THAÍS COLOMBO ROSSETTO

Comparação dos efeitos da dopamina e noradrenalina no tratamento da
hipotensão decorrente de sepse grave/choque séptico em cães por meio da
avaliação da microcirculação

São Paulo

2014

THAÍS COLOMBO ROSSETTO

**Comparação dos efeitos da dopamina e noradrenalina no tratamento da
hipotensão decorrente de sepse grave/choque séptico em cães por meio da
avaliação da microcirculação**

São Paulo

2014

THAÍS COLOMBO ROSSETTO

Comparação dos efeitos da dopamina e noradrenalina no tratamento da hipotensão decorrente de sepse grave/choque séptico em cães por meio da avaliação da microcirculação

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Departamento:

Cirurgia

Área de concentração:

Clínica Cirúrgica Veterinária

Orientadora:

Prof^a Dr^a Denise Tabacchi Fantoni

São Paulo

2014

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

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

(Biblioteca Virginie Buff D'Ápice da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da
Universidade de São Paulo)

T.2931
FMVZ

Rossetto, Thaís Colombo

Comparação dos efeitos da dopamina e noradrenalina no tratamento da hipotensão decorrente de sepse grave/choque séptico em cães por meio da avaliação da microcirculação / Thaís Colombo Rossetto. -- 2014.
108 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2014.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Prof^a. Dr^a. Denise Tabacchi Fantoni.

1. Microcirculação. 2. Hipoperfusão. 3. Vasoativo. 4. OPS. 5. Sepse Grave. I. Título.

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Comparação dos efeitos da dopamina e noradrenalina no tratamento da hipotensão decorrente de sepse grave/choque séptico em cães por meio da avaliação da microcirculação", protocolado sob o nº 2589/2012, utilizando 30 (trinta) cães, sob a responsabilidade do(a) Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da "Comissão de Ética no uso de animais" da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 11/4/2012.

We certify that the Research "Comparison of the effects of dopamine and norepinephrine in the treatment of hypotension in severe sepsis/septic shock I dogs by means of microcirculation evaluation", protocol number 2589/2012, utilizing 30 (thirty) dogs, under the responsibility Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by "Ethic Committee in the use of animals" of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved in the meeting of day 4/11/2012.

São Paulo, 20 de janeiro de 2014.

P/

Alice Melville Paiva Della Libera

Vice-Presidente

Prof.^a Dra. Renata de Sousa Spina

Médica Veterinária

CRMV-4 n.º 1788

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: ROSSETTO, Thaís Colombo

Título: Comparação dos efeitos da dopamina e noradrenalina no tratamento da hipotensão decorrente de sepse grave/choque séptico em cães por meio da avaliação da microcirculação

Dissertação apresentada ao Programa de Pós-Graduação em Clínica Cirúrgica Veterinária da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo para obtenção do título de Mestre em Ciências

Data: ____/____/____

Banca Examinadora

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr.: _____

Instituição: _____ Julgamento: _____

DEDICATORIA

À minha família por acreditar e incentivar-me sempre.

AGRADECIMENTOS

À Universidade de São Paulo e a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia pelo ensino e as oportunidades de pesquisas que sem dúvida proporcionaram meu crescimento profissional e pessoal.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP) pelo auxílio à pesquisa concedido.

A Prof^a Dr^a Denise Tabacchi Fantoni, orientadora dessa dissertação, que não dividiu apenas sua competência profissional e sua inestimável disponibilidade, mas também a dedicação, paciência e compreensão que foram fundamentais para a realização deste trabalho. Obrigada pela a oportunidade de integrar em seu grupo de trabalho e pela confiança em mim depositada.

Aos meus pais, José Augusto e Maria Ângela, que sempre me apoiaram e permitiram asas aos meus sonhos. Minha eterna gratidão por me ensinarem a querer ser sempre uma pessoa melhor. Devo tudo que sou a vocês.

A minha irmã Alessandra que sempre viu em mim alguém melhor do que poderei ser e a quem dedico o que ainda serei. Obrigada por estar sempre presente.

A Prof^a Dr^a Aline Magalhães, obrigada por todo seu ensinamento, incentivo, amizade e por sempre estar com as portas abertas para me receber.

A Prof^a Dr^a Silvia Cortopassi, por estar sempre presente, compartilhando seus conhecimentos e amizade deste a graduação, quando a menina de moletom nem sonhava em ser anestesista.

A Prof. Clair de Matos Oliveira pela colaboração e permissão da realização deste estudo no Serviço de Obstetrícia e Ginecologia do HOVET-USP.

Aos médicos veterinários Marcelo Faustino e Mariana Semião Fonseca Talib, obrigada pela enorme contribuição a este estudo, sem vocês não teria sido possível a realização deste. Obrigada pelos conselhos, histórias e amizade.

À Amadeu Batista Neto, por dividir toda a pós-graduação comigo. Obrigada por estar ao meu lado compartilhando seus conhecimentos, paciência e principalmente sua amizade.

Aos meus amigos do AAB, André, Eutálio, Felipe, Jenifer e Lara, por toda ajuda na coleta dos dados, estatística e orientações. Esta trajetória não teria sido a mesma sem a ajuda, carinho e amizade de vocês.

Aos meus amigos Ana Carolina, Bruno, Caio, Cynthia, Fábio, Felipe, Fernanda, Fabiano, Francisco, Natália e Rafael por trazerem a risada e o conforto diário. Sou uma pessoa feliz por saber que sempre poderei contar com amizade de vocês, onde nada se explica; tudo é subentendido.

Ao Marcelo Kitsis pelo incentivo profissional, pelos dons americanos e principalmente pela amizade a mim confiada.

Aos amigos Bruno Pedron, Geni Cristina Fonseca Patrício, Patrícia Bonifácio Flor, Maria Fernanda Rizzo, Paula Finkensieper que contribuíram direta e indiretamente para a realização deste.

Aos enfermeiros Jesus dos Anjos Vieira, Otavio Rodrigues dos Santos, Laercio Antônio da Silva, Elizabeth da Silva Martins e principalmente ao meu amigo Nelson de Jesus, que com muita paciência e alegria ajudou em a realização deste estudo.

A Salvador Urtado por compreender e incentivar o meu crescimento profissional.

Ao Billy, melhor amigo, cúmplice e terapeuta que alguém poderia ter.

A todos os animais que participaram deste estudo e seus proprietários que autorizaram.

RESUMO

ROSSETTO, T. C. **Comparação dos efeitos da dopamina e noradrenalina no tratamento da hipotensão decorrente de sepse grave/choque séptico em cães por meio da avaliação da microcirculação.** [Comparison of the effects of dopamine and norepinephrine in the treatment of hypotension in severe sepsis/septic shock in dogs by means of microcirculation evaluation]. 2014. 108 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

A sepse é uma síndrome clínica que ocasiona alterações hemodinâmicas promovendo hipoperfusão, disfunção orgânica e hipotensão responsiva ou não à ressuscitação volêmica. Os pacientes hipotensos não responsivos a expansão volêmica usualmente são tratados com medicações vasoativas. O emprego desses fármacos tais como noradrenalina e dopamina, nessa situação tornam-se imprescindíveis, porém não obstante o fato de restaurarem a pressão arterial podem comprometer a microcirculação. Assim, o presente estudo teve por objetivo avaliar comparativamente os efeitos da dopamina e noradrenalina para o tratamento da hipotensão decorrente de sepse em cães, por meio da imagem espectral obtida através da polarização ortogonal (OPS), correlacionando estes resultados com parâmetros hemodinâmicos metabólicos e convencionais de oxigenação. Para tanto, foram utilizados 14 cadelas em sepse grave decorrente de piometra apresentando no mínimo duas variáveis da resposta inflamatória sistêmica e no mínimo uma variável de disfunção orgânica na avaliação inicial e que foram submetidas a cirurgia de ovariosalpingohisterectomia. A microcirculação foi avaliada por meio da técnica de imagem obtida através da polarização ortogonal (OPS) da mucosa sublingual durante a cirurgia, e os animais cuja pressão arterial média (PAM) não atingisse valores superiores a 65 mmHg após administração de 15ml/kg em 15 minutos de

solução de Ringer com lactato, foram randomizados em dois grupos distintos (Dopamina ou Noradrenalina) de acordo com o fármaco vasoativo a ser empregado para restabelecer a PAM para valores acima de 65 mmHg. Os agentes foram administrados em infusão contínua em dose crescente até a PAM alvo. Parâmetros hemodinâmicos, de ventilação e oxigenação bem como o índice de fluxo microvascular, densidade capilar e o escore DE BACKER, foram obtidos em diferentes tempos de avaliação. Não houve diferença estatística entre os grupos estudados nos parâmetros cardiovasculares, hemodinâmicos, ventilatórios, de oxigenação e da microcirculação encontrados com o OPS. Entretanto, no grupo Dopamina verificou-se incremento significativo dos parâmetros de densidade e fluxo capilar quando a PAM alvo foi alcançada. Por outro lado, todos os animais tratados com a noradrenalina alcançaram a PAM alvo sem outra intervenção terapêutica, enquanto que, dois animais do grupo Dopamina necessitaram de resgate de noradrenalina para o restabelecimento da PAM. Ademais a noradrenalina restabeleceu a pressão arterial mais rapidamente e com maior eficácia que a dopamina. Deste modo, conclui-se que tanto a dopamina quanto a noradrenalina quando empregadas para o tratamento de hipotensão decorrente da sepse grave/choque séptico, não prejudicam a microcirculação.

Palavras-chave: Microcirculação. Hipoperfusão. Vasoativo. OPS. Sepses grave.

ABSTRACT

ROSSETTO, T. C. **Comparison of the effects of dopamine and norepinephrine in the treatment of hypotension in severe sepsis/septic shock in dogs by means of microcirculation evaluation.** [Comparação dos efeitos da dopamina e noradrenalina no tratamento da hipotensão decorrente de sepse grave/choque séptico em cães por meio da avaliação da microcirculação]. 2014. 108 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, 2014.

Sepsis is a clinical syndrome which promotes hemodynamics changes, resulting in hypoperfusion, organ dysfunction and hypotension, those being responsive or not to volemic resuscitation. Non-responsive patients must be treated with vasoactive drugs, such as dopamine and norepinephrine, in order to rescue the arterial pressure. However, the use of those drugs may also compromise the microvascular perfusion. The aim of this study was to evaluate the effects of dopamine and norepinephrine for the treatment of hypotension in septic's dogs, using orthogonal polarization spectral imaging (OPS), correlating with metabolic, hemodynamic and oxygenation parameters. Fourteen animals with severe sepsis secondary to pyometra were included in the study. To assess the microcirculation perfusion we utilized the OPS technique in the sublingual mucosa during the surgery. The animals whose mean arterial pressure (MAP) were less than 65 mmHg after the fluid challenge – Ringer lactate solution (15ml/kg in 15 minutes) were randomly allocated in two groups, according to the vasoactive drugs to be used (dopamine or norepinephrine). Those medications were administered through the infusion pump aiming to rescue the MAP to values greater than 65mmHg. Hemodynamic, ventilatory and oxygenation parameters as well as the microvascular flow, capillary density and the DE BACKER score were obtained in different time points. No statistical difference between the groups regarding the following parameters was observed:

cardiovascular, hemodynamic, ventilatory and microcirculation. In Dopamine group, there was a significant increase of capillary density and flow when the MAP goal was achieved. In the Norepinephrine group all animal reached the MAP goal without need of another intervention, while in the dopamine group two animals needed rescue medication with norepinephrine aiming to achieve the MAP goal. Norepinephrine recovered the pressure faster and more effectively when compared to dopamine. Finally, the use of dopamine and norepinephrine in hypotension treatment in severe sepsis/ septic shock do not impair the microcirculation.

Keywords: Microcirculation. Hypoperfusion. Vasoactive. Sever sepsis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1 -	Representação do aspecto da microcirculação sanguínea do mesentério de ratos por meio da microscopia intravital.....	26
Figura 2 -	Representação do aspecto da microcirculação sanguínea da mucosa sublingual de cães por meio do OPS.....	27
Figura 3 -	Diagrama do tratamento estabelecido.....	36
Figura 4 -	Representação da microcirculação sublingual do animal 14 (Grupo Dopamina) no T0 por meio do OPS.....	68
Figura 5 -	Representação da microcirculação sublingual do animal 14 (Grupo Dopamina) no TG por meio do OPS.	68
Figura 6 -	Representação da microcirculação sublingual do animal 09 (Grupo Noradrenalina) no T0 por meio do OPS.	68
Figura 7 -	Representação da microcirculação sublingual do animal 09 (Grupo Noradrenalina) no TG por meio do OPS.....	68
Gráfico 1 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da frequência cardíaca (bat/min) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	46
Gráfico 2 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	47
Gráfico 3 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial média (mmHg) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	48
Gráfico 4 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão venosa central (mmHg) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	49
Gráfico 5 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão dos níveis séricos de lactato (g/dL) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	51
Gráfico 6 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão dos níveis de dióxido de carbono expirado (mmHg) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	52

Gráfico 7 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do pH dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	53
Gráfico 8 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão parcial de dióxido de carbono arterial (mmHg) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.	54
Gráfico 9 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão parcial de dióxido de carbono venoso central (mmHg) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.	55
Gráfico 10 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão parcial de oxigênio arterial (mmHg) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.	56
Gráfico 11 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão parcial de oxigênio venoso central (mmHg) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.	57
Gráfico 12 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da saturação de oxigênio arterial (%) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	58
Gráfico 13 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da saturação de oxigênio venoso central (%) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	59
Gráfico 14 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão dos níveis de bicarbonato plasmático arterial (mmol/L) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	60
Gráfico 15 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do excesso de base arterial (mmol/L) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	61
Gráfico 16 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do conteúdo arterial de oxigênio(ml/dL) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	62
Gráfico 17 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do conteúdo venoso central de oxigênio(ml/dL) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	63
Gráfico 18 -	Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do escore DE BACKER(mm/mm ³) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	65

Gráfico 19 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da densidade capilar total (mm/mm ³) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	66
Gráfico 20 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do índice de fluxo microvascular (mm/mm ³) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.	67
Quadro 1 - Variáveis da resposta inflamatória sistêmica.....	32
Quadro 2 - Variáveis da disfunção orgânica.....	32
Quadro 3 - Parâmetros avaliados e os momentos pré-estabelecidos.....	41

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Valores médios e respectivos desvios-padrão do peso e idade dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.....	43
Tabela 2 -	Valores médios e respectivos desvios-padrão dos valores do hemograma, função renal, hepática, glicemia dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina (DOPA) e noradrenalina (NORA).....	44
Tabela 3 -	Valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis cardiovasculares e hemodinâmicas dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina (DOPA) e noradrenalina (NORA).....	46
Tabela 4 -	Valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis de ventilação e oxigenação dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina (DOPA) e noradrenalina (NORA).....	50
Tabela 5 -	Valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis de perfusão por meio do OPS dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina (DOPA) e noradrenalina (NORA).....	64

LISTA DE ABREVEATURAS

°C	graus celsius
CAM	Concentração alveolar mínima
CaO ₂	conteúdo arterial de oxigênio
CvO ₂	conteúdo venoso central de oxigênio
DBS	escore DE BACKER - DE BACKER score
dL	Decilitro
DOPA	Dopamina
ETCO ₂	dióxido de carbono expirado
ETiso	fração expirada de isoflurano
FC	freqüências cardíaca
FIO ₂	concentração de oxigênio inspirado
<i>f</i>	freqüência respiratória
g	Grama
Hb	Hemoglobina
HCO ₃	bicarbonato plasmático
IM	via intramuscular
IV	via intravenosa
Kg	Quilograma
L	Litro
MFI	índice de fluxo microvascular - microvascular flow index
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Militro
mm ³	mililitro cúbico
mmHg	milímetros de mercúrio
mpm	movimento por minuto
NORA	Noradrenalina
OPS	imagem espectral obtida por meio da polarização ortogonal
PaCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono arterial
PAD	pressão arterial diastólica
PAM	pressão arterial média
PaO ₂	pressão parcial de oxigênio arterial
PAS	pressão arterial sistólica
pH	potencial hidrogênico
PVC	pressão venosa central
PvCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono venoso central
PvO ₂	pressão parcial de oxigênio venoso central
SaO ₂	saturação de oxigênio arterial
SIRS	resposta inflamatória sistêmica
SvcO ₂	saturação venosa central de oxigênio
SvO ₂	saturação venosa mista de oxigênio
T0	tempo zero
TB	tempo basal
TD	tempo desafio
TF	tempo de final
TG	tempo goal
TVD	densidade capilar total- total vessel density

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	19
2	REVISÃO DE LITERATURA	21
3	JUSTIFICATIVA	32
4	OBJETIVOS	33
5	MATERIAL E MÉTODOS	34
5.1	ANIMAIS	34
5.2	PROCEDIMENTO ANESTÉSICO E INSTUMENTAÇÃO	35
5.3	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	37
5.4	AVALIAÇÃO PARAMÉTRICA	40
5.4.1	Avaliação cardiovascular e hemodinâmica	40
5.4.2	Avaliação da ventilação e oxigenação	41
5.4.3	Imagem espectral obtida por meio da polarização ortogonal (OPS)	43
5.5	TEMPOS DE AVALIAÇÃO	44
5.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	45
6	RESULTADOS	47
6.1	ANIMAIS E EXAMES LABORATORIAIS	47
6.2	VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES E HEMODINÂMICAS	49
6.2.1	Frequência e ritmo cardíacos	50
6.2.2	Pressão arterial sistólica	51
6.2.3	Pressão arterial média	52
6.2.4	Pressão venosa central	53
6.3	VARIÁVEIS DE VENTILAÇÃO E OXIGENAÇÃO	54
6.3.1	Lactato	55
6.3.2	Fração de dióxido de carbono expirado	56
6.3.3	ph	57
6.3.4	Pressão parcial de dióxido de carbono arterial	58

6.3.5	Pressão parcial de dióxido de carbono venoso central.....	59
6.3.6	Pressão parcial de oxigênio arterial.....	60
6.3.7	Pressão parcial de oxigênio venoso central.....	61
6.3.8	Saturação de oxigênio arterial.....	62
6.3.9	Saturação de oxigênio venoso central.....	63
6.3.10	Bicarbonato.....	64
6.3.11	Excesso de base.....	65
6.3.12	Conteúdo arterial de oxigênio.....	66
6.3.13	Conteúdo venoso central de oxigênio.....	67
6.4	VARIÁVEIS DE PERFUSÃO PELO OPS.....	68
6.4.1	Escore DE BACKER - DE BACKER score (DBS).....	69
6.4.2	Densidade capilar total- total vessel density (TVD).....	70
6.4.3	Índice de fluxo microvascular - Microvascular flow index (MFI).....	71
7	DISCUSSÃO	73
8	CONCLUSÃO	85
	REFERÊNCIAS	86
	APÊNDICE	93

1 INTRODUÇÃO

A piometra é processo inflamatório de origem endócrino-hormonal, constituindo uma grave síndrome que atinge aproximadamente 25% das cadelas não castradas até 10 anos de idade (HAGMAN et al., 2008). Durante o diestro, a progesterona produzida pelo corpo lúteo ovariano age sobre o útero e estimula o crescimento e a atividade secretória das glândulas uterinas, promovendo assim a hiperplasia cística endometrial, favorecendo um acúmulo de fluidos e bactérias nas glândulas endometriais; sabe-se que a piometra não tratada pode evoluir para a endotoxemia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e a sepse (BARTON, 2005).

A sepse é uma síndrome clínica definida pela invasão de microorganismos ou de suas toxinas na circulação sanguínea associada à resposta inflamatória sistêmica (SIRS). (RIVERS et al., 2001 e BARTON, 2005). A sepse pode evoluir para a sepse grave, em que o quadro está associado à disfunção múltipla de órgãos, hipoperfusão tecidual e hipotensão arterial (RIVERS et al., 2005; CAVAZZONI; DELLINGER, 2006).

A fim de restabelecer a pressão arterial e a perfusão tecidual, a reposição volêmica é uma das primeiras intervenções utilizadas (BOZZA et al., 2010). Quando a administração de fluidos não consegue restaurar a pressão arterial adequada, a terapia com agentes vasoativos é indicada. Uma recente metanálise com quase dois mil pacientes em choque séptico demonstrou que dentre as diferentes agentes empregados, tanto a dopamina quanto a noradrenalina são os fármacos mais indicados e ambos reestabelecem a pressão arterial com eficácia e sem diferença na mortalidade com seu uso (DE BACKER et al., 2012).

O emprego destes agentes, embora imprescindível no tratamento da hipotensão podem comprometer a microcirculação, pois o aumento da resistência vascular sistêmica e consequentemente diminuição do fluxo sanguíneo. Além disso, no choque séptico, a hipoperfusão tecidual pode ser resultado não só da hipotensão, mas também, da formação de shunts na microcirculação com ou sem queda do débito cardíaco. Assim sendo, para o tratamento seja realizado de forma adequada, necessita não somente de uma avaliação global e sim regional da perfusão. Permitindo que o estabelecimento de procedimentos terapêuticos mais abrangentes sejam instituídos, o emprego de fármacos vasoativos, tais como a noradrenalina e dopamina, tornam-se imprescindível, porém não obstante o fato de restaurarem a pressão arterial podem comprometer a microcirculação (BEALE et al., 2004).

Neste sentido, recentemente foi desenvolvida a técnica de imagem espectral obtida por meio da polarização ortogonal (OPS), permitindo a avaliação *in vivo* de forma transcutânea em tempo real e sem a necessidade de qualquer tipo de método invasivo para análise da microcirculação (DE BACKER, 2003).

A escolha do fármaco vasoativo e de seus efeitos na microcirculação em animais não estão bem definidos. Assim sendo, o presente estudo teve por objetivo avaliar comparativamente a dopamina e noradrenalina no tratamento da hipotensão na sepse em cães por meio do OPS e sobre variáveis hemodinâmicas, bem como sobre parâmetros de oxigenação e ventilação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A sepse é uma síndrome clínica definida pela invasão de microorganismos ou de suas toxinas na circulação sanguínea associada à resposta inflamatória sistêmica (SIRS) (RIVERS et al., 2001; BARTON, 2005). Diversas injúrias podem ocorrer no endotélio, e entre elas estão o aumento da ativação e adesão dos neutrófilos, levando a um acréscimo da permeabilidade vascular periférica, desenvolvimento de hipotensão, redução marcante do fluido intravascular e perfusão tecidual, isquemia e hipóxia de vários órgãos, podendo conduzir frequentemente a morte do animal (BARTON, 2005).

Na fase inicial da sepse há aumento da permeabilidade capilar e diminuição do tônus vasomotor. Estas alterações inicialmente ocorrem em decorrência da diminuição da resistência vascular sistêmica e aumento do débito cardíaco(DC), porém a medida que o quadro evolui, ocorre a diminuição do retorno venoso e consequentemente do débito cardíaco. Como resposta hemodinâmica, ocorre aumento de tônus simpático para que haja taquicardia; porem o restabelecimento da pressão arterial por aumento da vasoconstrição não sobrepuja a intensa vasodilatação sistêmica ocorrida pela sepse e a grande liberação de citocinas resultante da resposta inflamatória sistêmica, ocasionaram depressão do miocárdio e consequentemente diminuição do volume de ejeção ventricular (PARRILLO et al., 1990; SNELL; PARRILLO, 1991).

Outro mecanismo que é ativado durante o choque e, sobretudo é o desvio do sangue da circulação esplâncnica para órgãos vitais como coração e sistema nervoso central. Assim, há redução do fluxo sanguíneo em órgãos como intestino, rins e vasos periféricos (FIDDIAN-GREEN, 1993). Desta forma, inibindo o principal

papel do sistema cardiorrespiratório: a distribuição de oxigênio e nutrientes, e remoção do dióxido de carbono e resíduos dos tecidos (TSAI et al., 2003).

Muitos estudos evidenciam aumento da mortalidade quando a intervenção não é instituída na fase inicial da doença, evoluindo de maneira abrupta para choque séptico e levando à morte precoce. Para isso, é fundamental o reconhecimento desses pacientes ainda nessa fase inicial, quando já há diminuição do fluxo sanguíneo regional, não obstante a presença de sinais vitais normais, para que possa ser instaurado o tratamento precoce, restaurando a perfusão tecidual e consequentemente o consumo e a demanda de oxigênio tecidual (RIVERS et al., 2005).

Apesar da monitoração dos animais em sepse grave não estar bem definida, há um crescente avanço tecnológico a fim de permitir o monitoramento e avaliação da resposta do paciente à sepse. Os parâmetros mais utilizados na medicina veterinária são a frequência cardíaca, frequência respiratória e a saturação de oxigênio por oximetria de pulso. Porém estes informam apenas os sinais vitais do animal, mas não são suficientes para avaliar a perfusão tecidual. Pacientes com hipoperfusão induzida pela sepse podem apresenta-se como pressão arterial dentro do padrão de normalidade; portanto é importantíssimo o conhecimento de técnicas que visam a avaliação da perfusão e da hemodinâmica do paciente (RADY et al 1996; TRZECIAK et al., 2008)

Muitos estudos na Medicina demonstram que não se deve basear a conduta terapêutica somente em avaliações clínicas e rotineiras como pressão arterial, frequência cardíaca e débito urinário, sendo necessária além destas avaliações, a análise das variáveis de oxigenação e perfusão tecidual, para assim estabelecer a terapia adequada (CONTI-PATARA et al., 2012).

O decréscimo importante da pressão arterial pode significar perfusão inadequada de órgãos vitais como rins e cérebro (ANDREWS; NOLAN, 2006). Valores de pressão arterial sistólica abaixo de 80 mmHg e de pressão arterial média inferiores a 60 mmHg promovem hipoperfusão grave, necessitando de tratamento de urgência (BOAG; HUGHES, 2005). Porém, a pressão arterial deve ser considerada uma variável secundária na avaliação da hipoperfusão, já que a regulação se dá por meio de barorreceptores, por arco reflexo, que podem manter o parâmetro constante mesmo após mudanças no débito cardíaco, não necessariamente restaurando o fluxo da microcirculação. Desta forma, este parâmetro isolado não é suficiente para a identificação da presença ou ausência da hipoperfusão (ALMAC et al., 2006). No entanto, estudos recentes demonstram que há associação entre uma evolução clínica e da manutenção da pressão arterial média acima de 65 mmHg (RIVER et al., 2001; VARPULLA et al., 2005). Desta forma, a Campanha Sobrevivendo a Sepse (Sepsis Surviving Campaign) recomenda esta estratégia terapêutica (DELLINGER et al., 2013).

A pressão venosa central (PVC) é mensurada por meio de um cateter inserido na veia jugular e posicionado de maneira que sua extremidade alcance o átrio direito. Os valores normais estão entre 0 a 5 cmH₂O. O valor reflete o equilíbrio entre o volume sanguíneo venoso central, a capacitância venosa e a função miocárdica direita (CONTI-PATARA et al., 2012). A validade das medidas de PVC é amplamente discutida em pacientes em sepse, pois não há um valor limiar que identifica paciente cujo débito cardíaco vai aumentar em resposta a reposição volêmica. No entanto, é aceito que um baixo valor é indicativo de diminuição de volume intravascular. Em contraste, uma elevada PVC nem sempre é correlacionada com volume adequado (KUMAR et al., 2004).

Entretanto, segundo Rivers, Ander e Powell, (2001), a avaliação hemodinâmica baseada no exame físico, sinais vitais e pressão venosa central muitas vezes não são suficientes para detectar hipóxia tecidual. Esses autores utilizaram valores da monitoração contínua da saturação venosa central de oxigênio como guia para o tratamento, demonstrando redução da mortalidade da ordem de 15% (VARPULA et al., 2006).

A perfusão tecidual e a oxigenação celular representam o mais importante objetivo da circulação, que é o suprimento do metabolismo corporal mesmo em condições não ideais. A avaliação da oferta de oxigênio é a medida mais direta da função circulatória e avaliação do consumo de oxigênio é a medida mais direta da atividade metabólica. Acredita-se que a distribuição inadequada de oxigênio, em face da demanda metabólica aumentada devido a fatores como trauma, perda de sangue e infecção, produzam hipoxemia tecidual, disfunção orgânica e morte (SHOEMAKER, 1995).

A saturação venosa de oxigênio(SvO₂) reflete a adequada relação entre a oferta e o consumo de oxigênio, sendo seu valor reduzido quando há aumento de consumo de oxigênio pelos tecidos ou quando a oferta de oxigênio está comprometida.

Na sepse, a SvO₂ pode estar aumentado devido a má distribuição do fluxo sanguíneo, assim o sangue retorna da circulação venosa sem a oportunidade da troca de oxigênio (WEST; WILSON, 1996). Deste modo, os valores normais ou elevados não necessariamente indicam adequada perfusão tecidual, entretanto valores baixos sugerem rápida necessidade de intervenção para aumentar a oferta de oxigênio nos tecidos (RIVERS; ANDER; POWELL; 2001). Porém para a

mensuração há necessidade da introdução do cateter na artéria pulmonar, uma técnica invasiva em que seus riscos e benefícios são bastante discutidos.

Contudo, a saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) exige apenas o acesso de um cateter venoso central, que muitas vezes já é utilizado para avaliação da pressão venosa central, fluidoterapia, nutrição paraenteral ou administração de vasopressores (CASSERLY et al., 2009).

Reinhart et al. (1989) compararam os valores da SvO₂ e ScvO₂ em cães conforme mudanças na demanda e oferta de oxigênio, tais como hipóxia e hemorragia. O estudo revela que há uma diferença entre os dois parâmetros, porém que a ScvO₂ acompanha paralelamente as mudanças da SvO₂. Desta forma, a SvcO₂ é um parâmetro válido, com menos riscos e de fácil acesso sendo recomendado pela Campanha Sobrevivendo a Sepse (SEPSIS SURVIVING CAMPAING, 2012). No estudo de Rivers et al. (2001), os autores verificaram que manter os pacientes com a SvcO₂ acima de 70% reduz a mortalidade em 15%.

Outros parâmetros para avaliação da perfusão e oxigenação tecidual incluem a concentração sérica de lactato e hemogasometria. Com a progressão da hipoperfusão, os tecidos sofrem hipóxia, desencadeiam o metabolismo anaeróbico produzindo lactato, levando a acidose metabólica (BOAG; HUGHES, 2005).

O lactato é um produto do metabolismo anaeróbico, onde ocorre a conversão de piruvato em lactato pela catalisação da enzima lactato desidrogenase e quando encontrado em altas concentrações séricas, torna-se um preditor da mortalidade e morbidade relacionado com disfunções múltiplas de órgãos (SMITH et al., 2001). Broder et al em 1964 apontaram que níveis séricos de lactato acima de 4mmol/L correlacionam-se com mortalidade (SILVERSTAIN, 2012). Experiências clínicas sugerem que a hipoperfusão sistêmica leve está associada a concentrações

plasmáticas de lactato entre 2,5 e 4,9 mmol/L, hipoperfusão moderada a 5 a 7 mmol/L e nos casos severos pode exceder 7 mmol/L. Entretanto, há algumas limitações com relação ao seu uso como marcador de perfusão tecidual. Os aumentos séricos só ocorrem quando a extração de oxigênio pelos tecidos já foi maximizada, a hipóxia tecidual persiste e o metabolismo anaeróbico se inicia para suprimir a demanda energética tecidual, demonstrando que é um marcador tardio (BOAG; HUGHES, 2005).

A gasometria arterial é um exame invasivo que mede as concentrações de oxigênio e o estado ácido-básico do sangue arterial. Os níveis dos gases arteriais também são obtidos para avaliar alterações na terapia que podem afetar a oxigenação, tal como a mudança na concentração de oxigênio inspirado (FiO_2), pressão de oxigênio, ventilação e equilíbrio ácido-básico (DIBARTOLA, 2006).

Trzeciak et al. (2008) afirmam que as variáveis que avaliam a circulação são capazes de prever mais precisamente o desenvolvimento de disfunção orgânica e a morte do que os parâmetros hemodinâmicos tradicionais. Assim, a terapia guiada por parâmetros microcirculatórios pode ser a melhor estratégia.

Os graus de alterações microvasculares correlacionam-se com disfunção orgânica e mortalidade em diferentes estados patológicos, assim enfatizando a importância de sua avaliação (COHN et al., 2007).

A microcirculação é definida como uma rede de pequenos vasos (arteríolas, capilares e vênulas) com diâmetro inferior a 100 μm (INCE, 2005). Além da função vital de fornecer oxigênio e outros substratos às células, ela possui papel no controle da resistência vascular, coagulação sanguínea, processos inflamatórios e barreira imunológica (COHN et al., 2007). É organizada em quatro principais estruturas: arteríolas, metarteríolas, capilares e vênulas. A artéria que penetra em um órgão se

ramifica de seis a oito vezes antes de serem denominadas arteríolas, sendo inferiores a 40µm. O sangue proveniente da arteríola ramifica-se em metarteríolas que acabam desembocando em capilares e estes retornam por uma vênula que novamente conflui para vasos maiores e posteriormente alcançam à circulação geral (GUYTON; HALL, 2006).

Em condições fisiológicas, a microcirculação tem a capacidade de se adaptar de acordo com a demanda metabólica. Os mecanismos envolvidos na regulação da microcirculação são classificados em miogênicos, metabólicos, nervosos e humoral. Este sistema depende de interações autócrinas e parácrinas para regular o fluxo capilar de acordo com a demanda de oxigênio tecidual. As células endoteliais, que revestem os capilares, têm papel fundamental na regulação do fluxo por meio de respostas às alterações de fluxo, alterações metabólicas e outras substâncias capazes de interferir no tônus e recrutamento capilar (INCE, 2005; VINCENT; DE BACKER, 2005).

O padrão-ouro no estudo da microcirculação *in vivo* tem sido há anos, a microscopia intravital. Essa técnica permite uma avaliação acurada da morfologia capilar e vascular, bem como o acesso a dados da fisiologia vascular, tais como a velocidade do fluxo sanguíneo, a densidade funcional capilar e a dinâmica de adesão dos leucócitos a parede vascular. Seu espectro de ação pode ser consideravelmente ampliado pelo uso concomitante de marcadores plasmáticos fluorescentes e programa de captação e análise de imagens (MESSMER, 2000) (Figura 1). Porém esta técnica necessita da introdução cirúrgica de uma prótese transparente no mesentério, tornando-se inviável para a avaliação de animais internados em unidades de terapia intensiva e procedimentos anestésicos emergenciais.

Figura 1 - Representação do aspecto da microcirculação sanguínea do mesentério de ratos Wistar-EPM por meio da microscopia intravital

Fonte: OLIVEIRA, 2007

A técnica recém-desenvolvida de imagem espectral obtida por meio da polarização ortogonal (OPS) permite, no entanto, a avaliação in vivo de forma transcutânea. A observação se dá em tempo real e sem a necessidade de qualquer tipo de método invasivo por parte do examinador, no entanto está restrita aos locais onde os vasos são muito superficiais e visíveis a olho nu, como os da língua e intestino (MESSMER, 2000). O aparelho consiste em uma pequena câmera de vídeo conectada a uma fonte de luz, com filtros que captam imagens por uma sonda ligada a um computador, por meio de um conector de fibra óptica e de uma placa de vídeo (DE BACKER, 2003).

A luz polarizada é capaz de iluminar a área de interesse (comprimento de onda de 548 nm) que é refletida pelos tecidos com absorção luminosa pela molécula de hemoglobina, o que permite conhecer a proporção e fluxo dos microvasos ($< 20 \mu\text{m}$) contendo hemácias e garante melhor imagem da microcirculação. A parede dos vasos não é visualizada (DE BACKER et al 2002).

Nessa técnica, a hemoglobina torna-se o agente de contraste para imagem, o que permite melhor visualização da microcirculação. Filtros específicos eliminam a luz refletida pela superfície dos tecidos e produzem uma imagem de alto contraste por meio da luz refletida da microcirculação (DE BACKER et al 2002). No tecido, até a profundidade de quase 300 μm , a luz é despolarizada e refletida para a câmera (DE BACKER et al., 2000, 2003) (Figura 2).

DE BACKER et al (2002) demonstraram que em sepse e choque séptico a diminuição da microcirculação avaliada pelo OPS tem correlação com a gravidade do quadro. A técnica proporciona avaliar a velocidade de fluxo, índice de heterogeneidade de fluxo e a densidade capilar (REÁ-NETO et al., 2006). Seu emprego tem sido atualmente muito difundido nos estudos de pacientes em choque séptico justamente com o intuito de se avaliar a resposta as diversas modalidades de tratamento propostos.

Figura 2 - Representação do aspecto da microcirculação sanguínea da mucosa sublingual de cães por meio do OPS.

Fonte: SILVERSTEIN et al., 2009

Em 2012, as novas diretrizes da Campanha Internacional Sobrevivendo a Sepses definiu a sepsis severa como uma disfunção orgânica aguda secundária a uma infecção. A administração de fluidos é a primeira estratégia terapêutica recomendada para restabelecimento da pressão arterial, porém muitas vezes pode ser insuficiente para estabilização do paciente, necessitando de fármacos vasoativos para a correção da hipotensão, quadro este encontrado no choque séptico. Para manter adequada perfusão orgânica a campanha internacional recomenda a noradrenalina ou em casos com baixo risco de taquicardia, o uso de dopamina como fármacos vasoativos de eleição (DELLINGER et al., 2013). Esses agem em receptores α e β -adrenérgicos em graus diferentes.

A dopamina ocasiona estimulação dos receptores β -adrenérgicos resultando em aumento da pressão arterial média e do débito cardíaco, porém essa estimulação pode causar taquicardia e arritmias, devido ao aumento do metabolismo celular e provável imunossupressão (PATEL et al., 2010). A dopamina também estimula receptores dopaminérgicos resultando em um aumento da perfusão renal e esplênica, porém esses efeitos não previnem a falência dos órgãos (BELLOMO; GIATOMASSO, 2001).

A noradrenalina possui pequeno efeito β 2-adrenérgico, receptor responsável pelo relaxamento da musculatura lisa da vascularização cutânea, muscular, pulmonar, esplâncnica, renal e cerebral. Sua administração acarreta preferencialmente efeito α 1-adrenérgico representado pela vasoconstrição na musculatura lisa de vasos e brônquios. Ela aumenta a pressão arterial média com pequeno aumento da frequência cardíaca e menor, aumento do volume sistólico quando comparado com a dopamina (DELLINGER et al., 2013). O efeito cronotrópico resultante da estimulação β 1 nem sempre é observado, pois o aumento

da resistência vascular sistêmica induz resposta reflexa vagal, o que leva à diminuição da frequência cardíaca (BEALE et al., 2004).

Uma recente metanálise com quase dois mil pacientes em choque séptico demonstram que tanto a dopamina quanto a noradrenalina restabelecem a pressão nos pacientes em choque séptico sem diferença na mortalidade com seu uso bem como nos demais parâmetros hemodinâmicos estudados (DE BACKER et al., 2012).

Já Nacul et al. (2010) compararam a densidade capilar intestinal de ratos com endotoxemia tratados com dopamina, noradrenalina ou dobutamina. O estudo demonstrou que a noradrenalina reduz a densidade capilar intestinal quando comparada aos demais vasoativos; podendo desta forma prejudicar a perfusão local.

Assim sendo, tendo-se em vista que a sepse pode acarretar má distribuição do fluxo sanguíneo regional, com deterioração do fornecimento de oxigênio e nutrientes aos tecidos e sabendo-se que os diferentes fármacos vasoativos podem interferir favoravelmente ou não com essa resposta, tornam-se fundamentais estudos destes aspectos

3 JUSTIFICATIVA

A hipoperfusão é um fenômeno comum em animais em sepse grave ou choque séptico. O seu tratamento consiste em ressuscitação volêmica eventualmente com o objetivo de aumentar a pressão arterial e consequentemente à perfusão tecidual. Quando o animal não responde a ressuscitação volêmica é necessário o emprego de fármacos vasoativos. Durante muitos anos o agente de escolha para o tratamento de choque séptico foi a dopamina, sendo a noradrenalina a segunda opção de tratamento.

Atualmente ambas podem ser utilizadas como primeira opção. Apesar de inúmeros estudos com esses dois fármacos, ainda não há um consenso sobre a ação destes agentes sobre a microcirculação, uma vez que, podem comprometer o fluxo sanguíneo. Sendo assim, torna-se imprescindível conhecer a ação desses fármacos na microcirculação em animais em sepse.

4 OBJETIVOS

Avaliar comparativamente a ação da dopamina e noradrenalina na microcirculação de cães em sepse durante a anestesia por meio da imagem espectral obtida por meio da polarização ortogonal (OPS), correlacionando estes resultados com parâmetros hemodinâmicos metabólicos e convencionais de oxigenação.

5 MATERIAL E MÉTODOS

5.1 ANIMAIS

Foram utilizados cadelas de diferentes raças, diagnosticadas com piometra, provenientes do Serviço Ginecologia e Obstetrícia do Departamento de Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Incluiu-se cadelas em sepse grave que apresentarem no mínimo 2 variáveis da resposta inflamatória sistêmica e no mínimo uma variável de disfunção orgânica na avaliação inicial, conforme Quadros 1 e 2.

Quadro 1 - Variáveis da resposta inflamatória sistêmica	
Mucosas	Congestas
Temperatura retal	Menor que 38,7°C ou maior que 39,5°C
Frequência Cardíaca	Maior que 120 bpm
Frequência Respiratória	Maior que 20 mrpm
PaCO ₂	Menor que 32 mmHg
Nível de consciência	Diminuído
Albumina	Hipoalbumemia
Glicemia	Hiperglicemia
Leucograma	Leucocitose maior que 18mil/mm ³ ou leucopenia menor que 5mil/mm ³ ou presença de fração neutrofilica maior que 5%

Fonte: NGUYEN et al., 2006

Quadro 2 - Variáveis da disfunção orgânica

Pressão arterial	Pressão arterial sistólica menor que 90mmHg
Relação PaO ₂ /FiO ₂	Menor que 300
Débito urinário	Menor que 2 mg/kg/hr
Creatinina	Maior que 2mg/dl
Plaquetas	Menor que 200 mil plq/ μ g
Bilirrubina	Maior que 0,25 mg/dl
Lactato	Maior que 2,5 mmol/L

Fonte: NGUYEN et al., 2006

Realizou-se anamnese e o exame físico com avaliação da frequência cardíaca, respiratória, pressão arterial sistólica, temperatura retal, grau de desidratação e tempo de preenchimento capilar em todos os animais; além da coleta de sangue para realização de hemograma com contagem de plaquetas, uréia, creatinina, fosfatase alcalina, bilirrubinas, proteína sérica total, glicemia e lactato. Posteriormente, foi obtido um acesso venoso periférico utilizando um cateter de calibre apropriado e realização de reposição volêmica com 10ml/kg/hr de Ringer com lactato, ceftriaxona 30 mg/kg a cada 24horas e metronidazol 15mg/kg a cada 12hrs pela via intravenosa.

Os critérios de exclusão foram pacientes com hemoglobina abaixo de 7,5 g/dL, creatinina acima de 6g/dl, e peso abaixo de 10 kg.

5.2 PROCEDIMENTO ANESTÉSICO E INSTRUMENTAÇÃO

A anestesia foi constituída pela administração de meperidina (3mg/kg) por via intramuscular (IM) como medicação pré-anestésica e realizada a tricotomia da região abdominal e cervical ventral para a realização do acesso venoso central. A indução

da anestesia foi realizada com o emprego de propofol na dose de 3-5 mg/kg, lentamente por meio da via intravenosa(IV). Após a indução os animais foram intubados com uma sonda traqueal de tamanho apropriado, com auxílio de laringoscópio. A anestesia foi mantida com isoflurano na fração inspirada de oxigênio (FiO₂) de 90% e ventilação mecânica ciclada por volume, sendo o volume corrente de 8ml/kg em circuito com reinalação. A mensuração da concentração do agente anestésico inalado e expirado, assim como do dióxido de carbono do ar expirado foi obtida por meio do analisador de gases 8500Q POET® IQ2, Criticare Systems inc. A fração expirada de isoflurano (ETIso) foi inicialmente mantida em 1,4% (1 CAM), porém foi realizado o ajuste necessário para manter o plano anestésico do animal durante o procedimento cirúrgico, verificando-se incremento da frequência cardíaca e pressão arterial de 20% do valor obtido antes do início da cirurgia, aumentava-se em 0,1% de isoflurano. Todos os animais receberam um bolus de 3mcg/kg de fentanil 5 minutos antes de ser seccionado o pedículo do animal.

Após a estabilização da anestesia, realizou-se a cateterização da veia jugular esquerda por meio do cateter venoso central. O cateter foi posicionado no átrio direito, sendo sua posição confirmada por meio da curva correspondente de pressão, uma vez que o cateter foi acoplado no monitor. A artéria metatarsiana foi cateterizada utilizando-se um cateter de calibre apropriado para mensuração da pressão arterial e coleta de hemogasometria arterial.

5.3 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Verificando-se pressão arterial média menor que 65 mmHg foi realizado o desafio hídrico com 15ml/kg de Ringer lactato em 15 minutos por meio de bomba de infusão DigiPump IP88x, Digicare Biomedical Technology, Inc., Florida, EUA. Uma vez que, a pressão arterial média não atingisse 65 mmHg e a pressão venosa não variasse de 2mmHg ou um valor igual ou superior a 8mmHg iniciou-se a infusão de dopamina ou noradrenalina.

- Grupo Dopamina: receberam inicialmente 5 mcg/kg/min de dopamina. Acréscimo de 2 mcg/kg/min na dose inicial realizado a cada 2 minutos com o objetivo de se atingir o nível pressórico estipulado.

- Grupo Noradrenalina: receberam inicialmente 0,1 mcg/kg/min noradrenalina. A necessidade de acréscimo ou decréscimo de 0,05 mcg/kg/min dose inicial realizado a cada 2 minutos com o objetivo de se atingir o nível pressórico estipulado.

A randomização dos grupos foi feita de forma aleatória. As soluções de noradrenalina ou dopamina foram preparadas em frascos por auxiliares e numeradas para posteriormente serem reveladas. Vale ressaltar que o avaliador não possuía conhecimento do tratamento instituído até o final da fase de coleta de dados do estudo.

A dose máxima de dopamina proposta pelo estudo foi de 19 mcg/kg/min e da noradrenalina de 1,5 mcg/kg/min. Caso a dose máxima de dopamina fosse alcançada e mesmo assim, a pressão arterial média permanecesse menor que 65 mmHg, seria introduzida a infusão contínua de noradrenalina *open label*. No caso de se utilizar a dose máxima de noradrenalina sem alcançar a pressão média

estabelecida, poder-se-ia utilizar a associação de dobutamina 5-10mcg/kg/min como resgate terapêutico, conforme demonstrado na Figura 3.

Após o término da cirurgia os pacientes foram medicados com tramadol (3mg/kg a cada 8horas) e dipirona (25mg/kg a cada 8horas) e conduzidos para a unidade de terapia intensiva.

Figura 3 - Diagrama do tratamento estabelecido

5.4 AVALIAÇÃO PARAMÉTRICA

5.4.1 Avaliação cardiovascular e hemodinâmica

A. Frequências Cardíaca (FC) e ritmo cardíaco

Avaliados por meio do estetoscópio Littmann classic até o início da cirurgia; posteriormente a FC e o ritmo foram avaliados por intermédio do cardioscópio do monitor multiparamétrico Dixtal (DX 2020, Dixtal, Sao Paulo, SP, Brazil).

B. Pressão Arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial sistólica (PAS).

A PAS foi inicialmente mensurada pelo método indireto por meio do Doppler Vascular e após o início da cirurgia, pelo método direto com cateterização da artéria metatarsiana, o qual se acoplou ao monitor multiparamétrico Dixtal (DX 2020, Dixtal, São Paulo, SP, Brasil), possibilitando a visualização das ondas de pressão e obtenção dos valores de pressão arterial diastólica (PAD), pressão arterial média (PAM) e pressão arterial sistólica (PAS).

C. Frequência respiratória

Avaliada por meio da observação dos movimentos torácicos. Durante a anestesia a f foi monitorada pelo capnógrafo e analisador de gases 8500Q POET® IQ2, Criticare Systems, inc.

D. Tempo de preenchimento capilar e coloração de mucosa

Avaliação clínica da coloração, bem como o preenchimento capilar.

E. Pressão venosa central (PVC)

Mensurada por meio de um cateter inserido na veia jugular esquerda, após adequada assepsia e introduzido até o átrio direito, fato atestado pela verificação da respectiva onda no monitor multiparamétrico. (DX 2020, Dixtal, Sao Paulo, SP, Brasil),

5.4.2 Avaliação da ventilação e oxigenação

A. Dióxido de carbono expirado (ETCO₂)

Foi avaliado por meio do sensor acoplado na peça T da traqueia do aparelho de anestesia e mensurado pelo capnógrafo e analisador de gases 8500Q POET® IQ2, Criticare Systems, inc.

B. Lactato, Pressão Parcial de Oxigênio Arterial (PaO₂), Pressão parcial de dióxido de carbono arterial (PaCO₂), pH arterial (pHa), Bicarbonato plasmático Arterial (HCO₃), Saturação de oxigênio arterial (SaO₂).

Amostras de 1ml foram coletadas por meio do cateter fixado na artéria femoral em seringas heparinizadas, sendo vedadas as agulhas com tampa de borracha e imediatamente analisadas.

C. Pressão Parcial de Oxigênio Venoso Central (PvO₂), Pressão parcial de dióxido de carbono venoso central (PvCO₂), Saturação de oxigênio venoso central(SvCO₂).

Amostras de 1ml coletadas por meio do cateter inserido no átrio direito, em seringas heparinizadas, sendo vedadas as agulhas com tampa de borracha e imediatamente analisadas.

D. Conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂)

Calculado por meio da fórmula:

$$\text{CaO}_2 = (\text{SaO}_2 \times \text{Hb} \times 1,36) + (\text{PaO}_2 \times 0,003)$$

Shoemaker, 1995

CaO₂ – expresso em ml/dl

Hb – hemoglobina (g/dl)

PaO₂ – pressão de oxigênio arterial (%)

SaO₂ – saturação de oxigênio arterial (%)

1,36 – coeficiente de ligação de oxigênio com a hemoglobina (ml/g)

0,003 – coeficiente de solubilidade do oxigênio no plasma (mmHg/ml)

E. Conteúdo venoso central de oxigênio (CvO₂)

Calculado por meio da fórmula:

$$\text{CvO}_2 = (\text{SaO}_2 \times \text{Hb} \times 1,36) + (\text{PvO}_2 \times 0,003)$$

Shoemaker, 1995

CvO₂ – expresso em ml/dl

Hb – hemoglobina (g/dl)

PvO₂ – pressão de oxigênio venoso central (%)

SvO₂ – saturação de oxigênio venoso central(%)

1,36 – coeficiente de ligação de oxigênio com a hemoglobina (ml/g)

0,003 – coeficiente de solubilidade do oxigênio no plasma (mmHg/ml)

5.4.3 Imagem espectral obtida por meio da polarização ortogonal (OPS)

Realizou-se a microscopia por OPS (MicroScan® - MicroVision Medical Inc.) em mucosa sublingual e intestinal. A observação deu-se em tempo real e sem a necessidade de qualquer tipo de método invasivo por parte do examinador. As sequências de imagens foram gravadas por meio de (com) videocâmera acoplada ao equipamento, em 5 sequências de 20 segundos cada e armazenadas em um disco rígido para análise posterior. A probe do equipamento de OPS foi posicionada em mucosa sublingual dos animais, 4 cm abaixo da ponta da língua.

A avaliação das imagens ocorreu conforme descrito anteriormente por DE BACKER et al. (2002), por meio do observador e do software fornecido pela própria empresa fabricante do equipamento com relação à taxa de perfusão, velocidade de fluxo de hemácias e diâmetro de vasos. A avaliação foi semiquantitativa, eficaz na estimativa do fluxo em diferentes locais, com boa concordância das medidas de fluxo com o programa (software) em condições experimentais.

Selecionou-se três melhores sequências de imagens para a posterior avaliação de cada animal e em cada momento de estudo. Foram traçadas três linhas horizontais e três verticais, equidistantes, no monitor que reproduz as imagens, a fim de calcular a densidade vascular pelo número de vasos que cruzarem as linhas, divididos pelo comprimento total das linhas. Classificou-se os vasos em grandes ($> 20\mu\text{m}$) e pequenos ($< 20\mu\text{m}$). O tipo de fluxo foi classificado em contínuo, intermitente e ausente para grandes e pequenos vasos em porcentagem. Apenas um indivíduo treinado anteriormente obteve todas as imagens do estudo e este foi o

responsável também pelas avaliações, que por sua vez, desconhecia o grupo de tratamento.

5.5 TEMPOS DE AVALIAÇÃO

Os parâmetros mensurados ao longo do estudo foram analisados nos seguintes tempos de avaliação (Quadro 3):

TB: tempo basal, admissão do paciente.

T0: tempo zero, após estabilização da anestesia a pressão arterial média apresenta-se menor que 65 mmHg e é iniciado o desafio hídrico.

TD: tempo desafio, imediatamente após o término da aplicação de 15ml/kg de solução de Ringer com lactato em 15 minutos.

TG: tempo goal, momento em que a pressão arterial média apresenta-se maior que 65 mmHg.

TF: tempo final, após 1 hora do término da cirurgia.

Nos tempos pré-estabelecidos foram avaliados os seguintes parâmetros:

Quadro 3: Parâmetros avaliados de acordo com os tempos pré-estabelecidos.

	FC	<i>f</i>	TPC	T°C	PAM PAS	PVC	ETCO2	Lactato	PaCO2, PaO2, SaO2, PvCO2, PvO2, SvcO2, HCO3-, EB, pH, CaO2, CvO2	OPS
TB										
T0										
TD										
TG										
TF										

Fc: Frequência cardíaca; *f*: frequência respiratória; TPC: tempo de preenchimento capilar; Mucosa: coloração da mucosa gengival; PVC: pressão venosa central; ETCO2: Dióxido de carbono expirado ; Lactato, PaO2: Pressão Parcial de Oxigênio Arterial, PaCo2: Pressão parcial de dióxido de carbono arterial; pH: pH arterial; HCO3: Bicarbonato plasmático Arterial; SaO2: Saturação de oxigênio arterial; PvcO2: Pressão Parcial de Oxigênio Venoso Central; PvCo2: Pressão parcial de dióxido de carbono venoso central; SvO2: Saturação de oxigênio venoso central; CaO2: Conteúdo arterial de oxigênio; CvO2: Conteúdo venoso central de oxigênio; OPS: Imagem Espectral obtida por meio da Polarização Ortogonal.

5.6 ANÁLISE ESTATÍSTICA

Os dados coletados pelo método de OPS foram processados por software específico provido pela empresa fornecedora do equipamento e verificados segundo metodologia utilizada por Sakr et al. (2004), com exclusão de distribuição normal pelo teste de Kolmogorov-Smirnov seguida de comparação entre os grupos por Kruskal-Wallis e *post hoc* Mann-Whitney, com correções por teste de Bonferroni para múltiplas variáveis. Análise de variância foi usada para avaliar a diferença de perfusão microvascular entre os grupos.

As demais variáveis foram analisadas pela ANOVA (análise de variância) para medidas repetidas, seguida pelo teste de Tukey, permitindo a comparação dos diferentes momentos de observação dentro de um mesmo grupo, e o t-Student para

comparação dos mesmos momentos nos diferentes grupos. O grau de significância estabelecido para análise foi de $p < 0,05$.

A análise estatística foi realizada em programa de computador InStat, Graphpad Software.

6 RESULTADOS

6.1 ANIMAIS E EXAMES LABORATORIAIS

Foram inseridos no estudo 21 animais que apresentaram os critérios de inclusão referentes a sepse grave, porém 5 responderam a ressuscitação volêmica e 2 animais foram eutanasiados antes do procedimento cirúrgico por solicitação do proprietário. Desta forma, a amostra final foi constituída por 14 animais.

Os animais Grupo Dopamina apresentaram $9,29 \pm 2,98$ anos de idade e o Grupo Noradrenalina $8,57 \pm 2,3$, enquanto que o peso foi de $20,14 \pm 13$ e $23,43 \pm 13,26$ respectivamente, não havendo diferença estatística entre os grupos para os dois parâmetros (Tabela 1) e (Apêndices A e B).

Tabela 1 - Valores médios e respectivos desvios-padrão do peso e idade dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.

Grupo	Idade (anos)	Peso (kg)
DOPAMINA (n = 7)	$9,29 \pm 2,98$	$20,14 \pm 13,31$
NORADRENALINA (n=7)	$8,57 \pm 2,3$	$23,43 \pm 13,26$

Dentre as disfunções orgânicas, o aumento sérico de lactato foi à disfunção mais predominante presente em 92,85% dos animais inclusos no estudo, seguida de trombocitopenia em 64,28% e disfunção renal caracterizada por aumento sérico de creatinina (maior que 2mg/dl) em 57,14%. Não houve diferença

estatística entre os exames laboratórios entre os dois grupos (Tabela 2) e (Apêndices C, D, E e F).

Tabela 2 - Valores médios e respectivos desvios-padrão dos valores do hemograma, função renal, hepática, glicemia dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina (DOPA) e noradrenalina (NORA).

	Grupo	Valores
Hemácia (x10⁶/μL)	DOPA	5,42 ± 1,46
	NORA	4,87 ± 0,7
Hemoglobina (g/dL)	DOPA	11,39 ± 2,87
	NORA	10,86 ± 1,22
Hematócrito (%)	DOPA	34 ± 9,02
	NORA	31,57 ± 3,95
Leucócitos (/μL)	DOPA	48485,71 ± 30613,26
	NORA	44685,71 ± 26880,87
Plaquetas (/mL)	DOPA	224857,14 ± 169869
	NORA	156000 ± 129380,58
Fosfatase Alcalina (U/L)	DOPA	216,79 ± 164,67
	NORA	140,23 ± 37,63
ALT (U/L)	DOPA	28,67 ± 17,22
	NORA	27,3 ± 22,78
Albumina g/dL)	DOPA	2,46 ± 0,51
	NORA	2,24 ± 0,32
Proteína Total (g/dL)	DOPA	7,79 ± 1,57
	NORA	7,16 ± 1,21
Uréia mg/dL)	DOPA	102,16 ± 96,05
	NORA	144,24 ± 47,11
Creatinina (g/dL)	DOPA	2,79 ± 1,94
	NORA	3,56 ± 2,64
Glicemia (mg/dL)	DOPA	135,43 ± 61,48
	NORA	105,86 ± 58,06

Valores apresentados como média ± EPM.

6.2 VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES E HEMODINÂMICAS

Tabela 3: Valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis cardiovasculares e hemodinâmicas dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina (DOPA) e noradrenalina (NORA)

Parâmetros	Grupo	TB	T0	TD	TG	TF
Frequência Cardíaca (bpm)	DOPA	133 ± 26,4	120 ± 20,59	112 ± 17,63	127 ± 27,88	129 ± 26,63
	NORA	139 ± 15,77	108 ± 18,51*	103 ± 13,54*	101 ± 20,28*	102 ± 8,61*
PVC (mmHg)	DOPA		4 ± 2,48	4 ± 2,44	4 ± 2,97	
	NORA		4 ± 2,08	4 ± 1,68	4 ± 2,5	
PAS (mm/Hg)	DOPA	102 ± 13,8	62 ± 15,61*	67 ± 16,63*	97 ± 10,98	117 ± 15,04
	NORA	108 ± 19,73	68 ± 20,42*	79 ± 15,81*	106 ± 18,73	108 ± 6,93
PAM (mm/Hg)	DOPA		47 ± 8,86	49 ± 10,21	73 ± 10,44**	
	NORA		46 ± 11,03	53 ± 5,56	67 ± 15,57**	
Temperatura Sistêmica (°C)	DOPA	39,01 ± 1,26	36,77 ± 1,77*	36,17 ± 1,7*	64,5 ± 74,75*	36,23 ± 1,05*
	NORA	37,5 ± 1,34	36,23 ± 1,62*	35,64 ± 1,63*	35,43 ± 1,51*	36,09 ± 1,04*

PVC: pressão venosa central; PAS: pressão arterial sistólica; PAM: pressão arterial média; PVC: pressão venosa central; TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TR: tempo recuperação. *Diferença significativa em relação ao TB ($p < 0,05$). **Diferença significativa em relação ao T0 ($p < 0,05$). Valores apresentados como média ± EPM.

6.2.1 Frequência e ritmo cardíacos

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores de frequência cardíaca entre os dois grupos estudados. Também não foi verificada alteração significativa da frequência cardíaca nos tempos do grupo DOPA, porém foi observada diminuição significativa da frequência cardíaca no grupo NORA nos tempos T0, TD, TG e TF quando comparados ao tempo basal (TB) (Gráfico 1) e (Tabela 3). Não foram observadas arritmias durante os momentos avaliados em nenhum dos grupos (Apêndices G e H).

Gráfico 1 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da frequência cardíaca(FC) em batimentos por minuto dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final. * $p<0,05$ em relação ao TB.

6.2.2 Pressão arterial sistólica

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores de pressão arterial sistólica entre os dois grupos estudados. Foi verificada uma diminuição significativa da pressão arterial sistólica nos grupos DOPA e NORA nos tempos T0 e TD quando comparados ao tempo basal (TB) (Gráfico 2), (Tabela 3) e (Apêndices I e J).

Gráfico 2 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da pressão arterial sistólica(PAS) em mmHg dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final. * $p<0,05$ em relação ao TB.

6.2.3 Pressão arterial média

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores de pressão arterial média entre os dois grupos estudados. Foi verificada uma diminuição significativa da pressão arterial média no grupo DOPA e NORA nos tempo TD e um aumento significativo no tempo TG quando comparados ao tempo T0 (Gráfico 3), (Tabela 3) e (Apêndices K e L).

Gráfico 3 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da pressão arterial média(PAM) em mmHg dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final. * $p<0,05$ em relação ao T0.

6.2.4 Pressão venosa central

Não foram observadas variações estatisticamente significativas da pressão venosa central nos diferentes momentos de avaliação dos dois grupos, assim como entre os mesmos (Gráfico 4), (Tabela 3) e (Apêndices M e N).

Gráfico 4 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da pressão venosa central(PVC) em mmHg dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final.

6.3 VARIÁVEIS DE VENTILAÇÃO E OXIGENAÇÃO

Tabela 4: Valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis de ventilação e oxigenação dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina (DOPA) e noradrenalina (NORA).

Parâmetro	Grupo	TB	T0	TD	TG	TF
Lactato (g/dL)	DOPA	4,91 ± 2,87	4,83 ± 2,78	5,16 ± 2,31	4,06 ± 2,75	4,07 ± 1,74
	NORA	4,19 ± 1,51	3,33 ± 1,52	3,26 ± 1,29	2,76 ± 1,13**	3,81 ± 1,17
ETCO2 (mm/Hg)	DOPA		36 ± 11,08	34 ± 15,14*	41 ± 10,17*	
	NORA		34 ± 11,61	35 ± 10,63	33 ± 7,3	
PHa	DOPA		7,24 ± 0,12	7,16 ± 0,16	7,15 ± 0,14	7,26 ± 0,14
	NORA		7,2 ± 0,15	7,18 ± 0,14	7,18 ± 0,14	7,24 ± 0,12
PaCO2 (mmHg)	DOPA		41 ± 25,18	48 ± 13,83	48,29 ± 14,33	37,43 ± 14,32
	NORA		42,14 ± 10,7	41 ± 8,1	43,57 ± 8,38	41,43 ± 11,82
PaO2 (mmHg)	DOPA		213,86 ± 71,21	202,71 ± 76,12	206,29 ± 68,18	82,14 ± 29,28*
	NORA		211,14 ± 62,13	232,71 ± 105,34	246,86 ± 122,81	83,29 ± 15,57*
SaO2 (%)	DOPA		99,14 ± 0,38	97,57 ± 3,36	98,71 ± 0,76	93,43 ± 5,32*
	NORA		99 ± 1	98,71 ± 1,5	98,86 ± 1,35	93,57 ± 5,77*
HCO3 mmol/L	DOPA		15,29 ± 6,58	16,29 ± 6,05	17,14 ± 6,59	17 ± 7,85
	NORA		16 ± 3,06	16,29 ± 2,98	16,14 ± 2,61	16 ± 3,37
EB mmol/L	DOPA		-11,1 ± 6,78	-11,47 ± 7,25	-11,9 ± 7,89	-9,5 ± 8,17
	NORA		-11,39 ± 5,4	-11,51 ± 5,37	-11,19 ± 4,76	-10,53 ± 4,4
PvO2 (mmHg)	DOPA		81,29 ± 33,55	73,43 ± 14,85	76,14 ± 28,66	53,29 ± 16,68
	NORA		72,86 ± 11,78	80,71 ± 18,56	89,86 ± 28,1	93,29 ± 98,42
PvCO2 (mmHg)	DOPA		38,86 ± 12,44	48,86 ± 13,28	51,86 ± 13,28*	40,57 ± 12,16
	NORA		47 ± 11,62	46,86 ± 5,43	47 ± 6,68	44,14 ± 11,64
SvcO2 (mmHg)	DOPA		86,71 ± 8,12	89,43 ± 3,41	90 ± 5,23	72,71 ± 14,1*
	NORA		86 ± 6,28	88 ± 7,73	91 ± 8,94	81 ± 12,66
CaO2 (ml/dL)	DOPA		15,99 ± 3,91	15,7 ± 3,91	15,9 ± 3,96	14,76 ± 3,88*
	NORA		15,25 ± 1,8	15,28 ± 1,94	15,34 ± 1,97	14,08 ± 1,9*
CvO2 (ml/dL)	DOPA		13,59 ± 3,24	14,07 ± 3,54	14,23 ± 3,96	11,36 ± 2,97
	NORA		15,03 ± 2,16	15,71 ± 2,57	16,2 ± 2,96	14,62 ± 4,46

ETCO2: fração expirada de dióxido de carbono; PaO2: Pressão Parcial de Oxigênio Arterial, PaCo2: Pressão parcial de dióxido de carbono arterial; pHa: pH arterial; HCO3: Bicarbonato plasmático Arterial; SaO2: Saturação de oxigênio arterial; PvO2: Pressão Parcial de Oxigênio Venoso Central; PvCo2: Pressão parcial de dióxido de carbono venoso central; SvO2: Saturação de oxigênio venoso central; TB: tempo basal; T0: tempo zero; TD: tempo desafio; TG: tempo goal; TR: tempo recuperação; CaO2: conteúdo arterial de oxigênio; CvO2: conteúdo venoso central de oxigênio. *Diferença significativa em relação ao T0 (p<0,05). **Diferença significativa em relação ao TB (p<0,05). Valores apresentados como média ± EPM.

6.3.1 Lactato

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores de lactato sérico entre os dois grupos estudados e nem nos diferentes momentos de avaliação do grupo DOPA. Foi verificada uma diminuição significativa da pressão arterial média no grupo NORA no tempo TG quando comparado ao tempo TB (Gráfico 5), (Tabela 4) e (Apêndices O e P).

Gráfico 5 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão dos níveis séricos de lactato em g/dl dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final. *Diferença significativa em relação ao Basal ($p<0,05$)

6.3.2 Fração de dióxido de carbono expirado

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores de dióxido de carbono expirado (ETCO₂) em mm/Hg entre os dois grupos estudados e nem nos diferentes momentos de avaliação do grupo NORA. Foi verificada uma diminuição significativa no grupo DOPA no tempo TD, seguida de um significativo aumento do dióxido de carbono expirado no TG quando comparado ao tempo T0 (Gráfico 6), (Tabela 4) e (Apêndices Q e R).

Gráfico 6 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão dos níveis de dióxido de carbono em mm/Hg dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final. *Diferença significativa em relação ao T0 ($p<0,05$)

6.3.3 pH

Não foram observadas variações estatisticamente significativas pH nos diferentes momentos de avaliação dos dois grupos, assim como entre os mesmos (Gráfico 7), (Tabela 4) e (Apêndices S e T).

Gráfico 7 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão dos níveis de pH dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina.

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final.

6.3.4 Pressão parcial de dióxido de carbono arterial

Não foram observadas variações estatisticamente significativas da pressão parcial dióxido de carbono arterial nos diferentes momentos de avaliação dos dois grupos, assim como entre os mesmos (Gráfico 8), (Tabela 4) e (Apêndices U e V).

Gráfico 8 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão dos níveis de pressão parcial de dióxido de carbono arterial em mm/Hg dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final.

6.3.5 Pressão parcial de dióxido de carbono venoso central

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores de pressão parcial dióxido de carbono venoso central em mm/Hg entre os dois grupos estudados e nem nos diferentes momentos de avaliação do grupo NORA. Foi verificado aumento significativo no grupo DOPA no tempo TG, quando comparado ao tempo T0 (Gráfico 9), (Tabela 4) e (Apêndices X e Y).

Gráfico 9 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão dos níveis de pressão parcial de dióxido de carbono venoso central em mm/Hg dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final. *Diferença significativa em relação ao T0 ($p<0,05$)

6.3.6 Pressão parcial de oxigênio arterial

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores de pressão parcial de oxigênio arterial em mm/Hg entre os dois grupos estudados. Foi verificada diminuição significativa nos grupos DOPA e NORA no tempo TF, quando comparado ao tempo T0 (Gráfico 10), (Tabela 4) e (Apêndices Z e Aa).

Gráfico 10 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão dos níveis de pressão parcial de oxigênio arterial em mm/Hg dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final. *Diferença significativa em relação ao T0 ($p<0,05$)

6.3.7 Pressão parcial de oxigênio venoso central

Não foram observadas variações estatisticamente significativas da pressão parcial de oxigênio venoso central nos diferentes momentos de avaliação dos dois grupos, assim como entre os mesmos (Gráfico 11), (Tabela 4) e (Apêndices Bb e Cc).

Gráfico 11 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão dos níveis de pressão parcial de oxigênio venoso central em mm/Hg dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final.

6.3.8 Saturação de oxigênio arterial

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores da saturação de oxigênio arterial entre os dois grupos estudados. Foi verificada diminuição significativa nos grupos DOPA e NORA no tempo TF, quando comparado ao tempo T0 (Gráfico 12), (Tabela 4) e (Apêndices Dd e Ee).

Gráfico 12 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da saturação de oxigênio arterial dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final. *Diferença significativa em relação ao T0 ($p<0,05$)

6.3.9 Saturação de oxigênio venoso central

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores da saturação de oxigênio venoso central entre os dois grupos estudados e nem entre os momentos do grupo NORA. Porém, foi verificada diminuição significativa no grupo DOPA no tempo TF, quando comparado ao tempo T0 (Gráfico 13), (Tabela 4) e (Apêndices Ff e Gg).

Gráfico 13 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da saturação de oxigênio venoso central dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final. *Diferença significativa em relação ao T0 ($p<0,05$)

6.3.10 Bicarbonato

Não foram observadas variações estatisticamente significativas do nível bicarbonato plasmático arterial central nos diferentes momentos de avaliação dos dois grupos, assim como entre os mesmos (Gráfico 14), (Tabela 4) e (Apêndices Hh e li)

Gráfico 14 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão dos níveis de bicarbonato plasmático arterial dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final.

6.3.11 Excesso de base

Não foram observadas variações estatisticamente significativas do excesso de base arterial nos diferentes momentos de avaliação dos dois grupos, assim como entre os mesmos (Gráfico 15), (Tabela 4) e (Apêndices Jj e Kk).

Gráfico 15 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão do excesso de base arterial dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final.

6.3.12 Conteúdo arterial de oxigênio

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores de conteúdo arterial de oxigênio entre os dois grupos estudados. Foi verificada uma diminuição significativa nos grupos DOPA e NORA no tempo TF, quando comparado ao tempo T0 (Gráfico 16), (Tabela 4) e (Apêndices LI e Mm).

Gráfico 16 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão do conteúdo arterial de oxigênio dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final. *Diferença significativa em relação ao T0 ($p<0,05$)

6.3.13 Conteúdo venoso central de oxigênio

Não foram observadas variações estatisticamente significativas do conteúdo venoso central de oxigênio nos diferentes momentos de avaliação dos dois grupos, assim como entre os mesmos (Gráfico 17), (Tabela 4) e (Apêndices Nn e Oo).

Gráfico 17 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão dos conteúdo venoso central de oxigênio dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final.

6.4 VARIÁVEIS DE PERFUSÃO PELO OPS

Tabela 5: Valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis de perfusão por meio do OPS dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina (DOPA) e noradrenalina (NORA).

Parâmetro	Grupo	Tempo		
		T0	TD	TG
DBS (mm/mm ²)	DOPA	13,56 ± 2,3	13,97 ± 1,98	15,85 ± 2,12*
	NORA	13,65 ± 1,9	13,39 ± 1,83	14,25 ± 1,26
TVD (mm/mm ²)	DOPA	20,13 ± 3,01	21,79 ± 2,11*	24,26 ± 2,65*
	NORA	19,92 ± 2,15	21,81 ± 1,65*	22,28 ± 1,81
MFI (mm/mm ²)	DOPA	2,68 ± 0,53	2,14 ± 0,64	2,75 ± 0,64
	NORA	2,08 ± 0,57	2,36 ± 0,49	2,57 ± 0,81

DBS: DE BACKER Score; TVD: Total Vessel Density; MFI: Microvascular Flow Index

*Diferença significativa em relação ao T0 (p<0,05). Valores apresentados como média ± EPM.

6.4.1 Escore DE BACKER - DE BACKER score (DBS)

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores do escore DE BACKER entre os dois grupos estudados. Foi verificado um aumento significativo no grupo DOPA no tempo TG, quando comparado ao tempo T0 (Gráfico 18), (Tabela 5) e (Apêndices Pp e Qq).

Gráfico 18 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão do escore DE BACKER dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal. *Diferença significativa em relação ao T0 ($p<0,05$)

6.4.2 Densidade capilar total- total vessel density (TVD)

Não houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores da densidade capilar total entre os dois grupos estudados. Foi verificado um aumento significativo no grupo DOPA e NORA no tempo TD e no momento TG do grupo DOPA, quando comparado ao tempo T0 (Gráfico 19), (Tabela 5) e (Apêndices Rr e Ss).

Gráfico 19 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão da densidade capilar total dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal. *Diferença significativa em relação ao T0 ($p<0,05$)

6.4.3 Índice de fluxo microvascular - Microvascular flow index (MFI)

Não foram observadas variações estatisticamente significativas do índice de fluxo microvascular nos diferentes momentos de avaliação dos dois grupos, assim como entre os mesmos (Gráfico 20), (Tabela 5) e (Apêndices Tt e Uu).

Gráfico 20 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão dos valores do índice de fluxo microvascular dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com dopamina ou noradrenalina

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal.

Figura 4 - Representação da microcirculação sublingual do animal 14 (Grupo Dopamina) no T0 por meio do OPS

Figura 5 - Representação da microcirculação sublingual do animal 14 (Grupo Dopamina) no TG por meio do OPS

Figura 6 - Representação da microcirculação sublingual do animal 09 (Grupo Noradrenalina) no T0 por meio do OPS

Figura 7 - Representação da microcirculação sublingual do animal 09 (Grupo Noradrenalina) no TG por meio do OPS

7 DISCUSSÃO

Foram utilizadas 14 cadelas de diferentes raças, diagnosticadas com piometra, apresentando no mínimo 2 variáveis da resposta inflamatória sistêmica e no mínimo uma variável de disfunção orgânica na avaliação inicial. Os animais foram submetidos à anestesia geral com o objetivo da ovariosalpingohisterectomia terapêutica. Os pacientes cuja pressão arterial média não assumisse valores superiores a 65 mmHg e a pressão venosa central com variação de 2 mmHg por meio do emprego de 15ml/kg em 15 minutos de solução de Ringer com lactato, foram divididos em dois grupos. Os animais do Grupo Dopamina receberam inicialmente 5 mcg/kg/min de dopamina, tendo um incremento de 2 mcg/kg/min na dose inicial a cada 2 minutos até atingir o nível pressórico estipulado. Os animais do Grupo Noradrenalina receberam inicialmente 0,1 mcg/kg/min noradrenalina, tendo um incremento 0,05 mcg/kg/min da dose inicial a cada 2 minutos com o mesmo objetivo. Avaliou-se parâmetros hemodinâmicos, ventilatórios, de oxigenação e de densidade e fluxo da microcirculação.

A sepse é uma síndrome clínica definida pela invasão de microorganismos ou de suas toxinas na circulação sanguínea ocasionando alterações hemodinâmicas que promovem hipoperfusão, disfunção orgânica e hipotensão responsiva ou não, à ressuscitação volêmica.

A piometra é processo inflamatório de origem endócrino-hormonal, constituindo um severo complexo patológico de alta incidência em cadelas idosas entre 8 e 10 anos de idade (FOSSUM, 1997). Os animais inclusos no estudo apresentaram $8,93 \pm 2,59$ anos de idade, corroborando com a literatura.

Os sinais clínicos da infecção uterina ocorrem cerca de um mês após o estro, podendo incluir anorexia, diarreia, vômitos, poliúria, polidipsia e secreção vaginal purulenta. (JUTKOWITZ, 2005). A piometra pode se agravar, comprometendo diversos órgãos e caracterizar o quadro de sepse grave e choque séptico (FOSSUM et al., 1997). Cerca de 80% os animais incluídos no estudo apresentavam anorexia, apatia e êmese. Fatores esses podem contribuir para a hipovolemia, característica associada à sepse grave e ao choque séptico. A hipovolemia pode ainda estar associada à liberação de citocinas durante a resposta inflamatória sistêmica, aumentando a permeabilidade vascular, promovendo um extravasamento de fluidos para o espaço extravascular; comprometendo o tônus vascular proporcionando vasodilatação arterial e má distribuição do volume sanguíneo, assim havendo diminuição do retorno venoso e hipotensão (BOLLER; OTTO, 2009).

Sabe-se que a avaliação da pressão arterial é insuficiente para identificar a presença ou ausência de hipoperfusão tecidual em paciente em sepse. Assim, critérios como redução do débito cardíaco, hiperlactemia e acidose metabólica sugerem a presença de hipoperfusão (CAVAZZONI; DELLINGER 2006). Observou-se nesse estudo que os animais tanto do grupo Dopa quanto do grupo Nora apresentavam na admissão (TB), taquicardia ($133 \pm 26,4$ e $139 \pm 15,77$ respectivamente), hiperlactemia ($4,91 \pm 2,87$ e $4,19 \pm 1,51$), porém a pressão arterial sistólica(PAS) acima de 90mmHg ($102 \pm 13,8$ e $108 \pm 19,73$). Após o início da anestesia a pressão arterial média apresentou uma queda representativa nos dois grupos, recebendo o tratamento estipulado de um *bolus* de 15 ml/kg de Ringer com lactato em 15 minutos.

A pressão venosa central (PVC) reflete o equilíbrio entre o volume sanguíneo venoso central, a capacitância venosa e a função miocárdica direita. Um trabalho em

que se realizou reposição volêmica de solução hipertônica ou colóide em cadelas em sepse grave ou choque séptico observaram valores de PVC entre 0 – 5 cmH₂O (FANTONI et al., 1999). Não foi observada alteração da PVC entre os grupos e entre os momentos mesmo com o *bolus* de solução de Ringer com lactato e tão pouco com a utilização de vasoativos. Os valores médios permaneceram por volta de 4 cmH₂O. Infelizmente a PVC é um parâmetro amplamente discutido, uma vez que não há um valor limiar que identifica paciente cujo débito cardíaco vai aumentar em resposta a reposição volêmica (KUMAR et al., 2004).

Quando a hipotensão arterial persiste após a reposição volêmica, é recomendado pelas normas da Campanha Sobrevivendo a Sepse de 2012, a utilização de vasopressores com o intuito de elevar a pressão arterial e promover a manutenção do fluxo aos tecidos. O emprego desses fármacos, tais como noradrenalina e dopamina, tornam-se imprescindíveis, porém não obstante o fato de restaurarem a pressão arterial podem comprometer a microcirculação.

Não há estudos na medicina veterinária que comparam a utilização da dopamina com os efeitos da noradrenalina em cães com sepse grave, desta forma, seguiu-se as normas da Campanha Sobrevivendo a Sepse de 2008, em que é recomendada a utilização desses fármacos por acesso venoso central para a manutenção de valores de pressão arterial média em 65 mmHg (DELLINGER et al., 2008).

A dopamina é um precursor da noradrenalina e atua em receptores beta-adrenérgicos e em menor grau nos receptores alfa-adrenérgicos. Assim, aumenta a contratilidade cardíaca e a frequência cardíaca com moderado aumento na resistência vascular sistêmica. (MARIK, 2002).

A noradrenalina é um potente agente alfa1-adrenérgico que promove intensa vasoconstrição. Ela atua pela ativação da fosfolipase C aumentando a resistência vascular sistêmica. O efeito cronotrópico resultante da estimulação de receptor beta1 nem sempre é observado, pois o aumento da resistência vascular sistêmica induz a uma resposta vagal reflexa, o que leva a diminuição da frequência cardíaca (DE BAKER et al., 2010). Fato este observado, tendo-se em vista que a FC dos animais do grupo Nora diminuíram ao longo dos tempos estudados.

Houve consumo de $13,57 \pm 5,5$ mcg/kg/min de dopamina e $0,52 \pm 0,32$ mcg/kg/min de noradrenalina para restabelecer a pressão arterial média acima de 65mmHg nos grupos Dopa e Nora respectivamente. (Apêndices Vv e Xx) Vale ressaltar que dois animais do grupo Dopa (Animal 5 e Animal 14) necessitaram de resgate com noradrenalina, após a pressão arterial não ter sido restabelecida com a dose máxima de 19mcg/kg/min de dopamina. Desta forma, a noradrenalina mostrou-se mais eficaz para estabelecer a pressão arterial média em animais em sepse grave/choque séptico.

Dois estudos recentes apontaram maior ocorrência de arritmias e taquicardia em pacientes em choque séptico tratados com dopamina quando comparado aos pacientes que utilizaram a noradrenalina, porém sem diferença estatística no tempo de internação ou mortalidade (DE BACKER et al., 2010; PATEL et al., 2010). Ao contrário da literatura, no presente estudo, não houve diferença estatística entre os grupos quanto à frequência cardíaca, contudo é possível observar tendência de maior frequência cardíaca no grupo Dopa. Provavelmente, o número limitado de animais em cada grupo e o incremento gradativo da dose do vasoativo não proporcionou a visualização dessa diferença. Não foram observadas arritmias com a utilização de nenhum fármaco vasoativo estudado.

A literatura sugere que a pressão arterial é um parâmetro pouco sensível na identificação de hipoperfusão de moderada a grave, uma vez que é possível a ocorrência de valores normais de pressão arterial concomitante à hipoperfusão. (BOAG; HUGHES, 2005). Desta forma, variáveis de perfusão tecidual como lactato, diferença de base, variáveis de oxigenação como a saturação venosa central de oxigênio devem ser utilizadas.

Na hipoperfusão a oferta de oxigênio aos tecidos diminui, contudo o consumo se mantém devido ao aumento de extração de oxigênio do sangue. A extração de oxigênio aumenta gradualmente, resultando no decréscimo da saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂). A redução da saturação de oxigênio venoso central é um marcador precoce de hipoperfusão tecidual (BOAG; HUGHES, 2005). A saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂) é obtida por meio do cateter posicionado na arterial pulmonar, um procedimento invasivo, pouco utilizado na rotina da medicina veterinária. Reinhart et al., (1989) compararam os valores da saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂) e da saturação venosa central de oxigênio (ScvO₂) em cães conforme mudanças na demanda e oferta de oxigênio, tais como hipóxia e hemorragia. O estudo revela que há diferença entre os dois parâmetros, porém que a ScvO₂ acompanha paralelamente as mudanças da SvO₂. Desta forma, a ScvO₂ é um parâmetro válido, com menos riscos e de fácil acesso sendo recomendado pela Campanha Sobrevivendo a Sepse (SEPSIS SURVIVING CAMPAING, 2012). Rivers et al., (2001) verificaram que manter os pacientes com ScvO₂ acima de 70% reduz a mortalidade em 15%.

Os valores médios dos dois grupos permaneceram acima de 70%, vale ressaltar que nos momentos T0, TD e TG, os animais estavam recebendo oxigênio a 90% e estavam submetidos a anestesia geral, desta forma, os valores podem estar

superestimados, uma vez que aumentamos a oferta de oxigênio e diminuimos o consumo. Porém, observamos tendência de aumento dos valores da SvcO₂ ao longo destes momentos, sugerindo melhora na perfusão com o aumento da pressão arterial. No momento TF, os animais estavam recebendo uma FiO₂ de 21% (ar ambiente) e recuperando da anestesia, corroborando com queda significativa da SvcO₂ nos grupos, uma vez que o consumo de oxigênio aumentou e a oferta diminuiu, sendo significativa a diminuição no grupo Dopa ($86,71 \pm 8,12$ para $72,71 \pm 14,1$), diferença esta mais atenuada no grupo Nora ($86 \pm 6,28$ para $81 \pm 12,66$) sem diferença estática. Contudo, esta pode ter ocorrido em detrimento ao número limitado de animais. Um número maior poderia sugerir que os animais tratados com dopamina apresentaram maior desequilíbrio entre a oferta e consumo de oxigênio do que o grupo noradrenalina.

O nível sérico de lactato é outro importante parâmetro de avaliação da hipoperfusão. Este é o produto da quebra do piruvato em condições de anaerobiose; na sepse a oferta inadequada de oxigênio aos tecidos em decorrência da queda do fluxo sanguíneo nos capilares e da redução do débito cardíaco contribui para o aumento do metabolismo anaeróbico e a hiperlactatemia (HOTCHKISS; KARL, 2003).

Valores de lactato normais em cães foram reportados na ordem de 1,25 mmol/L, tendo valor de normalidade desejável menor de 2,5 mmol/L. (HAGMAN et al., 2008). Os animais deste estudo apresentaram hiperlactemia na ordem de $4,91 \pm 2,87$ mmol/L no grupo Dopa e $4,19 \pm 1,51$ mmol/L no grupo Nora, valores estes que sugerem hipoperfusão sistêmica segundo classificação de Boag e Hughes, 2005. Tais valores são compatíveis com estudo realizado em 30 cadelas com sepse grave ou choque séptico por piometra em que os animais que vieram a apresentar $4,5 \pm$

2,0 mmol/L na avaliação inicial e o grupo sobrevivente valores de $3,0 \pm 1,5$ mmol/L (CONTI-PATARA et al., 2012). Com o início da intervenção terapêutica observou uma diminuição maior dos valores séricos de lactato do grupo Nora, indicando uma melhora na perfusão tecidual.

O lactato é o produto final da glicólise anaeróbica e normalmente produzido de acordo com a equação: $\text{Glicose} + 2 \text{ ATP} + 2 \text{ H}_2\text{PO}_4 \rightarrow 2 \text{ Lactato} + 2 \text{ ADP} + 2 \text{ H}_2\text{O}$. Essa reação produz o lactato e um íon com carga negativa, assim contribuindo diretamente para a acidose celular (DE BACKER, 2003). Os níveis séricos de bicarbonato e potencial hidrogeniônico venoso central dos pacientes, deste estudo, não foram diferentes entre os grupos e momentos, porém corroborando com a hiperlactemia e alto consumo de oxigênio, os valores de pH ($7,24 \pm 0,12$ do grupo Dopa e $7,2 \pm 0,15$ do grupo Nora), bicarbonato ($15,29 \pm 6,58$ mmol/L do grupo Dopa e $16 \pm 3,06$ mmol/L do grupo Nora) e déficit de base ($-11,1 \pm 6,78$ mmol/L do grupo Dopa e $-11,39 \pm 5,4$ mmol/L do grupo Nora) ficaram fora dos valores indicados para a espécie, confirmando a acidose metabólica. Não houve alteração destes parâmetros ao longo do período de avaliação do estudo.

Um estudo envolvendo 148 pacientes graves inferiu que valores de déficit de base menores que -4 mmol/L na admissão identificaram acidose e elevado risco de óbito, quando acompanhado de lactato superior a 1,5 mmol/L (SMITH et al., 2001). Park et al (2006) observaram que os níveis séricos de excesso de base apresentaram aumento progressivo apenas a partir do segundo dia de tratamento. Justificando a ausência da melhora destes parâmetros mesmo com a intervenção terapêutica em nosso estudo, uma vez que os animais foram avaliados por um curto período.

A sepse grave geralmente é acompanhada por alterações importantes do equilíbrio ácido-básico sendo frequente a presença de acidose metabólica, hipoxemia, hipocapnia e diminuição do bicarbonato plasmático (REA NETO, 1996). Os animais deste estudo apresentaram-se com acidose metabólica, diminuição do bicarbonato plasmático, mostrando valores de PaCO_2 normais. A constatação de valores de PaCO_2 normais, provavelmente deve-se ao comprometimento pouco importante da função respiratória, auxiliando na manutenção de PaCO_2 em níveis mais baixos. A PaO_2 apresentou queda importante no TF ($82,14 \pm 29,28$ e $83,29 \pm 15,57$) quando comparado ao TB ($213,86 \pm 71,21$ e $211,14 \pm 62,13$) nos dois grupos, provavelmente esta queda ocorreu devido a mudança de fração inspirada de oxigênio que no TB era de 90-100% e no TF era de 21%, modificação esta que também pode ter sido refletida nos valores de SaO_2 no TB ($99,14 \pm 0,38$ e 99 ± 1) para o TF ($93,43 \pm 5,32$ e $93,57 \pm 5,77$) nos dois grupos.

Recentemente, o interesse na microcirculação em pacientes críticos vem crescendo, uma vez que esta é responsável pelo fornecimento de oxigênio para os tecidos. Composta por uma rede complexa de vênulas e arteríolas com características específicas dependendo da função que exerce naquele tecido. Novas técnicas de imagem e investigação clínica identificaram a microcirculação como elemento essencial na patogênese da sepse (KLIJN et al., 2008).

Apesar de ressuscitação volêmica agressiva e da utilização de fármacos vasoativos alguns pacientes evoluem para a falência múltipla de órgãos. Isso ocorre, pois os parâmetros como níveis de lactato, saturação de oxigênio e pressão arterial que utilizam-se para avaliar a resposta ao tratamento não são sensíveis o suficiente para detectar hipóxia regional, uma vez que na sepse, ocorre falha de distribuição do

fluxo sanguíneo mesmo com um débito cardíaco normal ou até mesmo aumentado (TRZECIAK et al., 2001; SAKR et al., 2004).

Devido à heterogeneidade das alterações microvasculares entre os diferentes órgãos os métodos diretos tais como microscopia intravital e a imagem espectral obtida por meio da polarização ortogonal (OPS) são os mais confiáveis. Porém, a microscopia intravital necessita da introdução cirúrgica de uma prótese transparente no mesentério, desta forma se tornando inviável para a avaliação de animais internados em unidades de terapia intensiva e procedimentos anestésicos emergenciais. O OPS se dá em tempo real e sem a necessidade de qualquer método invasivo.

Silverstein et al., (2009) avaliaram a microcirculação de 15 cães hígidos pré-medicados com hidromorfina (0,1 a 0,2 mg/kg, IM) e acepromazina (0,01 mg/kg, IM), induzida a anestesia com tiopental (10-16 mg/kg, IV) e diazepam (0,25 a 0,5 mg/kg, IV), e a anestesia mantida com isoflurano (2-4%). Os autores adquiriram as imagens da microcirculação da mucosa sublingual por meio do OPS, assim como realizado neste presente estudo. Um dos parâmetros avaliados foi a densidade capilar total (TVD), no qual encontramos valores na ordem de $20,13 \pm 3,01 \text{ mm/mm}^2$ no grupo Dopa e $19,92 \pm 2,15 \text{ mm/mm}^2$ no grupo Nora; valores estes abaixo dos encontrados no estudo de Silverstein et al., (2009) com animais hígidos (27 mm/mm^2), uma diferença de cerca de 24%. O mesmo ocorre com o índice de fluxo microvascular (MFI), em cães hígidos 2,9 e no nosso estudo entre $2,68 \pm 0,53$ do grupo Dopa e $2,08 \pm 0,57$ do grupo Nora, cujos valores são cerca de 28% menores. Em estudos avaliando a microcirculação de humanos em sepse grave/choque séptico é relatado valores de TVD de cerca de 14 mm/mm^2 e MFI de 1,7 valores muito abaixo do

encontrado nesse estudo (EDUL et al., 2012; DE BACKER et al., 2013; DONATI et al., 2013; VELLINGA et al., 2013).

Difícil correlacionar os valores encontrados com estudos em humanos, uma vez que são espécies diferentes e valores encontrados de TVD em cães hígidos foram maiores do que aqueles encontrados em pacientes em sepse (27 vs 14 mm/mm²), já os valores de MFI tanto em cães quanto em humanos hígidos foi igual (2,9). (SILVERSTEIN et al., 2009 e EDUL et al., 2012). Pode-se ressaltar que são espécies diferentes e com isso pode haver diferença entre a microcirculação, contudo os cães de nosso estudo quanto os de Silverstein et al., (2009) estavam anestesiados e os humanos não.

Sabe-se que anestésicos podem influenciar na microcirculação, uma vez que estes alteram parâmetros macro-hemodinâmicos. Poucos estudos foram realizados avaliando a microcirculação por meio do OPS, sendo que, um deles relata os efeitos do propofol sobre a microcirculação de indivíduos saudáveis. Eles demonstraram diminuição da densidade capilar e redução da perfusão na microcirculação dos pacientes submetidos à anestesia geral (KOCH et al., 2002). Lamblin et al., (2006) comprovaram piora da resposta da microcirculação após sedação com midazolam e sulfentanil.

Vale ressaltar que os animais foram submetidos ao mesmo protocolo anestésico, assim a microcirculação dos dois grupos sofreram as mesmas alterações. Tanto a dopamina quanto a noradrenalina não prejudicaram a microcirculação, pelo contrário, observamos uma melhor da densidade e fluxo com a utilização destes.

Várias causas podem ser sugeridas para explicar alterações na microcirculação e não somente a hipotensão ou hipovolemia. A microcirculação sofre a influência de

estímulos vasodilatadores por meio da produção de citocinas. Em ratos, a administração do fator de necrose tumoral resultou decréscimo do fluxo microvascular igual a aquele encontrado em pacientes com sepse. A formação de microtrombos, adesão e rolamento de leucócitos, edema intersticial com compressão dos pequenos vasos resultando em maior vasoconstricção (DE BACKER et al., 2002).

Decorrente da origem embriológica da mucosa sublingual ser semelhante ao do aparelho digestivo, trabalhos com capnometria sublingual e tonometria gástrica assim como avaliação da mucosa sublingual e esplênica por meio do OPS revelaram uma correlação alta entre os mesmos (MARIK, 2001; BOERMA et al., 2007). Desta forma, o OPS sublingual pode ser utilizado de forma mais acessível à monitoração esplênica.

Este é o primeiro estudo que relata a utilização do OPS para avaliação da microcirculação de cães em estado crítico. Foram realizadas captações de imagens sublinguais de cães hípidos para adaptação e aprendizagem da técnica já utilizada em humanos. Com isso, apenas com a observação durante a gravação das imagens é possível verificar de forma subjetiva a heterogeneidade presente na microcirculação de animais em sepse quando comparada as imagens adquiridas de cães hípidos, com diminuição da densidade e áreas com baixo ou ausência de fluxo.

A técnica é capaz de avaliar de forma bem sucedida a microcirculação de cães em estado crítico. Porém, torna-se limitada sua utilização, uma vez que a movimentação do animal interfere na qualidade das imagens, necessitando que o paciente seja anestesiado ou sedado. Desta forma, só foi possível a avaliação destes parâmetros durante o procedimento cirúrgico. O alto custo para adquirir o equipamento e o treinamento necessário para obtenção e análise das imagens são outros fatores que restringem sua utilização. Ademais, a técnica exige alguns

cuidados especiais que podem demandar tempo, como por exemplo estabilidade no momento da gravação dos vídeos, além da procura da melhor região, uma vez que, deve-se considerar a presença de artefatos, sobreposição de vasos, presença de secreções e o foco e a intensidade da luz devem ser ajustadas manualmente a fim de se obter imagens de boa qualidade.

Ainda, a pressão da *probe* sobre a língua do animal pode prejudicar a velocidade do fluxo microvascular, o que reforça o fato de que o indivíduo deve estar bastante adaptado à técnica para que não haja interferência nos resultados finais.

O fato de se incluir animais com quadro de sepse grave foi outro fator limitante para o estudo. Por se tratar de um hospital universitário, o Serviço de Obstetrícia e Ginecologia recebe animais com diferentes condições clínicas, o que limitou expressivamente o número de animais recrutados. Eventualmente um maior número de animais poderia trazer resultados diferentes.

8 CONCLUSÃO

Os resultados permitem tecer as seguintes conclusões:

- Tanto a dopamina quanto a noradrenalina quando empregadas para o tratamento de hipotensão decorrente da sepse grave/choque séptico, não prejudicam a microcirculação.
- A dopamina e a noradrenalina restabelecem a pressão arterial e agem de forma semelhante na microcirculação em cães em sepse grave/choque séptico.

REFERÊNCIAS

- ALMAC, E.; SIEGEMUND, M.; DEMIRCI, C.; INCE, C. Microcirculatory recruitment maneuvers correct tissue CO₂ abnormalities in sepsis. **Minerva Anesthesiologic**, v. 72, n. 6, p. 507-519, 2006.
- ANDREWS, F. J.; NOLAN, J. P. Critical care in the emergency department: monitoring the critically ill patient. **Emergency Medicine Journal**, v. 23, p. 561-564, 2006.
- BARTON, L. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. In: ETTINGER, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6ed. Toronto: W. B. Saunders, 2005, p. 452-455.
- BEALE, R. J.; HOLLENBERG, S. M.; VICENT, J. L.; PARRILLO, J. E. Vasopressor and inotropic support in septic shock: an evidence based review. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 11, p. 455-465, 2004.
- BELLOMO, R.; GIANTOMASSO, D. D. Noradrenaline and the kidney: friends or foes? **Critical Care Medicine**, v. 5, p. 294-298, 2001.
- BOAG, A. K.; HUGHERS, D. Assessment and treatment of perfusion abnormalities in the emergency patient. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 35, p. 319-342, 2005.
- BOERMA, E. C.; MATHURA, K. R.; VAN DER VOORT, P. H. J.; SPRONK, P. E.; INCE, C. Quantifying bedside-derived imaging of microcirculatory abnormalities in septic patients: a prospective validation study. **Critical Care Medicine**, v. 9, p. 601-606, 2005.
- BOLLER, E. M.; OTTO, C. M. Septic shock, In: SILVERSTEIN, D.C.; HOOPER, K. **Small animal critical care medicine**. St. Louis: Sauders, 2009, p. 459-463.
- BOZZA, F. A.; CARNEVALE, R.; JAPIASSU, A. M.; CASTRO-FARIA-NETO, H.; CAIRE, A. DEREK, C.; SALLUH, J. I. F. Early fluid resuscitation in sepsis: evidence and perspectives. **Shock**, v. 34, n. 7, p. 40-43, 2010.
- BRODER, G, WEIL, M. H. Excess lactate: an index to reversibility of shock in human patients. In: SILVERSTEIN, D. Tornadoes, sepsis, and goal-directed therapy in dogs. **Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 22, n. 4, p. 395-397, 2007.
- CASSERLY, B.; READ, R.; LEVY, M. M. Hemodynamic monitoring in sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 25, p. 803-823, 2009.

CAVAZZONI, S. L. Z.; DELLINGER, R. P. Hemodynamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. **Critical Care Medicine**, v. 10, p 1-8, 2006.

COHN, S. M.; NATHENS, A. B.; MOORE, F. A.; RHEE, P. ; PUYANA, J. A.; MOORE, E. E. Tissue oxygen saturation predicts the development of organ dysfunction during traumatic shock resuscitation. **Journal Trauma**, v. 62, n. 1, p. 44-54, 2007.

CONTI-PATARA, A.; DE ARAÚJO CALDEIRA, J.; DE MATTOS-JUNIOR, E.; DE CARVALHO, H. D. A. S.; REINOLDES, A.; PEDRON, B. G.; PATARA, M.; FRANCISCO TALIB, M. S.; FAUSTINO, M.; DE OLIVEIRA, C. M.; CORTOPASSI, S. R. Changes in tissue perfusion parameters in dogs with severe sepsis/ septic shock in response to goal directed hemodynamic optimization at admission in ICU and the relation to outcome. **Veterinary emergency and critical care**, v. 35, n. 4, p. 1105-1112, 2007.

DE BACKER, D.; CRETEUR, J.; PREISER, J. C.; DUBOIS, M. J.; VINCENT, J. L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, p. 98-104, 2002.

DE BACKER, D. OPS techniques. **Minerva Anesthesiology**, v. 69, n. 5, p. 388-391, 2003.

DE BACKER, D.; CRETEUR, J.; SILVA, E.; VINCENT, J.L. Effects of dopamine, norepinephrine, and epinephrine on the splanchnic circulation in septic shock: which is best? **Critical Care Medicine**, v. 31, p. 1659-1667, 2003.

DE BACKER, D.; BISTON, P. ; DEVRIENDT, J.; MADL, C.; CHOCHRAD, D.; ALDECOA, C.; BRASSEUR, A.; DEFRANCE, P. ; GOTTIGNIES, P. ; VINCENT, J. L.; SOAP II INVESTIGATORS. Comparison of Dopamine and Norepinephrine in the Treatment of Shock. **New England Journal Medicine**, v. 362, n. 4, p. 779-789, 2010.

DE BACKER, D.; ALDECOA, C.; NJIMI, H.; VINCENT, J. L. Dopamine versus norepinephrine in the treatment of septic shock: a meta-analysis. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 3, p. 725-30, 2012.

DE BACKER, D.; DONADELLO, K.; SAKR, Y.; OSPINA-TASCON, G.; SALGADO, D.; COLLETTA, S.; VINCENT, J. L. Microcirculatory alterations in patients with severe sepsis: impact of time of assessment and relationship with outcome. **Critical Care Medicine**, v. 41, n. 3, p. 791-799, 2013.

DELLINGER, R. P. ; LEVY, M. M.; RHODES, A.; ANNANE, D.; GERLACH, H.; OPAL, S. M.; SEVRANSKY, J. E.; SPRUNG, C. L.; DOUGLAS, I. S.; JAESCHKE, R.; OSBORN, T. M.; NUNNALLY, M. E.; TOWNSEND, S. R.; REINHART, K.; KLEINPELL, R. M.; ANGUS, D. C.; DEUTSCHMAN, C. S.; MACHADO, F. R.;

RUBENFELD, G. D.; WEBB, S.; BEALE, R. J.; VINCENT, J. L.; MORENO, R. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock, 2012. **Intensive Care Medicine**, v. 39, n. 2, p. 165-228, 2013.

DELLINGER, R. P.; LEVY M. M.; CARLET J. M.; et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Intensive Care Medicine**, v. 34, p. 17-60, 2008.

DIBARTOLA, S. P. **Fluid, electrolyte and acid-base disorders in small animal practice**. 3 ed. St. Louis: Saunders, 2006, p. 277-291.

DONATI, A.; DAMIANI, E.; DOMIZI, R.; ROMANO, R.; ADRARIO, E.; PELAIA, P. ; INCE, C.; SINGER, M. Alteration of the sublingual microvascular glycocalyx in critically ill patients. **Microvascular Research**, v. 90, p. 86-89, 2013.

EDUL, V. S.; ENRICO, C.; LAVIOLLE. B.; VAZQUEZ, A.R.; INCE, C.; DUBIN, A. Quantitative assessment of the microcirculation in healthy volunteers and in patients with septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 40, n. 5, p. 1443-1448, 2010.

FANTONI, D. T.; AULER JUNIOR, J. O.; FUTEMA, F.; MIGLIATTI, E. R.; CORTOPASSI, S. R.; FAUSTINO, M.; OLIVEIRA, C. M. Intravenous administration of hypertonic sodium chloride with dextran solution or isotonic sodium chloride solution for treatment of septic shock secondary to pyometra in dogs. **Journal of the American Veterinary Medical Association**, v. 215, n. 9, p. 1283-1287, 1999.

FIDDIAN-GREEN, R. G. Association between intramucosal acidosis in the gut and organ failure. **Critical Care Medicine**, v. 21, n. 2, p. 103-107, 1993.

FOSSUM, T. M.; HEDLUND, S. C.; HULSE, D. A. Surgery of the reproductive and genital systems. In: FOSSUM, F. W. **Small Animal Surgery**. 2. ed. Missouri: Mosby, 1997, p. 538-551.

GUYTON, A. C.; HALL, J. E. **Tratado de fisiologia médica**. 11. ed. Rio de Janeiro: Elsevier, 2006, p. 181-214.

HAGMAN, R.; REEZIGT, B. T.; LEDIN, H. B.; KARLSTAM, E.; Blood lactate levels in 31 female dogs with piometra. **Acta Veteriaria Scandinavica**, v. 51, n. 2, p. 1-9, 2008.

HOTCHKISS, R. S.; KARL, I. E. The pathophysiology and treatment of sepsis. **New England Journal Medicine**, v. 348, n 2, p. 138-150, 2003.

INCE, C. The microcirculation is the motor of sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 9, n. 4, p. 13-19, 2005.

JUTKOWITZ, L. A. Reproductive emergencies. **Veterinary Clinics of North America: Small Animal Practice**, v. 35, p. 397-420, 2005.

KLIJN, E.; DEN UIL, C. A.; BAKKER, J.; INCE, C.; The heterogeneity of the microcirculation in critical illness. **Clinical Chest Medicine**, v. 28, p. 643-654, 2008.

KOCH, M.; DE BACKER, D.; VINCENT, J. L.; BARVAIS, L.; HENNART, D.; SCHMARTZ, D. Effects of propofol on human microcirculation. **British Journal Anaesthesia**, v. 101, n. 4, p. 473-748, 2008.

KUMAR, A.; ANEL, R.; BUNNEL, E.; HABET, K.; ZANOTTI, S.; MARSHALL, S.; NEUMANN, A.; ALI, A.; CHEANG, M.; KAVINSKY, C.; PARRILLO, J. E. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 3, p. 691-699, 2004.

LAMBLIN, V.; FAVORY, R.; BOULO, M.; MATHIEU, D. Microcirculatory alterations induced by sedation in intensive care patients. Effects of midazolam alone and in association with sufentanil. **Critical Care Medicine**, v. 10, n6, p. 176, 2006.

MARIK, P. E. Sublingual capnography: a clinical validation study. **Chest**, v. 120, n. 3, p. 923-927, 2001.

MARIK P. E.; MOHEDIN M. The contrasting effects of dopamine and norepinephrine on systemic and splanchnic oxygen utilization in hyperdynamic sepsis. **Journal of the American Medical Association**, v. 272, p. 1354-1357, 1994.

MESSMER, K. **Orthogonal polarization spectral imaging – a new tool for the observation and measurement of the human microcirculation.** In: Bodensee Symposium on Microcirculation. 16th, 2000, Karger, Basel.

NACUL, F. E.; GUIA, I. L.; LESSA, M. A.; TIBIRIÇA, E. The effect of vasoactive drugs on intestinal functional capillary density in endotoxemic rats: intravital video-microcopy analysis. **Anesthesia e Analgesia**, v. 110, n. 2, p. 547-555, 2010.

NGUYEN, H. B.; RIVERS, E. P. ; ABRAHAMIAN, F. M.; MORAN, G. J.; ABRAHAM, E.; TRZECIAK, S.; HUANG, D. T.; STEVENS, D.; TALAN, D. A. Severe sepsis and septic shock: review of the literature and emergency department management guidelines. **Annals of Emergency Medicine**, v. 48, n. 1, p. 28–54, 2006.

OLIVEIRA, L. **Estudo cinético de um episódio agudo de translocação bacteriana e de suas repercussões imunológicas e microcirculatórias em ratos.** 110 p. Dissertação (Mestrado) – Universidade Federal de São Paulo. São Paulo, 2007.

PARK, M.; AZEVEDO, L. C.; MACIEL, A. T.; PIZZO, V. R.; NORITOMI, D. T.; DA CRUZ NETO, L. M. Evolutive standard base excess and serum lactate level in severe sepsis and septic shock patients resuscitated with early goal-directed therapy: still outcome markers? **Clinics**, v. 61, n. 1, p. 47-52, 2006.

PARRILLO, J. E.; PARKER, M. M.; NATANSON, C.; SUFFREDINI, A. F.; DANNER, R. L.; CUNNION, R. E.; OGNIBENE, F. P. Septic shock in humans. Advances in the understanding of pathogenesis, cardiovascular dysfunction, and therapy. **Animal Internal Medicine**, v. 113, n. 3, p. 227-242, 1990.

PATEL, G. P. ; GRAHE, J. S.; SPERRY, M.; SINGLA, S.; ELPERN, E.; LATEEF, O.; BALK, R. A. Efficacy and safety of dopamine versus norepinephrine in the management of septic shock. **Shock**, v. 33, n. 4, p. 375-380, 2010.

RADY, M. Y.; RIVERS, E. P.; NOWAK, R. M. Resuscitation of the critical ill in the ED: responses of blood pressure, heart rate, shock index, central venous oxygen saturation, and lactate. **American Journal Emergency Medicine**, v. 14, n. 2, p. 218-225, 2007.

REA-NETO, A.; REZENDE E.; MENDES C. L.; DAVID C. M.; DIAS, F. S.; SUPARREGUI, S. G.; LOBO, S. M. A. Consenso brasileiro de monitorização e suporte hemodinâmico - Parte IV: monitorização da perfusão tecidual. **Revista brasileira de terapia intensiva**, v. 18, n. 2, 2006 .

REINHART, K.; RUDOLPH, T.; BREDLE, D.L., HANNEMANN, L.; CAIN, S.M.. Comparison centra venous and pulmonary artery oxygen saturation during changes in oxygen supply/demand. In: CASSERLY, B.; READ, R.; LEVY, M. M. Hemodynamic monitoring in sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 25, p. 803-323, 2009.

RIVERS, E. P.; ANDER, D. S.; POWELL, D. Central venous oxygen saturation monitoring in the critically ill patient. **Current Opion in Critical Care**, v. 7, n. 3, p. 204-211, 2001.

RIVERS, E. P.; NGUYEN, B.; HAVSTAD, S.; RESSLER, J.; MUZZIN, A.; KNOBLICH, B.; PETERSON, E.; TOMLANOVICH, M. Early goal directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. **New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 19, p. 1368-1377, 2001.

RIVERS, E. P.; MCLNTYRE, L.; MORRO, D. C.; RIVERS, K. K. Early and innovative interventions for severe sepsis and septic shock: taking advantage of a window of

opportunity. **Canadian Medical Association Journal**, v. 173, n. 9, p. 1054-1065, 2005.

SAKR, Y.; DUBOIS, M. J.; DE BACKER, D.; CRETEUR, J.; VINCENT, J. L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 9, p. 1825-31, 2004.

SHOEMAKER, W. C. Diagnoses and treatment of the shock syndromes. In: SHOEMAKER W.C.; AYRES, S. M., GRENVIK, A., HOLBROOK, P. R. **Textbook of critical care**. 3 ed. Philadelphia: 1995, cap. 13, p. 85-102.

SILVERSTEIN, D. C.; PRUETT-SARATAN, A.; DROBATZ, K. J. Measurements of microvascular perfusion in healthy anesthetized dogs using orthogonal polarization spectral imaging. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 19, n. 6, p. 579–587, 2009.

SMITH, I.; KUMAR, P. ; MOLLY, S.; RHODES, A.; NEWMAN, P. J.; GROUNDS, R. M.; BENNETT, E. D. Base excess and lactate as prognostic indicators for patients admitted to intensive care. **Intensive Care Medicine**, v. 27, n. 1, p. 74-83, 2001.

SNELL, R. J.; PARRILLO, J. E. Cardiovascular dysfunction in septic shock. **Chest**, v. 99, n. 4, p. 1000-1009, 1991.

TRZECIAK, S.; McCOY, J.V. ; PHILLIP, R. D.; ARNOLD, R. C.; RIZZUTO, M.; ABATE, N. L. Early increases in microcirculatory perfusion during protocol-directed resuscitation are associated with reduced multi-organ failure at 24 h in patients with sepsis. **Intensive Care Medicine**, v. 34, n. 12, p 2210-2217, 2008.

TSAI, A. G.; JOHNSON, P. C.; INTAGLIETTA, M. Oxygen gradients in the microcirculation. **Physiol Rev.** , v. 83, n. 3, p. 933-63, 2003.

VARPULA, M.; KARLSSON, S.; RUOKONEN, E.; PETTILA, V. Mixed venous oxygen saturation cannot be estimated by central venous oxygen saturation in septic shock. **Intensive Care Medicine**, v. 32, n. 9, p. 1339-1343, 2006.

VELLINGA, N. A.; INCE, C.; BOERMA, E. C. Elevated central venous pressure is associated with impairment of microcirculatory blood flow in sepsis: a hypothesis generating post hoc analysis. **BMC Anesthesiol**, v. 13, n. 1, p. 13-17, 2013.

VINCENT, J. L; DE BACKER, D. Microvascular dysfunction as a cause of organ dysfunction in severe sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 9, n. 4, p. 9-12, 2005.

WAGNER, A. E.; BRODBELT, D. C. Arterial blood pressure monitoring in anesthezed animals. **Journal of American Medical Association**, v. 210, n. 9, p. 1279-1285, 1997.

APÊNDICE

Apêndice A: Valores individuais, médias e desvio-padrão da idade e peso dos animais tratados com dopamina.

	IDADE	PESO
A1	14	13,2
A2	9	40,5
A5	7	11,5
A8	5	20
A10	9	37,8
A12	12	10
A14	9	10,6
MÉDIA	9,28	20,51
DESVP	2,98	13,17

Apêndice B: Valores individuais, médias e desvio-padrão da idade e peso dos animais tratados com noradrenalina.

	IDADE	PESO
A3	5	37
A4	7	27,2
A6	7	11
A7	9	10,3
A9	10	40
A11	11	10,8
A13	11	30,3
MÉDIA	8,57	23,80
DESVP	2,29	12,94

Apêndice C: Valores individuais, médias e desvio-padrão do hemograma dos animais tratados com dopamina.

	Hemácia	Hemoglobina	Hematócrito	Leucócitos	Plaquetas
A1	3,7	7,7	21	50600	124000
A2	5,93	12,2	40	40400	521000
A5	7,8	15,5	46	1900	346000
A8	5,7	12,5	37	18600	126000
A10	5,5	11,2	34	83700	305000
A12	3,5	7,6	23	63900	70000
A14	5,8	13	37	80300	82000
MÉDIA	5,42	11,39	34,00	48485,71	224857,14
DESVP	1,46	2,87	9,02	30613,26	169869,00

Apêndice D: Valores individuais, médias e desvio-padrão do hemograma dos animais tratados com noradrenalina.

	Hemácia	Hemoglobina	Hematócrito	Leucócitos	Plaquetas
A3	5,2	11,5	34	6000	430000
A4	4,9	10,6	33	56800	145000
A6	4,2	10,1	29	51100	169000
A7	4,4	10,1	28	60300	72000
A9	5,8	12,2	34	65800	91000
A11	5,60	12,40	37	6200,00	39000,00
A13	4	9,1	26	66600	146000
MÉDIA	4,87	10,86	31,57	44685,71	156000,00
DESVP	0,70	1,22	3,95	26880,87	129380,58

Apêndice E: Valores individuais, médias e desvio-padrão dos exames bioquímicos dos animais tratados com dopamina.

	FA	ALT	ALB	PT	Uréia	Creatinina	Glicemia
A1	242	60	2	6	34,5	1,4	74
A2	555	26	2,4	8,8	44	1,5	227
A5	151	36	3,1	6,3	69,4	3	112
A8	92,9	10	2,7	7,2	39,3	0,93	92
A10	106,7	32,3	2,3	7,7	117,8	2,4	112
A12	101,7	9,4	1,7	10,6	307,4	6,6	112
A14	268,2	27	3	7,9	102,7	3,7	219
MÉDIA	216,78	28,67	2,46	7,78	102,16	2,79	135,43
DESVP	164,67	17,21	0,52	1,56	96,05	1,94	61,47

Apêndice F: Valores individuais, médias e desvio-padrão dos exames bioquímicos dos animais tratados com noradrenalina.

	FA	ALT	ALB	PT	Uréia	Creatinina	Glicemia
A3	203	25	2,3	5,3	143	3,8	98
A4	137,4	54,2	2,1	8,5	137,4	6,3	176
A6	176,1	64,9	2,8	6,7	156,6	2,9	55
A7	138	12,1	1,88	7,61	111	1,02	92
A9	97,4	10,8	2,3	8	84,4	1,7	82
A11	106,7	11,1	2,4	5,9	141,3	1,3	43
A13	123	13	1,9	8,1	236	7,9	195
MÉDIA	140,23	27,3	2,24	7,16	144,24	3,56	105,86
DESVP	37,63	22,78	0,32	1,21	47,11	2,64	58,06

Apêndice G: Valores individuais, médias e desvio-padrão da frequência cardíaca (batimentos por minuto) dos animais tratados com dopamina.

	TB	TO	TD	TG	TF
A1	164	113	118	138	124
A2	140	122	118	129	96
A5	160	131	109	160	170
A8	112	90	78	77	96
A10	108	126	123	116	140
A12	100	108	107	120	134
A14	150	156	134	155	144
MÉDIA	133,43	120,85	112,43	127,86	129,14
DESV	26,40	20,60	17,63	27,88	26,63

Apêndice H: Valores individuais, médias e desvio-padrão da frequência cardíaca (batimentos por minuto) dos animais tratados com noradrenalina.

	TB	TO	TD	TG	TF
A3	160	104	108	110	100
A4	130	100	106	100	93
A6	150	132	112	111	95
A7	120	81	77	61	100
A9	150	106	106	108	115
A11	128	126	114	116	110
A13	165	107	116	117	124
MÉDIA	139,66	108,17	103,83	101,00	102,16
DESV	15,77	18,51	13,54	20,28	8,61

Apêndice I: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) dos animais tratados com dopamina.

	TB	TO	TD	TG	TF
A1	110	68	77	94	120
A2	100	51	77	82	100
A5	90	41	37	101	110
A8	120	74	60	113	130
A10	90	50	74	85	100
A12	120	69	62	102	122
A14	90	85	88	104	140
MÉDIA	102,86	62,57	67,86	97,28	117,43
DESV	13,80	15,61	16,63	10,98	15,04

Apêndice J: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) dos animais tratados com noradrenalina.

	TB	TO	TD	TG	TF
A3	100	78	75	110	110
A4	95	76	72	100	100
A6	130	82	70	100	110
A7	140	95	112	147	120
A9	110	60	88	104	100
A11	100	50	68	97	110
A13	85	36	71	90	106
MÉDIA	108,57	68,14	79,43	106,86	108,00
DESVP	19,73	20,41	15,81	18,73	6,93

Apêndice K: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial média (mmHg) dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG
A1	52	55	65
A2	44	55	66
A5	31	29	78
A8	53	57	77
A10	46	55	68
A12	59	42	94
A14	46	51	67
MÉDIA	47,28	49,14	73,57
DESVP	8,86	10,20	10,44

Apêndice I: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial média (mmHg) dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG
A3	57	58	86
A4	47	50	67
A6	60	50	70
A7	40	61	35
A9	50	59	74
A11	40	50	70
A13	28	47	69
MÉDIA	46,00	53,57	67,28
DESVP	11,03	5,56	15,57

Apêndice M: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão venosa central (mmHg) dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG
A1	4	4	6
A2	7	6	6
A5	8	8	4
A8	2	1	1
A10	2	2	1
A12	4	6	8
A14	2	5	8
MÉDIA	4,14	4,57	4,86
DESVP	2,48	2,44	2,97

Apêndice N: Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão venosa central (mmHg) dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG
A3	3	3	4
A4	8	7	8
A6	5	5	6
A7	2	3	2
A9	4	4	3
A11	4	5	6
A13	2	2	1
MÉDIA	4,00	4,14	4,28
DESVP	2,08	1,67	2,49

Apêndice O: Valores individuais, médias e desvio-padrão da concentração plasmática de lactato dos animais tratados com dopamina.

	TB	TO	TD	TG	TF
A1	2,9	3,1	4,1	3,6	3,1
A2	3	2,4	4,1	1,6	2,9
A5	4,8	4	4,1	3,4	4,6
A8	4,1	4,9	4,9	4,2	2
A10	11,1	10,7	10,2	10	7,3
A12	3,3	3,4	3,4	3,2	4,9
A14	5,2	5,3	5,3	2,4	3,7
MÉDIA	4,91	4,83	5,16	4,06	4,07
DESVP	2,87	2,78	2,31	2,75	1,74

Apêndice P: Valores individuais, médias e desvio-padrão da concentração plasmática de lactato dos animais tratados com noradrenalina.

	TB	TO	TD	TG	TF
A3	5,9	4,1	4	3,9	3,8
A4	4,1	2	2,1	2,4	3,9
A6	6	5,5	4,7	3,6	3,9
A7	2,3	1,5	2	1,3	2,5
A9	2,5	2,9	2,9	2,5	3,3
A11	3,5	2,4	2,1	1,5	3,1
A13	5	4,9	5	4,1	6,2
MÉDIA	4,18	3,33	3,26	2,76	3,81
DESVP	1,51	1,52	1,30	1,13	1,17

Apêndice Q: Valores individuais, médias e desvio-padrão da fração de dióxido de carbônico no final da expiração dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG
A1	17	16	31
A2	43	16	49
A5	25	28	27
A8	38	37	37
A10	46	55	53
A12	37	44	46
A14	46	46	50
MÉDIA	36,00	34,57	41,86
DESVP	11,07	15,14	10,17

Apêndice R: Valores individuais, médias e desvio-padrão da fração de dióxido de carbônico no final da expiração dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG
A3	43	40	40
A4	25	24	24
A6	31	37	40
A7	22	24	26
A9	27	27	28
A11	55	46	41
A13	36	36	35
MÉDIA	34,14	35,28	33,43
DESVP	11,61	10,62	7,30

Apêndice S: Valores individuais, médias e desvio-padrão do pH arterial dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG	TF
A1	7,39	7,33	7,31	7,4
A2	7,22	6,98	7,04	7,24
A5	7,17	7,11	7,04	7,21
A8	7,24	7,25	7,26	7,304
A10	7,28	7,24	7,23	7,26
A12	7,04	6,93	6,94	6,99
A14	7,34	7,29	7,26	7,39
MÉDIA	7,24	7,16	7,15	7,25
DESVP	0,11	0,16	0,14	0,14

Apêndice T: Valores individuais, médias e desvio-padrão do pH arterial dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG	TF
A3	7,21	7,17	7,23	7,28
A4	7,18	7,21	7,22	7,26
A6	7,19	7,17	7,19	7,20
A7	7,32	7,13	7,21	7,30
A9	7,41	7,39	7,37	7,30
A11	7,13	7,1	7,04	7,24
A13	7,24	7,28	7,26	7,33
MÉDIA	7,20	7,17	7,18	7,24
DESVP	0,15	0,14	0,14	0,12

Apêndice U: Valores individuais, médias e desvio-padrão do paCO_2 dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG	TF
A1	22	26	28	26
A2	17	71	66	40
A5	22	40	33	16
A8	51	45	45	48
A10	90	54	63	60
A12	42	47	48	34
A14	43	53	55	38
MÉDIA	41,00	48,00	48,28	37,43
DESVP	25,18	13,83	14,32	14,31

Apêndice V: Valores individuais, médias e desvio-padrão do paCO_2 dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG	TF
A3	46	50	42	45
A4	43	38	36	35
A6	39	46	47	40
A7	26	46	39	42
A9	37	36	38	48
A11	52	50	54	31
A13	39	39	39	27
MÉDIA	42,14	41,00	43,57	41,43
DESVP	10,79	8,10	8,38	11,81

Apêndice X: Valores individuais, médias e desvio-padrão do pvCO_2 dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG	TF
A1	38	34	32	26
A2	17	71	66	40
A5	30	34	35	27
A8	48	46	53	58
A10	55	57	63	54
A12	44	45	56	38
A14	40	55	58	41
MÉDIA	38,86	48,86	51,86	40,57
DESVP	12,44	13,28	13,28	12,16

Apêndice Y: Valores individuais, médias e desvio-padrão do pvCO_2 dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG	TF
A3	45	46	48	48
A4	53	45	44	32
A6	61	52	57	62
A7	30	46	44	50
A9	37	40	40	51
A11	60	56	55	34
A13	43	43	41	32
MÉDIA	47,00	46,86	47,00	44,14
DESVP	11,62	5,43	6,68	11,64

Apêndice Z: Valores individuais, médias e desvio-padrão do paO₂ dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG	TF
A1	167	167	172	119
A2	144	124	124	64
A5	329	320	296	101
A8	257	270	281	77
A10	212	205	251	112
A12	255	223	164	62
A14	133	110	156	40
MÉDIA	213,86	202,71	206,28	82,14
DESVP	71,21	76,12	68,18	29,28

Apêndice Aa: Valores individuais, médias e desvio-padrão do paO₂ dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG	TF
A3	197	383	434	110
A4	156	132	156	83
A6	137	148	131	80
A7	172	103	98	88
A9	299	281	282	74
A11	277	310	341	89
A13	240	272	286	59
MÉDIA	211,14	232,71	246,86	83,28
DESVP	62,13	105,34	122,80	15,57

Apêndice Bb: Valores individuais, médias e desvio-padrão do pvO₂ dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG	TF
A1	61	57	53	72
A2	143	70	42	80
A5	64	80	122	46
A8	79	81	80	46
A10	48	66	58	52
A12	110	100	104	33
A14	64	60	74	44
MÉDIA	81,28	73,43	76,14	53,28
DESVP	33,55	14,85	28,66	16,68

Apêndice Cc: Valores individuais, médias e desvio-padrão do pvO₂ dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG	TF
A3	81	85	92	92
A4	54	48	46	34
A6	88	90	120	50
A7	70	66	71	81
A9	75	105	127	51
A11	80	90	95	44
A13	62	81	78	40
MÉDIA	72,86	80,71	89,86	56,00
DESVP	11,78	18,56	28,10	21,85

Apêndice Dd: Valores individuais, médias e desvio-padrão do SaO₂ dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG	TF
A1	99	99	99	98
A2	99	90	97	89
A5	99	99	99	95
A8	99	99	99	93
A10	99	99	99	99
A12	100	99	99	84
A14	99	98	99	96
MÉDIA	99,14	97,57	98,71	93,43
DESVP	0,38	3,36	0,75	5,32

Apêndice Ee: Valores individuais, médias e desvio-padrão do SaO₂ dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG	TF
A3	99	100	100	98
A4	99	98	99	83
A6	97	98	97	100
A7	99	96	97	96
A9	99	99	99	92
A11	100	100	100	96
A13	100	100	100	90
MÉDIA	99,00	98,71	98,86	93,57
DESVP	1,00	1,49	1,34	5,77

Apêndice Ff: Valores individuais, médias e desvio-padrão do SvcO₂ venoso dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG	TF
A1	84	85	84	94
A2	89	87	89	72
A5	79	90	95	62
A8	92	92	92	71
A10	74	87	82	80
A12	97	95	95	50
A14	92	90	93	80
MÉDIA	86,71	89,43	90,00	72,71
DESVP	8,12	3,41	5,23	14,10

Apêndice Gg: Valores individuais, médias e desvio-padrão do SvcO₂ venoso dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG	TF
A3	81	88	95	92
A4	76	74	72	60
A6	88	90	96	98
A7	89	90	89	82
A9	94	97	98	81
A11	92	95	95	75
A13	88	95	94	72
MÉDIA	86,00	88,00	91,00	81,00
DESVP	6,28	7,73	8,94	12,66

Apêndice Hh: Valores individuais, médias e desvio-padrão do Bicarbonato (HCO₃⁻) dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG	TF
A1	13	13	14	16
A2	8	16	17	16
A5	8	9	9	6
A8	21	19	20	23
A10	22	22	26	26
A12	12	10	10	8
A14	23	25	24	24
MÉDIA	15,28	16,28	17,14	17,00
DESVP	6,57	6,05	6,59	7,85

Apêndice Ii: Valores individuais, médias e desvio-padrão do Bicarbonato (HCO_3^-) dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG	TF
A3	18	18	17	17
A4	15	14	14	15
A6	12	12	13	14
A7	13	15	15	16
A9	21	21	21	23
A11	17	16	16	13
A13	16	18	17	14
MÉDIA	16,00	16,28	16,14	16,00
DESVP	3,05	2,98	2,61	3,36

Apêndice Jj: Valores individuais, médias e desvio-padrão do EB dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG	TF
A1	-10	-10	-11	-8
A2	-18	-17	-14	-10
A5	-18	-18	-20	-19
A8	-5,7	-7,3	-6,3	-2,5
A10	-5	-5	-4	-4
A12	-18	-21	-24	-22
A14	-3	-2	-4	-1
MÉDIA	-11,10	-11,47	-11,90	-9,50
DESVP	6,78	7,25	7,89	8,17

Apêndice Kk: Valores individuais, médias e desvio-padrão do EB dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG	TF
A3	-10	-11	-10	-8
A4	-13	-14	-13	-11
A6	-21	-20	-19	-17
A7	-11	-12	-11	-11
A9	-2,7	-2,6	-3,3	-2,7
A11	-12	-13	-13	-13
A13	-10	-8	-9	-11
MÉDIA	-11,38	-11,51	-11,18	-10,53
DESVP	5,40	5,36	4,76	4,40

Apêndice Ll: Valores individuais, médias e desvio-padrão do CaO₂ dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG	TF
A1	10,87	10,87	10,88	10,62
A2	16,86	15,30	16,47	14,96
A5	21,86	21,83	21,76	20,33
A8	17,60	17,64	17,67	16,04
A10	15,72	15,69	15,83	15,42
A12	11,10	10,90	10,72	8,87
A14	17,90	17,66	17,97	17,09
MÉDIA	15,99	15,70	15,90	14,76
DESVP	3,91	3,91	3,96	3,88

Apêndice Mm: Valores individuais, médias e desvio-padrão do CaO₂ dos animais tratados com noradrenalina

	TO	TD	TG	TF
A3	16,07	16,79	16,94	15,66
A4	14,74	14,52	14,74	12,21
A6	13,73	13,91	13,72	13,98
A7	14,11	13,50	13,62	13,45
A9	17,32	17,27	17,27	15,49
A11	17,70	17,79	17,89	16,46
A13	13,10	13,19	13,23	11,32
MÉDIA	15,25	15,28	15,34	14,08
DESVP	1,80	1,94	1,97	1,90

Apêndice Nn: Valores individuais, médias e desvio-padrão do CvO₂ dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG	TF
A1	8,98	9,07	8,96	10,06
A2	15,20	14,65	14,89	12,19
A5	16,85	19,21	20,39	13,21
A8	15,88	15,88	15,88	12,21
A10	11,42	13,45	12,66	12,34
A12	10,36	10,12	10,13	5,27
A14	16,46	16,09	16,66	14,28
MÉDIA	13,59	14,07	14,23	11,36
DESVP	3,24	3,54	3,96	2,97

Apêndice Oo: Valores individuais, médias e desvio-padrão do CvO₂ dos animais tratados com noradrenalina

	TO	TD	TG	TF
A3	15,10	16,31	17,62	17,15
A4	12,58	12,11	11,76	9,67
A6	14,73	15,06	16,79	22,79
A7	14,33	14,34	14,36	13,69
A9	17,85	19,24	20,07	14,97
A11	17,91	18,72	18,87	13,97
A13	12,75	14,19	13,97	10,11
MÉDIA	15,03	15,71	16,20	14,62
DESVP	2,16	2,57	2,96	4,46

Apêndice Pp: Valores individuais, médias e desvio-padrão do DE BACKER Score dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG
A1	9,43	12,37	12,16
A2	14,12	16,14	14,68
A5	14,47	12,94	17,76
A8	16,67	16,89	18,33
A10	11,84	14,91	16,89
A12	14,47	12,5	16,23
A14	13,92	12,06	14,91
MÉDIA	13,56	13,97	15,85
DESVP	2,30	1,98	2,12

Apêndice Qq: Valores individuais, médias e desvio-padrão do DE BACKER Score dos animais tratados com noradrenalina

	TO	TD	TG
A3	12,45	14,63	15,55
A4	10,85	13,12	14,36
A6	13,94	13,65	15,6
A7	13,38	16,67	13,82
A9	15,43	12,13	13,47
A11	16,56	12,35	12,06
A13	12,91	11,18	14,91
MÉDIA	13,64	13,39	14,25
DESVP	1,90	1,82	1,26

Apêndice Rr: Valores individuais, médias e desvio-padrão do Perfused Vessel Density dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG
A1	19,08	20,97	21,18
A2	19,68	21,12	23,28
A5	22,84	21,26	24,56
A8	25,44	26,13	29,56
A10	17,1	19,56	24,96
A12	19,42	22,61	23,66
A14	17,34	20,91	22,6
MÉDIA	20,13	21,79	24,26
DESVP	3,01	2,11	2,65

Apêndice Ss: Valores individuais, médias e desvio-padrão do Perfused Vessel Density dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG
A3	18,47	24,09	25,1
A4	17,3	19,42	21,71
A6	20,78	20,94	21,16
A7	18,89	22,08	22,31
A9	24,04	21,13	19,55
A11	20,02	23,78	22,25
A13	19,93	21,26	23,91
MÉDIA	19,92	21,81	22,28
DESVP	2,15	1,65	1,81

Apêndice Tt: Valores individuais, médias e desvio-padrão do Microvascular Index dos animais tratados com dopamina.

	TO	TD	TG
A1	2,25	2,25	2,5
A2	3,12	2	3,5
A5	3	0,75	2,62
A8	1,75	2,5	3,62
A10	3,12	2,5	1,75
A12	3	2,5	2,75
A14	2,5	2,5	2,5
MÉDIA	2,68	2,14	2,75
DESVP	0,53	0,64	0,64

Apêndice Uu: Valores individuais, médias e desvio-padrão do Microvascular Index dos animais tratados com noradrenalina.

	TO	TD	TG
A3	1,46	2,58	3
A4	2	2,79	3
A6	2,37	2	3,62
A7	2,5	2,5	2,75
A9	3	3	2,62
A11	1,75	2	1,25
A13	1,5	1,62	1,75
MÉDIA	2,09	2,35	2,57
DESVP	0,57	0,49	0,81

Apêndice Vv: Valores individuais, médias e desvio-padrão dose de dopamina em mcg/kg/min em que restabeleceram a pressão arterial média acima de 65mmHg.

	Dopamina
A1	7
A2	13
A5	19
A8	7
A10	19
A12	11
A14	19
MÉDIA	13,57
DESVP	5,50

Apêndice Xx: Valores individuais, médias e desvio-padrão dose de noradrenalina em mcg/kg/min em que restabeleceram a pressão arterial média acima de 65mmHg

	Noradrenalina
A3	0,5
A4	0,25
A6	0,3
A7	0,2
A9	0,95
A11	1
A13	0,45
MÉDIA	0,52
DESVP	0,32