DENISE AYA OTSUKI

**Hemodiluição Normovolêmica Aguda.
Estudo experimental comparativo utilizando amido hidroxietílico a
6% ou solução de Ringer lactato**

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Medicina Veterinária

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Cirurgia

Orientador:

Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Jr.

São Paulo
2004

Autorizo a reprodução parcial ou total desta obra, para fins acadêmicos, desde que citada a fonte.

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo)

T.1378 Otsuki, Denise Aya
FMVZ Hemodiluição normovolêmica aguda: estudo experimental comparativo utilizando amido hidroxietílico a 6% ou solução de Ringer lactato / Denise Aya Otsuki. – São Paulo : D. A. Otsuki, 2004.
125 f. : il.

Tese (doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, 2004.

Programa de Pós-graduação: Cirurgia.
Área de concentração: Cirurgia.

Orientador: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Jr.

1. Amido. 2. Ecocardiografia. 3. Tonometria. 4. Suínos.
I. Título.

HOSPITAL DAS CLÍNICAS
DA FACULDADE DE MEDICINA DA UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
CAIXA POSTAL, 8091 – SÃO PAULO - BRASIL

DIRETORIA CLÍNICA

Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa

A Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas e da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em sessão de 29.05.03, tomou conhecimento através de SE/MA1/101/03, datado de 16.04.03, da alteração do modelo animal de canino para suíno referente ao Protocolo de Pesquisa nº 785/00, intitulado: "Hemodiluição normovolêmica aguda em cães: Estudo comparativo de viabilidade tecidual através de avaliação hemodinâmica, ecocardiográfica e bioquímica" apresentado pelo Departamento de CIRURGIA.

Pesquisador(a) Responsável: PROF. DR. JOSÉ OTÁVIO COSTA AULER
JUNIOR

Pesquisador(a) Executante: DRA. DENISE AYA OTSUKI

CAPPesq, 29 de Maio de 2003.

PROF. DR. EUCLIDES AYRES DE CASTILHO
Presidente da Comissão de Ética para Análise
de Projetos de Pesquisa

OBSERVAÇÃO: Cabe ao pesquisador elaborar e apresentar à CAPPesq, os relatórios parciais e final sobre a pesquisa (Resolução do Conselho Nacional de Saúde nº 191 de 10.10.1996, inciso IX.2, letra "c")

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: OTSUKI, Denise Aya

Título: Hemodiluição normovolêmica aguda: estudo experimental comparativo utilizando amido hidroxietílico a 6% ou solução de Ringer lactato

Tese apresentada ao Programa de Pós-graduação em Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção de título de Doutor em Medicina Veterinária

Data: / /

Banca Examinadora

Prof. Dr _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

DEDICATÓRIA

Aos meus pais, Shigeo e Kazuko, responsáveis pela minha formação e por todas as minhas conquistas.

Ao meu companheiro de todos os momentos, Edson, pelo incentivo, amor e paciência

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Jr. pela orientação inestimável, apoio, amizade e confiança.

À Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, por todos os ensinamentos e amizade, um exemplo a ser seguido.

Ao Prof. Dr. Carlos Augusto Pasqualucci, por realizar o estudo microscópico e pelas valiosas sugestões na revisão da tese.

Às amigas Aline Ambrósio, Clarita Margarido, Cristina Marumo, Flávia Kitahara, Tatiana Intelizano, pela inestimável colaboração e apoio na execução do experimento.

Ao Sr. Gilberto Nascimento, pelo auxílio indispensável no Laboratório de Anestesiologia Experimental LIM08, que possibilitou a realização deste estudo.

Ao Laboratório de Patologia Cardiovascular (LIM22), pela realização da análise microscópica.

À Dra. Miriam, do Serviço de Ecocardiografia do INCOR, pelo colaboração e ensinamentos de ecocardiografia.

À Profa. Dra. Silvia Cortopassi, pelo apoio e amizade.

Aos colegas do Serviço de Anestesia e Serviço de Cirurgia, pela amizade e companheirismo.

Às amigas Karina e Valéria, por sempre estarem presentes.

As amigas Fernanda e Luciana, por todos os anos de amizade e compreensão.

A todos os meus amigos, sempre presentes nos bons e maus momentos.

RESUMO

OTSUKI, D. A. **Hemodiluição normovolêmica aguda:** estudo experimental comparativo utilizando amido hidroxietílico e solução de Ringer lactato. [Acute normovolemic hemodilution: comparative evaluation with hydroxyethyl starch and Lactated Ringer's]. 2004. 125 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

Hemodiluição normovolêmica aguda é um procedimento utilizado para diminuir a necessidade de transfusões sangüíneas em diversas cirurgias de grande porte. Poucos trabalhos avaliam as alterações hemodinâmicas e perfusão tecidual através de estudo ecocardiográfico e tonometria gástrica. Foram utilizados 23 porcos (peso 46.6 ± 6.0 kg) anestesiados com quetamina, fentanil e propofol e instrumentados para monitorização hemodinâmica convencional. Os animais foram randomizados em três grupos 30 minutos após estabilização da anestesia: Grupo I (Controle), Grupo II (amido hidroxietílico) e Grupo III (Ringer lactato). Os animais do grupo II e III foram submetidos ao protocolo de hemodiluição com hematócrito alvo de 15%. A retirada de sangue foi realizada em 30 minutos e a expansão plasmática feita simultaneamente com amido hidroxietílico ou Ringer lactato nas proporções de 1:1 ou 1:3 em relação ao sangue retirado. Os parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação, pH gástrico, ecocardiografia transesofágica (fração de ejeção através do método Simpson) foram coletados antes da hemodiluição (T0), no fim do procedimento de hemodiluição (T1) e após uma e duas horas (T2, T3). Os dados foram submetidos a análise de variância para medidas repetidas, seguida pelo teste Tukey e teste T student. Resultados: Em relação aos parâmetros do grupo controle, não houve diferença significativa durante todo o procedimento. No grupo II e grupo III, houve aumento no índice cardíaco após hemodiluição ($T0=5,80 \pm 1,46$; $T1=10,64 \pm 1,69$ L.min⁻¹.m² e $T0=5,53 \pm 1,18$, $T1=7,91 \pm 1,40$ L.min⁻¹.m² respectivamente), e diminuição do índice de resistência vascular sistêmica ($T0=1753 \pm 336$, $T1=822 \pm 140$ dina.s.cm⁻⁵.m⁻² e $T0=1673 \pm 566$, $T1=1026 \pm 190$ dina.s.cm⁻⁵.m⁻² respectivamente), ambos estatisticamente significante. A fração de ejeção apresentou aumento significativo após a hemodiluição no grupo II. O pH gástrico diminuiu significativamente no grupo III. O lactato arterial aumentou de forma significativa no grupo III após a hemodiluição. A microscopia eletrônica do ventrículo esquerdo mostraram discreta destruição de miofilamentos no grupo II. Houve destruição importante nas miofibrilas no grupo III. Conclusão: Estes resultados sugerem que na hemodiluição moderada a grave, o amido hidroxietílico consegue preservar melhor a estabilidade hemodinâmica do que a solução de Ringer lactato.

Palavras-chave: Amido. Ecocardiografia. Tonometria. Suínos.

SUMMARY

OTSUKI, D.A. **Acute normovolemic hemodilution:** comparative evaluation with hydroxyethyl starch and Lactated Ringer's. [Hemodiluição normovolêmica aguda: estudo experimental comparativo utilizando amido hidroxietílico e solução de Ringer lactato]. 2004. 125 f. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

Normovolemic acute hemodilution is a procedure utilized to decrease the needs of blood transfusion during a variety of surgical procedures. Nevertheless, there are few works that evaluate its pulmonary effects as well as hemodynamic changes by means of echocardiography and tonometric evaluation. Methods: 23 anesthetized pigs (weight 46.6 ± 6.0 kg) were instrumented for standard hemodynamic monitoring. In order to prevent possible effects of inhaled anesthetics on pulmonary mechanics, intravenous anesthesia was chosen and consisted of ketamine, fentanyl and propofol administered throughout the study. Thirty minutes after anesthesia stabilization animals were randomized in three groups: Group I (Control), Group II (hydroxyethyl starch) and Group III (Lactated Ringer's). Animals of group II and III were submitted to acute normovolemic hemodilution to reach a pre-established hematocrit around 15%. Blood withdrawal was accomplished in thirty minutes and plasma expansion was performed simultaneously with hydroxyethyl starch or Lactated Ringer's administered in a proportion of 1:1 or 3:1 in relation to the amount of bloods withdrawn. Hemodynamic, gastric pH, transesophageal echography (ejection fraction, by Simpson method) and oxygen transport were measured before blood withdrawal (T0), at the end of hemodilution (T1), one and two hours after the end of hemodilution (T2, T3). Data were submitted to analysis of Variance for repeated measures followed by the Tukey test and also to a student T test. Results: In regard to all parameters of Group I (Control), there were no significant difference during the whole procedure. In Group II and Group III, there was an increase in cardiac index after hemodilution ($T0=5.80 \pm 1.46$; $T1=10.64 \pm 1.69$ L.min⁻¹.m² and $T0=5.53 \pm 1.18$, $T1=7.91 \pm 1.40$ L.min⁻¹.m²), and a decrease in systemic vascular resistance index ($T0=1753 \pm 336$, $T1=822 \pm 140$ dyne.s.cm⁻⁵.m⁻² and $T0=1673 \pm 566$, $T1=1026 \pm 190$ dyne.s.cm⁻⁵.m⁻²), both statistically significant. Ejection Fraction increased significantly after hemodilution in group II. Gastric pH decreased significantly in Group III, and arterial lactate increased significantly after hemodilution in group III. Electron microscopy of left ventricular bipsies showed a slight destruction in filament and preserved myofibrillar ultrastructure in group II. There was important destruction in myofibrillar ultrastructure in group III. Conclusion: These results suggest that in severe hemodilution, hydroxyethyl starch preserves hemodynamic stability better than Lactate Ringer's.

Key words: Hydroxyethyl starch. Lactated Ringer's. Echocardiograph. Gastric tonometry. Pigs.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 - Pulmão com pneumonia	36
Figura 2 - Animal anestesiado	38
Figura 3 - Tonômetro gástrico	45
Figura 4 - Catéter do tonômetro	45
Figura 5 - Aparelho de ecocardiografia	46
Figura 6 - Transdutor transesofágico	46
Figura 7 - Imagem do ventrículo esquerdo em diástole.....	48
Figura 8- Balanço hídrico	64
Figura 9 - Variação da frequência cardíaca	65
Figura 10 - Variação da pressão arterial média	65
Figura 11: Variação da pressão venosa central)	66
Figura 12 - Variação da pressão de artéria pulmonar	67
Figura 13 - Variação da pressão de oclusão da artéria pulmonar	67
Figura 14 - Variação do índice cardíaco	62
Figura 15 - Variação do índice de resistência vascular sistêmica	69
Figura 16 - Variação do índice de trabalho do ventrículo esquerdo	69
Figura 17 - Variação do índice de volume sistólico	70
Figura 18 - Variação do índice de transporte de oxigênio	71
Figura 19 - Variação do índice de consumo de oxigênio	72
Figura 20 - Variação da taxa de extração	72

Figura 21 - Variação do lactato arterial	73
Figura 22 - Variação do pH _i	74
Figura 23 - Variação da fração de ejeção	75
Figura 24 - Eletromicrografia (EM) do coração - Grupo Controle	76
Figura 25 - Eletromicrografia (EM) do coração - Grupo HES	77
Figura 26 - Eletromicrografia (EM) do coração - Grupo RL.	78

SUMÁRIO

1 INTRODUÇÃO	13
2 REVISÃO DE LITERATURA	17
3 OBJETIVOS	30
4 MATERIAL E MÉTODO	32
4.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO E COMISSÃO DE ÉTICA	33
4.2 ANIMAIS	33
4.3 ESTUDO PILOTO	34
4.4 PROCEDIMENTOS	36
4.5 AVALIAÇÃO PARAMÉTRICA	41
4.5.1 Parâmetros hemodinâmicos	41
4.5.2 Parâmetros de oxigenação	43
4.5.3 Tonometria gástrica	44
4.5.4 Estudo ecodopplercardiográfico	45
4.5.5 Hematócrito e hemoglobina	18
4.5.6 Débito urinário	48
4.5.7 Avaliação da microscopia óptica e eletrônica	49
4.6 DELINEAMENTO DO EXPERIMENTO	51
4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA	52
5 RESULTADOS	53
6 DISCUSSÃO	79
7 CONCLUSÕES	93
REFERÊNCIAS	95
APÊNDICES	104

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os traumatismos e procedimentos cirúrgicos de grande porte que cursam com importante perda sangüínea requerem, para a adequada manutenção da homeostasia do meio interno, fluidoterapia para a restauração e manutenção da volemia. Os fluidos empregados atualmente com este fim compreendem as soluções cristalóides, a albumina ou as soluções de colóides sintéticos como as gelatinas, a dextrana e mais recentemente o hydroxyethyl starch ou amido (TRAYLOR; PEARL, 1996). No entanto, na dependência do volume de sangue que é perdido durante o procedimento cirúrgico, o emprego de fluidos acelulares na reposição volêmica é ineficaz, uma vez que não mantém o transporte de oxigênio (GALLAGHER, 1995).

A transfusão de sangue carrega uma série de riscos que podem ser classificadas em infecciosas e imunomediadas. Entre as diversas doenças transmissíveis, pode-se citar a hepatite e a síndrome da imunodeficiência adquirida no homem, brucelose e hemoparasitoses no cão e leucemia e peritonite infecciosa no gato. As reações imunomediadas incluem as reações transfusionais imediatas e tardias, imunossupressão e as lesões pulmonares agudas relacionadas à transfusão (BROOK, 1992; SPAHN; CASUTT, 2000).

Inúmeras alternativas têm sido propostas no intuito de se limitar o emprego de sangue homólogo. Entre esses métodos está a hemodiluição, que basicamente é a retirada de determinada quantidade de sangue, e infusão simultânea com fluido cristalóide ou colóide. Um outro método seria a doação pré-operatória, método em que o sangue do paciente é estocado nas semanas que antecedem o procedimento cirúrgico, podendo também ser utilizada a eritropoetina e suplementação de ferro neste período para estimular a produção de hemácias. Outra alternativa empregada

em procedimentos de grande porte é o salvamento trans-operatório de sangue que consiste na retirada e filtração do sangue principalmente da cavidade abdominal ou torácica durante o procedimento cirúrgico, requerendo, no entanto, equipamento de alto custo. Dentre esses métodos, o mais econômico é a hemodiluição, que dispensa procedimentos de processamento e estocagem, podendo o sangue coletado na sala de operação ficar em temperatura ambiente por período de até 6 horas, sem prejuízo de nenhum componente. Além do menor custo, este método apresenta outras vantagens, como menor perda de células vermelhas durante o período operatório, uma vez que o sangue perdido está diluído. Por outro lado, o sangue repostado, fornece plaquetas e fatores de coagulação. Observou-se também que a hemodiluição promove aumento da perfusão tecidual, conseqüente à diminuição da viscosidade sangüínea, fator esse que leva a uma série de aplicações desta técnica em vasculopatias obstrutivas, aumentando o interesse em seu estudo e emprego (TODD; TOMMASINO; MOORE, 1985).

Os limites de hemodiluição que podem ser alcançados é ponto ainda controverso. Especial enfoque à oxigenação tecidual, principalmente em órgãos que não conseguem aumentar muito sua taxa de extração de oxigênio, como o cérebro e o coração, tem sido oferecido sobretudo no que alude às técnicas de monitorização (AULER, 2001). Diversos métodos têm sido propostos para se detectar de forma mais precoce a viabilidade tecidual nos estados de choque, na sepse, na hemodiluição. Dentre eles, pode-se citar a ecocardiografia transesofágica, saturação venosa de oxigênio, lactato, tonometria gástrica, além da avaliação hemodinâmica convencional.

A utilização da ecocardiografia transesofágica nos centros cirúrgicos iniciou-se há quase 20 anos. Entretanto, sua aplicação clínica para avaliação hemodinâmica e

como meio diagnóstico peri-operatório tem crescido somente nos últimos anos, principalmente em operações de grande porte como as cardiovasculares. A hemodiluição, também tem sido utilizada nos procedimentos cirúrgicos de grande porte, porém existem poucos trabalhos na literatura sobre a avaliação ecocardiográfica durante o procedimento de hemodiluição, bem como de sua repercussão sobre o miocárdio.

Sendo assim, no presente estudo avaliou-se os efeitos da hemodiluição acentuada ($Ht \leq$ a 50% do inicial), realizada com solução de Ringer com lactato ou amido hidroxietílico por meio do emprego da ecocardiografia tras-esofágica, avaliação hemodinâmica convencional e tonometria gástrica. Também avaliou-se a hemodiluição normovolêmica aguda por meio do lactato, índices de oxigenação e biópsia do miocárdio.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

Aspectos gerais

A hemodiluição compreende método no qual sangue total é coletado do paciente imediatamente antes da cirurgia. Simultaneamente, soluções de cristalóides ou colóides são administradas para a manutenção do volume circulante. O próprio sangue do paciente é reinfundido durante a cirurgia no momento em que a maior perda de sangue cesse (STELHING; ZAUDER, 1991). Em alguns casos o sangue pode ser administrado mesmo antes do esperado, quando taquicardia e hipotensão não são revertidas pela administração de fluidos. Como o sangue perdido durante a cirurgia foi diluído, a hemodiluição deve resultar em menor perda de células vermelhas (NESS; BOURKE; WALSH, 1991).

A devolução do sangue coletado realizada ao término da operação fornece plaquetas e outros fatores da coagulação assim como condições ideais para o transporte de oxigênio, como o aumento da taxa de hemoglobina, o que constitui outra grande vantagem da hemodiluição (NIINIKOSKI et al., 1980). O sangue coletado imediatamente antes da cirurgia não necessita de conservação durante as primeiras seis horas, sendo armazenado na própria sala de cirurgia (GALLAGUER, 1995). Já o sangue homólogo obtido do banco de sangue, que é mantido a 4 graus centígrados necessita de aquecimento, além do fato de não conter plaquetas que são inativadas após cerca de 4 a 6 horas da colheita.

Mesmo que a redução do hematócrito seja grave e requeira a administração de sangue homólogo no trans-operatório ou pós-operatório imediato, a literatura tem relatado diminuição importante do volume total de sangue a ser transfundido quando

a hemodiluição é realizada (KOCHAMBA et al., 1996; NESS; BOURKE; WALSH, 1991; STELHLING; ZAUDER, 1991).

Matot et al. (2002) demonstraram em estudo prospectivo com 78 pacientes submetidos a ressecção hepática importante, que a hemodiluição diminui ou até evita a utilização de sangue alogênico. Comparando-se a hemodiluição com a doação pré-operatória em cirurgia de prostatectomia radical, podemos observar que ambas as técnicas são eficientes em reduzir os requerimentos sanguíneos, mas a hemodiluição tem menor custo e é mais confortável para os pacientes (MONK et al., 1997). Em estudo posterior, este mesmo grupo chegou a mesma conclusão, comparando essas duas técnicas em pacientes submetidos a artroplastia de bacia (GOODNOUGH et al., 2000).

Mecanismos compensatórios

A diminuição do hematócrito e hemoglobina que ocorre com a hemodiluição resulta em diminuição do conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2), como pode ser deduzido por meio da fórmula: $CaO_2 = (Hb \times 1,34 \times SaO_2) + (PaO_2) \times 0,003$, onde Hb = hemoglobina (g/dL); SaO_2 = saturação arterial de oxigênio (%); PaO_2 = pressão parcial de oxigênio arterial (mmHg); 1,36 = coeficiente de ligação do oxigênio à hemoglobina ($ml.g^{-1}$); 0,003 = coeficiente de solubilidade do oxigênio no plasma ($mmHg.ml^{-1}$).

Uma vez que a oferta de oxigênio (DO_2) é produto do conteúdo arterial de oxigênio e do débito cardíaco ($DO_2 = CaO_2 \times DC$), a sua manutenção quando ocorre diminuição na concentração de hemoglobina é obtida por meio do aumento do débito cardíaco. Além do aumento do débito cardíaco, ocorre simultaneamente,

aumento na taxa de extração, preservando desta forma, o consumo de oxigênio (ICKX et al., 2000; SPAHN et al., 1994; WEIKOPF et al., 1998).

O principal mecanismo compensatório para manutenção do consumo de oxigênio, o aumento do débito cardíaco, é resultante do aumento do volume sistólico e da frequência cardíaca. A diminuição da viscosidade do sangue observada na hemodiluição, diminui a resistência vascular sistêmica (RVS) e aumenta o retorno venoso (VARAT; ADOLPH; FOWLER, 1972). Além da viscosidade sanguínea, outro fator que pode ser responsável pela redução da RVS é a vasodilatação induzida pela liberação de óxido nítrico (NO) (DOSS et al., 1995).

O segundo elemento que pode contribuir para o aumento do débito cardíaco é a frequência cardíaca. Embora o aumento da frequência cardíaca possa ser interpretado como sinal de hipovolemia (SPAHN et al., 1994), Weiskopf et al. (2003) demonstraram em pacientes humanos não anestesiados, que a frequência cardíaca aumenta durante a hemodiluição, mesmo com a manutenção da normovolemia. A anestesia geral pode diminuir ou mesmo inibir os mecanismos compensatórios da hemodiluição, por meio da depressão do sistema nervoso autônomo e diminuição da contratilidade cardíaca, conforme protocolo ou grau de anestesia (ICKX et al., 2000; VAN DER LINDEN et al., 2003).

O aumento compensatório do débito cardíaco mantém a disponibilidade de oxigênio. Entretanto, quando esse aumento não é suficiente, ocorre aumento na taxa de extração, resultando em diminuição da saturação venosa (SvO₂). O aumento na taxa de extração permite a manutenção do consumo de oxigênio até o limite crítico, quando o consumo se torna dependente da oferta (CAIN, 1977).

Limites de hematócrito

Alternativas à transfusão sanguínea implicam em aceitação de níveis mínimos de hemoglobina, conhecimento da fisiologia da oferta e consumo de oxigênio e doenças concomitantes (MARGARIDO et al., 2003). O limite histórico de hemoglobina 10g/dl e hematócrito 30% tem sido discutido e os recentes "guidelines" de transfusão recomendam níveis de hemoglobina de 6,0 a 8,0g/dl, exceto para pacientes graves com fatores de risco como função cardiovascular alterada e consumo metabólico aumentado (AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS, 1992).

O valor ideal de hematócrito que se pode alcançar com a hemodiluição é motivo de controvérsias, já que a literatura aponta diferentes valores alvos. Por exemplo, Niinikoski et al. (1980) empregaram em cirurgia para revascularização do miocárdio hematócrito alvo de 33% e Mathru et al. (1991) utilizaram a hemodiluição até alcançar valores de hematócrito de 15% para o mesmo procedimento cirúrgico. Nelson et al. (1993) em pacientes portadores de distúrbios vasculares graves verificaram que valores de hematócrito inferiores a 28% estão relacionados com maior incidência de isquemia pós-operatória. Já Monk et al. (1997), em prostatectomia radical estabeleceram como hematócrito alvo para a hemodiluição valor de 28% e limite de 25% para transfusão durante a cirurgia não relatando qualquer efeito deletério da hemodiluição.

Fator importante na escolha do hematócrito alvo são os antecedentes mórbidos do paciente e a doença em questão (KETLER, 1994). Segundo este autor, para os pacientes submetidos à cirurgia cardíaca de importante repercussão hemodinâmica, o hematócrito de 30% não é o hematócrito crítico e sim o ideal. Isto posto, na dependência do caso, reduções ainda maiores podem ser realizadas desde que a oferta de oxigênio seja suficiente para se manter o adequado consumo (VO_2). Van

Woerkens et al. (1992) relataram caso de paciente portador de neoplasia de estômago com indicação de gastrectomia total na qual sangue homólogo não poderia ser administrado pois o mesmo era Testemunha de Jeová. Valor crítico de DO_2 , no qual a VO_2 começou a declinar durante a anestesia, ocorreu no momento em que a hemoglobina alcançou valor de 4,0g/dl e hematócrito de 8%. Outros estudos em adultos jovens também demonstraram tolerância à valores de hemoglobina da ordem de 4g/dl ou seja no limite crítico do DO_2 (KREIMEIER; MESSNER et al., 1996).

O montante de sangue que pode ser retirado para a hemodiluição pode ser calculado por meio de diferentes fórmulas. Uma dessas fórmulas foi descrita em 1974 por Bourke e Smith, e utiliza a concentração de hemoglobina inicial e final para o cálculo: $V = VES \times \ln(Hb_i/Hb_f)$, onde V = volume de sangue a ser retirado; VES = volume estimado de sangue do paciente; Hb_i = hemoglobina inicial; Hb_f = hemoglobina final.

Considerando a dificuldade da utilização de uma fórmula com função logarítmica na prática clínica, Gross (1983) desenvolveu uma fórmula simplificada por meio de uma aproximação:

$$V = VES \times (H_i - H_d) / H_m \text{ onde:}$$

V = volume de sangue a ser retirado; VES = volume estimado de sangue; H_i = hematócrito inicial do paciente; H_d = hematócrito desejado; H_m = média entre H_d e H_i .

O valor inicialmente calculado pela forma descrita pode ser reavaliado durante a realização da hemodiluição, quando verifica-se instabilidade hemodinâmica. O tempo proposto para a retirada de sangue geralmente oscila entre 20 a 30 minutos,

sendo interessante a verificação do hematócrito, no mínimo uma vez durante este período (GALLAGHER, 1995).

Reposição volêmica

A definição de uma estratégia de reposição volêmica ideal constitui ainda um problema a ser esclarecido. Até o presente momento a controvérsia sobre o emprego de cristalóides e colóides para a ressuscitação volêmica e em hemodiluição ainda persiste agora com outros fatores, pois além da albumina, existem diversos colóides sintéticos disponíveis (BOLDT, 2000; TRAYLOR; PEARL, 1996). No entanto, fato já extensivamente comprovado é a maior capacidade de expansão volêmica das soluções colóides em relação aos cristalóides (ROSSI et al., 1996). Os cristalóides atravessam a membrana vascular com facilidade, distribuindo-se nos compartimentos vascular e intersticial, sendo necessário infusão de grandes volumes para se manter a normovolemia (BOLDT, 2000). Estudos com hemodiluição utilizando somente solução de Ringer com lactato mostraram resultado satisfatórios, com aumento do débito cardíaco e do manutenção da oxigenação sistêmica (JONES et al., 2003).

Os colóides são efetivos em pequenos volumes possuindo longa duração de ação (FALK et al., 1989). A meia vida do amido de 200.000 Daltons, é de 3 a 4 horas sendo que a perda de 1 ml de sangue é adequadamente repostada com 1 ml desta substância (STRAUSS, 1988). Se, no entanto, houver o emprego de cristalóides, a proporção empregada é de 3 ml da solução para 1 ml de sangue inicialmente, podendo ser necessário infusões repetidas para se manter a normovolemia. Assim sendo, a reposição com os colóides é efetiva com o emprego de volumes reduzidos e por longo espaço de tempo, acarretando menor risco de edema pulmonar por

excessivo aporte de água livre (FALK et al., 1989; STRAUSS, 1988; TRAYLOR; PEARL, 1996).

Quanto aos diferentes colóides empregados em hemodiluição, número consistente de trabalhos tem mostrado resultados promissores com os amidos (MORTELMANS et al., 1995; SAUNDERS et al., 1983; NESS et al., 1991). As gelatinas e a dextrana promovem maior número de reações alérgicas que os amidos (MORTELMANS et al., 1995; RING; MESSMER, 1997;). Em relação aos fatores de coagulação o amido de 200.000 Daltons diminui ligeiramente o fator de Von Willebrand alterando também a formação de fibrina (MORTELMANS et al., 1995). A principal vantagem do amido em relação à albumina é seu preço muito mais acessível (SAUNDERS et al., 1983). Dos dois amidos disponíveis há mais tempo no mercado nacional, aquele com menor peso molecular e menor fração de substituição molar, 200.000 Daltons/0,5 , acarreta menos problemas de coagulação quando comparado àquele de 450.000 Daltons/0,7 (BOLDT, 2000; STRAUSS et al., 1988). Recentemente, foi lançado um amido hidroxietílico de última geração, com peso molecular de 130.000 Daltons/0,4, com menor influência na coagulação (LANGERON et al., 2001).

Soluções cristalóides e colóides podem ser utilizadas associadamente em procedimentos de hemodiluição. Embora muitos estudos clínicos de hemodiluição sejam realizados com soluções colóides como o amido hidroxietílico, geralmente acaba-se utilizando soluções cristalóides para posterior manutenção da volemia, uma vez que existem limites máximos de utilização das soluções colóides. Fantoni et al. (1998), ao utilizar amido hidroxietílico associado a solução de Ringer com lactato na proporção de 0,5 ml de starch associado a 1,5 ml de Ringer lactato para cada ml de sangue retirado, observaram aumentos no débito cardíaco e transporte de

oxigênio, com resultados melhores do que a hemodiluição realizada apenas com solução de Ringer com lactato.

Perfusão regional e tonometria gástrica

Quanto às repercussões hemodinâmicas, diversos estudos têm investigado os efeitos da hemodiluição no homem e em modelos animais. Entretanto, há poucos dados a respeito de seu efeito na perfusão e oxigenação de diferentes tecidos. Uma vez que a perfusão esplâncnica é a primeira a ser afetada no déficit de oxigênio, a mensuração do CO_2 regional e determinação do pH da mucosa gástrica pode ser utilizado como parâmetro de avaliação precoce do grau de oxigenação tecidual (GUTIERREZ et al., 1992; NORDIN et al., 1998). A tonometria gástrica possibilita a mensuração indireta da pressão parcial de CO_2 na mucosa gástrica (PrCO_2). Como a concentração desse gás nos tecidos tem relação inversa com o fluxo sanguíneo, pode-se inferir a perfusão tecidual. Assim sendo, esta técnica, não invasiva, tem sido utilizada em pacientes após cirurgia cardíaca e pacientes graves em terapia intensiva, com o objetivo de se detectar alterações de oxigenação de forma precoce, uma vez que a acidose da mucosa gástrica indica queda na oferta de oxigênio para os tecidos periféricos, ou seja, perfusão gástrica diminuída ou isquemia (FIDDIAN-GREEN; BAKER, 1987).

O conceito de tonometria para mensuração da pressão parcial de CO_2 em órgão cavitário não é novo. A técnica da tonometria gástrica foi proposta em 1959 por Boda e Muranyl¹ como um método de avaliação indireta da pCO_2 arterial, por meio da introdução de um balão de látex preenchido com ar no estômago. Os autores demonstraram, em crianças com poliomielite em ventilação mecânica, que a pCO_2

¹ BODA, D.; MURANYL, L. Gastrotonometry – an aid to the control of ventilation during artificial respiration. **Lancet**, v. 273, p. 181-182, 1959, apud CERNY; CVACHOVEC, 2000, p. 289.

arterial poderia ser estimada com razoável precisão, permitindo o ajuste da ventilação. Entretanto, notaram que em quadros de choque, a $p\text{CO}_2$ gástrica poderia ser alterada, assumindo valores muito elevados. Naquela época não se conhecia o conceito de disóxia tecidual (CERNY; CVACHOVEC, 2000).

Bergofsky² (1964), utilizando o mesmo princípio, injetou solução salina na vesícula biliar e na vesícula urinária para mensurar a $p\text{O}_2$ e $p\text{CO}_2$ da mucosa desses órgãos. Dawson et al³, em 1965, utilizaram essa técnica no intestino em humanos e em cães. O maior avanço metodológico foi o conceito de pH tecidual intramucoso proposto por Fiddian-Green et al. (1982). Por meio da infusão de solução salina no estômago de cães, o pH da mucosa intestinal poderia ser calculado a partir da $p\text{CO}_2$ tecidual, utilizando a equação de Henderson-Hasselbach ($\text{pHi} = 6,1 + \log \text{HCO}_3^- / (\text{PrCO}_2 \times 0,03)$), onde pHi = pH intramucoso; HCO_3^- = concentração de bicarbonato sistêmico; 0,03= coeficiente de solubilidade do CO_2 no plasma; PrCO_2 = PCO_2 regional, mensurado por meio da tonometria.

Posteriormente a técnica foi aperfeiçoada, passando a utilizar uma sonda nasogástrica com um balão de silicone permeável ao CO_2 na sua extremidade distal, permitindo a análise de alíquotas de solução salina a 0,9%, após um período de equilíbrio, de aproximadamente uma hora. Hoje, os equipamentos permitem a mensuração mais rápida, por meio da utilização de ar no lugar da solução salina, com tempo de equilíbrio menor, de 10 minutos.

O princípio fisiológico que sustenta a utilização da tonometria está embasado na relação entre o fluxo sanguíneo e a $p\text{CO}_2$ da mucosa do órgão estudado. A $p\text{CO}_2$ da

² BERGOFSKY, E. H. Determination of tissue O_2 tension by hollow visceral tonometers: effect of breathing enriched O_2 mixtures. **Journal of Critical Investigations**, v. 43, p. 193-200, 1964, apud CERNY; CVACHOVEC, 2000, p. 289.

³ DAWSON, A. M. Small bowel tonometry: assessment of small gut mucosal oxygen tension in dog and man. **Nature**, v. 206, p. 943-944, 1965, apud CERNY; CVACHOVEC, 2000, p. 289

mucosa é o produto final do equilíbrio entre a produção de CO_2 dos tecidos e a taxa de sua remoção, que depende fundamentalmente do fluxo regional. Desta forma, um aumento da pCO_2 tecidual pode representar o aumento da produção de CO_2 , a redução do fluxo sanguíneo ou a combinação de ambos (JAKOB; TAKALA, 2000; SILVA, 1998). As alterações no fluxo, que diminuem a depuração tecidual do CO_2 produzido no metabolismo celular aeróbio, promovem aumento local de CO_2 . Por outro lado, em condições de hipóxia, há um aumento da produção anaeróbia de CO_2 . Os íons H^+ produzidos em excesso pelo metabolismo anaeróbio são tamponados pelo bicarbonato, gerando CO_2 . Dessa forma, a tonometria gástrica estima indiretamente a relação entre a oferta e o consumo de oxigênio das camadas mais superficiais do trato digestivo por meio da medida da pCO_2 (CERNY; CVACHOVEC, 2000).

A tonometria gástrica tem sido utilizada por vários autores em situações de hipovolemia, reposição volêmica e também em protocolos de hemodiluição como forma de monitorização da perfusão tecidual (BACHER et al., 1998; IVATURY et al., 1995; NORDIN et al., 1998).

Ecocardiografia transesofágica

Comparada aos demais órgãos, a oxigenação miocárdica é, sem dúvida, fator limitante da hemodiluição, de forma que em pacientes com doenças coronarianas a redução, mesmo que relativamente moderada, do hematócrito e hemoglobina é contra-indicada. Pacientes com função cardiovascular alterada têm menor reserva fisiológica, menor habilidade em aumentar o débito cardíaco. Estas condições limitam a tolerância dos pacientes idosos com isquemia miocárdica à situações de anemia. Estudos com diferentes estratégias de transfusão sangüínea, em pacientes

portadores de doença cardíaca isquêmica, mostraram maior morbidade quando utilizados limites mais restritivos (HERBERT et al., 2001; WU et al., 2001).

Embora a hemodiluição extrema pode ser tolerada por um coração em condições normais, até mesmo uma hemodiluição moderada pode comprometer a oxigenação miocárdica e função contrátil em um coração com reserva já diminuída (CRYSTAL; SALEM, 1988).

As anormalidades na motilidade da parede miocárdica e alterações na função diastólica refletem alterações isquêmicas do músculo cardíaco e podem ser verificadas pela ecocardiografia bidimensional antes mesmo que alterações eletrocardiográficas possam ser evidenciadas (SMITH et al., 1985).

A técnica de ecocardiografia convencional, transtorácica, é impraticável durante o período trans-operatório, ao contrário da ecocardiografia transesofágica, que vem sendo utilizada há quase duas décadas e é uma alternativa menos invasiva de monitoração hemodinâmica e tem sido amplamente empregada no período peri-operatório para diagnóstico de alterações da função cardíaca, oxigenação e isquemia do miocárdio, bem como da volemia, auxiliando a equipe cirúrgica a diagnosticar precocemente estas alterações (MATSUMOTO et al., 1980; SHANEWISE et al., 2000).

A ecocardiografia também possibilita a avaliação qualitativa e quantitativa da função cardíaca. Pode-se obter dimensões intracavitárias, áreas e volumes e com a utilização do Doppler é possível medir a velocidade do fluxo aórtico ou pulmonar, permitindo cálculos hemodinâmicos como débito cardíaco, volume sistólico e fração de ejeção entre outros (FEINGEBAUM, 1994). Comparando-se a ecocardiografia transesofágica e medidas hemodinâmicas invasivas como débito cardíaco e pressões de enchimento, observou-se resultados compatíveis, com boa acurácia do

método não invasivo (CHEUNG et al., 1994; KATZ et al., 1993; PERRINO et al., 1988; REICH et al., 1993; STODDARD et al., 1993; SWENSON et al., 1996).

Com a avaliação segmentar da contração do ventrículo esquerdo pode-se detectar anormalidades da motilidade, consideradas indicadores sensíveis e específicos de isquemia do miocárdio, diagnosticando, como já mencionado, alterações isquêmicas mais precocemente do que o eletrocardiograma, sendo possível também, sua utilização em situações onde o segmento ST não pode ser analisado como em casos de distúrbios de condução e ritmos de marcapasso (FEINGEBAUM, 1994; SMITH et al., 1985). Entretanto, a validade da motilidade segmentar como indicador de isquemia é discutível. Seeberger et al. (1997) realizaram um estudo onde anormalidades de motilidade segmentar foram detectadas na ausência de isquemia, porém associadas à hipovolemia.

Estudos clínicos com hemodiluição têm utilizado a ecocardiografia transesofágica para avaliar a função cardíaca sistólica e diastólica. Van Daele et al. (1994) relataram a utilização da ecocardiografia transesofágica durante hemodiluição aguda hipervolêmica para determinação do débito e volumes cardíacos. A função sistólica e diastólica foi avaliada por ecocardiografia transesofágica por Bak et al. (2000) em pacientes submetidos a hemodiluição aguda normovolêmica, com redução da hemoglobina até 8,0 g/dl, mostrando menor comprometimento da função miocárdica sistólica ou diastólica. A função sistólica regional do ventrículo esquerdo foi avaliada por Catoire et al. (1992) por meio da ecocardiografia transesofágica em pacientes com doença vascular submetidos a hemodiluição aguda normovolêmica, durante cirurgia de aorta abdominal, não observando-se nenhuma piora na função do miocárdio. Em todos esses estudos, a ecocardiografia transesofágica mostrou ser técnica apurada de monitoração hemodinâmica.

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

O objetivo do presente estudo foi avaliar a técnica de hemodiluição acentuada ($Ht \leq 50\%$ do inicial) no que diz respeito a efeitos cardiovasculares, alterações metabólicas e da perfusão regional com dois diferentes fluidos, amido hidroxietílico e solução de Ringer com lactato. Para tanto:

1. verificou-se os efeitos da hemodiluição sobre o miocárdio por meio da avaliação ecocardiográfica da função cardíaca e da motilidade segmentar da parede do ventrículo esquerdo;
2. avaliou-se o fluxo sanguíneo periférico por meio da monitorização contínua da saturação venosa mista e hemodinâmica convencional e cálculos de oxigenação derivados desses dados;
3. avaliou-se a perfusão esplâncnica por meio da tonometria gástrica como parâmetro de oxigenação tecidual;
4. avaliou-se os efeitos metabólicos por meio da mensuração do lactato, potássio e bicarbonato séricos.

4 MATERIAL E MÉTODO

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 LOCAL DE REALIZAÇÃO E COMISSÃO DE ÉTICA

Este estudo foi realizado no Laboratório de Investigação Médica LIM08 - Anestesiologia Experimental da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP), com apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), por meio dos processos 00/10847-0 (Auxílio pesquisa), 00/10824-0 (bolsa MS) e 02/11935-6 (bolsa DD).

Análise de amostras do miocárdio, através da microscopia óptica e eletrônica foi realizada no Laboratório de Investigação Médica LIM22 – Patologia Cardiovascular da FMUSP.

O protocolo experimental foi submetido e aprovado pela Comissão de ética para análise de projeto de pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas e Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.2 ANIMAIS

Foram empregados para o estudo, 38 porcos mestiços, jovens, com peso variando de 30 a 40 quilos provenientes de granjas suínas de alto padrão sanitário e alojados temporariamente no Departamento de Reprodução (VRA) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Os animais foram previamente submetidos a exame clínico completo sendo descartados aqueles portadores de qualquer anomalia que pudesse interferir no andamento do estudo.

Desses 38 animais, 10 foram utilizados durante o estudo piloto e 28 durante a fase experimental, dos quais em apenas 23 foram coletados todos os parâmetros inicialmente propostos. Dois animais foram descartados após a instrumentação, por apresentarem alterações gastrointestinais com repercussão hemodinâmica e metabólica. Foram utilizados ao final da fase experimental, três animais para determinação do lactato durante hemodiluição realizada com solução de Ringer simples.

4.3 ESTUDO PILOTO

Como se tratava de um procedimento novo em nosso laboratório foi necessário a realização de um estudo piloto para estabelecimento do protocolo anestésico e adequação da monitoração.

Foram utilizados 10 animais em estudos pilotos para estabelecimento do protocolo anestésico, incluindo aqueles descartados inicialmente por apresentarem quadro de pneumonia por micobacteriose (Figura 7).

Após alguns pilotos, verificou-se que eram necessários animais com maior peso corporal (em torno de 30 - 40 kg) para permitir a passagem do transdutor trans-esofágico. Verificou-se também que a posição anatômica do coração em relação ao esôfago na espécie suína é diferente do homem devido as particularidades posturais, necessitando usar-se cortes diferentes dos obtidos no ser humano. A Fração de Ejeção foi obtida por meio de um método volumétrico, com a planimetria do ventrículo esquerdo, em seu corte mais longitudinal. Quanto à análise da

contratilidade segmentar, observou-se que em situações de taquicardia, com frequência cardíaca acima de 150 bpm, sua realização se torna muito difícil.

O protocolo anestésico passou por vários ajustes, devido a natureza do animal, que possui grande tendência ao estresse com qualquer manipulação. A anestesia tem que ser adequada, sem prejudicar o protocolo e sem inibir as respostas fisiológicas esperadas com a hemodiluição. A princípio pensou-se que a sedação forte fosse mais adequada, mas tal sedação com acepromazina associado a midazolam acabou por comprometer a hemodiluição. A acepromazina aumenta a captação de sangue pelo baço, sendo o volume hemático seqüestrado liberado gradativamente ao longo do tempo, dificultando a manutenção do nível hematócrito. A esplenectomia não foi realizada por aumentar o tempo de preparação e por possíveis efeitos hemodinâmicos. Chegou-se dessa forma a associação do midazolam (0,5mg/kg) com fentanil (5µg/kg) e cetamina (5mg/kg), com a obtenção de sedação satisfatória, indução com propofol (5mg/kg) pela via intravenosa e manutenção com cetamina (80µg/kg/min), fentanil (10µg/kg/h) e pancurônio.(0,3mg/kg/h). Optou-se pela manutenção da anestesia intravenosa total pois a utilização de anestésicos halogenados levaria a alteração da mecânica respiratória, que embora não seja o objetivo de nosso trabalho, é o ponto central de outro trabalho desenvolvido em conjunto com a pós-graduanda em nível de doutorado, Dra. Clarita Margarido, médica anestesiologista, que estudou os efeitos pulmonares da hemodiluição normovolêmica aguda.

Figura 1 - Pulmão com pneumonia

4.4 PROCEDIMENTOS

Jejum

Os animais foram submetidos a jejum alimentar de 12 horas e hídrico de 3 horas antes de serem submetidos a anestesia para o experimento de hemodiluição.

Procedimento anestésico

A técnica anestésica empregada em todos os animais do experimento constou da administração de citrato de fentanila⁴ na dose de $5 \mu\text{g.kg}^{-1}$ associado ao midazolam⁵ na dose de $0,5 \text{ mg.kg}^{-1}$ e ao cloridrato de cetamina⁶ na dose de 10 mg.kg^{-1} pela via intramuscular, como medicação pré-anestésica. Decorridos 15 minutos a veia marginal da orelha foi cateterizada com cateter⁷ de calibre 20G. Uma vez estabelecido o acesso venoso, realizou-se a indução anestésica consistindo na aplicação de propofol⁸ na dose de 5 mg.kg^{-1} . Após a intubação orotraqueal dos animais com sonda traqueal de diâmetro apropriado, realizou-se a manutenção da anestesia por meio da infusão contínua de cloridrato de cetamina na dose de $5 \text{ mg.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$ associado a citrato de fentanila $10 \mu\text{g.kg}^{-1}.\text{h}^{-1}$. Os animais permaneceram em ventilação controlada na modalidade volume controlado, com volume corrente de 6 a 8 ml/kg, PEEP de 5 cmH₂O e fração inspirada de oxigênio de 40%. Para tanto, administrou-se bolus de pancurônio⁹ na dose de $0,1 \text{ mg.kg}^{-1}$ IV, seguido de infusão contínua de $5\mu\text{g.kg}^{-1}.\text{min}^{-1}$. A administração contínua dos fármacos anestésicos do bloqueador neuromuscular foi feita utilizando-se bombas de infusão para seringas¹⁰. Para se avaliar a adequação da ventilação foram mensurados continuamente tanto a pressão parcial de dióxido de carbono no ar expirado (EtCO₂) com auxílio de capnógrafo do analisador de gases quanto a saturação periférica da hemoglobina por meio de oxímetro de pulso¹¹ colocado na língua do animal. A pressão parcial de dióxido de carbono foi mantida entre 35 a 45 mmHg. A ventilação também foi avaliada por meio de um monitor de mecânica ventilatória¹².

⁴ Fentanest, Cristália, SP

⁵ Dormire - Cristália

⁶ Cetamin - Cristália, São Paulo

⁷ Abbocath Tplus – Produtos Hospitalares Abbott

⁸ Fresofol 1% - Fresenius Kabi

⁹ Pavulon – Organon Teknika

¹⁰ Bomba de infusão – Santronic – Modelo 680

¹¹ Oxímetro de pulso – Viridia Modelo 885 – Hewlett Packard

¹² Ventcheck modelo 101 – Novamatrix Medical Systems INC. Connecticut, USA

Fluidoterapia

Independente do grupo randomizado, durante o procedimento cirúrgico e depois, durante todo o protocolo experimental, os animais receberam fluidoterapia com Ringer lactato¹³ na taxa de $10 \text{ ml.kg}^{-1}.\text{hora}^{-1}$. Para assegurar a administração correta de fluido, utilizou-se uma bomba de infusão¹⁴.

Figura 2 - Animal anestesiado, com monitoração de pressão arterial, catéter de artéria pulmonar, tonômetro gástrico e transdutor transesofágico

Instrumentação

Uma vez que os animais a serem submetidos à técnica da hemodiluição se encontravam em plano de anestesia realizou-se a dissecação da veia femoral para a

¹³ Ringer lactato - Baxter Hospitalar Ltda, São Paulo

¹⁴ Bomba de infusão Anne – Abbott, North Chicago

introdução do cateter de artéria pulmonar ¹⁵ acoplado à monitoração de SvO₂ contínuo, de 110 cm de comprimento. Para isso, os animais foram posicionados em decúbito dorsal e procedeu-se a dissecação da referida veia e introdução do cateter. Primeiramente o sistema transdutor-registrador foi preenchido com solução salina heparinizada¹⁶ e zerado à pressão atmosférica sendo conectado ao transdutor de pressão posicionado ao nível da linha axilar média. Uma vez que se observou a curva característica de átrio direito o balão foi insuflado com 1,5 ml de ar e prosseguiu-se a introdução do cateter, constatando-se sua passagem pelo ventrículo direito, tronco da artéria pulmonar por meio da verificação do traçado característico. Quando se verificou alteração do traçado com “achatamento da curva”, a pressão de oclusão da artéria pulmonar foi considerada e o cateter então foi fixado.

Um cateter de polietileno¹⁷ de calibre 18G foi introduzido na artéria femoral dissecada ao lado da veia com o catéter de artéria pulmonar e acoplado a outro transdutor de pressão para obtenção da pressão arterial sistêmica.

Para obtenção das pressões utilizou-se um monitor com dois canais de pressão, e do débito cardíaco, um computador de débito cardíaco¹⁸.

Foram dissecados a veia e a artéria femoral do membro contra-lateral para introdução de sonda uretral¹⁹ número 10 com a extremidade cortada para a retirada do sangue e infusão de fluido durante o processo de hemodiluição.

¹⁵ Swan Ganz Thermodilution and continuos SvO₂ Catheter Model 744H-7,5F – Baxter Healthcare Corporation, CA, USA

¹⁶ Lique mine – Produtos Roche Químicos e Farmaceuticos S.A.

¹⁷ Abbocath Tplus – Produtos Hospitalares Abbott

¹⁸ Viridia Modelo 885 – Hewlett Packard

¹⁹ Sonda uretral 10 - Embramed, São Paulo.

Procedimento experimental

Após a estabilização da anestesia e concluída a preparação para o estabelecimento da monitoração do animal (Figura 1), procedeu-se a coleta da primeira amostra dos parâmetros hemodinâmicos, respiratórios, metabólicos e ecocardiográficos. Imediatamente após a obtenção dos valores denominados controle, os animais foram divididos aleatoriamente em 3 grupos. Grupo I (controle, n=7), submetidos somente a anestesia e ventilação. No grupo II (HES, n=8), os animais foram submetidos a hemodiluição normovolêmica aguda com utilização de solução de amido hidroxietílico²⁰ com peso molecular de 200.000 daltons e a 6%, na proporção de 1 ml para cada ml de sangue retirado. No grupo III (Ringer lactato, n=8), a hemodiluição foi realizada com Ringer lactato na proporção de 3 ml para cada ml de sangue retirado.

Para o cálculo do volume de sangue a ser retirado (V) utilizou-se a fórmula proposta por Gross (1983):

$$V = VES \times (H_i - H_d) / H_m \text{ onde:}$$

VES = volume estimado de sangue, sendo considerado 80 ml/kg para o porco adulto; H_i = hematócrito inicial do paciente; H_d = hematócrito desejado; H_m = média entre H_i e H_d .

O hematócrito desejado foi fixado em 15% e o volume calculado foi retirado em 30 minutos. Simultaneamente foi infundido pelo cateter da veia femoral, ou amido hidroxietílico (Grupo II) ou solução de Ringer lactato (Grupo III), previamente aquecidos à 38°. Foram obtidas medidas do hematócrito a cada 10 minutos para acompanhar o processo de hemodiluição.

²⁰ HAES-steril - Fresenius

Após a hemodiluição, os animais foram avaliados durante 120 minutos. Procedeu-se a administração do mesmo fluido na hemodiluição, para manutenção de pressão arterial e pressão venosa central próximos ao valor basal.

4.5 AVALIAÇÃO PARAMÉTRICA

4.5.1 Parâmetros hemodinâmicos

Frequência e ritmo cardíacos

No animal não anestesiado a frequência cardíaca (FC) foi mensurada por meio da auscultação dos batimentos cardíacos em um minuto. Durante o decorrer da anestesia a frequência e ritmo cardíacos foram obtidos por meio do monitor cardíaco²¹.

Pressão arterial sistêmica

Durante o procedimento de hemodiluição a pressão arterial foi obtida por mensuração direta com o cateter da artéria femoral acoplado ao transdutor de pressão do monitor, obtendo-se desta forma a pressão arterial média (PAM), sistólica (PAS) e diastólica (PADS).

Débito cardíaco (DC) e índice cardíaco (IC)

O DC foi obtido pelo método da termodiluição, por meio do cateter de Swan-Ganz, posicionado na artéria pulmonar e conectado ao monitor de débito cardíaco²².

²¹ Viridia Model 885 – Hewlett Packard

²² Vigilance - Baxter

A medida foi realizada injetando-se 10 ml de solução de glicose a 5%²³ em temperatura de zero a cinco graus Celsius, pela luz proximal do cateter (atrial). Foram realizadas quatro medidas consecutivas do DC sendo desprezada aquela cujo valor foi discrepante (maior que 10%) (ARAUJO, 1992). Uma vez obtido o valor do débito cardíaco, o índice cardíaco foi calculado por meio da seguinte fórmula:

$$IC = DC \cdot SC^{-1} \text{ onde:}$$

IC = índice cardíaco, em $L \cdot min^{-1} \cdot m^2$

DC = débito cardíaco, em $L \cdot min^{-1}$

SC = superfície corpórea, em m^2

Para o cálculo da superfície corpórea empregou-se a seguinte equação (GUYTON et al., 1973)

$$SC = K \cdot p^{2/3} \text{ onde:}$$

K = constante igual a 0,09 para animais acima de 4 kg

P = peso do porco, em quilograma

Pressão de átrio direito (PAD), pressão da artéria pulmonar (PAP), pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP)

Para a obtenção da pressão do átrio direito a via proximal do cateter de Swan-Ganz foi conectada ao transdutor de pressão. A pressão da artéria pulmonar foi obtida ao se conectar a via distal do cateter de Swan-Ganz ao transdutor de pressão. A pressão de oclusão da artéria pulmonar foi obtida insuflando-se o balão localizado na extremidade distal do cateter de Swan-Ganz.

Os parâmetros referentes ao:

²³ Solução de Glicose a 5% - Baxter

ÍNDICE SISTÓLICO (IS), ÍNDICE DA RESISTÊNCIA VASCULAR SISTÊMICA (IRVS), ÍNDICE DA RESISTÊNCIA VASCULAR PULMONAR (IRVP) foram calculados a partir das fórmulas padrões (SHOEMAKER, 1995).

4.5.2 Parâmetros de oxigenação

Saturação contínua de oxigênio no sangue venoso misto (SvO_2 contínuo)

Os valores contínuos da SvO_2 foram obtidos por meio do catéter de arteria pulmonar e dispostos no monitor de débito cardíaco.

Pressão parcial de oxigênio (PvO_2) e saturação de oxigênio no sangue venoso misto (SvO_2)

A coleta de sangue venoso misto para a obtenção dos valores de PvO_2 e SvO_2 foi realizada cuidadosamente a partir da extremidade distal do cateter de Swan-Ganz. As amostras foram coletadas em seringas heparinizadas sendo a agulha vedada com tampa de borracha, evitando assim o contato do sangue com o ar ambiente. O exame da cada amostra foi realizado em analisador de pH e gases sangüíneos²⁴.

Pressão parcial de oxigênio (PaO_2) e conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2)

A coleta de sangue arterial para a obtenção dos valores da PaO_2 e CaO_2 foi realizada pelo próprio cateter de mensuração da pressão arterial direta. As amostras foram coletadas em seringas heparinizadas sendo a agulha vedada com tampa de borracha, evitando assim o contato do sangue com o ar ambiente. O exame de cada amostra foi realizado no analisador de pH e gases sangüíneos.

O CaO_2 – conteúdo arterial de oxigênio, em ml.100ml^{-1} , foi obtido pela seguinte fórmula: $(\text{Hb} \times \text{SaO}_2 \times 1,36) + (\text{PaO}_2 \times 0,003)$

onde:

.Hb = hemoglobina

1,36 = coeficiente de ligação do oxigênio à hemoglobina, em ml.g^{-1}

0,003 = coeficiente de solubilidade do oxigênio no plasma, em mmHg.ml^{-1}

Pressão parcial de dióxido de carbono (PaCO_2) , pH, potássio e bicarbonato plasmático (HCO_3^-) do sangue arterial

A mesma amostra de sangue obtida pelo cateter posicionado na artéria femoral foi utilizada para a mensuração da PaCO_2 , pH, potássio e bicarbonato plasmático no mesmo analisador de gases sanguíneos e pH empregado para análise das demais variáveis.

Os parâmetros referentes ao:

ÍNDICE DE CONSUMO DE OXIGÊNIO (IVO_2), ÍNDICE DA OFERTA DE OXIGÊNIO (IDO_2), TAXA DE EXTRAÇÃO DO OXIGÊNIO (TEO_2) e DIFERENÇA ARTERIO-VENOSA DO OXIGÊNIO C(A-V) O_2 foram calculados a partir das fórmulas padrões (SHOEMAKER, 1995).

4.5.3 Tonometria gástrica

Um cateter de tonometria gástrica foi introduzido pela cavidade oral até o compartimento gástrico. Seu posicionamento adequado foi estimado pela distância entre a cavidade oral e a região epigástrica e comprovado por meio da injeção de 20 ml de ar e auscultação de bolhas na região epigástrica. Procedeu-se a lavagem

²⁴ Gasômetro ABL – Radiometer - Copenhagen

estomacal com 500 ml de solução fisiológica aquecida a 37° C. O pH da mucosa gástrica (pHi) foi determinado com auxílio do tonômetro gástrico²⁵ e gasometria convencional por meio dos valores de PCO₂ da mucosa gástrica (PrCO₂), PCO₂ e pH arteriais (PaCO₂, pHa). O pHi foi calculado pela fórmula: $pHi = pHa + {}^{10}\log(PaCO_2 / PrCO_2)$, presente no equipamento.

Figura 3 - Tonômetro gástrico

Figura 4 - Catéter do tonômetro

4.5.4 Estudo ecodopplercardiográfico

A avaliação ecocardiográfica foi realizada por meio de um sistema de ultrassonografia²⁶ com transdutor transesofágico²⁷ de 7,5/5,0 MHz posicionado no interior do esôfago após a anestesia do animal.

²⁵ Tonocap TC200 – Datex-Engstrom, Helsinki, Finlandia

²⁶ M2410B- Sistema de Ultrassonografia IMAGE POINT HX – Hewlett Packard

²⁷ Transdutor Trasesofágico Omniplano de 7,5/5,0 MHz – Hewlett Packard

Figura 5 - Aparelho de ecocardiografia

Figura 6 - Transdutor transesofágico

Imagens estudadas

Foram usadas três posições para o exame ecocardiográfico:

- a) Com o transdutor na região gástrica (dentro do estômago), pode-se obter cortes transversais e longitudinais do ventrículo esquerdo.
- b) Recuando o transdutor até a porção média do esôfago, pode-se obter visão das quatro câmaras do coração.
- c) Com o transdutor na base do coração, pode-se visualizar átrio direito e esquerdo, valva aórtica e tronco pulmonar.

Análise da função sistólica regional

A função sistólica regional foi avaliada pela análise qualitativa da motilidade da parede do ventrículo esquerdo. Foram analisados 16 segmentos da parede do ventrículo esquerdo por meio de cinco cortes, três pela janela esofágica e dois pela janela transgástrica, e foram atribuídos valores conforme a motilidade:

- motilidade normal: 1
- segmento moderadamente hipocinético: 2
- segmento hipocinético: 3
- segmento acinético: 4
- discinético: 5

O modelo de 16 segmentos e a escala de graduação são recomendados pela ASE/SCA – American Society of Echocardiography / Society of Cardiovascular Anesthesiologists (SHANEWISE ET AL., 1999).

Análise da fração de ejeção

Calculou-se a fração de ejeção por planimetria do ventrículo esquerdo (Método de Simpson), com o transdutor na posição média do coração, o que permitiu a visualização das quatro câmaras.

Figura 7 - Imagem do ventrículo esquerdo em diástole.

4.5.5 Hematócrito e hemoglobina

Os valores de hematócrito e hemoglobina foram obtidos do sangue coletado na artéria femoral e analisados pelo gasômetro ABL.

4.5.6 Débito urinário

O débito urinário foi mensurado por meio de cateterização vesical transuretral.

4.5.7 Avaliação da microscopia óptica e eletrônica

Imediatamente após a eutanásia dos animais por meio de administração de citrato de fentanila (20 µg/kg) e cloridrato de cetamina (30 mg/kg), seguida de 10ml de cloreto de potássio, amostras do miocárdio foram coletados para posterior análise por meio de microscopia óptica e eletrônica. Os estudos microscópicos foram conduzidos pelo Prof. Dr. Carlos Augusto Pasqualucci, no Laboratório de Patologia Cardiovascular (LIM22) do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Análise microscópica

Os fragmentos de tecido de um cm³ foram fixados em solução de formol a 10%. Após 48 horas, o material foi recortado e submetido às etapas rotineiras de desidratação, diafanização e impregnação. Após a inclusão em parafina, o material foi cortado e corado em:

- hematoxilina e eosina;
- tricrômico de Masson para facilitar a distinção entre fibras musculares cardíacas e tecido conjuntivo;
- Verhoeff para fibras elásticas, possibilitando observação mais detalhada dos vasos sangüíneos;
- Picrosirius para fibras colágenas, auxiliando a detectar áreas de fibrose.

As observações foram realizadas em microscópio Nikon.

Análise ultra-estrutural

Para análise ultra-estrutural foram obtidas amostras da região subendocárdica da parede livre do ventrículo esquerdo. Para tanto, foram coletados fragmentos de 5 mm na maior dimensão, e imersos em glutaraldeído 2% em tampão fosfato 0,1M a 4°C sobre placa de cera, onde foram cortados em fragmentos menores de 1mm³. Esses fragmentos foram fixados por 3 horas em glutaraldeído 2% em tampão fosfato 0,1M a 4°C. Realizava-se, em seguida, a lavagem do material em tampão fosfato 0,1M (3 lavagens, 10 minutos cada uma) e colocava-se em OS04 a 1% e pH 7,3 a 4°C durante 2 horas.

A desidratação foi feita em soluções crescentes de álcool e a inclusão em araldite. Os cortes de 0,5 µm e ultrafinos foram executados em micrótomo PorterBlum (MT-2), com o auxílio de navalha de vidro ou diamante. Os cortes de 0,5 µm foram corados em azul de toluidina e os ultrafinos montados em grades de cobre (300 “mesh”), contrastados com acetato de uranila e citrato de chumbo.

As observações e micrografias eletrônicas foram realizadas no microscópio eletrônico marca JEOL, modelo JEM-1010, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.6 DELINEAMENTO DO EXPERIMENTO

Os tempos de avaliação dos parâmetros acima relacionados foram:

- valor controle (T0): imediatamente após o término da cateterização com obtenção dos valores controle e início da hemodiluição
- Tempo 1 (T1): 30 minutos após T0 , término da etapa de hemodiluição (Ht15%)
- Tempo 2 (T2): 60 minutos após T1
- Tempo 3 (T3): 120 minutos após T1

4.7 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os resultados hemodinâmicos e de oxigenação, obtidos nos diferentes tempos e grupos foram confrontados estatisticamente por meio de provas paramétricas, empregando-se o método de comparações múltiplas, para análise de variância com medidas repetidas ANOVA, seguido do teste de Tukey-Kramer quando houve diferença para a comparação dos diferentes tempos de observação de um mesmo grupo e entre grupos. O grau de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$).

Os valores de peso, diurese, volume de sangue retirado e fluído utilizado para o protocolo de hemodiluição e para manutenção entre os grupos foram analisados estatisticamente por meio do teste t de Student.

Os testes estatísticos foram realizados em programa de computador Instat²⁸.

²⁸ INSTAT – Graphpad Software

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Os dados individuais de todos os parâmetros avaliados estão dispostos em tabelas no item APÊNDICES.

Os valores de peso, superfície corporal e balanço hídrico estão descritos na tabela 1. Não houve diferença entre os grupos em relação ao peso e à superfície corporal. Quanto à produção de urina, houve diferença significativa entre o grupo hemodiluído com Ringer lactato e os demais grupos.

O volume de sangue infundido, calculado a partir do peso e hematócrito inicial não diferiu entre os grupos. O volume de fluido administrado durante e após a hemodiluição apresentou diferenças significativas entre os grupos.

Tabela 1 - Peso, superfície corporal, balanço hídrico dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL) (média $\pm$ desvio padrão). São Paulo, 2004

Grupo	Peso (kg)	Superfície Corporal (m ²)	Débito urinário (ml)	Sangue retirado (ml)	Volume infundido (ml)	Volume pós HD (ml)
Controle	43,7 $\pm$ 4,1	1,09 $\pm$ 0,10	293 $\pm$ 222			
HES	37,9 $\pm$ 6,4	1,00 $\pm$ 0,12	1063 $\pm$ 847	2150 $\pm$ 307	2150 $\pm$ 307	1263 $\pm$ 296
RL	38,1 $\pm$ 12,1	1,00 $\pm$ 0,20	2259 $\pm$ 1053 ^{a,b}	2800 $\pm$ 1957	6575 $\pm$ 2442 ^b	4363 $\pm$ 852 ^b

^a p < 0,05 diferente do grupo Controle;

^b p < 0,05 diferente do grupo HES.

Os dados hemodinâmicos obtidos diretamente, bem como aqueles calculados por meio das fórmulas padrões, os de oxigenação, tonometria gástrica e ecocardiografia transesofágica estão descritos nas tabelas abaixo.

Os dados individuais de todos os parâmetros avaliados estão dispostos em tabelas no item APÊNDICES.

Tabela 2 - Parâmetros hemodinâmicos dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL) (média $\pm$ desvio padrão). São Paulo, 2004

Parâmetro	Grupo	TEMPO			
		T0	T1	T2	T3
FC bpm	Controle	141 $\pm$ 22	148 $\pm$ 27	140 $\pm$ 20	140 $\pm$ 20
	HES	142 $\pm$ 36	168 $\pm$ 34	149 $\pm$ 24	157 $\pm$ 31
	RL	123 $\pm$ 27	148 $\pm$ 29	160 $\pm$ 26	139 $\pm$ 20
PAM mmHg	Controle	135 $\pm$ 23	133 $\pm$ 17	139 $\pm$ 16	146 $\pm$ 14
	HES	133 $\pm$ 32	118 $\pm$ 22	131 $\pm$ 13	127 $\pm$ 13
	RL	113 $\pm$ 21	100 $\pm$ 24	120 $\pm$ 19	130 $\pm$ 16
PVC mmHg	Controle	7,9 $\pm$ 1,77	9,0 $\pm$ 2,08	8,6 $\pm$ 2,94	8,6 $\pm$ 2,51
	HES	6,8 $\pm$ 2,19	9,4 $\pm$ 2,00	8,5 $\pm$ 2,20	8,1 $\pm$ 1,81
	RL	6,4 $\pm$ 1,85	9,8 $\pm$ 2,82*	10,3 $\pm$ 2,38*	10,6 $\pm$ 3,29*
PAP M mmHg	Controle	25,0 $\pm$ 2,94	26,1 $\pm$ 2,73	26,9 $\pm$ 4,41	29,1 $\pm$ 4,91
	HES	25,9 $\pm$ 9,20	29,5 $\pm$ 4,17	25,1 $\pm$ 5,36	24,5 $\pm$ 2,93
	RL	19,9 $\pm$ 4,52	25,9 $\pm$ 6,47	34,0 $\pm$ 8,70*	32,5 $\pm$ 8,47*
PCP mmHg	Controle	11,00 $\pm$ 3,92	12,43 $\pm$ 3,87	12,14 $\pm$ 5,11	12,71 $\pm$ 4,75
	HES	12,63 $\pm$ 3,74	14,25 $\pm$ 2,96	13,25 $\pm$ 4,40	11,13 $\pm$ 2,10
	RL	10,75 $\pm$ 4,53	12,38 $\pm$ 4,75	13,50 $\pm$ 5,78	14,38 $\pm$ 6,41
IC L.min ⁻¹ .m ²	Controle	6,46 $\pm$ 0,57	6,33 $\pm$ 1,00	6,27 $\pm$ 0,72	5,96 $\pm$ 1,13*
	HES	5,80 $\pm$ 1,46	10,64 $\pm$ 1,69*, ^a	9,34 $\pm$ 1,43*, ^a	8,79 $\pm$ 1,31*, ^a
	RL	5,53 $\pm$ 1,18	7,91 $\pm$ 1,40*, ^b	7,69 $\pm$ 1,80*	7,35 $\pm$ 1,81
IRVS dinas.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²	Controle	1597 $\pm$ 395	1567 $\pm$ 285	1687 $\pm$ 277	1902 $\pm$ 350
	HES	1753 $\pm$ 336	822 $\pm$ 140*, ^a	1063 $\pm$ 132*, ^a	1097 $\pm$ 165*, ^a
	RL	1673 $\pm$ 566	1026 $\pm$ 190*	1224 $\pm$ 472*	1376 $\pm$ 407
IRVP dinas.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²	Controle	180 $\pm$ 44	173 $\pm$ 49	192 $\pm$ 54	227 $\pm$ 54
	HES	191 $\pm$ 117	118 $\pm$ 36	104 $\pm$ 31	123 $\pm$ 34
	RL	131 $\pm$ 69	147 $\pm$ 42	229 $\pm$ 114	206 $\pm$ 64
ITVE g.m.m ⁻² .bat ⁻¹	Controle	77,9 $\pm$ 17,18	74,4 $\pm$ 22,15	78,9 $\pm$ 18,42	79,7 $\pm$ 23,26
	HES	68,1 $\pm$ 20,43	90,1 $\pm$ 14,86	105,5 $\pm$ 21,33*	90,4 $\pm$ 20,79
	RL	65,3 $\pm$ 18,19	72,6 $\pm$ 28,99	76,1 $\pm$ 17,31	84,1 $\pm$ 19,48
ITVD g.m.m ⁻² .bat ⁻¹	Controle	10,9 $\pm$ 1,86	10,6 $\pm$ 3,31	11,3 $\pm$ 2,75	12,3 $\pm$ 3,99
	HES	10,8 $\pm$ 4,06	17,4 $\pm$ 3,20*	14,1 $\pm$ 3,94	12,4 $\pm$ 3,20*
	RL	8,9 $\pm$ 3,87	13,3 $\pm$ 6,30	17,4 $\pm$ 7,41*	16,0 $\pm$ 7,13*
IVS ml.m ⁻²	Controle	46,3 $\pm$ 7,02	45,3 $\pm$ 9,05	45,4 $\pm$ 7,28	43,4 $\pm$ 10,23
	HES	41,5 $\pm$ 5,61	64,3 $\pm$ 6,20*, ^a	63,0 $\pm$ 11,94*, ^a	57,5 $\pm$ 11,67*
	RL	45,9 $\pm$ 10,30	53,4 $\pm$ 11,64	53,1 $\pm$ 10,52	53,1 $\pm$ 10,41

FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PVC: pressão venosa central; PAP M: pressão de artéria pulmonar média; PCP: pressão de artéria pulmonar ocluída; IC: índice cardíaco; IRVS: índice de resistência vascular sistêmica; IRVP: índice de resistência vascular pulmonar; ITVE: índice de trabalho do ventrículo esquerdo; ITVD: índice de trabalho do ventrículo direito; IVS: índice de volume sistólico; T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição; T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; * p < 0,05 diferente de T0; ^a p < 0,05 diferente do grupo Controle; ^b p < 0,05 diferente do grupo HES.

Tabela 3 – Gases sangüíneos e eletrólitos dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL) (média $\pm$ desvio padrão). São Paulo, 2004

Parâmetro	Grupo	TEMPO			
		T0	T1	T2	T3
PaO ₂ mmHg	Controle	146,4 $\pm$ 16,1	140,3 $\pm$ 21,9	139,4 $\pm$ 39,8	133,8 $\pm$ 23,9
	HES	142,0 $\pm$ 36,2	134,4 $\pm$ 34,6	136,9 $\pm$ 34,4	144,5 $\pm$ 63,5
	RL	159,7 $\pm$ 31,2	131,9 $\pm$ 29,5*	112,0 $\pm$ 18,8*	123,7 $\pm$ 23,8*
PaCO ₂ mmHg	Controle	43,9 $\pm$ 2,6	43,5 $\pm$ 3,5	41,8 $\pm$ 4,6	40,1 $\pm$ 2,9
	HES	43,9 $\pm$ 6,5	45,0 $\pm$ 2,9	42,7 $\pm$ 5,5	42,0 $\pm$ 5,9
	RL	41,5 $\pm$ 2,5	40,2 $\pm$ 4,9	43,3 $\pm$ 5,9	43,9 $\pm$ 8,9
SaO ₂ %	Controle	99,0 $\pm$ 0,2	98,6 $\pm$ 0,7	98,2 $\pm$ 1,8	98,7 $\pm$ 0,4
	HES	98,4 $\pm$ 1,1	98,0 $\pm$ 1,6	98,2 $\pm$ 1,3	98,1 $\pm$ 1,2
	RL	98,9 $\pm$ 1,1	97,9 $\pm$ 2,2	97,3 $\pm$ 2,0	97,7 $\pm$ 1,9
PvO ₂ mmHg	Controle	51,1 $\pm$ 1,5	49,0 $\pm$ 2,3	47,9 $\pm$ 4,6	50,0 $\pm$ 8,2
	HES	48,8 $\pm$ 6,8	41,5 $\pm$ 4,3*	40,4 $\pm$ 2,4*	38,0 $\pm$ 3,1*
	RL	49,5 $\pm$ 7,4	37,2 $\pm$ 2,8*, ^a	39,6 $\pm$ 6,1*	38,3 $\pm$ 5,5*, ^{a,b}
SvO ₂ %	Controle	81,0 $\pm$ 2,8	81,0 $\pm$ 2,2	79,4 $\pm$ 4,8	79,9 $\pm$ 8,3
	HES	79,7 $\pm$ 5,2	69,8 $\pm$ 6,5*, ^a	67,4 $\pm$ 3,8*, ^a	64,0 $\pm$ 5,2*, ^a
	RL	79,1 $\pm$ 7,32	64,3 $\pm$ 5,1*, ^a	66,8 $\pm$ 7,9*, ^a	63,7 $\pm$ 7,9*, ^a
pH Arterial	Controle	7.42 $\pm$ 0.05	7.42 $\pm$ 0.05	7.44 $\pm$ 0.05	7.43 $\pm$ 0.04
	HES	7.43 $\pm$ 0.06	7.37 $\pm$ 0.03	7.39 $\pm$ 0.04	7.42 $\pm$ 0.04
	RL	7.44 $\pm$ 0.03	7.37 $\pm$ 0.07*	7.37 $\pm$ 0.07*	7.38 $\pm$ 0.08
HCO ₃ ⁻ mmol/L	Controle	27.8 $\pm$ 2.30	27.2 $\pm$ 2.15	27.6 $\pm$ 2.20	26.4 $\pm$ 2.60
	HES	27.9 $\pm$ 2.17	25.2 $\pm$ 1.34	25.4 $\pm$ 2.28	26.3 $\pm$ 2.29
	RL	27.3 $\pm$ 2.03	22.8 $\pm$ 2.53*, ^a	24.5 $\pm$ 2.32*	25.4 $\pm$ 2.76
Na ⁺ mmol/L	Controle	141.1 $\pm$ 2.97	142.0 $\pm$ 2.83	141.1 $\pm$ 4.06	142.3 $\pm$ 5.94
	HES	141.4 $\pm$ 3.34	140.9 $\pm$ 3.23	142.0 $\pm$ 5.55	140.9 $\pm$ 2.30
	RL	140.6 $\pm$ 4.31	137.4 $\pm$ 3.58*	136.1 $\pm$ 3.72*	136.9 $\pm$ 5.06*
K ⁺ mmol/L	Controle	3.7 $\pm$ 0.47	3.7 $\pm$ 0.40	3.8 $\pm$ 0.31	3.7 $\pm$ 0.72
	HES	4.0 $\pm$ 0.36	3.7 $\pm$ 0.29*	3.9 $\pm$ 0.15	3.9 $\pm$ 0.12
	RL	3.4 $\pm$ 0.27	3.5 $\pm$ 0.27	3.6 $\pm$ 0.28	3.6 $\pm$ 0.34
BE mmol/L	Controle	3.7 $\pm$ 2.84	3.3 $\pm$ 2.66	4.1 $\pm$ 2.42	3.0 $\pm$ 2.71
	HES	4.0 $\pm$ 2.38	0.5 $\pm$ 1.54*	1.6 $\pm$ 1.91*	2.8 $\pm$ 1.38
	RL	4.0 $\pm$ 1.94	-1.4 $\pm$ 3.2*	0.0 $\pm$ 3.25*	1.2 $\pm$ 3.31*
Lactato arterial mmol/L	Controle	1.56 $\pm$ 0.94	1.43 $\pm$ 0.98	1.390 $\pm$ 0.91	1.06 $\pm$ 0.74
	HES	1.70 $\pm$ 0.71	1.21 $\pm$ 0.34*	1.05 $\pm$ 0.14*	0.96 $\pm$ 0.23*
	RL	1.80 $\pm$ 0.99	5.38 $\pm$ 1.23*, ^{a,b}	4.38 $\pm$ 2.29*, ^{a,b}	3.15 $\pm$ 2.04*, ^{a,b}

PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; SaO₂: saturação de oxigênio no sangue arterial; PvO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto; SvO₂: saturação de oxigênio no sangue venoso misto; HCO₃⁻: bicarbonato; Na⁺: sódio sérico; K⁺: potássio sérico; BE: excesso de base; T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição; T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; * p < 0,05 diferente de T0; ^a p < 0,05 diferente do grupo Controle; ^b p < 0,05 diferente do grupo HES.

Tabela 4 - Parâmetros de oxigenação e tonometria gástrica dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL) (média $\pm$ desvio padrão). São Paulo, 2004

Parâmetro	Grupo	TEMPO			
		T0	T1	T2	T3
Hb g.dl ⁻¹	Controle	10,8 $\pm$ 1,33	11,2 $\pm$ 0,95	11,2 $\pm$ 1,06	11,4 $\pm$ 1,06
	HES	11,4 $\pm$ 1,50	4,2 $\pm$ 0,52*	4,6 $\pm$ 0,83*	4,8 $\pm$ 0,53*
	RL	11,0 $\pm$ 1,35	6,1 $\pm$ 0,89*	6,4 $\pm$ 0,63*	6,5 $\pm$ 0,94*
CaO ₂ ml.dl ⁻¹	Controle	14,7 $\pm$ 1,80	15,2 $\pm$ 1,31	15,1 $\pm$ 1,61	15,4 $\pm$ 1,50
	HES	15,4 $\pm$ 1,75	6,1 $\pm$ 0,83 ^{*,a}	6,5 $\pm$ 0,97 ^{*,a}	6,7 $\pm$ 0,52 ^{*,a}
	RL	14,8 $\pm$ 1,69	8,5 $\pm$ 1,15 ^{*,a}	8,7 $\pm$ 0,82 ^{*,a}	9,0 $\pm$ 1,27 ^{*,a}
CvO ₂ ml.dl ⁻¹	Controle	11,8 $\pm$ 1,64	12,4 $\pm$ 1,11	12,0 $\pm$ 1,31	12,4 $\pm$ 2,06
	HES	12,4 $\pm$ 2,13	4,1 $\pm$ 0,81 ^{*,a}	4,3 $\pm$ 0,83 ^{*,a}	4,2 $\pm$ 0,47 ^{*,a}
	RL	11,8 $\pm$ 2,23	5,7 $\pm$ 1,02 ^{*,a}	6,2 $\pm$ 1,05 ^{*,a}	6,1 $\pm$ 1,61 ^{*,a}
DO ₂ I ml.min ⁻¹ .m ²	Controle	967 $\pm$ 120	969 $\pm$ 136	944 $\pm$ 113	938 $\pm$ 170
	HES	909 $\pm$ 289	654 $\pm$ 171 ^{*,a}	607 $\pm$ 145 ^{*,a}	590 $\pm$ 115 ^{*,a}
	RL	809 $\pm$ 182	666 $\pm$ 141 ^{*,a}	647 $\pm$ 167 ^{*,a}	632 $\pm$ 115 ^{*,a}
VO ₂ I ml.min ⁻¹ .m ²	Controle	191 $\pm$ 35	184 $\pm$ 33	193 $\pm$ 45	183 $\pm$ 67
	HES	173 $\pm$ 36	207 $\pm$ 26	203 $\pm$ 43	217 $\pm$ 33
	RL	160 $\pm$ 68	240 $\pm$ 51*	203 $\pm$ 19	229 $\pm$ 55*
O ₂ ER %	Controle	0,20 $\pm$ 0,03	0,19 $\pm$ 0,03	0,20 $\pm$ 0,04	0,20 $\pm$ 0,08
	HES	0,20 $\pm$ 0,06	0,33 $\pm$ 0,05 ^{*,a}	0,34 $\pm$ 0,04 ^{*,a}	0,37 $\pm$ 0,05 ^{*,a}
	RL	0,21 $\pm$ 0,09	0,36 $\pm$ 0,05 ^{*,a}	0,33 $\pm$ 0,07 ^{*,a}	0,37 $\pm$ 0,07 ^{*,a}
D(A-a)O ₂ mmHg	Controle	66,5 $\pm$ 17,97	73,5 $\pm$ 20,09	76,1 $\pm$ 36,08	83,2 $\pm$ 24,65
	HES	71,3 $\pm$ 29,93	77,6 $\pm$ 32,99	77,6 $\pm$ 32,07	70,7 $\pm$ 60,17
	RL	55,8 $\pm$ 29,42	85,0 $\pm$ 26,11*	101,8 $\pm$ 15,35*	89,5 $\pm$ 16,44*
Qs/Qt %	Controle	11,0 $\pm$ 2,53	13,5 $\pm$ 5,49	13,4 $\pm$ 7,81	14,6 $\pm$ 8,38
	HES	13,5 $\pm$ 9,41	14,3 $\pm$ 7,26	13,7 $\pm$ 5,88	12,0 $\pm$ 9,16
	RL	19,3 $\pm$ 19,41	12,0 $\pm$ 4,30	15,7 $\pm$ 3,48	12,1 $\pm$ 4,41
PrCO ₂ mmHg	Controle	63,7 $\pm$ 34,22	59,5 $\pm$ 27,84	60,7 $\pm$ 26,99	60,0 $\pm$ 25,85
	HES	77,3 $\pm$ 17,01	70,8 $\pm$ 13,53	65,8 $\pm$ 13,23	68,0 $\pm$ 20,07
	RL	53,5 $\pm$ 14,43	65,8 $\pm$ 24,50	90,0 $\pm$ 21,90*	85,7 $\pm$ 19,78*
pHi	Controle	7,29 $\pm$ 0,27	7,31 $\pm$ 0,21	7,30 $\pm$ 0,21	7,28 $\pm$ 0,23
	HES	7,18 $\pm$ 0,09	7,18 $\pm$ 0,08	7,21 $\pm$ 0,09	7,20 $\pm$ 0,14
	RL	7,35 $\pm$ 0,14	7,20 $\pm$ 0,14*	7,08 $\pm$ 0,09*	7,08 $\pm$ 0,11*

Hb: Hemoglobina; CaO₂: Conteúdo arterial de oxigênio; CvO₂: Conteúdo venoso de oxigênio; DO₂I: Índice de transporte de oxigênio; VO₂I: Índice de consumo de oxigênio; O₂ER: taxa de extração; D(A-a)O₂: diferença alvéolo-arterial; Qs/Qt: percentual de shunt; PrCO₂: CO₂ regional; pHi: pH mucosa gástrica; T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição; T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; * p < 0,05 diferente de T0; ^a p < 0,05 diferente do grupo Controle; ^b p < 0,05 diferente do grupo HES.

Tabela 5 - Fração de ejeção (Simpson) e contratilidade da parede do ventrículo esquerdo dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL) (média $\pm$ desvio padrão). São Paulo, 2004

GRUPO		TEMPO			
		T0	T1	T2	T3
Controle	<i>Contratilidade segmentar</i>	1	1	1	1
	<i>Fração de ejeção %</i>	72.4 $\pm$ 6.6	71.5 $\pm$ 9.8	74.7 $\pm$ 7.7	74.6 $\pm$ 4.9
HES	<i>Contratilidade segmentar</i>	1	1	1	1
	<i>Fração de ejeção %</i>	70.2 $\pm$ 6.5	77.9 $\pm$ 4.3*	76.6 $\pm$ 3.8*	75.4 $\pm$ 5.6
Ringer Lactato	<i>Contratilidade segmentar</i>	1	1	1	1
	<i>Fração de ejeção %</i>	74.1 $\pm$ 6.55	80.0 $\pm$ 3.1	80.3 $\pm$ 6.2	78.2 $\pm$ 3.9

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição; T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição.

Contratilidade segmentar: (1) contratilidade normal; (2) segmento moderadamente hipocinético; (3) segmento hipocinético; (4) segmento acinético; (5) discinético

* p < 0,05 diferente de T0.

Grupo Controle

Todos os parâmetros avaliados não apresentaram alterações no decorrer do protocolo.

Tanto a microscopia óptica como a avaliação ultra-estrutural mostraram aspecto preservado, não sendo observadas alterações ultra-estruturais nas miofibrilas (Figura 24a e 24b).

Grupo HES

Quanto ao grupo hemodiluído com amido hidroxietílico (HES), verificou-se que os animais apresentaram alterações hemodinâmicas características decorrentes da hemodiluição.

Os animais apresentaram aumento discreto ($P > 0,05$) das pressões venosa central, da artéria pulmonar e pulmonar ocluída, logo após o término da hemodiluição (T1) (Tabela 2).

Em relação ao índice cardíaco, houve aumento significativo após a hemodiluição (T1: $p < 0,001$), que perdurou em todos os momentos posteriores (T2: $p < 0,001$ e T3: $p < 0,01$). Os diferentes métodos de avaliação do débito cardíaco, contínuo e por termodiluição, mostraram resultados semelhantes.

O índice de resistência vascular sistêmica apresentou diminuição significativa em todos os momentos após a hemodiluição (T1, T2 e T3: $p < 0,001$).

Em relação ao índice de volume sistólico foi observado o inverso (T1, T2 e T3: $p < 0,01$).

A pressão parcial de oxigênio no sangue venoso, assim como a saturação de oxigênio no sangue venoso misto diminuíram significativamente em todos os momentos após a hemodiluição em relação ao momento T0 (T1: $p < 0,05$, T2: $p < 0,01$ e T3: $p < 0,001$). A saturação de oxigênio venoso medida de forma contínua apresentou valores próximos dos analisados pelo gasômetro.

O lactato sérico apresentou diminuição significativa após a hemodiluição (T1: $p < 0,05$, T2: $p < 0,01$ e T3: $p < 0,01$).

Quanto aos valores da tonometria gástrica, tanto o CO_2 regional como o pHi não apresentaram alterações significativas em relação aos basais.

Quanto aos cálculos de oxigenação, a diminuição da hemoglobina resultou em diminuição significativa no conteúdo arterial e venoso de oxigênio (T1, T2 e T3: $P < 0,001$), no índice de transporte de oxigênio (T2 e T3: $p < 0,05$) e conseqüentemente, aumento compensatório da taxa de extração (T1, T2 e T3: $p < 0,001$) (Tabela 4).

A ecocardiografia transesofágica mostrou que o miocárdio não apresentou alterações em sua contratilidade e a fração de ejeção, medida obtida pelo método Simpson, apresentou aumento significativo nos momentos T1 ($p < 0,01$) e T2 ($p < 0,05$) em relação aos valores basais (Tabela 5).

A microscopia óptica não apresentou alterações significativas nos fragmentos do ventrículo esquerdo.

Em relação à avaliação ultra-estrutural, as mitocôndrias não exibiram alterações ultra-estruturais relevantes. Foram observadas áreas com destruição focal discreta de miofilamentos enquanto as miofibrilas apresentaram organização normal (Figura 25a e 25b).

Grupo Ringer Lactato

Verificou-se aumento significativo da pressão venosa central (T1: $p<0,01$, T2: $p<0,01$ e T3: $p<0,001$) e da arteria pulmonar (T2: $p<0,001$ e T3: $p<0,001$) após a hemodiluição. O índice cardíaco apresentou aumento significativo somente em T1 ($p<0,01$) e T2 ($p<0,05$). No momento seguinte, observou-se valor maior que o basal, porém não significativo. O índice de resistência vascular sistêmica também diminuiu significativamente somente em T1 ($p<0,001$) e T2 ($p<0,01$), sendo observado tendência em elevar-se no momento seguinte (Tabela 2).

O índice de trabalho do ventrículo direito apresentou aumento significativo em T2 ($p<0,01$) e T3 ($p<0,05$), em relação ao tempo basal T0.

Verificou-se diminuição significativa da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial nos momentos T1 ($p<0,01$), T2 ($p<0,001$) e T3 ($p<0,001$). Houve diminuição no pH arterial, nos momentos T1 ($p<0,01$) e T2 ($p<0,05$) em relação aos valores basais. Houve queda significativa no bicarbonato arterial em T1 ($p<0,001$) e T2 ($p<0,05$), quando comparado ao valor basal, com recuperação progressiva no momento seguinte (T3). A saturação de oxigênio no sangue arterial mostrou tendência à diminuição com a hemodiluição (T1, T2 e T3), embora sem diferença significativa em relação ao valor basal. Quanto ao sangue venoso misto, houve diminuição significativa na pressão parcial de oxigênio e na saturação venosa mista em todos os momentos após a hemodiluição (T1: $p<0,001$, T2: $p<0,01$ e T3: $p<0,001$) em relação aos valores obtidos em T0. A saturação venosa mista contínua obtida no monitor Baxter também apresentou diminuição de forma igual aos valores obtidos pelo gasômetro. O lactato apresentou aumento significativo em T1 ($p<0,001$) e T2 ($p<0,001$) em relação aos valores basais.

Em relação aos parâmetros obtidos com a tonometria gástrica, verificou-se diminuição significativa no pH da mucosa gástrica após a hemodiluição (T1: $p < 0,05$, T2: $p < 0,001$ e T3: $p < 0,001$).

A ecocardiografia transesofágica não mostrou alterações de contratilidade, mas verificou-se aumento discreto da fração de ejeção após a hemodiluição, não sendo a diferença significativa quando comparada aos valores basais.

Em relação aos parâmetros de oxigenação, houve diminuição significativa no conteúdo arterial e venoso ($p < 0,001$), e aumento compensatório na taxa de extração do oxigênio, em todos os momentos após a hemodiluição ($p < 0,01$). O índice de transporte de oxigênio, embora apresente diminuição após a hemodiluição, não foi significativa.

A microscopia óptica não apresentou alterações significantes.

Em relação às alterações ultra-estruturais, constatou-se uma desorganização parcial das miofibrilas com destruição moderada a intensa de miofilamentos. As mitocôndrias apresentaram aspecto aparentemente preservado (Figura 26a e 26b).

Controle X HES x Ringer Lactato

Balanço hídrico

Os valores de peso e superfície corpórea dos animais não foram diferentes nos três grupos, assim como a quantidade de sangue retirada não foi diferente entre o grupo HES e Ringer lactato. O volume de solução de Ringer com lactato empregado foi significativamente maior do que o de amido hidroxietílico, tanto durante o protocolo de hemodiluição como durante a manutenção. Em relação à diurese,

observou-se volume menor no grupo Controle do que nos grupos hemodiluídos. Entre os grupos HES e Ringer lactato, observou-se também diferença significativa, sendo o volume de diurese do grupo do amido menor ($p<0,05$) (Tabela 1, Figura 8).

Figura 8 - Balanço hídrico (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004 (*: $p<0,05$)

Parâmetros hemodinâmicos

Frequência cardíaca

Em relação à frequência cardíaca não se observaram diferenças significativas entre os grupos, embora nos grupos HES e Ringer lactato tenha havido aumento discreto imediatamente após a hemodiluição (Figura 9).

Figura 9 - Variação da frequência cardíaca (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004.

Pressão arterial

Não foram observadas diferenças entre os grupos em relação à pressão arterial média.

Figura 10 - Variação da pressão arterial média (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004.

Pressão venosa central

A pressão venosa central aumentou nos grupos submetidos à hemodiluição, embora esse aumento tenha sido significativo somente no grupo Ringer lactato.

Figura 11: Variação da pressão venosa central (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004. (* : $p < 0,05$ diferente de T0)

Pressão de artéria pulmonar e pressão de oclusão da artéria pulmonar

No grupo tratado com Ringer lactato verificou-se maiores valores da pressão de artéria pulmonar em T2 e T3, porém sem diferenças em relação ao grupo HES e CONTROLE (Figura 12).

Quanto à pressão de oclusão da artéria pulmonar, não foi verificado diferença significativa entre os grupos e entre os momentos (Figura 13).

Figura 12 - Variação da pressão de artéria pulmonar (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004. (* : $p < 0,05$ diferente de T0)

Figura 13 - Variação da pressão de oclusão da artéria pulmonar (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004.

Índice cardíaco

Em relação ao desempenho cardíaco, o índice cardíaco foi maior no grupo HES em relação ao grupo hemodiluído com a solução cristalóide em T1 ($p < 0,01$) (Figura 14).

Figura 14 - Variação do índice cardíaco (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004. (* : $p < 0,05$ diferente de T0)

Índice de resistência vascular sistêmica

O índice de resistência vascular sistêmica, ao contrário, foi menor no grupo HES em relação aos demais grupos, sendo a diferença significativa apenas em relação ao grupo Controle ($p < 0,05$) (Figura 15).

Figura 15 - Variação do índice de resistência vascular sistêmica (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004. (*: $p < 0,05$ diferente de T0)

Índice de trabalho do ventrículo esquerdo

O índice de trabalho de ventrículo esquerdo do grupo Ringer lactato mostrou aumento após a hemodiluição, embora esse aumento só tenha sido significativo 60 minutos após a hemodiluição. Não houve diferenças entre os grupos.

Figura 16 - Variação do índice de trabalho do ventrículo esquerdo (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004. (*: $p < 0,05$ diferente de T0)

Índice de volume sistólico

O grupo HES apresentou índice de volume sistólico maior que o grupo Controle nos momentos T1 e T2 ($p < 0,05$).

Figura 17 - Variação do índice de volume sistólico (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004. (*: $p < 0,05$ diferente de T0)

Parâmetros de oxigenação

Transporte de oxigênio

Quanto à oferta de oxigênio (Figura 18), ambos os grupos que foram hemodiluídos apresentaram diminuição significativa em relação ao grupo Controle em T1, T2 e T3 ($p < 0,05$).

Figura 18 - Variação do índice de transporte de oxigênio (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2003. (*: $p < 0,05$ diferente de T0)

Consumo de oxigênio

O consumo de oxigênio (Figura 19) apresentou aumento após a hemodiluição, sendo maior no grupo Ringer lactato (T1 e T3). Não houve diferença entre os grupos.

Figura 19 - Variação do índice de consumo de oxigênio (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo Controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004. (*: $p < 0,05$ diferente de T0)

Taxa de extração de oxigênio

A taxa de extração aumentou de forma semelhante nos dois grupos após a hemodiluição, sendo a diferença significativa em relação ao grupo Controle ($p < 0,01$) (Figura 20).

Figura 20 - Variação da taxa de extração (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo Controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004. (* : $p < 0,05$ diferente de T0)

Hemogasometria

Quanto aos resultados da hemogasometria, o grupo Ringer lactato apresentou valores de pressão parcial de oxigênio no sangue venoso menores do que o grupo Controle nos momentos T1 e T3 ($p < 0,01$).

Tanto o grupo HES como o grupo Ringer Lactato apresentaram valores de saturação venosa mista menores do que o grupo Controle, sem diferença entre os dois grupos (Controle X HES, $p < 0,05$ e Controle X Ringer lactato, $p < 0,01$).

O grupo Ringer Lactato apresentou valores de lactato sérico maiores do que os demais grupos em todos os momentos após a hemodiluição ($p < 0,001$).

Figura 21 - Variação do lactato arterial (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo Controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004. (* : $p < 0,05$ diferente de T0 e demais grupos)

Tonometria gástrica

Observou-se uma tendência a maiores valores de CO_2 regional e conseqüentemente, menores valores de pH gástrico no grupo Ringer Lactato. Entretanto, não se observou diferença significativa entre os grupos (Figura 22).

Figura 22 - Variação do pHi (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004. (* : $p < 0,05$ diferente de T0)

Ecocardiografia transesofágica

Em relação à contratilidade segmentar e a fração de ejeção, não se observou diferenças entre os três grupos (Tabela 4, Figura 23).

Figura 23 - Variação da fração de ejeção (média e desvio padrão) em porcos submetidos à ventilação controlada (Grupo controle), hemodiluídos com amido hidroxietílico (Grupo HES) e hemodiluídos com Ringer lactato (Grupo RL). São Paulo, 2004. (* : $p < 0,05$ diferente de T0)

Microscopia ótica e eletrônica

Não foram observadas alterações em nenhum dos grupos estudados por meio da microscopia ótica. Em todas as lâminas, observou-se ausência de edema intracelular ou intersticial e ausência de focos inflamatórios ou hemorrágicos.

Em relação às alterações ultra-estruturais, observou-se alterações nos 2 grupos hemodiluídos. No grupo HES, foram observadas áreas com destruição focal discreta de miofilamentos enquanto as miofibrilas apresentaram organização normal (Figuras 25a e 25b). No grupo Ringer lactato, as alterações observadas foram mais intensas, com desorganização parcial das miofibrilas e com destruição moderada a intensa de miofilamentos (Figuras 26a e 26b). As mitocôndrias apresentaram aspecto aparentemente preservado em ambos os grupos.

Figura 24 - Eletromicrografia (EM) do coração - Grupo Controle. Não se observam alterações ultra-estruturais nas miofibrilas (mf) e as mitocôndrias apresentam aspecto preservado (mt). A - 20.000x; B - 30.000x. São Paulo, 2004

Figura 25 - Eletromicrografia (EM) do coração - Grupo HES. Notam-se áreas com destruição focal discreta de miofilamentos (seta) enquanto as miofibrilas exibem organização normal (mf). As mitocôndrias não apresentam alterações ultra-estruturais relevantes (mt). A - 15.000x; B - 20.000x. São Paulo, 2004

Figura 26 - Eletromicrografia (EM) do coração - Grupo RL. Observa-se uma desorganização parcial das miofibrilas (mf) com destruição moderada a intensa de miofilamentos (seta). As mitocôndrias apresentam aspecto aparentemente preservado (mt). A - 30.000x; B - 40.000X. São Paulo, 2004.

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

Observou-se no presente estudo que a hemodiluição realizada com solução de Ringer com lactato ou com amido hidroxietílico, embora respondam hemodinamicamente de forma semelhante, apresentam algumas diferenças importantes na manutenção da oxigenação tecidual. Como resultados principais observou-se melhor estabilidade hemodinâmica com o emprego do amido hidroxietílico, representado pelo índice cardíaco e manutenção de oxigenação tecidual, evidenciado pela tonometria gástrica.

A escolha entre soluções colóides ou cristalóides tem sido objeto de grandes controvérsias em várias situações de reposição volêmica, entre elas a hemodiluição com diferentes níveis de hematócrito. No presente estudo, observou-se melhores resultados com a utilização da solução colóide, não somente em relação aos resultados hemodinâmicos, mas também do ponto de vista prático, uma vez que a hemodiluição com soluções cristalóides requer infusão de grandes volumes em pouco tempo.

Efeitos hemodinâmicos

No presente estudo, observou-se as respostas hemodinâmicas esperadas, semelhantes nos grupos tratados com amido hidroxietílico e solução de Ringer com Lactato. Verificou-se entretanto, maior incremento de débito cardíaco e manutenção mais prolongada deste quando empregou-se o amido hidroxietílico, que como esperado, este grupo necessitou de volumes menores para manutenção das pressões de enchimento, o que sugere maior permanência do amido no espaço intravascular.

Durante a hemodiluição, houve aumento do débito cardíaco, volume sistólico, frequência cardíaca e pressões de enchimento em resposta à diminuição da viscosidade do sangue. Essas respostas hemodinâmicas são responsáveis pela manutenção da oferta de oxigênio, mesmo com a diminuição da hemoglobina (GALLAGHER, 1995; ICKX et al., 2000).

O aumento do débito cardíaco pode ser analisado por dois aspectos principais, a frequência cardíaca e o volume sistólico. O aumento da frequência cardíaca leva ao aumento do débito cardíaco. Essa resposta é bem descrita em diversos trabalhos, principalmente em animais e pessoas não anestesiadas (ICKX et al., 2000; WEISKOPF et al., 2003). Weiskopf et al. (2003) demonstraram que a frequência cardíaca aumenta linearmente em função da diminuição da hemoglobina. A anestesia pode inibir em maior ou menor grau a resposta compensatória à hemodiluição, dependendo do protocolo utilizado e da profundidade anestésica (ICKX et al., 2000; VAN DER LINDEN et al., 2003).

No presente estudo, observou-se tendência a aumento da frequência cardíaca em ambos os grupos hemodiluídos, embora este fato não tenha sido estatisticamente significativo. É necessário lembrar que a manutenção da anestesia foi realizada por meio da infusão contínua de citrato de fentanila em dose elevada para a espécie, associado a cetamina. O fentanil é fármaco opióide que promove bradicardia por estímulo parassimpático central e inibição simpática (FLACKE et al., 1985; LAUBIE et al., 1974).

O aumento da frequência cardíaca pode representar resposta compensatória da estimulação simpática, mas também pode ser visto como um sinal de hipovolemia (SPAHN et al., 1994). Nesse caso, poder-se-ia esperar aumento maior no grupo hemodiluído com Ringer lactato, que teoricamente apresenta menor efetividade na

manutenção da normovolemia. Uma vez que a resposta foi semelhante entre o colóide e o cristalóide, pode-se supor que o aumento da frequência possa resultar principalmente da resposta simpática.

O volume sistólico, o segundo componente do débito cardíaco, é o principal responsável pelo seu aumento na hemodiluição. A alteração no volume sistólico pode ser observada principalmente no grupo HES, que apresentou também maior aumento no débito cardíaco.

O aumento da taxa de extração nos dois grupos submetidos à hemodiluição é outro mecanismo compensatório à diminuição da oferta de oxigênio pela diminuição progressiva da hemoglobina e ocorre mesmo com o aumento do débito cardíaco. Quando o aumento da taxa de extração alcançar seu limite, encontra-se o ponto crítico, onde o consumo se torna dependente da oferta de oxigênio (VAN WOERKENS et al., 1992). Neste estudo, embora tenha sido observado aumento na taxa de extração de cerca de 50% (20% para 33% e 21% para 36%, respectivamente no grupos HES e Ringer lactato), não se observou queda no consumo de oxigênio em nenhum dos grupos hemodiluídos.

Observou-se dessa forma que em relação aos parâmetros hemodinâmicos como índice cardíaco e índice sistólico, o grupo tratado com amido hidroxietílico apresentou melhor resposta durante a hemodiluição, embora os índices de oxigenação, transporte, consumo e taxa de extração, tenham apresentado resposta semelhante em ambos os grupos. Em estudo com cães submetidos a hemodiluição moderada (Ht 28%), Fantoni et al. (1998) não observaram diferenças no desempenho cardíaco entre o amido hidroxietílico e a solução de Ringer lactato. As diferenças entre esses dois estudos podem ser decorrentes dos diferentes níveis de

hemodiluição e espécies animais empregadas, assim como o maior tempo de observação do presente estudo.

Em relação ao nível de hemodiluição, o hematócrito alvo de 15% pode ser considerado crítico para o animal objeto do presente estudo, uma vez que a espécie suína apresenta hematócrito em torno de 30%. Mesmo assim, o hematócrito de 15% ainda se encontra acima do limite crítico, quando os mecanismos de compensação que evitam a diminuição do transporte de oxigênio se tornam insuficientes, e o consumo de oxigênio se torna dependente da oferta. No presente estudo, houve diminuição no transporte de oxigênio nos grupos hemodiluídos, entretanto o aumento na taxa de extração foi suficiente para assegurar o consumo do oxigênio. Em estudo recente com suínos, van Bommel et al. (2002) mostrou que a oxigenação sistêmica e regional se torna deficiente quando o hematócrito atinge níveis entre 10 e 15%. O consumo sistêmico de oxigênio manteve-se com hematócrito de 9,9% às custas do aumento da taxa de extração, diminuindo quando o hematócrito atingiu 7,6%.

Ainda em relação ao nível crítico de hematócrito, deve-se salientar a influência do grau de anestesia. A análise dos diferentes trabalhos que procuram determinar o nível crítico de hemoglobina mostra que esse nível crítico pode variar muito com o tipo e profundidade anestésica. Van der Linden et al. (2003) observou em cães anestesiados com 1 e 1,5 CAM de halotano, valores de hemoglobina crítica de 2,3 e 4,1 respectivamente. Em estudos experimentais, a espécie utilizada e o grau de monitorização invasiva determinam o grau de anestesia requerido. No presente estudo, observou-se a necessidade de manutenção de doses altas de cetamina e fentanil, tendo em vista as particularidades da espécie suína e das diferentes cateterizações necessárias para monitorização.

A temperatura também tem papel importante na determinação dos limites críticos. Embora a hipotermia leve a diminuição do consumo de oxigênio, a presença de tremores pode aumentar esse consumo de forma importante (PEREZ DE SÁ et al., 2003). Para evitar possíveis diferenças decorrentes de alterações de temperatura, a mesma foi mantida constante por meio de colchão térmico e infusão de soluções aquecidas.

Perfusão regional e alterações metabólicas

A monitorização do pH gastrointestinal, reflexo da perfusão esplâncnica, tem sido cada vez mais utilizada como índice de oxigenação de tecidos periféricos em estudos de choque e reperfusão, uma vez que os parâmetros hemodinâmicos convencionais podem não refletir a oferta de oxigênio nos leitos periféricos (IVATURY et al, 1995; MONTGOMERY et al 1989). Os valores basais de pH_i obtidos nos 3 grupos são consistentes com os resultados de estudos realizados em suínos por Diebel et al (2000), Montgomery et al. (1989) e Nordin et al. (1998) que encontraram, respectivamente, valores basais de pH_i de $7,29 \pm 0,12$; $7,31 \pm 0,05$ e $7,28 \pm 0,05$. Os resultados observados no presente estudo mostram clara tendência à diminuição do pH_i , com alteração discreta correspondente no pH arterial, no grupo hemodiluído com Ringer lactato, mostrando que embora os parâmetros hemodinâmicos se encontrem dentro dos limites esperados, a perfusão esplâncnica foi comprometida. O lactato arterial acompanhou o comportamento do pH_i , corroborando uma hipotética deficiência na perfusão periférica. Vale lembrar que o grupo Ringer lactato apresentou aumento significativo nos valores de lactato após a hemodiluição, enquanto o grupo HES não apresentou esta alteração. Os valores de

índice de transporte de oxigênio, entretanto, diminuíram de forma semelhante nos dois grupos, não evidenciando menor oferta de oxigênio para o grupo Ringer lactato.

O aumento de lactato pode ser questionado. Uma das possibilidades é o aumento ser consequente ao teor de lactato contido na solução de Ringer lactato, tendo em vista a grande quantidade infundida, e em pouco tempo, dificultando assim a sua metabolização pelo fígado.

A solução de Ringer com lactato, descrita em 1883 por Sydney Ringer (BASKETT, 2003) apresenta em sua composição 28 mmol/L de lactato. Considerando que o volume médio infundido de solução de Ringer com lactato durante a hemodiluição foi de 6,5 litros, calcula-se que cerca de 180 mmol de lactato tenham sido administrados para cada animal em 30 minutos. O volume de sangue de um animal de 40 kg é estimado em 3200 ml. Desconsiderando-se que parte da solução infundida será removida com o sangue retirado no processo, pode-se supor que os 180 mmol de lactato estarão diluídos nesses 3,2L, atingindo a concentração de 56 mmol/L. Embora a taxa de infusão possa ser estimada em 6 mmol/min, a quantidade total de lactato pode teoricamente superar a capacidade de extração hepática.

Embora trabalhos sobre choque e ressuscitação volêmica não levem em questão a quantidade de lactato infundido junto com a solução de Ringer lactato, a influência desse íon infundido nas dosagens séricas não é questão fechada. Friedman et al. (2003) em estudo de reanimação volêmica comparando Ringer lactato com amido hidroxietílico 6%, mostraram valores de lactato sérico maiores com a solução cristalóide, porém acompanhada de maior queda no transporte de oxigênio. Para tentar esclarecer esta dúvida, realizamos o mesmo protocolo de hemodiluição com solução de Ringer simples em dois animais, observando-se que não houve aumento

no lactato sérico. Embora o número de animais seja pequeno, esse resultado sugere que talvez o lactato sérico não seja um parâmetro adequado de oxigenação tecidual neste caso, onde há infusão rápida de grandes volumes de solução de Ringer lactato.

A infusão de grandes volumes de soluções pode levar a importantes alterações eletrolíticas. Estudos recentes sugerem que soluções salinas (fisiológica 0,9% ou colóides em suspensão salina) podem causar acidose metabólica hiperclorêmica (STEPHENS; MYTHEN, 2003). A hemodiluição, mesmo com a utilização de amido hidroxietílico ou albumina, pode causar discreta acidose metabólica, com hipercloremia (REHM et al., 2000). No presente estudo, embora não tenha sido dosado a concentração sérica de cloro, houve diminuição discreta em relação ao pH arterial após a hemodiluição, com diminuição compensatória do bicarbonato no grupo Ringer lactato. Ambos os grupos hemodiluídos apresentaram uma tendência a diminuição do excesso de base.

Miocárdio

A monitorização cardíaca por meio da ecocardiografia transesofágica vem sendo cada vez mais utilizada em cirurgias cardiovasculares por sua indicação para avaliação miocárdica e hemodinâmica, e por ser menos invasiva que os métodos de monitorização convencionais (MATSUMOTO et al., 1980; SWENSON et al., 1996).

Apenas a fração de ejeção pelo método de planimetria (Simpson) e a contratilidade segmentar puderam ser adequadamente avaliados, fato que ocorreu conforme relatado, por dificuldades de posicionamento do transdutor transesofágico. Uma vez que um dos fatores limitantes da diminuição de hemoglobina, é a presença de doenças coronarianas, a avaliação do miocárdio por meio de ecocardiografia

transesofágica durante a hemodiluição tem sido cada vez mais empregada. Estudos ecocardiográficos têm mostrado que a avaliação da contratilidade segmentar pode ser indicador sensível e precoce da isquemia miocárdica (SMITH et al, 1985). No presente estudo não foram observadas alterações importantes na fração de ejeção. Em relação à contratilidade segmentar, também não se observou sinais de isquemia miocárdica. Pelo contrário, verificou-se após a hemodiluição, que o coração permanecia em estado hiperdinâmico, provavelmente compensando os níveis mais baixos de hemoglobina. A manutenção deste estado hiperdinâmico por tempo maior do que observado neste estudo (120 minutos), poderia hipoteticamente levar a algum grau de degeneração do miocárdio. Embora existam relatos isquemia miocárdica desencadeada pela hemodiluição (CARVALHO et al., 2003), diferentes trabalhos não têm evidenciado isquemia através da ecocardiografia transesofágica. Bak et al (2000) e Catoire et al. (1992) não observaram sinais de isquemia e alterações na contratilidade do miocárdio em estudos com pacientes submetidos à hemodiluição normovolêmica aguda (hemoglobina até 8g/dl). Licker et al. (2004), demonstrou que pacientes com doença coronariana toleravam valores de hemoglobina de até 8,6g/dl, sem alterações isquêmicas verificadas através de eletrocardiograma e ecocardiografia.

Os resultados de microscopia óptica não mostraram diferenças entre os grupos. Devido ao curto período de observação não se esperava que a microscopia óptica pudesse mostrar algum comprometimento mais sério. A microscopia eletrônica, todavia, mostrou diferenças entre a utilização das diferentes soluções para a hemodiluição, corroborando a observação de Fraga et al. (2002) em estudo com cães hemodiluídos com Ringer lactato e amido hidroxietílico. Nesse estudo de Fraga et al., o grupo Ringer lactato apresentou desestruturação das miofibrilas quando o

animal era submetido a hemodiluição com hematócrito final de aproximadamente 10%, diferente do amido, que preservava a ultra-estrutura miocárdica. No presente estudo, embora com hematócrito final maior, as alterações ultra-estruturais foram semelhantes, com destruição discreta dos miofilamentos no grupo HES e moderada a intensa no grupo Ringer lactato.

A presença dessas alterações ultra-estruturais no miocárdio, sem correspondente alteração funcional pode ser discutida por dois aspectos. O primeiro e talvez o mais provável, é que essas alterações por serem focais e pelo curto tempo de observação, não sejam suficientes para ocorra repercussão funcional. Outro possibilidade é que essas alterações, realmente não tenham importância do ponto de vista funcional.

Balanço hídrico

Em relação ao balanço hídrico, é importante ressaltar o volume de fluido utilizado após a hemodiluição em ambos os grupos. Os critérios utilizados para a infusão das soluções foram a manutenção da pressão arterial média, pressão venosa central e pressão de oclusão da artéria pulmonar. Foram necessários grandes volumes, 16ml/kg/h e 57 ml/kg/h respectivamente de amido hidroxietílico e solução de Ringer lactato, para a manutenção das pressões de enchimento. Calculando o balanço hídrico, somando o volume administrado total e subtraindo o volume de sangue retirado e o débito urinário, obtem-se um valor positivo de 200 ml no grupo HES e 5800 ml no grupo Ringer lactato. Esse saldo positivo possivelmente representa o extravazamento extra-vascular, muito maior com as soluções cristalóides.

Quanto ao volume infundido durante a hemodiluição, foram necessários aproximadamente 2,1 L e 6,5 L respectivamente de amido hidroxietílico e Ringer

lactato. Uma questão a ser discutida, independente de qual fluido seja melhor, é a dificuldade de infusão de 6 litros de solução em 30 minutos. Foram necessários a cateterização de acessos venosos calibrosos, e a infusão da solução de Ringer lactato com auxílio de um pressurizador.

Um estudo recente de Jones et al. (2004) comparando a hemodiluição normovolêmica aguda realizada com diferentes soluções, Ringer lactato, 5% albumina, 6% dextrana 70 e 6% hetastarch, demonstrou manutenção da oxigenação em todos os grupos. Entretanto, semelhante ao presente estudo, verificou-se maior estabilidade de pressão arterial com as soluções colóides, com mais episódios de hipotensão no grupo hemodiluído com Ringer lactato, necessitando conseqüentemente de volumes maiores para manutenção.

Limitações e dificuldades do estudo

Inicialmente, é necessário lembrar que trata-se de estudo experimental que foge muito das condições clínicas praticadas em medicina humana e veterinária. Os limites de hematócrito atingidos durante a hemodiluição (15%), dificilmente são praticados, excetuando situações envolvendo pacientes Testemunhas de Jeová (VIELE; WEISKOPF, 1994). O volume total de amido hidroxietílico empregado em cada animal (89 ml/kg) chega a representar quatro vezes o volume máximo recomendado (20 ml/kg). Até mesmo o amido hidroxietílico de terceira geração (6%, 130/04), tem a dose máxima liberada para uso clínico estabelecido em 50 ml/kg/dia.

Em relação às dificuldades encontradas, ressalta-se a dificuldade de adequação do protocolo anestésico a hemodiluição, de forma a não suprimir as respostas fisiológicas à diminuição aguda do hematócrito. Uma anestesia muito profunda acaba inibindo os mecanismos que levam ao aumento do débito cardíaco e

diminuição da resistência vascular sistêmica. A espécie suína é extremamente sensível ao estresse, e procedimentos comuns como transporte e contenção são suficientes para desencadear reações fisiológicas prejudiciais ao estudo, como hipertermia, taquicardia e hipertensão.

Outra dificuldade foi que os animais adquiridos inicialmente para o experimento estavam acometidos por pneumonia, em diferentes graus, provavelmente causado por *Mycoplasma sp.* Os animais foram todos provenientes de uma mesma propriedade de Jundiáí. Foram selecionados granjas com alto padrão sanitário, livres de micoplasma, fator limitante, uma vez que esse agente é endêmico em São Paulo.

Em relação ao protocolo de hemodiluição, o emprego da fórmula de Gross (1983) para o cálculo do volume de sangue a ser retirado levou a níveis próximos do desejado, com desvio padrão de aproximadamente 2%. Salienta-se a importância da retirada e a infusão de forma contínua e homogênea, além da necessidade de medidas de hematócrito a cada 10 minutos.

Quanto aos diferentes métodos de monitoração utilizados neste estudo, observou-se que nenhum deles pode ser utilizado isoladamente durante a hemodiluição normovolêmica aguda.

Em relação à ecocardiografia transesofágica, este método mostrou-se muito limitado em animais, no caso a espécie suína. O coração do suíno não se encontra na mesma posição anatômica do homem. Decorrente de sua posição quadrupedal, o coração do suíno tem a visualização difícil nos cortes padronizados para a ecocardiografia humana como recomendado pelo American Society of Echocardiography / Society of Cardiovascular Anesthesiologists (SHANEWISE et al, 1999). Foi necessária adaptação dos cortes às imagens obtidas. O acesso

transtorácico poderia ser mais adequado para a avaliação ecocardiográfica mais completa, entretanto não se dispunha do transdutor.

A tonometria gástrica mostrou ser método muito sensível às mudanças hemodinâmicas do animal, fornecendo dados indicativos de hipóxia tecidual mesmo quando os demais parâmetros hemodinâmicos e de transporte de oxigênio se mostravam dentro de valores considerados normais. Em muitos casos, a simples anestesia ou a discreta hipovolemia decorrente do jejum pré-anestésico era suficiente para se obter valores de CO_2 regional aumentados. O ajuste da volemia com fluido antes do início do protocolo revertia esse quadro. Dessa forma, é necessário, cuidado ao analisar este parâmetro isoladamente. Alguns estudos comprovaram a deficiência do uso da tonometria gástrica como método indicador dos limites críticos durante hemodiluição normovolêmica aguda (LAYLAND et al., 1997). Em estudo com cães submetidos à hemodiluição normovolêmica aguda, Fantoni et al. (1999), não observaram alterações no CO_2 gástrico e no pHi .

Entre os pontos que poderiam ser melhorados neste estudo pode-se citar a obtenção dos pesos dos pulmões ao final do experimento e a determinação da pressão oncótica e osmolaridade antes e depois da hemodiluição. Sabe-se que a hemodiluição com soluções cristalóides determina pressão oncótica menor que a utilização de soluções colóides, mas a quantificação dessa diminuição poderia explicar as diferenças hemodinâmicas entre os grupos.

O peso dos pulmões nos diferentes grupos poderia indicar maior extravasamento de fluido nos tecidos pulmonares com a utilização de soluções cristalóides. Em estudo paralelo, de hemodiluição e mecânica pulmonar, a microscopia óptica mostrou maior ocorrência de atelectasias no grupo hemodiluído com Ringer lactato. Foram pesados os pulmões de um animal de cada grupo, verificando-se pesos de

320 g, 300 g e 360 g respectivamente para os grupos Controle, HES e Ringer lactato. Embora não possam ser representativos pelo pequeno número, indicam diferenças esperadas entre os grupos.

Os resultados avaliados mostram melhor manutenção hemodinâmica e de oxigenação na hemodiluição realizada com o amido hidroxietílico, no período observado de 120 minutos. Uma das dúvidas que surgiram com este estudo é se haveria a possibilidade de deterioração nos parâmetros hemodinâmicos e de oxigenação com maior período de observação, tanto no grupo hemodiluído com amido como com o cristalóide.

Outra questão que poderia ser objeto de estudos futuros é se com a devolução do sangue retirado e reestabelecimento dos níveis basais de hematócrito e hemoglobina, haveria a reversão das alterações ultra-estruturais observadas no miocárdio e qual seria o tempo necessário para que ocorresse essa recuperação.

7 CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Os resultados obtidos permitem concluir que:

- A hemodiluição realizada com o amido hidroxietílico determina maior estabilidade hemodinâmica. A utilização da solução de Ringer lactato, mesmo mantendo os parâmetros hemodinâmicos não garante a manutenção da oxigenação em tecidos menos favorecidos como o leito esplâncnico.
- A monitorização hemodinâmica convencional, a ecocardiografia ou a tonometria gástrica, isoladamente, não refletem o delicado equilíbrio de oferta e consumo de oxigênio dos animais submetidos a hemodiluição com hematócrito alvo de 15%.
- Alterações ultra-estruturais no miocárdio são verificadas mesmo que os animais hemodiluídos não apresentem alterações funcionais evidentes.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

AMERICAN COLLEGE OF PHYSICIANS. Practice strategies for elective red blood cell transfusion. **Annals of Internal Medicine**, v. 116, p. 403-406, 1992.

AULER JR., J. O. C. Hemodilution in clinical anesthesia. **Minerva Anestesiologica**, v. 67, n. 5, p. 355-358, 2001.

BACHER, A.; MAYER, N.; RAJEK, A. M.; HAIDEN, W. Acute normovolaemic haemodilution does not aggravate gastric mucosal acidosis during cardiac surgery. **Intensive Care Medicine**, v. 24, p. 313-321, 1998.

BASKETT, T. F. The resuscitation greats: Sydney Ringer and lactated Ringer's solution. **Resuscitation**, v. 58, p. 5-7, 2003.

BAK, Z.; ABILDGARD, L.; LISANDER, B.; JANEROT-SJÖBERG, B. Transesophageal echocardiographic hemodynamic monitoring during preoperative acute normovolemic hemodilution. **Anesthesiology**, v. 92, n. 5, p. 1250-1256, 2000.

BOLDT, J. Volume replacement in the surgical patient – does the type of solution make a difference? **British Journal of Anaesthesia**, v. 84, n. 6, p. 783-793, 2000.

BROOK, M. Transfusion medicine. In: MURTAUGH, R. J.; KAPLAN, P. M. **Veterinary emergency and critical care medicine**. St Louis: Mosby Year Book, 1992. p. 536-546.

BOURKE, D.; SMITH, T. Estimating allowable hemodilution. **Anesthesiology**, v. 41, p. 609-612, 1974.

CAIN, S. M. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. **Journal of Applied Physiology**, v. 42, n. 2, p. 228-234, 1977.

CARVALHO, B.; RIDLER, B. M. F.; THOMPSON, J. F.; TELFORD, R. J. Myocardial ischaemia precipitated by acute normovolaemic haemodilution. **Transfusion Medicine**, v. 1, n. 2, p. 165-168, 2003.

CATOIRE, P.; SAADA, M.; LIU, N.; DELAUNAY, L.; RAUSS, A.; BONNET, F. Effect of preoperative normovolemic hemodilution on left ventricular segmental wall motion during abdominal aortic surgery. **Anesthesia and Analgesia**, v. 75, p. 654-659, 1992.

CERNY, V.; CVACHOVEC, K. Gastric tonometry and intramucosal pH – theoretical principles and clinical application. **Physiological Research**, v. 49, n. 3, p. 289-297, 2000.

CHEUNG, A. T.; SAVINO, J. S.; WEIS, S. J.; AUKBURG, S. J.; BERLIN, J. A. Echocardiographic and hemodynamic indexes of left ventricular preload in patients with normal and abnormal ventricular function. **Anesthesiology**, v. 81, p. 376-387, 1994.

CRYSTAL, G. J.; SALEM, M. R. Myocardial oxygen consumption and segmental shortening during selective coronary hemodilution in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v. 67, p. 500-508, 1988.

DIEBEL, L. N.; TYBURSKI, J. G.; DULCHAVSKY, S. A. Effect of acute hemodilution on intestinal perfusion and intramucosal pH after shock. **The Journal of Trauma Injury, Infection, and Critical Care**, v. 49, n. 5, p. 800-805, 2000.

DOSS, D. N.; ESTAFANOUS, F. G.; FERRARIO, C. M.; BRUN, J. M. Mechanism of systemic vasodilation during normovolemic hemodilution. **Anesthesia and Analgesia**, v. 81, p. 30-34, 1995.

FALK, J. L.; RACKOW, E. C.; WEIL, M. H. Colloid and crystalloid fluid resuscitation In: SHOEMAKER, W. C.; AYRES, S.; GRENVIK, A.; HOLBROOK, P. R.; THOMPSON, W. L. **Textbook of critical care**. 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1989. p. 1055-1071.

FANTONI, D. T.; AULER, J. O. C.; AMBROSIO, A. M., MIGLIATI, E. R. Comparison of two different replacements methods for normovolemic acute haemodilution. **Anesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine**, p. 37-39. Proceedings of the 13th Postgraduate course in critical care medicine, Trieste, Springer Verlag, 1998. (Book of abstracts).

FANTONI, D. T.; AULER, J. O. C.; AMBROSIO, A. M., MIGLIATI, E. R. Comparative evaluation of Halothane, isoflurane and sevoflurane for acute normovolemic hemodilution. **Anesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine**, p. 37-39. Proceedings of the 14th Postgraduate course in critical care medicine, Trieste, Springer Verlag, 1999. (Book of abstracts).

FEINGEBAUM, H. **Echocardiography**. 5. ed. Baltimore: Williams & Wilkins, 1994. p. 134-215.

FIDDIAN-GREEN, R. G.; PITTENGER, G.; WHITEHOUSE, W. M. Back diffusion of CO₂ and its influence on the intramural pH in gastric mucosa. **Journal of Surgery Research**, v. 33, p. 39-48, 1982.

FIDDIAN-GREEN, R. G.; BAKER, S. Predictive value of the stomach wall pH for complications after cardiac operations: comparison with other monitoring. **Critical Care Medicine**, v. 15, n. 2, p. 153-156, 1987.

FLACKE, J. W.; DAVIS, L. J.; FLACKE, W. E.; BLOOR, B. C.; VAN ETEN, A. P. Effects of fentanyl and diazepam in dogs deprived of autonomic tone. **Anesthesia and Analgesia**, v. 64, n. 11, p. 1053-1059, 1985.

FRAGA, A.O. **Hemodiluição normovolêmica aguda com hidroxietilamido a 6% ou ringer lactato em cães: avaliação cardiovascular, metabólica, respiratória e histopatológica**. 2002. 124 f. Tese (Doutorado) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2002.

FRIEDMAN, Z.; HAIM, B.; PREISMAN, S.; PEREL, A. A comparison of lactated ringer's solution to hydroxyethyl starch 6% in a model of severe hemorrhagic shock and continuous bleeding in dogs. **Anesthesia and Analgesia**, v. 96, n. 1, p. 39-45, 2003.

GALLAGHER, J. D. Hemodilution: physiology and limits of anemia. In: LAKE, C. L.; MOORE, R. A. **Blood hemostasis, transfusion and alternatives in the perioperative period**. New York: Raven Press, 1995. p. 345-380.

GOODNOUGH, L. T.; DESPOTIS, G. J.; MERKEL, K.; MONK, T. G. A randomized trial comparing acute normovolemic hemodilution and preoperative autologous blood donation in total hip arthroplasty. **Transfusion**, v. 40, n. 9, p. 1054-1057, 2000.

GROSS, J. B. Estimating allowable blood loss: corrected for dilution. **Anesthesiology**, v. 58, n. 3, p. 277-280, 1983.

GUTIERREZ, G.; BISMAR, H.; DANTZKER, D. R.; SILVA, N. Comparison of gastric intramucosal pH with measures of oxygen transport and consumption in critically ill patients. **Critical Care Medicine**, v. 20, n. 4, p. 451-457, 1992.

GUYTON, A. C.; JONES, C. E.; COLEMAN, T. G. Normal cardiac output and its variation. In: GUYTON, A. C.; JONES, C. E.; COLEMAN, T. G. **Cardiac output and its regulation**. 2. ed. Philadelphia: W.B.Saunders, 1973. p.3-29.

HEBERT P. C.; YETISIR E.; MARTIN C. et al. Is a low transfusion threshold safe in critically ill patients with cardiovascular diseases? **Critical Care Medicine**, v. 29, p. 227-234, 2001.

ICKX, B.E; RIGOLET, M; VAN DER LINDEN, P. J. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. **Anesthesiology**, v. 93, n. 4, p. 1011-1016, 2000.

IVATURY, R. R.; SIMON, R. J.; HAVRILIAK, D; GARCIA, C; GREENBARG, J; STAHL, W. M. Gastric mucosal pH and oxygen delivery and oxygen consumption indices in the assessment of adequacy of resuscitation after trauma: a prospective, randomized study. **Journal of Trauma**, v. 39, p. 128-134, 1995.

JAKOB, S. M.; TAKALA, J. Interpretation of changes in regional and mucosal PCO₂ gradients: the Haldane effect. In: VINCENT, J. L. **Yearbook of intensive care and emergency medicine**. Springer, 2000. p. 736-742.

JONES, S. B.; WHITTEN, C. W.; MONK, T. G. Influence of crystalloid and colloid replacement solutions on hemodynamic variables during acute normovolemic hemodilution. **Journal of Clinical Anesthesia**. V. 16, p. 11-17, 2004.

KATZ, W. E.; GASIOR, T. A.; QUINLAN, J. J.; GORCSAN, J. Transgastric continuous wave Doppler to determine cardiac output. **American Journal of Cardiology**, v. 71, p. 853-857, 1993.

KETTLER, D. Permissive anaemia compared with blood transfusion in patients

with cardiac disease: another point of view. **Current Opinion In Anaesthesiology**, v. 7, p. 1-4. 1994.

KOCHAMBA, G. S.; PFEFFER, T. A.; SINTEK, C. F.; KHONSARI, S. Intraoperative autotransfusion reduces blood loss after cardiopulmonary bypass. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 61, p. 900-903, 1996.

KREIMEIER, U.; MESSMER, K. Hemodilution in critical surgery: state of the art 1996. **World Journal of Surgery**, v. 20, n. 9, p.1208-1217, 1996.

LANGERON, O.; DOELBERG, M.; ANG, E. T.; BONNET, F.; CAPDEVILA, X.; CORIAT, P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130/0,4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200/0,5. **Anesthesia and Analgesia**, v. 92, n. 4, p.855-862, 2001.

LAUBIE, M.; SCHMITT, H.; CANELLAS, J.; ROQUEBERT, J.; DEMICHEL, P. Centrally mediated bradycardia and hypotension induced by narcotic analgesics: dextromoramide and fentanyl. **European Journal of Pharmacology**, v. 28, n. 1, p. 66-75, 1974.

LAYLAND, M.; MYTHEN, M. G.; WANG, K. Y.; ALBALADEJO, P.; LEONE, B. J. Measurement of gastrointestinal intramucosal pH is a poor guide to tolerable levels of anemia during isovolemic hemodilution in a canine model of coronary stenosis. **Archives of surgery**, v. 132, p. 547-552, 1997.

LICKER, M.; SIERRA, J.; DIAPER, J. Continuous haemodynamic monitoring using tranoesophageal doppler during acute normovolaemic haemodilution in patients with coronary artery disease. **Anaesthesia**, v. 59, p. 115, 2004.

MARGARIDO, C. B.; OTSUKI, D. A.; AULER JR., J. O. C. Acute normovolaemic haemodilution. **Anesthesia Pain Intensive Care and Emergency Medicine**, v. 18, n. 2, p. 965-975, 2003. Proceedings of the 18th Postgraduate course in critical care medicine, Trieste, Springer, 2003.

MATHRU, M.; KLEINMAM, B.; BLAKEMAN, B.; DRIES, D.; ZECCA, A. RAO, T. Cardiovascular adjustments and gas exchange during extreme hemodilution in humans. **Critical Care Medicine**, v. 19, n. 5, p. 700-704, 1991.

MATOT, I.; SCHEININ, O.; JURIM, O.; EID, A. Effects of acute normovolemic hemodilution to minimize allogenic blood transfusion in major liver resection. **Anesthesiology**, v. 97, n. 4, p. 794-800, 2002.

MATSUMOTO, M.; OKA, Y.; STROM, J. Application of transesophageal echocardiography to continuous intraoperative monitoring of left ventricular performance. **American Journal of Cardiology**, v. 46, p. 95-105, 1980.

MONK, T. G. L.; GOOGNOUGH, L. T.; BRECHER, M. E.; PULLEY, D. D.; COLBERG, J. W.; ANDRIOLE, G. L.; CATALONA, W. J. Acute normovolemic hemodilution can replace preoperative autologous blood donation as a standard of

care for autologous blood procurement in radical prostaectomy. **Anesthesia and Analgesia**, v. 85, p. 953-958, 1997.

MONTGOMERY, A.; HARTMANN, M.; JONSSON, K.; HAGLUND, U. Intramucosal pH measument with tonometers for detecting gastrointestinal ischemia in porcine hemorrhagic shock. **Circulatory Shock**, v. 29, p. 319-327, 1989.

MORTELMANS, Y. J.; VERMAUT, G.; VERBRUGGEN, A. M.; ARNOUT, J. M.; VERMYLEN, J.; VAN AKEN, H.; MORTELMANS, L. A. Effects of 6% hydroxyethyl starch and 3% modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. **Anesthesia and Analgesia**, v. 81, p. 1235-1242, 1995.

NELSON, A. H.; FLEISHER, L. A.; ROSEMBAUM, S. H. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity on high-risk patientes in the intensive care unit. **Critical Care Medicine**, v. 21, n. 6, p. 860-866, 1993.

NELSON, L. D. Aplicação da monitorização da saturação venosa. In: CIVETTA, J. M.; TAYLOR, R. W.; KIRBY, R. R. **Tratado de terapia intensiva**. São Paulo: Manole, 1992. v. 1, p. 381-389.

NESS, P. M.; BOURKE, D. L.; WALSH, P. C. A randomized trial of perioperative hemodilution versus transfusion of preoperatively deposited autologous blood in elective surgery. **Transfusion**, v. 32, n. 3, p. 226-230, 1992.

NIINIKOSKI, J.; LAAKSONEN, V.; MERETOJA, O.; JALONEN, J.; INBERG, M. V. Oxygen transport to tissue under normovolemic moderate and extreme hemodilution during coronary bypass operation. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 31, n. 2, p. 134-43, 1981.

NORDIN, A.; MAKISALO, H.; MILDH, L.; HOCKERSTEDT, K. Gut intramucosal pH as an early indicator of effectiveness of therapy for hemorrhagic shock. **Critical Care Medicine**, v. 26, n. 6, p. 1110-1117, 1998.

PEREZ DE SÁ, V.; CUNHA-GONÇALVES, D.; SCHOU, H.; JONMARKER, C.; WERNER, O. The hemodynamic and metabolic effects of shivering during acute normovolemic hemodilution. **Anesthesia and Analgesia**, v. 97, p. 972-978, 2003.

PERRINO, A. C.; HARRIS, S. N.; LUTHER, M. A. Intraoperative determination of cardiac output using multiplane transesophageal echocardiography. **Anesthesiology**, v. 89, p. 350-357, 1988.

REHM, M.; ORTH, V.; SCHEINGRABER, S.; KREIMEIER, U.; BRECHTELSBAUER, H.; FINSTERER, U. Acid-base changes caused by 5% albumin versus 6% hydroxyethyl starch solution in patients undergoing acute normovolemic hemodilution. **Anesthesiology**, v. 93, n. 5, p. 1174-1183, 2000.

REICH, D. L.; KONSTADT, S. N.; NEJAT, M.; ABRAMS, H. P.; BUCEK, J. Intraoperative transesophageal echocardiographic for detection of cardiac preload changes induced by transfusion and phlebotomy in pediatric patients. **Anesthesiology**, v. 79, p. 10-15, 1993.

RING, J.; MESSMER, K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloid volume substitutes. **Lancet**, v. 1, n. 8009, p. 466-469, 1977.

ROSSI, E. C.; SIMON, T. B.; MOSS, G. S.; GOULD, S. A. **Principles of transfusion medicine**. 2.ed. Williams & Wilkins, 1996. 952 p.

SAUNDERS, C. R.; CARLISLE, L.; BICK, R. L. Hydroxyethyl starch versus albumin in cardiopulmonary bypass prime solutions. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 36, p. 532-539, 1983.

SEEBERGER, M. D.; CAHALAN, M. K.; ROUINE-RAPP, K.; FOSTER, E.; IONESCU, P.; BALEA, M.; MERRICK, S.; SCHILLER, N. B. Acute hypovolemia may cause segmental wall motion abnormalities in the absence of myocardial ischemia. **Anesthesia and Analgesia**, v. 85, p. 1252-1257, 1997.

SHANEWISE, J. S.; CHEUNG, A. T.; ARONSON, S.; STEWART, W. J.; WEISS, R. L.; MARK, J. B.; SAVAGE, R. M.; SEARS-ROGAN, P.; MATHEW, J. P.; QUINONES, M. A.; CAHALAN, M. K.; SAVINO, J. S. ASE/SCA Guideline for performing a comprehensive intraoperative multiplane transesophageal echocardiography examination: recommendations of the American Society of Echocardiography Council for intraoperative echocardiography and the Society of Cardiovascular Anesthesiologists task force for certification in perioperative transesophageal echocardiography. **Anesthesia and Analgesia**, v. 89, n. 4, p. 870-884, 1999.

SHOEMAKER, W. C. Diagnosis and treatment of the shock syndromes. In: SHOEMAKER, W. C.; AYRES, S.; GRENVIK, A.; HOLBROOK, P. R.; THOMPSON, W. L. **Textbook of critical care**. 2. ed. Philadelphia: W. B. Saunders, 1995. p. 85-102.

SILVA, E. **Efeitos das intervenções hemodinâmicas sobre a perfusão esplâncnica em pacientes sépticos**. 1998. 119f. Tese (Doutorado) - Escola Paulista de Medicina, Universidade Federal de São Paulo, São Paulo, 1998.

SMITH, J. S.; CAHALAN, M. K.; BENEFIEL, D. J.; BYRD, B. F.; LURZ, F. W.; SHAPIRO, W. A.; ROIZEN, M. F.; BOUCHARD, A.; SCHILLER, N. B. Intraoperative detection of myocardial ischemia in high-risk patients: electrocardiography versus two-dimensional transesophageal echocardiography. **Circulation**, v. 72, n. 5, p. 1015-1021, 1985.

SPAHN, D. R.; CASUTT, M. Eliminating blood transfusions – new aspects and perspectives. **Anesthesiology**, v. 93, n. 1, p. 242-255, 2000.

SPAHN, D. R.; LEONE, B. J.; REVES, J. G.; PASCH, T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and oxygen-carrying solutions. **Anesthesia and Analgesia**, v. 78, n. 5, p. 1000-1021, 1994.

STEHLLING, L.; ZAUDER, H. L. Acute normovolemic hemodilution. **Transfusion**, v. 31, n. 9, p. 857-868, 1991.

STEPHENS, R.; MYTHEN, M. Optimizing intraoperative fluid therapy. **Current Opinion in Anesthesiology**, v. 16, p. 385-392, 2003.

STODDARD, M. F.; PRINCE, C. R.; AMMASH, N.; GOAD, J. L.; VOGEL, R. L. Pulsed Doppler transesophageal echocardiographic determination of cardiac output in human beings: comparison with thermodilution technique. **American Heart Journal**, v. 126, p. 956-962, 1993.

STRAUSS, R. G. Volume replacement and coagulation: a comparative review. **Journal of Cardiothoracic Anesthesia**, v. 2, n. 6, p. 24-32, 1988.

STRAUSS, R. G.; STANFIELD, C.; HEINRIKSEN, R. A.; VILLHAUER, P. J. Pentastarch may cause fewer effects on coagulation than hetastarch. **Transfusion**, v. 28, n. 3, p. 257-60, 1988.

SWENSON, J. D.; HARKIN, C.; PACE, N. L.; ASTLE, K.; BAILEY, P. Transesophageal echocardiography: an objective tool in defining maximum ventricular response to intravenous fluid therapy. **Anesthesia and Analgesia**, v. 83, p. 1149-1153, 1996.

TODD, M. M.; TOMMASINO, C.; MOORE, S. Cerebral effects of isovolemic hemodilution with a hypertonic saline solution. **Journal of Neurosurgery**, v. 63, p. 944-948, 1985.

TRAYLOR, R. J.; PEARL, R. G. Crystalloid versus colloid: all colloids are not created equal. **Anesthesia and Analgesia**, v. 83, p. 209-212, 1996.

VAN BOMMEL, J.; TROUWBORST, A.; SCHWARTE, L.; SIEGEMUND, M.; INCE, C.; HENNY, P. Intestinal and cerebral oxygenation during severe isovolemic hemodilution and subsequent hyperoxic ventilation in a pig model. **Anesthesiology**, v. 97, p. 660-670, 2002.

VAN DAELE, M. E. R. M.; TROUWBORST, A.; VAN WOERKENS, L. C. S. M.; TENBRINCK, R.; FRASER, A. G.; ROELANDT, J. R. T. C. Transesophageal echocardiographic monitoring of preoperative acute hypervolemic hemodilution. **Anesthesiology**, v. 81, n. 3, p. 602-609, 1994.

VAN DER LINDEN, P.; DE HERT, S.; MATHIEU, N.; DEGROOTE, F.; SCHMARTZ, D.; ZHANG, H.; VINCENT, J. L. Tolerance to acute isovolemic hemodilution. Effect of anesthetic depth. **Anesthesiology**, v. 99, n. 1, p. 97-104, 2003.

VAN WORKENS, E. C. S. M.; TROUWBORST, A.; LANSCHOT, J. J. B. Profound hemodilution: what is the critical level of hemodilution at which oxygen delivery-dependent oxygen consumption starts in an anesthetized human?. **Anesthesia and Analgesia**, v. 75, p. 818-821, 1992.

VARAT, M. A.; ADOLPH, R. J.; FOWLER, N. O. Cardiovascular effects of anemia. **American Heart Journal**, v. 83, n. 3, p. 415-426, 1972.

VIELE, M. K.; WEISKOPF, R. B. What can we learn about the need for transfusion from patients who refused blood? The experience with Jehovah's witnesses. **Transfusion**, v. 34, n. 5, p. 396-401, 1994.

WEISKOPF, R. B.; FEINER, J.; HOPF, H.; VIELE, M. K.; WATSON, J. J., LIEBERMAN, J., KELLEY, S.; TOY, P. Heart rate increases linearly in response to acute isovolemic anemia. **Transfusion**, v. 43, n. 2, p. 235-240, 2003.

WEISKOPF, R. B.; VIELE, M. K.; FEINER, J.; KELLEY, S.; LIEBERMAN, J.; NOORANI, M.; LEUNG, J. M.; FISHER, D. M.; MURRAY, W. R.; TOY, P.; MOORE, M. A. Human cardiovascular and metabolic response to acute, severe isovolemic anemia. **Journal of the American Medical Association**, v. 279, n. 3, p. 217-221, 1998.

WU, W. C.; RATHORE, S. S.; WANG, Y.; RADFORD, M. J.; KRUMHOLZ, H. M. Blood transfusion in elderly patients with acute myocardial infarction. **New England Journal of Medicine**, v. 345, p. 1230-1236, 2001.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Valores individuais de peso e balanço hídrico dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
Peso (kg)	43	47	50	43	38	40	45		43,7	4,1
Diurese (ml)	100	200	250	760	120	300	320		293	222
HES										
Peso (kg)	47	42	40	38	41,9	36	30	28	40,8	3,8
Diurese (ml)	2950	1350	650	650	1500	1150	750	500	1208	947
Sangue (ml)	2500	2400	1900	2200	2400	2300	1700	1800	2283	214
Fluido (ml)	2500	2400	1900	2200	2400	2300	1700	1800	2283	214
Fluido pós (ml)	1500	750	1000	1500	1100	1500	1550	1200	1225	322
RL										
Peso (kg)	55	50	36	38	49	26	27	24	38,1	12,1
Diurese (ml)	3300	1280	390	3700	2400	2200	2200	2600	2259	1053
Sangue (ml)	3500	3000	1700	2600	7200	1600	1800	1000	2800	1957
Fluido (ml)	10500	9000	5000	7800	6800	5000	5500	3000	6575	2442
Fluido pós (ml)	4000	4000	4000	5200	5200	5500	4000	3000	4363	852

DP: desvio padrão

APÊNDICE B – Valores individuais de frequência cardíaca (bpm) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	106	171	127	157	141	131	157		141	22,1
T1	140	149	114	148	201	128	153		148	27,2
T2	139	149	128	135	178	138	115		140	19,7
T3	126	154	117	130	175	148	131		140	19,9
HES										
T0	160	120	108	193	182	160	103	106	142	36,5
T1	196	165	162	218	156	192	108	143	168	34,4
T2	189	147	133	152	154	170	110	135	149	24,1
T3	185	144	130	169	211	168	118	134	157	31,4
RL										
T0	164	138	110	122	96	155	102	96	123	26,7
T1	131	183	135	181	104	176	136	136	148	28,7
T2	167	187	115	153	97	160	167	113	145	32,18
T3	142	155	147	171	117	142	112	122	139	20,2

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE C – Valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	170	128	199	174	142	183	143		162,7	25,6
T1	153	151	196	168	131	176	150		160,7	21,1
T2	184	149	200	164	143	182	184		172,3	20,8
T3	185	173	195	167	156	188	194		179,7	14,7
HES										
T0	142	171	107	195	200	195	106	186	162,8	39,3
T1	162	173	137	184	147	189	107	158	157,1	26,8
T2	156	175	164	211	161	184	142	158	168,9	21,2
T3	154	173	159	188	142	173	142	157	161,0	16,1
RL										
T0	174	150	121	125	135	107	111	188	138,9	29,5
T1	120	185	119	12	133	120	117	177	137,9	27,4
T2	189	192	136	152	126	139	155	188	159,6	26,5
T3	170	187	182	155	176	155	160	183	171,0	13,0

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE D – Valores individuais de pressão arterial diastólica (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	105	93	149	137	90	122	128		117,7	22,4
T1	91	113	135	130	99	121	124		116,1	16,2
T2	115	106	138	125	110	124	136		122	12,3
T3	115	117	132	127	107	131	153		126	15,0
HES										
T0	113	121	71	130	142	149	72	125	115,4	29,4
T1	87	104	93	94	101	117	61	85	92,8	16,6
T2	92	119	107	121	111	116	92	86	105,5	13,7
T3	93	111	100	117	104	116	91	86	102,3	11,76
RL										
T0	123	105	79	89	96	82	76	124	96,8	18,9
T1	56	98	66	67	91	76	64	112	78,8	19,5
T2	125	112	76	77	90	93	105	126	100,5	19,7
T3	123	116	108	81	116	115	120	126	113,1	14,1

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE E – Valores individuais de pressão arterial média (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	134	106	169	153	106	143	134		135	23,2
T1	115	126	158	141	109	146	134		133	17,4
T2	142	118	156	141	118	143	156		139	15,7
T3	145	134	154	142	127	152	170		146	14,1
HES										
T0	123	142	86	151	159	166	85	149	132,6	31,7
T1	117	133	114	124	121	149	72	118	118,5	21,9
T2	121	146	125	148	135	142	112	120	131,1	13,5
T3	118	137	124	147	115	140	112	120	126,6	13,0
RL										
T0	140	121	100	100	111	95	90	147	113,0	21,2
T1	74	126	90	88	111	89	84	143	100,6	23,7
T2	139	131	102	97	106	112	127	149	120,4	18,8
T3	140	140	132	103	137	131	111	151	130,6	15,9

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE F – Valores individuais de pressão venosa central (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	8	8	9	4	8	9	9		7,9	1,8
T1	8	10	8	6	8	11	12		9,0	2,1
T2	8	8	8	5	6	12	13		8,6	2,9
T3	8	8	9	5	7	10	13		8,6	2,5
HES										
T0	8	11	4	6	6	8	5	6	6,8	2,19
T1	9	13	8	10	6	10	9	10	9,4	2,00
T2	7	12	6	9	6	8	9	11	8,5	2,20
T3	7	11	7	9	5	8	9	9	8,1	1,81
RL										
T0	6	7	5	8	9	6	3	7	6,4	1,85
T1	8	13	8	12	11	7	6	13	9,8	2,82
T2	8	13	10	13	12	11	8	7	10,3	2,38
T3	10	14	11	16	11	10	6	7	10,6	3,29

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE G – Valores individuais de pressão de arteria pulmonar média (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	22	26	28	23	21	28	27		25,0	2,9
T1	25	27	28	25	21	28	29		26,1	2,7
T2	24	27	29	23	21	31	33		26,9	4,4
T3	29	34	28	22	24	32	35		29,1	4,9
HES										
T0	27	46	19	29	27	22	17	20	25,9	9,2
T1	36	32	31	24	28	33	27	25	29,5	4,2
T2	26	36	23	21	22	30	22	21	25,1	5,4
T3	27	23	24	24	25	29	25	19	24,5	2,9
RL										
T0	17	24	22	26	23	13	16	18	19,9	4,5
T1	22	37	23	25	29	15	30	26	25,9	6,5
T2	37	39	45	34	43	21	29	24	34	8,7
T3	24	35	42	37	44	23	32	23	32,5	8,5

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE H – Valores individuais de pressão de oclusão de arteria pulmonar (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	11	17	12	8	5	10	14		11,0	3,9
T1	8	19	12	9	11	12	16		12,4	3,9
T2	9	20	12	9	5	13	17		12,1	5,1
T3	10	22	12	9	8	13	15		12,7	4,7
HES										
T0	11	17	10	18	16	9	9	11	12,6	3,7
T1	11	20	15	15	15	15	11	12	14,2	3,0
T2	12	24	12	13	12	11	11	11	13,2	4,4
T3	10	15	11	12	10	9	13	9	11,1	2,1
RL										
T0	14	11	15	7	18	5	8	8	10,8	4,5
T1	9	16	10	12	22	7	10	13	12,4	4,8
T2	10	12	12	13	27	10	15	9	13,5	5,8
T3	11	21	16	13	26	11	11	6	14,4	6,4

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE I – Valores individuais de débito cardíaco contínuo (L/min) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	6,4	7,4	6	5,8	5,1	6,7	6,2		6,2	0,7
T1	6,2	8,5	7,2	5,4	4,8	6,6	5,6		6,3	1,2
T2	6,9	8,9	7,5	5,9	4,6	6,8	6,5		6,7	1,3
T3	6,1	7,2	6	5,8	4,5	7,3	6,5		6,2	0,9
HES										
T0	6,7	6,4	3,1	6,7	7,2	6,6	4	3,8	5,6	1,6
T1	8,1	8,9	5,4	9,9	10,3	7,3	3,9	6,1	7,5	2,2
T2	11,6	10,8	7,6	9,4	9,8	9,8	5,9	8,3	9,2	1,8
T3	11	9,1	7,7	9,4	8,8	8	6,4	8,7	8,6	1,4
RL										
T0	8,4	7,9	4,1	4,8	6,3	3,5	2,8	3	5,1	2,2
T1	11,3	9,5	4,8	6	4,6	6,6	7,2	4,5	6,8	2,5
T2	8,6	13	5,6	5,8	5,9	5,7	6,3	4,3	6,9	2,7
T3	8,2	13,3	7,1	6,6	6,4	6,3	4,2	4,2	7,0	2,87

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE J – Valores individuais de débito cardíaco por termodiluição (L/min) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	7,1	8,6	8,3	6,3	6,3	7	6,9		7,2	0,9
T1	5,8	9,5	7,5	6,8	6	6,7	6,4		6,9	1,2
T2	7,9	8,4	7,4	5,2	5,6	6,8	6,7		6,9	1,2
T3	8,1	7,4	7,2	5,5	4,2	7,2	7,1		6,7	1,3
HES										
T0	7,9	5,3	4,8	8,6	6,4	6,5	3,3	4,6	5,9	1,8
T1	14,5	11,5	10,5	13,6	10,1	10,8	6,8	8,8	10,8	2,5
T2	9	9,4	10,7	10,8	10,5	10,8	6	8,3	9,4	1,7
T3	11,6	7,7	9,4	11,1	8	8,9	6,7	7,6	8,9	1,7
RL										
T0	6,6	9,6	5,9	5,8	6,5	4,3	3,1	3,5	5,7	3,5
T1	13,2	11,5	8	6,2	8,1	5,1	6,6	5,9	8,1	2,9
T2	6,5	12,3	7,2	7,4	8,1	7,1	7,9	4,6	7,6	2,2
T3	7,4	12,7	9,3	6,9	7,2	6,5	5,2	4,3	7,4	2,6

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE K – Valores individuais de índice cardíaco (L/min/m²) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	6,5	7,4	5,6	6,7	6,2	6,7	6,1		6,46	0,57
T1	5,3	8,1	5,9	7,2	5,8	6,4	5,6		6,33	1,00
T2	7,2	7,2	6,1	5,5	5,5	6,5	5,9		6,27	0,72
T3	7,4	6,3	4,9	5,9	4,1	6,9	6,2		5,96	1,13
HES										
T0	6,8	4,9	4,4	8,4	5,9	6,6	3,9	5,5	5,80	1,46
T1	12,4	10,6	10	13,3	9,3	11	7,9	10,6	10,64	1,69
T2	7,7	8,6	10,2	10,6	9,6	11	7	10	9,34	1,43
T3	9,9	7,1	9	10,9	7,3	9,1	7,8	9,2	8,79	1,31
RL										
T0	5,1	7,9	6	5,8	5,5	5,4	3,8	4,7	5,53	1,18
T1	10,2	9,4	8,2	6,2	6,8	6,5	8,1	7,9	7,91	1,40
T2	5	10,1	7,3	7,4	6,8	9	9,8	6,1	7,69	1,80
T3	5,7	10,4	9,5	6,9	6,0	8,2	6,4	5,7	7,35	1,81

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE L – Valores individuais de índice de resistência vascular sistêmica (dina.seg.m².cm⁻⁵) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	1512	1067	2303	1779	1263	1605	1652		1597	395
T1	1487	1143	2033	1493	1384	1693	1739		1567	285
T2	1493	1226	1926	1967	1632	1618	1947		1687	277
T3	1488	1594	2359	1873	2331	1657	2017		1902	349
HES										
T0	1363	2146	1435	1376	2085	1906	1648	2064	1753	336
T1	697	892	848	684	993	1009	640	815	822	140
T2	1186	1243	934	1050	1071	973	1181	872	1064	132
T3	896	1427	1046	1014	1199	1163	1058	970	1097	165
RL										
T0	2647	1159	1268	1282	1497	1309	1819	2400	1673	566
T1	1166	959	804	990	1185	1016	766	1322	1026	191
T2	2096	936	1002	917	1114	899	976	1852	1224	472
T3	1827	968	1020	1019	1680	1176	1308	2009	1376	407

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE M – Valores individuais de índice de resistência vascular pulmonar ($\text{dina.seg.m}^2.\text{cm}^{-5}$) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL).
São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	161	98	230	179	206	216	172		180	44
T1	212	79	217	177	137	201	185		172	49
T2	167	78	221	202	233	222	218		192	54
T3	206	152	260	178	311	222	257		226	54
HES										
T0	190	475	158	104	150	157	165	130	191	117
T1	161	98	128	54	112	131	163	98	118	36
T2	146	111	86	60	83	138	126	80	104	31
T3	137	91	116	88	163	176	123	87	123	34
RL										
T0	47	132	93	265	73	103	167	171	131	69
T1	189	178	127	169	83	99	196	132	147	42
T2	432	214	359	229	190	98	115	196	229	114
T3	183	108	219	281	240	117	262	237	206	64

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE N – Valores individuais de índice de trabalho do ventrículo esquerdo ($\text{gm.m}^{-2}.\text{bat}$) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL).
São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	97	56	93	84	60	92	63		77,9	17,6
T1	62	79	103	88	39	91	59		74,4	22,1
T2	93	64	94	74	47	83	97		78,9	18,4
T3	107	63	81	81	38	88	100		79,7	23,3
HES										
T0	64	69	44	79	63	89	39	98	68,1	20,4
T1	91	98	83	91	86	105	60	107	90,1	14,9
T2	60	97	118	128	105	115	87	110	102,5	21,3
T3	80	81	106	118	50	96	89	103	90,4	20,8
RL										
T0	67	85	63	60	72	42	41	92	65,3	18,2
T1	121	77	66	35	79	41	60	102	72,6	29,0
T2	53	87	78	55	66	78	89	103	76,1	17,3
T3	70	109	102	49	77	95	78	93	84,1	19,5

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE O – Valores individuais de índice de trabalho do ventrículo direito ($\text{gm.m}^{-2}.\text{bat}$) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	13	11	11	11	8	13	9		10,9	1,9
T1	9	13	14	13	5	12	8		10,6	3,3
T2	11	12	14	10	6	12	14		11,3	2,7
T3	17	15	11	10	5	14	14		12,3	3,9
HES										
T0	11	19	9	14	9	8	6	10	10,8	4,1
T1	23	16	19	12	18	18	18	15	17,4	3,2
T2	11	19	18	11	14	19	11	10	14,1	3,9
T3	15	8	16	13	9	15	14	9	12,4	3,2
RL										
T0	5	13	13	12	11	3	7	7	8,9	3,9
T1	21	17	12	6	16	4	20	10	13,3	6,3
T2	12	19	30	14	26	8	17	13	17,4	7,4
T3	8	19	27	11	23	10	20	10	16,0	7,1

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE P – Valores individuais de índice de volume sistólico (ml.m^{-2}) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	60	43	44	43	44	51	39		46,3	7,02
T1	46	54	52	49	29	50	37		45,3	9,05
T2	52	48	48	41	31	47	51		45,4	7,28
T3	58	41	42	45	24	46	48		43,4	10,23
HES										
T0	42	41	42	44	32	41	38	52	41,5	5,61
T1	63	65	62	61	59	57	73	74	64,3	6,20
T2	41	51	77	70	63	65	63	74	63,0	11,94
T3	55	49	69	64	35	54	66	68	57,5	11,67
RL										
T0	31	57	54	47	57	35	37	49	45,9	10,30
T1	61	52	60	34	65	37	60	58	53,4	11,64
T2	30	54	64	48	61	56	58	54	53,1	10,52
T3	40	67	65	40	51	58	57	47	53,1	10,41

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE Q – Valores individuais de pressão parcial de CO₂ arterial (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	40,7	45,5	42,6	43,8	46,7	47	41,2		43,9	2,56
T1	47,2	48	40	39	43,1	45,1	41,8		43,5	3,46
T2	42,8	49,6	39,2	37,3	37,5	46,2	40,3		41,8	4,64
T3	41,6	42,9	36,5	42,1	43	37,4	37,2		40,1	2,92
HES										
T0	42,7	46,8	36,9	52,2	53,4	43,8	38,3	36,9	43,9	6,53
T1	47,8	48,1	42,1	46,5	46,1	45,5	44	39,6	45	2,92
T2	47,7	48	37,2	41,3	45,2	47,9	33	41,2	42,7	5,54
T3	51,4	41,2	34,1	37,9	47	46,7	37,2	40,6	42	5,86
RL										
T0	39,3	44,1	40,5	44,7	44,0	40,6	40,8	37,8	41,5	2,51
T1	33,9	44,5	36,5	45,9	45,6	34,0	41,1	40,4	40,2	4,97
T2	36,1	49,7	38,9	51,2	46,5	35,9	44,4	43,7	43,3	5,87
T3	33,8	47,1	45,5	59,2	46,6	30,9	47,7	40,0	43,9	8,90

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE R – Valores individuais de pressão parcial de O₂ arterial (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	127,6	161,1	155,6	155	159,2	145,7	120,6		146,4	16,11
T1	143,3	110,2	155,9	153	169,8	114,3	135,8		140,3	21,93
T2	127,3	86,4	131,1	159,8	210,2	109,3	151,5		139,4	39,80
T3	112,4	106,2	134	142,7	179,7	127,7	134,2		133,8	23,96
HES										
T0	141,7	110,7	192,4	102,5	109,7	122,2	176,3	180,3	142,0	36,17
T1	133,9	137,5	175,6	88,3	139,1	106,1	106,1	188,5	134,4	34,61
T2	128,5	119,1	189,2	91,3	126,2	111,6	145,1	184,5	136,9	34,41
T3	99,9	109	178,3	97,1	107,1	107,7	277,3	179,6	144,5	63,54
RL										
T0	177,7	146,3	174	89,4	154,8	172,2	183,2	180,0	159,7	31,16
T1	154,4	114,3	164	72	136	152,5	141,7	120	131,9	29,55
T2	110,1	106,9	117,8	75,4	101,9	139,5	123	121,1	112,0	18,77
T3	147,7	112,2	122,4	85,4	105,5	147,8	127,8	150,7	123,7	23,79

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE S – Valores individuais de pH arterial (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	7,46	7,39	7,47	7,46	7,34	7,41	7,41		7,42	0,05
T1	7,43	7,38	7,47	7,48	7,35	7,42	7,42		7,42	0,05
T2	7,43	7,36	7,49	7,52	7,41	7,42	7,46		7,44	0,05
T3	7,43	7,42	7,47	7,48	7,39	7,74	7,39		7,44	0,04
HES										
T0	7,36	7,41	7,48	7,35	7,38	7,43	7,49	7,51	7,43	0,06
T1	7,32	7,37	7,39	7,35	7,39	7,36	7,38	7,41	7,37	0,03
T2	7,33	7,41	7,44	7,40	7,42	7,36	7,44	7,40	7,40	0,04
T3	7,38	7,48	7,45	7,44	7,41	7,37	7,45	7,41	7,42	0,04
RL										
T0	7,45	7,40	7,49	7,44	7,41	7,45	7,40	7,48	7,44	0,03
T1	7,44	7,33	7,45	7,31	7,37	7,41	7,27	7,41	7,37	0,07
T2	7,44	7,30	7,45	7,25	7,38	7,41	7,35	7,43	7,37	0,07
T3	7,49	7,35	7,40	7,23	7,41	7,43	7,34	7,46	7,38	0,08

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE T – Valores individuais de bicarbonato (HCO_3^-) (mmol/L) arterial dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	28,6	26,6	30,4	30,3	24,4	28,7	25,7		27,8	2,30
T1	28,3	26,9	28,4	28,8	22,7	28,5	26,5		27,2	2,15
T2	28,1	26,7	28,8	29,8	23,1	28,8	27,9		27,6	2,20
T3	27,2	27,8	25,8	30,5	25,2	26,3	22,0		26,4	2,60
HES										
T0	23,2	29,6	26,9	27,4	30	28,5	28,2	29,3	27,9	2,17
T1	23,6	27,8	24,7	24,3	26,4	25,2	25	24,4	25,2	1,34
T2	24,5	29,2	24,9	24,4	28	25,7	21,9	24,6	25,4	2,28
T3	30,3	27,8	23,1	24,7	28	25,9	25,4	25	26,3	2,29
RL										
T0	26,3	26,2	30	29,5	26,7	28	23,7	28,1	27,3	2,03
T1	22,7	22,6	25,3	22,2	25,4	21,1	18	25,1	22,9	2,53
T2	24,2	23,1	26,5	21,9	26,5	22,1	23,3	28,2	24,5	2,32
T3	25,6	24,7	27,8	23,5	28,9	20,4	24,7	27,8	25,4	2,76

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE U – Valores individuais de sódio (Na^+) (mmol/L) arterial dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	146	140	141	141	138	144	138		141,1	2,97
T1	145	140	144	141	144	143	137		142,0	2,83
T2	147	144	141	144	137	139	136		141,1	4,06
T3	151	138	147	142	137	146	135		142,3	5,94
HES										
T0	148	142	138	140	141	140	144	138	141,4	3,34
T1	148	141	139	138	141	138	142	140	140,9	3,23
T2	150	142	141	137	140	137	151	138	142,0	5,55
T3	142	144	143	138	141	138	142	139	140,9	2,30
RL										
T0	144	147	139	136	137	141	136	145	140,6	4,31
T1	141	141	137	134	133	142	134	137	137,4	3,58
T2	139	142	135	133	132	137	132	139	136,1	3,72
T3	137	141	133	133	133	146	132	140	136,9	5,06

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE V – Valores individuais de potássio (K^+) (mmol/L) arterial dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	4	4,1	4,1	3,2	3,2	4,1	3,2		3,7	0,47
T1	3,8	4,1	4	3,2	3,8	4	3,1		3,7	0,40
T2	3,8	4,4	4,1	3,5	3,8	3,7	3,6		3,8	0,31
T3	3,9	4,3	4,2	3,3	4,1	4,1	2,3		3,7	0,72
HES										
T0	3,8	4,3	4,2	4,4	4,2	3,7	4,3	3,4	4,0	0,36
T1	3,6	3,7	3,8	4,1	3,9	3,4	3,5	3,2	3,7	0,29
T2	3,7	4,0	4,0	4,1	3,9	3,8	3,8	3,7	3,9	0,15
T3	3,9	3,8	4,1	4,0	3,9	3,9	3,7	4,0	3,9	0,12
RL										
T0	3,8	3,7	3,3	3,4	3,2	3,3	3,6	3,0	3,4	0,27
T1	3,4	3,8	3,5	3,0	3,5	3,4	3,9	3,4	3,5	0,27
T2	3,5	4,0	3,8	3,2	3,5	3,4	3,8	3,3	3,6	0,28
T3	3,3	4,2	3,8	3,4	3,4	3,6	3,9	3,2	3,6	0,34

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE W – Valores individuais de excesso de base (mmol/L) arterial dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	4,8	2,6	7,3	6,5	-0,8	4,1	1,5		3,7	2,84
T1	4,1	2,6	5,8	5,9	-1,8	4,5	2,3		3,3	2,66
T2	3,8	2	6,5	7,4	0,4	4,7	4,2		4,1	2,42
T3	3,1	3,5	3,7	7,3	1,6	3,8	-1,7		3,0	2,71
HES										
T0	-0,9	4,6	4,7	2,2	5	4	5,8	6,7	4,0	2,38
T1	-2,2	2,3	-0,6	-0,1	2,4	-0,1	1,1	1,0	0,5	1,54
T2	-1,0	4,2	2,2	1,2	4,4	0,8	-0,1	1,1	1,6	1,91
T3	4,5	4,1	0,9	2,2	4,2	1,4	2,9	1,9	2,8	1,38
RL										
T0	3,8	2,3	6,9	5,6	3,1	4,4	0,8	5,1	4,0	1,94
T1	-0,2	-2,2	2,2	-3,8	1,2	-2,2	-7,5	1,1	-1,4	3,20
T2	1,1	-2,4	3,4	-5,4	2,0	-1,6	-1,4	4,2	0,0	3,25
T3	3,4	0,2	3,4	-4,2	4,6	-2,1	-0,3	4,7	1,2	3,31

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE X – Valores individuais de saturação arterial de O₂ (%) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	98,8	99,1	99,1	99,2	99,1	98,9	98,5		99,0	0,24
T1	98,8	97,2	99,1	99,2	99,2	98	98,9		98,6	0,75
T2	98,7	94,4	98,7	99,3	99,6	97,6	99,2		98,2	1,80
T3	98,3	98	98,7	99	99,3	98,6	98,8		98,7	0,43
HES										
T0	98,7	98,1	99,5	96,4	97,2	98,6	99,4	99,5	98,4	1,14
T1	98,5	98,8	99,4	94,6	98,6	97,7	97,1	99,5	98,0	1,60
T2	98,4	98,3	99,5	99,5	98,3	97,5	99	99,4	98,2	1,29
T3	97,4	98	99,4	96,6	97	97,3	99,8	99,3	98,1	1,23
RL										
T0	99,4	98,9	99,4	96,3	99	99,4	99,3	99,5	98,9	1,07
T1	99,2	97,6	99,3	92,7	98,5	99,2	98,5	98,5	97,9	2,19
T2	98,2	96,7	98,4	92,6	97	99	98,1	98,4	97,3	2,05
T3	99,2	97,2	98	93,4	97,5	99,1	98,2	99,1	97,7	1,90

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE Y – Valores individuais de pressão parcial de O₂ no sangue venoso misto (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL).
São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	52,3	51,1	51,8	51,5	52,6	48,6	49,6		51,1	1,46
T1	50,7	45,6	52,4	47,4	49,1	50,1	47,9		49,0	2,27
T2	48,3	38,1	49,9	47,3	52,1	49,5	50,3		47,9	4,59
T3	58,9	36,1	59,3	43,8	48,9	51,2	51,6		50,0	8,19
HES										
T0	49,6	48,7	40,2	56,2	56,9	54	39,2	45,6	48,8	6,81
T1	49,2	39,6	43,4	45,1	38	37,2	37	42,8	41,5	4,34
T2	42,1	37,6	43,5	41,5	41	42	36,8	38,9	40,4	2,38
T3	38,7	36,1	39	33	35	40,7	38,9	42,4	38,0	3,08
RL										
T0	55,7	49,9	39,7	63,1	42,2	47,5	49,7	48,0	49,5	7,36
T1	31,7	40,2	36,3	35,7	37,0	37,2	40,2	39	37,2	2,79
T2	28,6	44,4	35,6	42,7	36,2	41,6	48,1	39,2	39,6	6,07
T3	28,9	37,2	39,1	43,1	32,4	39,9	45,7	40,1	38,3	5,46

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE Z – Valores individuais de saturação de O₂ no sangue venoso misto (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL).
São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	79	76	82,1	83,6	79,6	80,8	84		80,7	2,81
T1	82,8	80,6	82,9	80,9	76,4	81,7	81,8		81,0	2,21
T2	83,5	71,8	80,8	82,7	76,3	75,8	84,8		79,4	4,82
T3	89,9	66,8	87,8	76,4	74,1	79,1	85,3		79,9	8,26
HES										
T0	77,7	82,6	78,9	81,1	82,9	84,5	67,9	81,7	79,7	5,23
T1	80,8	69,1	68,5	71	72,1	66,3	57,8	73	69,8	6,51
T2	72,6	68,5	72,8	66	65,8	67,5	62,5	63,4	67,4	3,82
T3	65,5	63,8	63,5	68	51,7	66,2	65,4	67,8	64,0	5,22
RL										
T0	83,7	78,2	73,4	89,4	67,6	83,2	73	84,4	79,1	7,32
T1	61,1	63,6	68,1	59,5	57	68,2	64,3	72,4	64,3	5,10
T2	51	67,8	67,8	68,5	60,2	74,2	75,6	69,6	66,8	7,91
T3	57,1	54,8	67,3	62,6	53	72,7	70,9	71	63,7	7,91

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AA – Valores individuais de saturação contínua de O₂ no sangue venoso misto (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	81	78	86	78	77	79	86		80,7	3,82
T1	76	72	87	82	72	76	83		78,3	5,79
T2	85	72	84	82	72	77	90		80,3	6,85
T3	83	68	84	78	73	78	87		78,7	6,63
HES										
T0	77,7	82,6	81	79	80	70	83		79,0	4,41
T1	80,8	69,1	68	67	59	69	71		69,1	6,43
T2	72,6	68,5	76	64	61	66	64		67,4	5,30
T3	65,5	63,8	77	69	54	72	67		66,9	7,19
RL										
T0	79	79	79	81	73	83			79,0	3,35
T1	66	56	75	59	61	75			65,3	8,16
T2	58	65	52	72	53	82			63,7	11,74
T3	52	61	74	68	64	76			65,8	8,86

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AB – Valores individuais de lactato (mmol/L) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	0,7	1,5	0,7	1,4	3	0,9	2,7		1,56	0,94
T1	0,6	1,3	0,6	1,2	2,7	0,7	2,9		1,43	0,98
T2	0,8	1	0,8	1	3,1	0,8	2,2		1,39	0,91
T3	0,7	0,9	0,8	0,7	2,7	0,6	1		1,06	0,74
HES										
T0	3,3	2	1,8	1,3	1,4	1,1	1,3	1,4	1,70	0,71
T1	1,7	0,7	1,7	1,1	1,2	1,1	1	1,2	1,21	0,34
T2	1,1	0,9	1,2	1,2	1	0,9	0,9	1,2	1,05	0,14
T3	1,5	0,8	0,9	1	0,9	0,8	0,8	1	0,96	0,23
RL										
T0	0,8	1,4	2,1	1,3	2,9	3,6	1,1	1,2	1,80	0,99
T1	4,7	4,3	4,8	7,7	4,8	6,8	5,5	4,4	5,38	1,23
T2	2,3	3	2,9	7,8	4,5	7,8	4,5	2,2	4,38	2,29
T3	1,4	1,7	1,6	6,7	3	5,8	3,2	1,8	3,15	2,04

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AC – Valores individuais de hemoglobina (g/dl) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	9,3	9,7	13	9,7	11,7	10,6	11,3		10,8	1,33
T1	11	11	13	10	11,7	10,6	11,3		11,2	0,95
T2	10,7	10,7	13	9,7	12	11,3	11		11,2	1,06
T3	10,7	10,3	13,3	10,7	11,3	12,3	11		11,4	1,06
HES										
T0	10	10,3	9,3	12,6	13,3	13	10,7	11,6	11,4	1,50
T1	4,7	4	4	4,3	5	4	4	3,3	4,2	0,52
T2	5	4,3	4,7	6	5,3	4,3	4	3,3	4,6	0,83
T3	5,3	4,3	4,7	5,3	5,3	5	4,3	4	4,8	0,53
RL										
T0	11,7	11	9	12,3	9,3	12,3	12	10	11,0	1,35
T1	5,7	6	5	6	5,6	6	8	6,6	6,1	0,89
T2	6,7	6,3	5,3	6,3	6	6	7,3	7	6,4	0,63
T3	5,7	5,7	6,3	7,3	7	5,3	7	8	6,5	0,94

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AD – Valores individuais de CO₂ regional (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	46		106	25	44	55	106		63,7	34,22
T1	48		106	27	44	56	76		59,5	27,84
T2	49		106	27	49	59	74		60,7	26,99
T3	51		106	27	53	61	62		60,0	25,85
HES										
T0			52	74	105	82	75	76	77,3	17,01
T1			56	58	65	78	77	91	70,8	13,53
T2			53	73	60	71	52	86	65,8	13,23
T3			60	68	60	67	47	106	68,0	20,07
RL										
T0		73	37	44		69	52	46	53,5	14,43
T1		85	52	41		63	105	49	65,8	24,50
T2		106	98	56		69	105	106	90,0	21,90
T3		106	93	55		73	105	82	85,7	19,78

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AE – Valores individuais de pH dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	7,35		7,03	7,71	7,36	7,33	6,96		7,29	0,27
T1	7,38		7,01	7,64	7,34	7,33	7,16		7,31	0,21
T2	7,37		7,02	7,65	7,28	7,31	7,19		7,30	0,21
T3	7,35		6,97	7,67	7,30	7,25	7,16		7,28	0,23
HES										
T0			7,33	7,20	7,04	7,16	7,19	7,18	7,18	0,09
T1			7,27	7,25	7,24	7,13	7,14	7,06	7,18	0,08
T2			7,28	7,15	7,31	7,19	7,24	7,08	7,21	0,09
T3			7,21	7,18	7,31	7,22	7,34	6,95	7,20	0,14
RL										
T0		7,18	7,55	7,44		7,23	7,28	7,39	7,35	0,14
T1		7,05	7,29	7,35		7,15	7,05	7,32	7,20	0,14
T2		6,93	7,05	7,21		7,12	7,05	7,10	7,08	0,09
T3		6,96	6,99	7,26		7,06	7,05	7,15	7,08	0,11

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AF – Valores individuais de CO₂ no ar expirado (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	44	43	42	41	44	46	43		43,3	1,60
T1	42	40	40	37	44	45	42		41,4	2,70
T2	47	39	38	37	44	46	40		41,6	4,04
T3	48	35		39	44	45	40		41,4	4,43
HES										
T0	41	43	37	51	43	44	38	37	41,8	4,68
T1	43	44	39	42	44	45	37	38	41,5	3,07
T2	47	42	37	33	42	44	35	34	39,3	5,18
T3	47	40	38	35	42	42	30	37	38,9	5,14
RL										
T0	39	46	41	42	40	38	37	38	40,1	2,90
T1	30	42	37	34	36	30	31	37	34,6	4,21
T2	30	45	39	42	36	32	34	38	37,0	5,04
T3	30	45	42	45	37	31	39	38	38,4	5,71

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AG – Valores individuais de saturação periférica de O₂ (%) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	100	94	97	98	100	100	98		98	2,19
T1	100	92	97	100	100	100	100		98	3,05
T2	100	92	100	99	99	100	100		99	2,94
T3	100	96	98	97	100	100	100		99	1,70
HES										
T0	98	97	98	100	99	99	99	100	99	1,04
T1	99	98	97	98	100	99	97	100	99	1,20
T2	99	100	100	97	98	100	99	99	99	1,07
T3	99	98	98	97		100	100	99	99	1,11
RL										
T0	94	98	95	94	100	99	98	99	97	2,42
T1	93	98	98	100	100	99	98	100	98	2,31
T2	92	97	99	99	96	100	98	99	98	2,56
T3	92	100	100	99	97	99	98	97	98	2,60

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AH – Valores individuais de fração de ejeção (%) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	61		76	68	73	77	79		72,4	6,6
T1	60		85	66	77	63	78		71,6	9,8
T2	69		83	64	71	80	81		74,7	7,7
T3	71		76	68	74	77	82		74,6	4,9
HES										
T0	72	75	73	80	64	73	62	63	70,15	6,55
T1	76	82	79	77	83	81	69	77	77,99	4,34
T2	70	82	76	78	74	81	75	77	76,63	3,85
T3	81	83	77	76	66	77	73	70	75,41	5,59
RL										
T0	65	81	82	75	76	74		66	74,09	6,54
T1	78	83	83	82	75	78		81	80,00	3,06
T2	82	81	82	86	81	67		84	80,37	6,17
T3	81	81	78	84	76	73		75	78,23	3,91

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AI – Valores individuais de índice de transporte de O_2 (ml/min/m²) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	822	973	1207	886	981	968	930		966,6	120
T1	793	1189	1090	1003	936	911	865		969,5	135
T2	1038	978	1071	732	919	983	885		943,6	113
T3	1051	876	1066	849	640	1146	935		937,5	169
HES										
T0	926	694	597	1393	1044	1169	561	893	909,6	289
T1	808	605	589	987	660	615	437	531	654,0	171
T2	536	518	688	847	715	660	401	495	607,5	144
T3	714	423	595	782	535	620	516	537	590,4	114
RL										
T0	776	1172	722	906	701	918	625	652	809	182
T1	770	776	578	507	544	544	891	711	666	141
T2	430	706	544	630	543	752	972	587	647	167
T3	426	680	834	679	566	617	616	635	632	115

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AJ – Valores individuais de índice de consumo de O_2 (ml/min/m²) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	176	243	224	151	203	191	151		191	35
T1	139	208	191	198	232	158	160		184	33
T2	171	235	206	133	239	228	140		193	45
T3	96	285	130	210	173	243	145		183	67
HES										
T0	209	113	141	226	157	176	185	178	173	36
T1	226	202	205	258	198	212	183	175	207	26
T2	150	165	215	272	246	214	158	205	203	43
T3	237	154	231	246	254	207	215	192	217	33
RL										
T0	99	256	185	52	235	165	169	119	160	68
T1	287	280	197	204	243	184	322	208	240	51
T2	197	219	181	193	209	215	232	177	203	19
T3	173	313	286	250	262	180	179	192	229	55

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AK – Valores individuais de taxa de extração de O₂ (%) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	21	25	19	17	21	20	16		20	3
T1	18	17	18	20	25	17	18		19	3
T2	16	24	19	18	26	23	16		20	4
T3	9	32	12	25	27	21	15		20	8
HES										
T0	22	15	22	19	17	15	33	20	20	6
T1	21	33	33	28	31	35	42	33	33	5
T2	29	33	31	33	35	34	39	41	34	4
T3	35	37	38	31	47	35	42	36	37	5
RL										
T0	13	22	26	6	34	18	27	18	21	8
T1	37	36	34	40	45	34	36	29	36	5
T2	46	31	33	31	39	28	24	30	33	7
T3	41	46	34	37	46	29	29	30	37	7

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AL – Valores individuais de diferença alvéolo-arterial de O₂ (mmHg) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	88,2	50,2	58,2	58,2	51,2	64,2	95,2		66,5	17,97
T1	67,2	99,2	61,2	65,2	44,2	98,2	79,2		73,5	20,09
T2	87,2	121,2	87,2	60,2	9,2	102,2	65,2		76,1	36,08
T3	103,2	108,2	86,2	72,2	34,2	92,2	86,2		83,2	24,65
HES										
T0	72,2	99,2	28,2	102,2	94,2	91,2	43,2	40,2	71,3	29,93
T1	75,2	71,2	39,2	122,2	72,2	105,2	107,2	28,2	77,6	32,99
T2	80,2	90,2	31,2	125,2	86,2	97,2	79,2	31,2	77,6	32,07
T3	106,2	107,2	45,2	122,2	103,2	102,2	-56,6	36,2	70,7	60,17
RL										
T0	39,2	67,2	42,2	123,2	58,2	44,2	33,2	39,2	55,8	29,42
T1	69,2	98,2	56,2	139,2	75,2	70,2	74,2	97,2	85,0	26,11
T2	111,2	100,2	100,2	131,2	108,2	81,2	90,2	92,2	101,8	15,35
T3	75,2	98,2	99,2	113,2	104,2	78,2	81,2	66,2	89,5	16,44

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AM – Valores individuais de percentual de shunt dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	12,7	7,9	9,7	12,1	8,7	10,7	15,2		11,0	2,53
T1	11,9	22,7	10,5	10,9	6,9	19,2	12,2		13,5	5,49
T2	14,8	27,3	11,6	11,6	0,7	15	12,8		13,4	7,81
T3	31,7	12	16,9	9,3	5,8	11,3	15,2		14,6	8,38
HES										
T0	14,2	25,1	10,6	8,6	13,5	14,7	5,4	3,8	13,5	9,41
T1	17,5	15	12,9	19,5	9,3	16,1	17,6	5,0	14,3	7,26
T2	13,6	12,1	4,3	19,2	13,9	12,8	11,7	6,9	13,7	5,88
T3	13,6	17	9,4	20,8	13,5	11,3	-6,8	7,4	12,0	9,16
RL										
T0	35,4	13,4	19,3	60,2	4	9,1	8,7	4,5	19,3	19,41
T1	21	13,6	11,4	11,5	6,1	9,5	10,1	12,9	12,0	4,30
T2	21,3	17,6	13,5	15,7	17,5	9,5	16,6	14,1	15,7	3,48
T3	21,7	7,7	9,3	10,9	12,2	12,6	13,6	8,5	12,1	4,41

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AN – Valores individuais de conteúdo arterial de O₂ (ml/100ml) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	12,7	13,2	17,7	13,2	15,9	14,5	15,4		14,7	1,80
T1	15	14,6	17,7	13,7	15,9	14,3	15,4		15,2	1,31
T2	14,5	13,6	17,7	13,2	16,7	15,2	15,1		15,1	1,61
T3	14,3	13,9	18,1	14,5	15,5	16,7	15		15,4	1,50
HES										
T0	13,6	14,3	12,8	17,3	18	17,6	14,6	16,1	15,4	1,75
T1	6,7	5,7	5,7	7,8	7,1	5,6	5,5	5	6,1	0,83
T2	7	6,1	6,9	8,1	7,4	6,1	5,8	5	6,5	0,97
T3	7,3	6	6,7	7,2	7,2	7	6,6	5,9	6,7	0,52
RL										
T0	15,3	14,9	12	15,8	12,9	16,9	16,3	14	14,8	1,69
T1	7,6	8,2	7,1	8,3	9,1	8,4	10,9	9,1	8,5	1,15
T2	8,6	8,5	7,4	8,6	8	8,5	10	9,6	8,7	0,82
T3	7,5	8	8,8	9,9	9,4	7,5	9,6	11,1	9,0	1,27

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AO – Valores individuais de conteúdo venoso de O₂ (ml/100ml) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	10	9,9	14,4	11	12,6	11,7	12,9		11,8	1,64
T1	12,4	12,1	14,6	11	12	11,8	12,6		12,4	1,11
T2	12,1	10,3	14,3	10,8	12,4	11,7	12,7		12,0	1,31
T3	13	9,4	15,9	10,9	11,4	13,2	12,7		12,4	2,06
HES										
T0	10,6	12,1	10	14	15	15	9,8	12,9	12,4	2,13
T1	5,3	3,8	3,8	5,6	4,9	3,7	3,2	3,4	4,1	0,81
T2	5	4,1	4,7	5,4	4,8	4	3,5	2,9	4,3	0,83
T3	4,8	3,8	4,2	4,9	3,8	4,5	3,9	3,8	4,2	0,47
RL										
T0	13,3	11,7	8,9	14,9	8,6	13,8	11,9	11,4	11,8	2,23
T1	4,8	5,3	7,1	4,9	4,5	5,6	7	6,5	5,7	1,02
T2	4,7	5,9	7,4	6	4,9	6,1	7,6	6,7	6,2	1,05
T3	4,4	4,3	8,8	6,3	5,1	5,3	6,8	7,7	6,1	1,61

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão

APÊNDICE AP – Valores individuais de diferença artério-venosa de O₂ (ml/100ml) dos animais do grupo Controle e submetidos à hemodiluição com amido hidroxietílico (HES) ou Ringer lactato (RL). São Paulo, 2004

	Animal									
	1	2	3	4	5	6	7	8	Média	DP
CONTROLE										
T0	2,7	3,3	3,3	2,2	3,3	2,9	2,5		2,9	0,44
T1	2,6	2,6	3,1	2,7	4	2,5	2,8		2,9	0,52
T2	2,4	3,3	3,4	2,4	4,3	3,5	2,4		3,1	0,73
T3	1,3	4,5	2,2	3,6	4,2	3,5	2,3		3,1	1,17
HES										
T0	3	2,2	2,8	3,4	3	2,6	4,8	3,2	3,1	0,77
T1	1,4	1,9	1,9	2,2	2,2	2	2,3	1,6	2,0	0,21
T2	2	2	2,1	2,6	2,5	2,1	2,3	2	2,2	0,28
T3	2,5	2,2	2,6	2,3	3,4	2,5	2,8	2,1	2,5	0,42
RL										
T0	1,9	3,2	3,1	0,9	4,3	3	4,4	2,6	2,9	1,16
T1	2,8	3	2,4	3,3	2,6	2,9	4	2,6	3,1	0,53
T2	3,9	2,6	2,5	2,6	3,1	2,4	2,4	2,9	2,8	0,51
T3	3	3,7	3	3,7	4,4	2,2	2,8	3,3	3,3	0,67

T0: valor basal; T1: imediatamente após a hemodiluição, T2: 60 minutos após a hemodiluição; T3: 120 minutos após a hemodiluição; DP: desvio padrão