY, 1992; WOLF et al., 2000).

A ausência de alterações significativas na duração do complexo QRS e amplitude da onda R concordam com os achados de Ishikawa (1976). Por sua vez, animais com sangramentos podem apresentar diminuição da duração do complexo QRS e da amplitude da onda R, devido às alterações na transmissão elétrica no miocárdio, causadas pela perda sangüínea e conseqüente redução do volume cardíaco (MANOACH et al., 1971). Como os animais deste estudo mantiveram a normovolemia, dificilmente apresentariam estas características eletrocardiográficas.

É importante ressaltar que as alterações eletrocardiográficas das ondas P e R e do complexo QRS apenas são sugestivas de sobrecarga atrial ou ventricular, respectivamente, sendo necessários outros exames de função cardíaca para confirmá-las (TILLEY, 1992).

Adicionalmente, a interpretação eletrocardiográfica dos cães com anemia normovolêmica aguda revelou aumento significativo dos valores da frequência cardíaca em T1 e T2, conforme observado em outros estudos (BAHL et al., 1992; METIVIER, et al., 2000; SPOTSWOOD et al., 2005). Todavia, ainda apresentarem-se dentro dos valores de normalidade para cães, ou seja, não indicam taquicardia sinusal. O aumento da frequência cardíaca

nos cães anêmicos pode explicar as diminuições do intervalo QT (TILLEY, 1992), apesar destas não serem estatisticamente significativas.

Durante a anemia normovolêmica aguda, o aumento da frequência cardíaca parece ocorrer apenas em indivíduos acordados, sendo que em pacientes anestesiados, é observado somente nos casos de hipovolemia (JAMNICKI et al., 2003).

Quanto ao ritmo, apesar da presença de taquicardia durante a anemia, também observado por Tilley (1992), não houve taquicardia sinusal. No entanto, a mudança da prevalência de arritmia sinusal no grupo controle (T0) para ritmo sinusal nos cães anêmicos (T1) revela provável influência do sistema nervoso simpático, uma vez que a arritmia sinusal está relacionada à influência parassimpática. O retorno da prevalência de arritmia sinusal nos cães após 24 horas (T2) revela provável adaptação ao estado anêmico, retomando a influência vagal (TILLEY, 1992).

Apenas um cão mostrou alteração do ritmo eletrocardiográfico, com bloqueio atrioventricular de 2º grau Mobitz tipo 2, ou seja, apresentando intervalos PR constantes antes do bloqueio. Neste traçado, a duração do complexo QRS apresentava-se normal, classificando o tipo A, assumindo-se, neste caso, que o local da falha na condução localiza-se acima da bifurcação do feixe de His. Apesar do bloqueio atrioventricular de segundo grau Mobitz tipo 2 geralmente estar associado ao tipo B, esta característica eletrocardiográfica pode ser encontrada em cães normais (TILLEY, 1992), portanto, acredita-se que este achado seja clinicamente irrelevante.

A ausência de alterações no eixo elétrico ventricular médio concorda com Singh e Sood (1996), que descrevem ausência de desvio de eixo ventricular, apesar da cardiomegalia encontrada em pacientes humanos com anemia. No entanto, alguns autores descrevem desvio do eixo para a direita (MANOACH et al., 1971) ou para a esquerda (ROSENTHAL et al., 1971) como achados eletrocardiográficos relacionados à anemia.

A interpretação da eletrocardiografia dinâmica (Holter) é semelhante às características eletrocardiográficas computadorizadas observadas nos cães deste experimento, não revelando alterações sugestivas de hipóxia, como desnivelamento do segmento ST, tampouco arritmias ou complexos atriais ou ventriculares prematuros. A análise das frequências cardíacas médias revelou

valores normais, descartando o predomínio de taquicardia sinusal nos cães durante o período de 24 horas após a indução da anemia.

Atualmente, têm-se utilizado a mensuração de biomarcadores de lesão miocárdica para avaliar precocemente lesões, sobretudo relacionadas à hipóxia e isquemia do miocárdio, mesmo antes de causarem alterações em outros exames cardíacos. O uso das troponinas cardíacas como marcadores com alta especificidade para o miocárdio foi estabelecido em diversas espécies, como cão, macaco, porcos e ratos, além de seres humanos. A troponina cardíaca I está localizada exclusivamente no miocárdio, onde é a única forma existente e sua sensibilidade e especificidade para o infarto agudo do miocárdio é de 97 e 95%, respectivamente (RALLI et al., 2005; LINDE et al., 2006).

Portanto, a ausência de hipóxia do miocárdio sugerida por meio das características eletrocardiográficas dos cães anêmicos foi confirmada pela mensuração do biomarcador altamente sensível e específico para injúria miocárdica, a troponina cardíaca I. Desta forma, nenhum animal do presente estudo apresentou sinais de injúria miocárdica.

Ademais, Ralli et al., (2005) indicam a anemia como fator de aumento de mortalidade na insuficiência cardíaca em seres humanos e encontraram aumento dos níveis da troponina I em 50,9% dos pacientes. No entanto, à semelhança dos achados neste estudo, o procedimento de anemia normovolêmica aguda não parece causar injúria miocárdica, fato comprovado pela mensuração de marcadores como a fração miocárdica da creatina-fosfoquinase (CK-MB) e troponina I (LICKER, et al., 2007).

Após a lesão miocárdica, a troponina cardíaca I torna-se elevada dentro de quatro horas, atingindo pico plasmático em 14 a 18 horas, por isso a sua mensuração foi realizada em dois tempos (T1 e T2).

Os achados ecodopplercardiográficos estão intimamente relacionados às alterações hemodinâmicas compensatórias ao estado anêmico, como aumento do retorno venoso, diminuição da resistência periférica, taquicardia mediada pelo sistema nervoso simpático, estímulo inotrópico e redistribuição sangüínea. Desta forma, foram descritos aumento da pré-carga, diminuição da pós-carga e aumentos da contratilidade e da frequência cardíaca frente à anemia (YAPHÉ et al., 1993; HABLER et al., 1996; LICKER et al., 2004; SOTTIAUX, 2004).

Alguns estudos ecocardiográficos revelam hiperfunção sistólica relacionada à anemia (BAHL et al., 1992; LICKER et al., 2004; SPOTSWOOD et al., 2005). A função sistólica do coração, por sua vez, depende de fatores como pré-carga, pós-carga, contratilidade e frequência cardíaca (BOON, 1998). A diminuição da pós-carga, observada na anemia, pode aumentar o retorno venoso e a pré-carga, resultando em aumento do volume no interior das câmaras cardíacas, visualizado por meio da ecocardiografia (BAHL et al., 1992; HENIK, 1995; BOON, 1998). Este fato não foi observado ao avaliarem-se os diâmetros internos do ventrículo esquerdo e as espessuras do septo interventricular e da parede livre no final da sístole neste estudo.

Caso o paciente anêmico também apresente doenças cardíacas, os diâmetros internos sistólicos e diastólicos podem estar ainda maiores (YAPHÉ et al., 1993; HENIK, 1995; BOON, 1998). Outros índices de função sistólica como fração de encurtamento, fração de ejeção e intervalos de tempo sistólicos também não revelaram alterações significativas frente à anemia normovolêmica aguda. Estes resultados diferem do esperado, pois aumentos da pré-carga e diminuições da pós-carga tendem a aumentar a fração de encurtamento (BOON, 1998).

Índices sistólicos mais acurados que a fração de encurtamento, como o período de pré-ejeção (PPE), tempo de ejeção do ventrículo esquerdo (TEVE) e a relação destes (PPE/TEVE), também denominados intervalos de tempo sistólicos, indicam aumentos da performance cardíaca (BOON, 1998). Nos animais com aumento da pré-carga e diminuição da pós-carga, como ocorre em cães anêmicos, há tendências à diminuição do PPE e da relação PPE/TEVE, bem como aumento do TEVE (BOON, 1998). Alterações similares também foram encontradas em seres humanos com anemia crônica, associados ao débito cardíaco elevado (ABDULLAH et al, 1977). Os cães com anemia normovolêmica aguda deste estudo não demonstraram alterações nestes índices, provavelmente porque estas variáveis de tempo sistólico podem estar alteradas em face aos aumentos da frequência cardíaca (HENIK, 1995; BOON, 1998).

A pós-carga é representada pelo índice de trabalho ventricular esquerdo e pelo índice de resistência vascular periférica, além de também influenciar alguns índices ecocardiográficos como fração de encurtamento, tempo de

ejeção do ventrículo esquerdo, período de pré-ejeção e a relação destes (BOON, 1998). Devido à presença da hipoviscosidade sangüínea e vasodilatação secundária à hipóxia tecidual nos quadros anêmicos, esperavam-se índices compatíveis com diminuição da pós-carga, como diminuição do índice de resistência periférica total e do trabalho ventricular esquerdo (HABLER et al., 2000; NOZAKI et al., 2002; AESSOPOS et al., 2004; LICKER et al., 2004; FRAGA et al., 2005).

Desta forma, o estudo comprova a diminuição da pós-carga, pela redução estatisticamente significativa do índice de resistência periférica total nos cães anêmicos. Contudo, o índice de trabalho ventricular esquerdo apenas demonstrou tendência à elevação nos animais anêmicos deste experimento. Este resultado pode ser explicado pelo aumento do débito cardíaco estar sobrepujando a queda da pressão arterial média nestes cães, uma vez que ambos são diretamente proporcionais ao trabalho ventricular. Portanto, o aumento do débito pode ter exercido influência maior do que a queda da pressão arterial sobre os valores do trabalho ventricular esquerdo.

A contratilidade pode estar elevada em pacientes anêmicos, provavelmente devido ao mecanismo de Frank-Starling, no qual aumentos no volume sangüíneo provocam distensão das fibras miocárdicas, com conseqüente aumento do inotropismo (BAHL et al., 1992; BOON, 1998; AESSOPOS et al., 2004). Todavia, os índices ecocardiográficos de contratilidade são influenciados por outros fatores como pré-carga, pós-carga e freqüência cardíaca (BOON, 1998). Habler et al. (1996) avaliaram cães com anemia normovolêmica aguda e, por meio de métodos invasivos, analisou variáveis independentes da pré e da pós-carga que indicaram aumento da contratilidade cardíaca. Desta forma, como os animais anêmicos deste experimento demonstraram resultados compatíveis com diminuição da pós-carga e aumento da freqüência cardíaca, não foi possível concluir que a anemia normovolêmica aguda aumentou a contratilidade miocárdica, uma vez que não foram avaliados índices de contratilidade independentes destes fatores.

Diante de disfunção sistólica, evidencia-se diminuição da fração de ejeção por prejuízo do bombeamento sangüíneo (BOON, 1998). No contrário, com hiperfunção sistólica, esperava-se encontrar aumento da fração de ejeção.

Entretanto, os cães deste estudo apenas apresentaram aumentos não significativos da fração de ejeção em T1.

A avaliação da função sistólica por meio da ecodopplercardiografia pode ser realizada pela mensuração do fluxo volumétrico, mais precisamente pela velocidade de fluxo integral (neste estudo, simbolizados por PVPUL, PVAO, PVME, PVMA, PVTE, PVTA). Adicionalmente, pelo volume de ejeção, que é diretamente proporcional à velocidade de fluxo integral e ao tempo de aceleração durante a ejeção ventricular esquerda (BOON, 1998). Neste contexto, apenas o aumento do pico de velocidade do enchimento passivo do ventrículo esquerdo, pela válvula mitral (PVME), demonstrou aumento, concordando com NOZAKI et al. (2002) e AESSOPOS et al. (2004). Tal resultado provavelmente relaciona-se ao aumento da pré-carga, com conseqüente aumento da volemia, indicando hiperfunção sistólica, provavelmente como mecanismo compensatório à diminuição da massa eritrocitária.

Interessante é notar que nenhum cão apresentou regurgitação valvular, fato altamente relacionado à anemia como causa de sopros sistólicos (AESSOPOS et al., 2004). Este fato pode explicar a ocorrência rara de insuficiência cardíaca devido à anemia em cães sem cardiopatias pré-existentes (GOMPF, 2006). Diferentemente dos seres humanos, nos quais esta pode desencadear insuficiência cardíaca congestiva e infarto do miocárdio (BAHL, 1992; STANOJEVIC & STANKOV, 1998). Animais anêmicos com insuficiência cardíaca congestiva geralmente possuem alguma cardiopatia subjacente e as alterações hemodinâmicas causadas pela anemia apenas agravam o quadro de disfunção miocárdica (GOMPF, 2006).

Ademais, talvez o “sopro anêmico” não seja encontrado tão corriqueiramente na clínica de cães e gatos, já que este ocorre proporcionalmente ao grau de anemia e os cães deste experimento apresentavam anemia grave ou ainda, talvez possa ser encontrado com maior freqüência em animais com anemia crônica. Portanto, cães anêmicos com sopro sempre deverão ser submetidos à avaliação cardíaca completa para excluir cardiopatias. Todavia, são necessários estudos mais representativos para avaliar melhor estas questões.

Não se verificou dilatação ou hipertrofia excêntrica do miocárdio, tampouco aumento da massa do ventrículo esquerdo em resposta ao estresse da parede criado pela sobrecarga de volume, discordando de alguns autores (YAPHÉ et al., 1993; BOON, 1998; SOTTIAUX, 2004; SPOTSWOOD et al., 2005). Provavelmente, a anemia aguda não seja capaz de causar remodelamento cardíaco e hipertrofia miocárdica, uma vez que a maioria dos estudos que demonstram este fato relaciona-se à anemia crônica (YAPHÉ et al., 1993; BOON, 1998; SOTTIAUX, 2004).

No que tange à função diastólica, considerando os resultados do enchimento ventricular rápido, dado pela relação PVME/PVMA e PVTE/PVTA, do tempo de relaxamento isovolumétrico e do tempo de desaceleração da válvula pulmonar, pode-se concluir que os cães com anemia normovolêmica aguda não apresentam disfunção diastólica. Corroborando com Habler et al. (2000), que, por métodos invasivos, não encontraram disfunção diastólica em cães com anemia normovolêmica aguda. De acordo com estes autores, a hemodiluição normovolêmica aguda, até o hematócrito de 20%, não provoca alterações na função diastólica de cães, provavelmente porque o sistema vascular coronariano permanece intacto e a perfusão e oxigenação miocárdicas não são prejudicadas neste grau de anemia.

Contudo, resultados de estudos com anemia crônica divergem quanto à presença de alterações ecocardiográficas relacionadas à disfunção diastólica, sendo verificada por alguns (LEWIS et al., 1991) e descartada por outros (BAHL et al., 1992; NOZAKI et al., 2002; AESSOPOS et al., 2004; SPOTSWOOD et al., 2005).

O débito cardíaco, sendo o produto da frequência cardíaca pelo volume de ejeção (BOON, 1998; CAMACHO, 2003), está diretamente relacionado a estes índices, ou seja, aumentos da frequência cardíaca e do volume de ejeção provocam aumento do débito cardíaco. No estudo em tela, o aumento significativo da frequência cardíaca e a tendência ao aumento do índice de volume sistólico, ainda que estatisticamente não significativo, explicam a elevação evidente do débito e do índice cardíaco nos cães anêmicos. O aumento do débito cardíaco é citado na maioria dos estudos de hemodinâmica com anemia (BAHL et al., 1992; DOSS et al., 1995; HABLER et al., 2000;

JAMNICKI et al., 2003; NOZAKI et al., 2002; LICKER et al., 2004; AESSOPOS et al., 2004; SOTTIAUX, 2004; FRAGA et al., 2005).

O aumento do volume sistólico ocorre devido ao aumento da pré-carga e a elevação da frequência cardíaca, devido ao estímulo do sistema nervoso simpático, para manter a oxigenação tecidual (DOSS et al., 1995; HABLER et al., 2000; JAMNICKI et al., 2003; SOTTIAUX, 2004).

Portanto, a análise dos resultados da avaliação ecodopplercardiográfica revela ausência de modificações morfológicas cardíacas, tais como dilatação ou hipertrofia, e quanto à função cardíaca, observou-se certo grau de hiperfunção sistólica, ausência de disfunção diastólica e de regurgitação valvular, não encontrando sinais de insuficiência cardíaca congestiva em nenhum animal.

Além do aumento do débito cardíaco, o aumento da extração de oxigênio mantém o consumo de oxigênio adequado. Na anemia normovolêmica aguda, ocorre redistribuição do fluxo sanguíneo e ajustes microvasculares, tais como aumento da velocidade dos eritrócitos. Neste caso, a oxigenação tecidual geralmente é mantida durante a hemodiluição e a extração de oxigênio aumenta antes da diminuição da oxigenação tecidual. O aumento da extração de oxigênio permite a manutenção do consumo de oxigênio apesar da diminuição do seu aporte em uma variedade de espécies, inclusive o homem. Apenas em valores extremamente baixos de hemoglobina o consumo de oxigênio diminui e há aumento dos níveis de lactato, indicando oxigenação insuficiente devido à hemodiluição extrema (HABLER et al., 1996; JAMNICKI et al., 2003; LICKER et al., 2004).

O índice de aporte de oxigênio (IDO_2) reduzido de forma significativa nos cães anêmicos demonstra alterações na oxigenação e, caso os mecanismos compensatórios da anemia não estivessem ativados ou se exaurissem, provavelmente ocorreria hipóxia tecidual grave.

Ademais, a diminuição significativa do IDO_2 também pode estar relacionada a um provável comprometimento da contratilidade miocárdica conforme observado por Fraga et al. (2005), em consequência de edema do miocárdio durante a hemodiluição. Portanto, na anemia normovolêmica aguda, a diminuição do conteúdo de oxigênio arterial é compensada por aumentos do

volume de ejeção e pela taxa de extração de oxigênio corporal total (HABLER et al., 1996; HABLER et al., 2000).

Finalmente, em relação ao equilíbrio ácido-básico, esperava-se que a redução da hemoglobina pudesse provocar alterações no pH sangüíneo, devido à sua função de tampão orgânico, bem como pela probabilidade de acidose metabólica devido ao metabolismo anaeróbico e acúmulo de lactato (CUNNINGHAN, 1999; DIBARTOLA, 2007). Não houve desequilíbrio acidobásico nos animais anêmicos deste experimento, no entanto, apesar dos valores de pH manterem-se sem alterações significativas e dentro dos parâmetros de normalidade, os níveis plasmáticos de bicarbonato apresentaram redução significativa, que pode ser explicado pelo seu consumo a fim de manter os níveis de pH, uma vez que seu efeito no tamponamento sangüíneo é superior ao da hemoglobina (DIBARTOLA, 2007).

Estes resultados são similares aos descritos por outros estudos, que relatam menor incidência da acidose metabólica durante a hemodiluição, pela melhor perfusão tecidual e menor desenvolvimento de vasoconstrição (FRAGA et al., 2005). Entretanto, diferem de Vandebussche et al. (1998) que determinaram correlação positiva entre o grau de anemia e diminuição do pH.

Ademais, os aumentos dos níveis de PaO₂ verificados nos cães anêmicos, provavelmente decorrem do aumento da dissociação do oxigênio da hemoglobina e, a redução dos níveis de PaCO₂, pode ser compensatória ao aumento da PaO₂, semelhantemente aos resultados de Fraga et al. (2005). Em contrapartida, Vandebussche et al. (1998) determinaram correlação negativa entre o grau de anemia e PaO₂ em seres humanos.

Por fim, a ausência de reduções significativas na osmolaridade plasmática dos cães deste estudo é favorável, pois alterações desta, juntamente com a queda da pressão coloidosmótica, desencadeiam lesões da ultraestrutura miocárdica. Uma vez que a injúria celular aos miócitos e o edema miocárdico reduzem a complacência ventricular e prejudicam a performance cardíaca, como observado em alguns casos de edema miocárdico secundário à anemia normovolêmica aguda (FRAGA et al., 2005).

6. CONCLUSÃO

Baseando-se nos resultados obtidos com o desenvolvimento deste estudo, foi possível concluir que:

1. A anemia normovolêmica aguda pode ser um modelo experimental viável para estudos hematológicos e de função cardíaca;

2. A maioria dos cães com anemia normovolêmica aguda grave (hematócrito inferior a 18%) não apresenta alterações eletrocardiográficas sugestivas de hipóxia miocárdica, arritmias ou outros distúrbios clinicamente relevantes;

3. Ecocardiograficamente, cães com anemia apresentam parâmetros compatíveis com hiperfunção sistólica, porém sem indícios de disfunção diastólica, alteração morfológica ou regurgitação valvular;

4. A hiperfunção sistólica não desencadeia insuficiência cardíaca congestiva em cães clinicamente normais;

5. A troponina I cardíaca confirma a ausência de lesões na ultra-estrutura miocárdica;

6. As alterações na hemodinâmica cardiovascular, como aumentos do débito e índice cardíacos e do volume sistólico, bem como diminuição da resistência vascular periférica parecem compensar as diminuições dos níveis de hemoglobina e do índice de aporte de oxigênio;

7. Indução da anemia normovolêmica aguda, com reposição volumétrica utilizando-se solução de hidroxietilamido 6%, não causa distúrbios acidobásicos tampouco alteração na osmolaridade plasmática.

7. REFERÊNCIAS

ABDULLAH, A.K.; SIDDIQUI, M.A.; TAJUDDIN, M. Systolic time intervals in chronic anemia. **Am. Heart J.**, Durham, v. 94, n. 3, p. 287-291, 1977.

ACIERNO, M.J.; LABATO, M.A. Hypertension in dogs and cats. **Comp. Cont. Educ. Pract.**, Varrenton, v. 26, n. 5, p. 336-345, 2004.

AESSOPOS, A. et al. Cardiovascular adaptation to chronic anemia in the elderly: an echocardiographic study. **Clin. Invest. Med.**, Ottawa, v. 27, n. 5, p. 265-273, 2004.

AESSOPOS, A. et. al. Cardiac involvement in thalassemia intermedia: a multicenter study. **Blood**, Washington, v. 97, n. 11, p. 265-273, 2001.

AIRD, B. Clinical and hematologic manifestations of anemia. In: FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. **Schalm's veterinary hematology**. 5th edition. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins, 2000. p. 140-142.

BAHL, V. K. et al. Noninvasive assessment of systolic and diastolic left ventricular function in patients with chronic severe anemia: a combined M-mode, two-dimensional, and Doppler echocardiographic study. **Am. Heart J.**, Durham, v. 124, n. 6, p. 1516-1523, 1992.

BAILEY, D. et al. ST-segment elevation myocardial infarction, severe anemia and nonobstructive coronary disease: case report and brief comment. **Conn. Med.** v. 67, n.1, p. 3-5, 2003.

BATRA, S.A. et al. Cardiac abnormalities in children with sickle cell anemia. **Am. J. Hematol.**, v. 70, n. 4, p. 306-312, 2002.

BOON, J.A. **Manual of veterinary echocardiography**. Baltimore: Williams & Wilkins, 1998. 487p.

CAMACHO, A.A. Aspectos clínicos e fisiopatológicos da insuficiência cardíaca congestiva (ICC). In: BELERENIAN, G.C.; MUCHA, C.J.; CAMACHO, A.A. **Afecções cardiovasculares em pequenos animais**. São Caetano do Sul, SP.: Ed. Interbook, 2003. p.72-77.

CUNNINGHAM, J.G. Visão geral da função cardiovascular. In: **Tratado de fisiologia veterinária**. Rio de Janeiro: Guanabara Koogan, 1999. p. 115-117.

DIBARTOLA, S.P. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio acidobásico na clínica de pequenos animais**. 3. ed., São Paulo: Roca, 2007. 664 p.

DOSS, D.N. et al. Mechanism of systemic vasodilation during normovolemic hemodilution. **Anesth. Analg.**, v. 81, p. 30-34, 1995.

FRAGA, A.O. et al. Evidence for myocardial defects under extreme acute normovolemic hemodilution with hydroxyethyl starch and lactated ringer's solution. **Shock**, Baltimore, v. 24, n. 4, p. 388-395, 2005.

GABER, C. Doppler echocardiography. **Probl. Vet. Med.**, v. 3, n. 4, p.500-519, 1991.

GEHA, A.S. Coronary and cardiovascular dynamics and oxygen availability during acute normovolemic anemia. **Surgery**, v. 80, n.1, p. 47-53, 1976.

GOMPF, R.E. Doença extracardíaca e coração. In: ABBOT, J.A. **Segredos em cardiologia de pequenos animais**. Porto Alegre: Artmed, 2006. p. 66-73.

HABLER, O.P. et al. The effect of acute normovolemic hemodilution (AHN) on myocardial contractility in anesthetized dogs. **Anesth. Analg.**, v. 83, n. 3, p. 451-458, 1996.

HABLER, O. et al. Akute normovolämische Hämodilution (AHN): effekte der ANH auf die diastolische function des linken ventrileks. **Anaesthesist**, Berlin, v. 49, n. 5, p. 939-948, 2000.

HENIK, R.A. Echocardiography and Doppler ultrasound. In: MILLER, M.S.; TILLEY, L.P. **Manual of canine and feline cardiology**. 2. ed. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. p.75-107.

HIROSE Y. et al. Nitric oxide does not play a major role in the regulation of systemic hemodynamic responses to acute normovolemic hemodilution. **Acta Anaesthesiol. Scand.**, v. 44, n. 1, p. 96-100, 2000.

ISHIKAWA, K. Influence of alterations in the hematócrito upon the P wave and the QRS complex. **Chest**, v. 69, p. 762-766, 1976.

JAMNICKI, M. et al. Acute normovolemic hemodilution: physiology, limitations and clinical use. **J. Cardiothorac. Vasc. Anesth.**, Philadelphia, v. 17, n. 6, p. 747-754, 2003.

KIENLE, R.D.; THOMAS, W.P. Echocardiography. In: NYLAND, T.; MATOON, J. **Veterinary diagnostic ultrasound**. Philadelphia: W.B. Saunders, 1995. p.198-255.

KIKUCHI M.; INAGAKI, T. Atrial natriuretic peptide in aged patients with iron deficiency anemia. **Arch. Gerontol. Geriatr.**, v. 28, n. 2, p. 105-115, 1999.

KOMA, L.M. et al. Influence of normovolemic anemia on Doppler characteristics of the abdominal aorta and splanchnic vessels in Beagles. **Am. J. Vet. Res.**, Schaumburg, v. 66, n. 02, p. 187-195, 2005.

KOMA, L.M. KIRBERGER, R.M.; SCHOLTZ, L. Doppler ultrasonographic changes in canine kidney during normovolaemic anaemia. **Res. Vet. Sci.**, v. 80, n.1, p.96-102, 2006.

KOURAKLIS G. et al. The influence of hemodilution on left ventricular function. **Int. Angiol.**, v. 9, n. 1, p. 38-42, 1990.

LEUNG, J.M. et al. Electrocardiographic ST-segment changes during acute, severe isovolemic hemodilution in humans. **Anesthesiology**, v. 93, n. 4, p.1004-1010, 2000.

LEWIS, J.F. et al. Left ventricular diastolic filling abnormalities identified by Doppler echocardiography in asymptomatic patients with sickle cell anemia. **J. Am. Coll. Cardiol.**, v. 17, n. 7, p. 1473-1478, 1991.

LICKER, M. et al. Cardiovascular response to acute normovolaemic haemodilution in patients with severe aortic stenosis: assessment with transoesophageal echocardiography. **Anaesthesia**, v. 59, n. 12, p. 1170-1177, 2004.

LICKER, M. et al. Cardioprotective effects of acute normovolemic hemodilution in patients with severe aortic stenosis undergoing valve replacement. **Transfusion**, v. 47, n. 2, p. 341-350, 2007.

LINDE, A. et al. Pilot study on cardiac troponin I levels in dogs with pericardial effusion. **J. Vet. Cardiol.**, v. 8, n. 1, p. 19-23, 2006.

MANOACH, M. et al. Influence of hemorrhage on the QRS complex of the electrocardiogram. **Am. Heart J.**, v. 82, n. 1, p. 55-61, 1971.

MAXWELL, M.P.; HEARSE, D.J.; YELLON, D.M. Species variation in the coronary collateral circulation during regional myocardial ischaemia: a critical determinant of the rate of evolution and extent of myocardial infarction. **Cardiovasc. Res.** v. 21, n.10, p. 737-746, 1987.

MEHTA B.C.; PANJWANI, D.D.; JHALA, D.A. Eletrophysiologic abnormalities of heart in iron deficiency anemia: effect of iron therapy. **Acta Haematol.**, v. 70, n. 3, p. 189-193, 1983.

MELLEMA, M. Cardiac output, wedge pressure and oxygen delivery. **Vet Clin North Am Small Anim Pract**, Philadelphia, v. 31, n. 2, p. 1175-1205, 2001.

METIVIER, F. et al. Pathophysiology of anaemia: focus on the heart and blood vessels. **Nephrol. Dial. Transplant.**, v. 15, suppl. 3, p. 14-18, 2000.

MOÏSE, N.S. Echocardiography. In: FOX, P.R. **Canine and feline cardiology**. New York: Churchill Livingstone, 1988. p.113-156.

MUCHA, C.J.; CAMACHO, A.A.; Determinação da pressão arterial. In: BELERENIAN, G.C.; MUCHA, C.J.; CAMACHO, A.A. **Afecções cardiovasculares em pequenos animais**. São Caetano do Sul, SP.: Interbook, 2003. p.68-71.

NOZAKI, J. et al. The effects of acute normovolemic hemodilution on left ventricular systolic and diastolic function in the absence or presence of β -adrenergic blockade in dogs. **Anesth. Analg.**, v. 94, p.1120-1126, 2002.

ODA, E. et al. A case report of "torsades de pointes" occurring after prompt correction of severe chronic anemia. **Kokyu To Junkan**, v. 33, n.11, p.1395-1400, 1985.

PORTMANN, M.A.; STANDAERT, T.A.; NING, X.H. Relation of myocardial oxygen consumption and function of high energy phosphate utilization during graded hypoxia and oxygenation in sheep in vivo. **J. Clin. Invest. Vol.**, v. 95, n. 5, p. 2134-2142, 1995.

RAO, P.V. **Statistical research methods in life sciences**. Pacific Groove: Duscbury Press, 1998. 889p.

RALLI, S.; HORWICH, T.B.; FONAROW, G.C. Relationship between anemia, cardiac troponin I, and B-type natriuretic peptide levels and mortality in patients with advanced heart failure. **Am. Heart J.**, v. 150, n. 6, p. 1220-1227, 2005.

RIKU, H. et al. Cardiovascular function before and after therapy by echocardiography in patients with iron deficiency anemia. **Pediatr Int.**, v. 41, n. 1, p. 13-17, 1999.

ROSENTHAL, A.; RESTIEAUX, N. J.; FEIG, S.A. Influence of acute variations in hematocrit on the qrs complex of the franck electrocardiogram. **Circulation**, Dallas, v. 44, n. 3, p. 456-465, 1971.

ROSENTHAL, R.C. Quimioterapia In: ETTINGER, S.J; FELDMAN, E.C. **Tratado de medicina interna veterinária – moléstias do cão e do gato**, São Paulo: Manole, 1997. p. 676- 691.

STANOJEVIC M.; STANKOV, S. Electrocardiographic changes in patients with chronic anemia. **Srp. Arh. Celok. Lek.**, v. 126, n.11-12, p. 461-466, 1998.

SILBERBERG, J.S. et al. Role of anemia in the pathogenesis of left ventricular hypertrophy in end-stage renal disease. **Am. J. Cardiol.**, v. 3, n. 64, p. 222-224, 1989.

SINGH, K; SOOD, S. Mean electrical axis of heart in chronic severe anemia. **Indian J. Med. Sci.**, v. 50, n. 10, p. 359-361, 1996.

SOTTIAUX, J. Cardiovascular effects of anaemia in the cat: an echocardiographic study. In.: WORLD SMALL ANIMAL VETERINARY CONGRESS 29., 2004, Rhodes. **Proceedings...** 2004. p.09.

SPOTSWOOD, T.C. et al. A canine model of normovolaemic acute anaemia. **Onderstepoort J. Vet. Res.**, Pretoria, v. 72, n. 2, p. 135-43, 2005.

SUNAHARA, F.A.; BECK, L. Cardiovascular effects of acutely produced anemia in the normal dog. **Am. J. Physiol.**, v. 176, n.1, p. 139-142, 1954.

THOMAS, W.P. et al. Recommendations for standards in transthoracic two dimensional echocardiography in the dog and cat. **Vet Radiol.**, v.35, n.3, p.173-178, 1994.

TILLEY, L.P. **Essentials of canine and feline electrocardiography**. 3. ed. Philadelphia: Lea & Febiger, 1992. 470p.

TVEDTEN, H.; WEISS, D. Classification and laboratory evaluation of anemia. In: FELDMAN, B.F.; ZINKL, J.G.; JAIN, N.C. **Schalm's veterinary hematology**. 5. ed. Philadelphia, 2000. p. 143-150.

VALVERDE, A. et al. Comparison of the hemodynamic effects of halothane alone and halothane combined with epidurally administered morphine for anesthesia in ventilated dogs. **Am. J. Vet. Res.**, v.52, n.3, p.505-509, 1991.

VANDEBUSCHE, F.P. et al. Blood gas and pH in the human fetus with severe anemia. **Fetal Diagn. Ther.**, v. 13, n. 2, p. 115-122, 1998.

VATNER, S.F. et al. Regional circulatory adjustments to moderate and severe chronic anemia in conscious dogs at rest and during exercise. **Circ. Res.**, Dallas, v. 30, p. 731-740, 1972.

WOLF, R.; CAMACHO, A.A.; SOUZA, R.C.A. Eletrocardiografia computadorizada em cães. **Arq. Bras. Med. Vet. Zootec.**, Belo Horizonte, v. 52, n. 6, p. 610-615, 2000.

YAPHÉ, W.; GIOVENGO, S.; MOISE, S. Severe cardiomegaly secondary to anemia in a kitten. **J. Am. Vet. Med. Assoc.**, v. 202, n. 6, p. 961-964, 1993.

Apêndices

Apêndice 1 – Peso, área de superfície corpórea e sexo dos dez cães submetidos à anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

Cão	Peso (kg)	ASC (m²)	Sexo
1	12,8	0,5526	M
2	13,3	0,5669	M
3	17,2	0,6729	M
4	15,1	0,6170	F
5	18,6	0,7090	M
6	14,9	0,6116	M
7	13,3	0,5669	F
8	14,7	0,6061	F
9	12,9	0,5555	M
10	15,3	0,6225	M

ASC = Area de superfície corpórea; M = Macho; F = Fêmea

Apêndice 2 – Valores hematimétricos de eritrograma de cães (n=10) antes e depois da indução da anemia normovolêmica aguda. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

Cão	Hemácias ($\times 10^6/\mu\text{L}$)		Hemoglobina (g/dL)		Hematócrito (%)		VCM (fL)		HCM (pg)		CHCM (g/dL)	
	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois	Antes	Depois
1	5210	2390	11,5	5,4	34,8	18,0	67	75	22,0	22,6	32,9	30,0
2	5790	1760	12,3	3,7	37,6	11,1	65	63	21,3	20,9	32,8	33,4
3	4980	1870	11,1	4,2	34,4	12,7	69	68	22,3	22,5	32,3	33,1
4	6370	2370	14,6	5,3	45,5	16,6	71	70	22,9	22,4	22,9	31,9
5	7380	1640	15,0	3,5	50,0	10,7	67	65	21,3	21,6	30,0	33,1
6	7220	1420	16,4	3,3	49	10,1	68	71	22,8	23,2	33,6	32,7
7	6580	2140	15,3	4,7	44,8	15,7	68	73	23,3	21,9	34,2	30,0
8	6330	2110	14,4	4,9	43,5	15,6	69	74	22,7	23,1	33,1	31,3
9	6950	2490	15,5	5,8	47,7	18,0	69	74	22,4	23,4	32,6	31,5
10	5670	2180	13,1	5,1	39,7	15,2	70	70	23,0	23,2	32,9	33,3

Apêndice 3 – Valores eletrocardiográficos normais para cães com peso de 10 a 19,9 Kg, submetidos à eletrocardiografia computadorizada. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

Ritmo	P (ms)	P (mV)	PR (ms)	QRS (ms)	QT (ms)	R (mV)	FC (bpm)	Eixo
Sinusal, ARS, MPM [†]	< 46,42 ± 0,86*	< 0,4 [†]	60-130 [†]	< 59,7 ± 1,18*	150-250 [†]	< 2,5 [†]	70-160 [†]	+40 -+100 ^{o†}

[†]Tilley (1992) * Wolf et al.(2000).

ASR = arritmia sinusal respiratória; MPM= marcapasso migratório; P (ms) = Duração da onda P; P(mV) = amplitude da onda P; PR (ms) = duração do intervalo PR; QRS (ms) = duração do complexo QRS; QT (ms) = duração do intervalo QT; R (ms) = amplitude da onda R; FC (bpm) = Frequência cardíaca; Eixo (°) = Eixo ventricular médio.

Apêndice 4 – Valores normais dos parâmetros ecocardiográficos obtidos pelo modo-M do ventrículo esquerdo, no eixo curto transversal, pelos planos cordal, mitral e aorta/átrio esquerdo para cães de porte médio (8-19Kg). Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

DIVES	DIVEd	ESIVs	ESIVd	EPLVes	EPLVEd	FEJ	FEC	E-Septo(cm)	AE:AO
(cm)	(cm)	(cm)	(cm)	(cm)	(cm)	(%)	(%)		
1,2-2,3	2,8-4,0	1,0-1,4	0,6-0,9	0,8-1,3	0,6-1,0	35-64	33-57	0-0,5	0,83-1,13

DIVes = Diâmetro interno do ventrículo esquerdo na sístole; DIVEd = Diâmetro interno do ventrículo esquerdo na diástole; ESIVs = Espessura do septo interventricular na sístole; ESIVd = Espessura do septo interventricular na diástole; EPLVes = Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na sístole; EPLVEd = Espessura da parede livre do ventrículo esquerdo na diástole; FEJ = Fração de ejeção; FEC = Fração de encurtamento; E-Septo = Distância do ponto E da válvula mitral ao septo interventricular; AE:AO = relação entre átrio esquerdo e aorta.

Apêndice 5 – Valores de parâmetros ecodopplercardiográficos normais para cães de porte médio. Unesp, Jaboticabal, SP (2007).

PVPUL(m/s)	PVAO (m/s)	PVME	PVMA	PVME:PVMA	PVTE	PVTA	PVTE:PVTA	PPE (ms)	TEVE (ms)	PPE:TEVE
0,88-1,61	0,99-2,10	0,7- 1,08	0,33- 0,93	1,04-2,42	0,49- 1,31	0,33- 0,94	0,69-3,08	19,75- 93,79	160,9- 194,7	0,10-0,54

PVPUL = Pico de velocidade do fluxo da válvula pulmonar; PVAO = Pico de velocidade do fluxo da válvula aórtica; PVME = Pico de velocidade do fluxo de enchimento do fluxo de enchimento passivo (onda E) da válvula mitral; PVMA = Pico de velocidade do fluxo de enchimento ativo (onda A) da válvula mitral; PVME:PVMA = Relação entre os picos de velocidade dos fluxos de enchimento passivo (onda E) e de enchimento ativo (onda A) da válvula mitral; PVTE = Pico de velocidade do fluxo de enchimento passivo (onda E) da válvula tricúspide; PVTA = Pico de velocidade do fluxo de enchimento ativo (onda A) da válvula tricúspide; PVME:PVMA = Relação entre os picos de velocidade dos fluxos de enchimento passivo (onda E) e de enchimento ativo (onda A) da válvula tricúspide; PPE:TEVE = Relação entre o período de pré-ejeção e o tempo de ejeção do ventrículo esquerdo.

