Amadeu Batista da Silva Neto

Avaliação do uso da vasopressina para o tratamento de hipotensão
de cães em sepse sobre a função microcirculatória sublingual
através de imagem ortogonal polarizada

São Paulo

2014

AMADEU BATISTA DA SILVA NETO

**Avaliação do uso da vasopressina para o tratamento de hipotensão de cães em
sepsis sobre a função microcirculatória sublingual e através de imagem
ortogonal polarizada.**

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.3071
FMVZ

Silva Neto, Amadeu Batista da
Avaliação do uso da vasopressina para o tratamento de hipotensão de cães em sepse
sobre a função microcirculatória sublingual através de imagem ortogonal polarizada /
Amadeu Batista da Silva Neto. -- 2014.
94 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária
e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2015.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Profª Drª Denise Tabacchi Fantoni.

1. Microcirculação. 2. Hipoperfusão. 3. Vasopressina. 4. OPS. 5. Sepsis grave. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA

Comissão de Ética no Uso de Animais

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação do uso da vasopressina para o tratamento de hipotensão de cães em sepse sobre a função microcirculatória sublingual através de imagem ortogonal polarizada", protocolado sob o nº 2675/2012, utilizando 30 (trinta) cães, sob a responsabilidade da 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 17/10/2012.

We certify that the Research "Evaluation of the use of vasopressina in the treatment of hipotension of dogs with sepsis on the microcirculatory sublingual function by orthogonal polarization image", protocol number 2675/2012, 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 10/17/2012.

São Paulo, 11 de dezembro de 2014.

Alice Maria Melville Paiva Della Libera
Vice-Presidente

Av. Prof. Dr. Orlando Marques de Paiva, nº87
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
São Paulo/SP - Brasil
05508-270

Fone: + 55 11 3091-7671/7676/0904
Fax: +55 11 3032-2224
E-mail: ceuavet@usp.br
<http://www.fmvz.usp.br>

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Autor: SILVA NETO, Amadeu Batista

Título: Avaliação do uso da vasopressina para o tratamento de hipotensão de cães em sepse sobre a função microcirculatória sublingual e através de imagem ortogonal polarizada

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: _____

DEDICATÓRIA

À minha família pelo amor e pelo incentivo.

AGRADECIMENTOS

À Universidade de São Paulo e a Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia por proporcionar ambiente e oportunidades para meu crescimento intelectual e profissional.

A Profa Dra Denise Tabacchi Fantoni, pela oportunidade em realizar esse estudo sob sua orientação. Obrigado professora pela confiança em mim depositada, pelos ensinamentos e por sempre abrir portas para minhas ideias.

Aos meus pais, Sidnei e Marinalva, que são meu porto seguro e sempre me apoiaram todos os meus sonhos.

A minha esposa Karin, pela admiração, respeito e por estar sempre ao meu lado.
Para você todo meu amor.

A Profa Dra Aline Magalhães, obrigado pela amizade, pelas conversas e por toda ajuda durante o período do mestrado.

A Profa Dra Silvia Cortopassi, por estar sempre presente, que nunca se negou em me ajudar e sempre demonstrou confiança e respeito por mim, compartilhando seus conhecimentos.

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 seria possível a realização deste estudo.

A amiga Thais Rossetto, por me receber com braços abertos na pós-graduação.
Obrigado pela amizade, paciência e pela companhia durante este estudo, você tornou essa jornada mais tênue.

Aos meus amigos e colegas , André, Eutálio, Felipe, Jenifer e Lara, por todas as risadas, amizade, ajuda e companhia nesta trajetória.

Aos amigos , Geni Cristina Fonseca Patrício, Patrícia Bonifácio Flor, Maria Fernanda Rizzo, Douglas Alonso 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 grande amigo Nelson de Jesus, que com muita ajuda possibilitou a realização da coleta de dados deste estudo.

Ao amigo Alessandro Martins, pelas discussões, amizade e apoio profissional .

A todos os animais que participaram deste estudo.

RESUMO

SILVA NETO, A. B. Avaliação do uso da vasopressina para o tratamento de hipotensão de cães em sepse sobre a função microcirculatória sublingual através de imagem ortogonal polarizada. [Evaluation of the use of vasopressin in the treatment of hypotension of dogs with sepsis on the microcirculatory sublingual function by orthogonal polarization image]. 2015. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

No paciente séptico, utiliza-se como tratamento inicial a reposição volêmica com o objetivo de restabelecer a pressão arterial e consequentemente a perfusão tecidual. Os pacientes não responsivos a expansão volêmica usualmente são tratados com medicações vasoativas. O emprego desses fármacos tais como noradrenalina, nessa situação, torna-se imprescindível, porém a hiporresponsividade do sistema adrenérgico é um obstáculo rotineiro em pacientes sépticos. A vasopressina aparece como uma alternativa, tanto como fármaco de primeira escolha como resgate quando o tratamento com vasoativos adrenérgicos falha. A avaliação da microcirculação é imprescindível visto a sua importância na patogênese da sepse, e no acompanhamento das diferentes terapias. Assim sendo, o presente projeto tem por objetivo avaliar o uso da vasopressina e da noradrenalina no tratamento da hipotensão de cães em sepse decorrente de piometra por meio imagem espectral obtida através da polarização ortogonal (OPS) e sobre variáveis hemodinâmicas, bem como sobre parâmetros de oxigenação e ventilação. Foram utilizados 13 cães em sepse grave apresentando no mínimo duas variáveis da resposta inflamatória sistêmica e no mínimo uma variável de disfunção orgânica na avaliação inicial. Em todos os animais foi realizada ressuscitação volêmica inicial com 15ml/kg em 15 minutos de solução de Ringer com lactato. Caso durante a anestesia a pressão arterial média não assumir valores superiores a 65 mmHg e a pressão venosa central não variasse 2mmHg ou apresentasse valores superiores a 8 mmHg, os animais foram distribuídos em dois grupos. O Grupo VASO recebeu inicialmente 0,0002UI/kg/min de vasopressina e o Grupo NORA 0,05 mcg/kg/min noradrenalina, podendo ter o incremento de 0,0002U/kg/min e 0,02 mcg/kg/min da dose inicial, respectivamente, com o objetivo até se atingir a PAM acima de 65mmHg. Foram confrontados os parâmetros de valores de densidade e fluxo encontrados com o

OPS nos dois grupos, bem como dados hemodinâmicos e de ventilação. As imagens coletadas utilizando o OPS foram processadas e analisadas por software específico. Não houve diferença estatística entre os grupos estudados nos parâmetros, hemodinâmicos, ventilatórios, de oxigenação e da microcirculação encontrados com o OPS. A frequência cardíaca foi menor no grupo VASO no momento TG quando comparada ao grupo NORA. Os parâmetros de densidade e fluxo capilar não diferiram do basal em nenhum dos grupos. Deste modo, conclui-se que tanto a vasopressina quanto a noradrenalina quando empregadas para o tratamento de hipotensão decorrente da sepse grave/choque séptico, não prejudicam a microcirculação.

Palavras-chave: Microcirculação. Hipoperfusão. Vasopressina. OPS. Sepse grave.

ABSTRACT

SILVA NETO, A. B. **Evaluation of the use of vasopressin in the treatment of hypotension of dogs with sepsis on the microcirculatory sublingual function by orthogonal polarization image.** [Avaliação do uso da vasopressina para o tratamento de hipotensão de cães em sepse sobre a função microcirculatória sublingual através de imagem ortogonal polarizada]. 2015. 94 f. Dissertação (Mestrado em Ciências)- Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2014.

In septic patients, volume replacement is used as initial treatment in order to restore blood pressure and consequently the tissue perfusion. Nonresponders patients to the increase in preload are usually treated with vasoactive medications. Those agents such as norepinephrine, in this situation, it is essential, but the hyporesponsiveness of the adrenergic system is a common obstacle in septic patients. Vasopressin is an alternative, both like the drug of choice as rescue when treatment of adrenergic hyporesponsiveness. The evaluation of microcirculation is essential for its importance in the pathogenesis of sepsis, and to guide the different therapies. The aim of this project is to evaluate the use of vasopressin and norepinephrine in the treatment of hypotension in sepsis in dogs due to pyometra through spectral image obtained by orthogonal polarization (OPS) and on hemodynamic variables, as well as oxygenation and ventilation parameters. Thirteen dogs in severe sepsis were used, presenting at least two variables of systemic inflammatory response and at least one organ dysfunction variable at baseline. In all animals was performed initial volume resuscitation with 15ml / kg in 15 minutes of Ringer's lactate solution. If during anesthesia mean arterial pressure not assume values greater than 65 mmHg and central venous pressure did not vary 2 mmHg or present values greater than 8 mmHg, the animals were divided into two groups. The Group VASO received 0,0002UI / kg / min of vasopressin and Group NORA 0.1 mcg / kg / min of noradrenaline, may have increment 0,0002U / kg / min and 0. 1mcg / kg / min initial dose, respectively, in order to achieve MAP above of 65 mmHg. The density values of parameters were compared and found flow with OPS in both groups, and hemodynamic data and ventilation. The images collected using OPS were processed and analyzed by specific software. There was no statistical difference between the groups studied in the parameters, hemodynamic, ventilation,

oxygenation and microcirculation found with OPS. The heart rate was lower in group VASO in TG moment compared to NORA group. The density and capillary flow parameters from baseline were similar in all groups. Thus, it is concluded that both noradrenaline and vasopressin when used to treat hypertension caused by severe / sepsis, septic shock, do not impair the microcirculation.

Keywords: Microcirculation. Hypoperfusion. Vasopressin. OPS. Severe sepsis.

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

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 vasopressina ou noradrenalina	41
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 vasopressina ou noradrenalina	42
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 vasopressina ou noradrenalina	43
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 vasopressina ou noradrenalina	44
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 vasopressina ou noradrenalina	46
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 vasopressina ou noradrenalina	47
Gráfico 7 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do pH dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com vasopressina ou noradrenalina	48
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 vasopressina ou noradrenalina	49
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 vasopressina ou noradrenalina	50

Gráfico10 - 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 vasopressina ou noradrenalina	51
Gráfico11 - 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 vasopressina ou noradrenalina	52
Gráfico12 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da saturação de oxigênio arterial (%) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com vasopressina ou noradrenalina	53
Gráfico13 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da saturação de oxigênio venoso central (%) dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com vasopressina ou noradrenalina	54
Gráfico14 - 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 vasopressina ou noradrenalina	55
Gráfico15 - 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 vasopressina ou Noradrenalina	56
Gráfico16 - 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 vasopressina ou noradrenalina	57
Gráfico17 - 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 vasopressina ou noradrenalina	58

Gráfico18 - 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 vasopressina ou noradrenalina	60
Gráfico19 - 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 vasopressina ou noradrenalina	61
Gráfico20 - 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 vasopressina ou noradrenalina	62
Quadro1 - Variáveis da resposta inflamatória sistêmica	30
Quadro2 - Variáveis da disfunção orgânica	30
Quadro3 - Parâmetros avaliados e os momentos pré-estabelecidos	36

LISTA DE TABELAS

Tabela 1-	Valores médios e respectivos desvios-padrão do peso e idade dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com vasopressina ou noradrenalina	38
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 vasopressina (VASO) e noradrenalina (NORA)	39
Tabela 3 -	Valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis cardiovasculares e hemodinâmicas dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com vasopressina (VASO) e noradrenalina (NORA)	40
Tabela 4 -	Valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis de ventilação e oxigenação dos animais em sepse grave/choque séptico tratados com dopamina (DOP A) e noradrenalina (NORA)	45
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)	59

LISTA DE ABREVIATURAS

°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
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
IV	via intravenosa
Kg	Quilograma
L	Litro
MFI	índice de fluxo microvascular - microvascular flow index
mg	Miligrama
min	Minuto
mL	Militro
mm ³	militro cúbico
mmHg	milímetros de mercúrio
mpm	movimento por minuto
NORA	Noradrenalina
OPS	imagem espectral 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
VASO	vasopressina
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	20
2	REVISÃO DE LITERATURA	22
3	JUSTIFICATIVA	28
4	OBJETIVOS	29
5	MATERIAL E MÉTODOS	30
5.1	ANIMAIS	30
5.2	PROCEDIMENTO ANESTÉSICO E INSTRUMENTAÇÃO	31
5.3	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL	32
5.4	AVALIAÇÃO PARAMÉTRICA	33
5.4.1	Avaliação cardiovascular e hemodinâmica	33
5.4.2	Avaliação da ventilação e oxigenação	34
5.4.3	Imagem espectral obtida por meio da polarização ortogonal (ops)	35
5.5	TEMPOS DE AVALIAÇÃO	36
5.6	ANÁLISE ESTATÍSTICA	37
6	RESULTADOS	38
6.1	ANIMAIS E EXAMES LABORATORIAIS	38
6.2	VARIÁVEIS CARDIOVASCULARES E HEMODINÂMICAS	40
6.2.1	Frequência e ritmo cardíacos	41
6.2.2	Pressão arterial sistólica	42
6.2.3	Pressão arterial média	43
6.2.4	Pressão venosa central	44
6.3	VARIÁVEIS DE VENTILAÇÃO E OXIGENAÇÃO	45
6.3.1	Lactato	46
6.3.2	Fração de dióxido de carbono expirado	47
6.3.3	Ph	48
6.3.4	Pressão parcial de dióxido de carbono arterial	49
6.3.5	Pressão parcial de dióxido de carbono venoso central	50

6.3.6	Pressão parcial de oxigênio arterial	51
6.3.7	Pressão parcial de oxigênio venoso central.....	52
6.3.8	Saturação de oxigênio arterial	53
6.3.9	Saturação de oxigênio venoso central	54
6.3.10	Bicarbonato	55
6.3.11	Excesso de base	56
6.3.12	Conteúdo arterial de oxigênio	57
6.3.13	Conteúdo venoso central de oxigênio.....	58
6.4	VARIÁVEIS DE PERFUSÃO PELO OPS.....	59
6.4.1	Escore De Backer - De Backer score (DBS)	60
6.4.2	Densidade capilar total- total vessel density (TVD).....	61
6.4.3	Índice de fluxo microvascular - microvascular flow index (MFI).....	62
7	DISCUSSÃO	63
8	CONCLUSÃO	70
	REFERÊNCIAS	71
	APÊNDICE.....	77

1 INTRODUÇÃO

A invasão de microorganismos ou de suas toxinas na circulação sanguínea associada à resposta inflamatória sistêmica (SIRS), leva a uma síndrome clínica definida como sepse. (RIVERS et al., 2001^a; 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, 2008).

A fim de restabelecer a pressão arterial e a perfusão tecidual, a reposição volêmica é normalmente a primeira intervenção utilizada (BOZZA et al, 2010). Quando a administração de fluidos não consegue restaurar a pressão arterial, a terapia com agentes vasoativos é indicada.

O emprego destes agentes, embora imprescindível no tratamento da hipotensão pode comprometer a microcirculação, pois promovem o aumento da resistência vascular sistêmica e consequentemente diminuição do fluxo sanguíneo (BEALE et al., 2004). 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 que o tratamento seja realizado de forma adequada, é necessário não somente uma avaliação hemodinâmica global, mas sobretudo regional da perfusão.

Neste sentido, recentemente foram desenvolvidas técnicas que possibilitaram a avaliação da perfusão na microcirculação por meio da imagem espectral obtida por meio da polarização ortogonal (OPS), que permitem a avaliação *in vivo* de forma transcutânea em tempo real e sem a necessidade de qualquer tipo de método invasivo da microcirculação. Esta nova técnica tem permitido uma análise quantitativa e qualitativa dos efeitos de diferentes terapêuticas sobre o fluxo sanguíneo 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 vasopressina e noradrenalina no tratamento da

hipotensão na sepse em cães sobre a malha microcirculatória por meio do OPS e sobre variáveis hemodinâmicas, bem como sobre parâmetros de oxigenação e ventilação.

2 REVISÃO DE LITERATURA

O contato do hospedeiro com microrganismos desencadeia uma resposta inflamatória local frente ao agente infeccioso. O desbalanço entre a resposta imune do hospedeiro e a virulência do agente infeccioso pode levar a uma resposta inflamatória sistêmica (SIRS), com invasão de microrganismos ou de suas toxinas na circulação, situação que é definida como sepse. O diagnóstico da sepse é realizado identificando o paciente em SIRS por meio de parâmetros clínicos como frequência cardíaca e respiratória, contagem de leucócitos e temperatura corporal, aliado à presença de um foco infeccioso. A resposta inflamatória durante a sepse desencadeia alterações hemodinâmicas, sobretudo na função microcirculatória e no controle do tônus vascular, levando à hipoperfusão, hipotensão e disfunção orgânica (INCE et al., 2005; DELLINGER et al., 2008).

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, ocorre aumento de tônus simpático para que haja taquicardia e vasoconstrição; porém, o restabelecimento da pressão arterial por aumento da vasoconstrição não sobrepuja a intensa vasodilatação sistêmica ocorrida pela sepse e ainda a grande liberação de citocinas resultante da resposta inflamatória sistêmica, levando à depressão do miocárdio e consequentemente diminuição do volume de ejeção ventricular (SNELL et al., 1991; PARRILLO et al., 1990).

Durante o choque é desviado grande quantidade de sangue da circulação esplâncnica para órgãos vitais, como coração e sistema nervoso central. Assim, há redução da perfusão em órgãos como intestino, rins e vasos periféricos (FIDDIAN-GREEN, 1993). Desta forma, ocorre falha do principal papel do sistema cardiorrespiratório: a entrega de oxigênio e nutrientes, e remoção do dióxido de carbono e resíduos do metabolismo dos tecidos (TSAI et al., 2003).

A ressuscitação volêmica é a primeira linha de tratamento das disfunções hemodinâmicas na sepse. A hipovolemia relativa ou absoluta acarreta diminuição da

pré-carga, fato de acordo com mecanismo de Frank-Starling leva a queda do débito cardíaco. A expansão do volume vascular com fluidoterapia melhora o retorno venoso, elevando a pré-carga, podendo normalizar a pressão arterial, pelo aumento do débito cardíaco. Porém, mesmo com a expansão volêmica e restauração da pressão arterial, pode-se ainda observar sinais de hipóxia. Isso se deve, na sepse, pela formação de shunts patológicos na malha microcirculatória, caracterizada por alterações heterogêneas do fluxo sanguíneo microvascular, com vasos apresentando perfusão normal, hiperperfusão, hipoperfusão ou ausência total de fluxo sanguíneo. Estas alterações são fatores fundamentais para a disfunção de múltiplos órgãos, sendo que a restauração da função microcirculatória ainda permanece um desafio durante o tratamento da sepse (DELLINGER et al., 2008; INCE 2005). Estudos indicam a existência de uma correlação entre a disfunção microcirculatória com a gravidade e prognóstico do paciente séptico (DE BACKER et al., 2002).

Diversos tipos de fluidos são usados durante a reposição volêmica na sepse, como os coloides e cristaloides (DELLINGER et al., 2008). Os cristaloides, ainda são os fluidos mais empregados na ressuscitação inicial dos pacientes sépticos. O conceito atual de ressuscitação baseada em metas terapêuticas preconiza que alíquotas pré-estabelecidas de fluidos sejam administradas em curto intervalo de tempo. Essa abordagem visa evitar que os pacientes recebam volumes excessivos, tendo-se em vista que quando as metas terapêuticas não são alcançadas no tempo estabelecido, a terapia com fluidos é cessada. Assim preconiza-se, por exemplo, que alíquotas de Ringer Lactato na taxa de 15ml/kg em 15 min sejam administradas até obtenção de PAM de 65mmHg, e desde que o índice cardíaco aumente em 15% e/ou a pressão venosa central não ultrapasse 8mmHg ou não aumente mais de 2 mmHg cada desafio (DELLINGER et al., 2008; DURAIRAJ; SCHIMIDT, 2008). Entretanto sabe-se que o reconhecimento e instituição precoce do tratamento em pacientes sépticos mostra um impacto positivo sobre a microcirculação, independente do tipo de fluido utilizado (TRECIAC et al., 2008; RIVERS et al., 2010).

Porém, quando a reposição volêmica não é efetiva para aumentar o débito cardíaco e restaurar a pressão arterial, caracterizando esses pacientes como não respondedores à expansão volêmica, lança-se mão do uso de fármacos vasoativos na tentativa de restaurar o tônus vascular. (DELLINGER et al., 2008). Atualmente, a

noradrenalina é indicada como fármaco vasoativo de primeira escolha no tratamento de hipotensão em pacientes não responsivos à expansão volêmica, sendo a vasopressina indicada como resgate ou associada à noradrenalina em situações de hipotensão refratária (DELLINGER et al., 2008).

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-agonista representado pela vasoconstrição na musculatura lisa de vasos e brônquios. O efeito cronotrópico resultante da estimulação β 1 nem sempre é observado, pois o aumento da resistência vascular sistêmica pode induzir a uma resposta reflexa vagal, o que levar à diminuição da frequência cardíaca (BEALE et al., 2004).

Pacientes em síndrome choque cursam com níveis elevados de catecolaminas na tentativa de restaurar a perfusão tecidual, porém é observado uma hiporresponsividade dos receptores adrenérgicos à ação das catecolaminas, principalmente em fases mais avançadas da sepse. O aumento da enzima óxido nítrico sintase indutível (iNOS), levando a produção de óxido nítrico (NO), e abertura de canais sensitivos de potássio e cálcio reguladores de potássio (KATP e KCa_{v2}) no endotélio, contribuem para vasodilatação e hiporresponsividade ao uso de fármacos vasopressores (BARRETT et al., 2007). Os níveis de vasopressina e noradrenalina nas fases iniciais da sepse mostram-se elevados, enquanto em fases mais avançadas os níveis de noradrenalina permanecem aumentados e os níveis de vasopressina tornam-se diminuídos (LIN et al., 2005). Os baixos níveis plasmáticos de vasopressina encontrados em pacientes sépticos podem ser explicados pela depleção dos estoques neuro-hipofisários de vasopressina e pela supressão da função autonômica (LANDRY; OLIVER, 2001).

A vasopressina é um hormônio sintetizado no hipotálamo e armazenado na hipófise posterior. Em condições fisiológicas, participa do controle da osmolaridade e pressão arterial. Sua ação se dá pela interação com receptores vasopressinérgicos levando a reabsorção de água e excreção de sódio nos rins, diminuindo a osmolaridade e promovendo vasoconstrição sistêmica em condições hipotensivas. Entretanto, enquanto os sistemas adrenérgico e renina-angiotensina se mantêm intactos, o papel da regulação da pressão arterial pela vasopressina é secundário (ABBOND et al., 1990). Em humanos com Síndrome Inapropriada do Hormônio

Antidiurético (SIADH) raramente são observados quadros de hipertensão arterial relacionado aos níveis supra fisiológicos de vasopressina (SHERLOCK et al., 2010), mostrando a importância dos sistemas adrenérgicos e renina-angiotensina no controle da pressão arterial sobre o sistema vasopressinérgico.

A vasopressina é reconhecida como um hormônio clássico de estresse, que é liberada em situações de dor, síncope vasovagal, anestésias, choque circulatório, hemorragias e infarto agudo do miocárdio. São descritos três tipos de receptores para a vasopressina. Os receptores V1, V2 e V3. Os receptores V1 estão presentes nos vasos sanguíneos, sendo responsáveis pelo efeito vasoconstrictor, os receptores V2 situam-se nos ductos coletores renais, controlando os efeitos antidiuréticos e os receptores V3 presentes na adenohipófise que tem efeito endócrino central, estimulando a liberação do hormônio adenocorticotrópico (SHEN et al., 1991; HOLMES et al., 2001).

Em estudo comparando a mortalidade de pacientes em choque séptico tratados com noradrenalina ou vasopressina, não foi observada diferença significativa entre a taxa de mortalidade entre os dois grupos aos 28 dias do início de tratamento. Porém, no estrato dos pacientes com choque séptico leve, a vasopressina foi superior à noradrenalina mostrando uma taxa de mortalidade aos 28 dias estatisticamente menor (RUSSEL et al., 2008). Luckner et al. (2005) reportam que quando associada à noradrenalina antes da necessidade de doses elevadas da mesma, a vasopressina pode melhorar o prognóstico em pacientes sépticos.

Em pacientes tratados simultaneamente com noradrenalina e vasopressina, a descontinuação da vasopressina antes da noradrenalina é acompanhada de grande incidência de hipotensão refratária em pacientes sépticos (BAUER et al., 2010).

Nestas condições, em pacientes sépticos, o uso de um vasoativo não adrenérgico torna-se uma opção interessante e racional, principalmente em estados de hipotensão não responsivos ao uso de catecolaminas, indicando que em muitas situações, existe de fato uma depleção dos mecanismos da vasopressina.

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, 2005).

A avaliação da microcirculação por muitos anos tem sido realizada com técnicas invasivas como a microscopia intravital, porém, este 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. Recém desenvolvida técnica de imagem espectral obtida através da polarização ortogonal (OPS), permite, no entanto, a avaliação in vivo de forma transcutânea da microcirculação. A observação se dá em tempo real e sem a necessidade de qualquer tipo de método invasivo por parte do examinador, porém está restrita aos locais onde os vasos são muito superficiais e visíveis a olho nu, como os da língua e intestino (MESSMER et al., 2000). O método de iluminar a área de estudo com uma fonte de luz polarizada que é refletida pelos tecidos e absorvida pela hemoglobina, o que permite conhecer a proporção e o fluxo de pequenos vasos ($< 20 \mu\text{m}$); filtros específicos eliminam a luz refletida da microcirculação (REÁ-NETO et al., 2006).

Vários estudos demonstraram que apesar do aumento da pressão arterial em pacientes em síndrome choque, indicando inicialmente possível restauração da perfusão tecidual, não refletiam o restabelecimento do fluxo microcirculatório, reforçando a importância desta monitoração nos quadros graves (DUBIN et al., 2009; MORELI et al., 2011).

De fato, os efeitos sobre a malha microcirculatória de um fármaco vasoativo, e a sua capacidade de restaurar, ou não, o fluxo na microcirculação devem ser considerados. Estudos recentes empregando imagens da microcirculação demonstram correlação entre a restauração da função micro circulatória com melhora no prognóstico desses pacientes (DUBIN et al., 2012). De Backer et al. (2002) demonstraram que em sepse e choque séptico a diminuição da microcirculação avaliada pelo OPS se correlaciona com a gravidade. A técnica proporciona avaliar a velocidade de fluxo, índice de heterogeneidade de fluxo e a densidade capilar (REÁ-NETO et al., 2006).

Em suma, a microcirculação possui papel importante na patogênese da sepse e sua restauração está relacionada com melhora do prognóstico, independente do protocolo terapêutico utilizado. O surgimento de recentes técnicas para obtenção de

imagens da microcirculação permitiu a avaliação da mesma de forma não invasiva e a beira do leito, mostrando-se uma ferramenta promissora para avaliação da eficácia do tratamento com determinado vasoativo, seu impacto direto na microcirculação, bem como sua correlação com prognóstico em pacientes sépticos.

3 JUSTIFICATIVA

A hipotensão refratária à expansão volêmica é um fenômeno comum em animais em sepse. O seu tratamento consiste na administração de agentes vasoativos com o objetivo de aumentar a pressão arterial e consequentemente a perfusão tecidual. Entretanto, alguns pacientes apresentam hiporresponsividade ao tratamento vasopressor por fármacos adrenérgicos sendo necessário então a administração de agentes com distinto mecanismo de ação. Ademais, os efeitos destes agentes sobre a microcirculação em cães não foi estudada.

Apesar de inúmeros estudos com a utilização de vasopressina no tratamento da sepse, ainda não há um consenso sobre a eficiência da mesma sobre outros vasoativos, sobretudo em cães. Sendo assim, torna-se imprescindível conhecer a ação desse fármaco nesta espécie, tanto no que diz respeito aos seus efeitos hemodinâmicos globais bem como sobre a perfusão regional.

4 OBJETIVOS

Avaliar comparativamente a ação da vasopressina e noradrenalina sobre parâmetros globais e regionais de. Para tanto serão avaliados parâmetros hemodinâmicos tais como pressão arterial média, pressão venosa central, saturação de oxigênio venoso misto, lactato e posteriormente correlacionados com os valores de densidade e fluxo encontrados, buscando o melhor tratamento.

5 MATERIAL E MÉTODO

5.1 ANIMAIS

Foram utilizadas cadelas de diferentes raças, diagnosticadas com piometra, provenientes do Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Departamento de Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo. Os proprietários assinaram por escrito o termo de ciência referente ao presente projeto que foi aprovado pelo comitê de ética em pesquisa da FMVZ-USP projeto nº 2675/2012.

Incluiu-se cadelas em sepsis grave que apresentaram no mínimo 2 variáveis da resposta inflamatória sistêmica e no mínimo uma variável de disfunção orgânica na avaliação inicial.

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
PaCO₂	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 neutrofílica maior que 5%

Fonte: (NGUYEN et al, 2006)

Quadro 2 - Variáveis da disfunção orgânica

Pressão arterial	Pressão arterial sistólica menor que 90mmHg
Relação PaO₂/FiO₂	Menor que 300
Débito urinário	Menor que 2 ml/kg/hr
Creatinina	Maior que 2mg/dl
Plaquetas	Menor que 200 mil/μg
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 24 horas 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. Realizou-se em seguida a tricotomia da região abdominal e cervical ventral para a inserção do cateter 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). Inicialmente, a fração expirada de isoflurano (ETIso) foi mantida em 1,4% (1 CAM), e quando necessario realizou-se o ajuste para manter o plano anestésico do animal durante o procedimento cirúrgico. Assim, quando do incremento da frequência cardíaca e pressão arterial de 20% do valor obtido no momento antes do inicio da cirurgia e após a estabilização da anestesia , aumentava-se em 0,1% o isoflurano. Todos os animais receberam um bolus de 3mcg/kg de fentanil 5 minutos antes de ser seccionado o pedículo ovariano.

Após a estabilização da anestesia, realizou-se a cateterização da veia jugular esquerda por meio do cateter venoso central. A posição do cateter foi confirmada

confirmada por meio da curva correspondente de pressão, uma vez que o cateter foi acoplado no transdutor monitor multiparametrico. 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 vasopressina ou noradrenalina, sendo os animais incluídos em um dos grupos por meio de randomização prévia.

- Grupo Vasopressina: receberam inicialmente 0,0002UI/kg/min de vasopressina. Acréscimo de 0,0002 UI/kg/min na dose inicial foi 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 0,1 mcg/kg/min na dose inicial realizado a cada 2 minutos com o objetivo de se atingir o nível pressórico estipulado.

A dose máxima de vasopressina proposta pelo estudo foi de 0,001 UI/kg/min e da noradrenalina de 1 mcg/kg/min. Caso a dose máxima de vasopressina fosse alcançada e mesmo assim, a pressão arterial média permanecesse menor que 65 mmHg, seria introduzida a infusão contínua de noradrenalina de forma aberta (*open label*). No caso de se utilizar a dose máxima de noradrenalina sem alcançar a pressão média estabelecida, poder-se-ia a associar a dobutamina 5-10mcg/kg/min como resgate terapêutico.

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.

5.4 AVALIAÇÃO PARAMÉTRICA

5.4.1 Avaliação cardiovascular e hemodinâmica

5.4.1.1 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).

5.4.1.2 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 podal dorsal, sendo o cateter acoplado ao monitor multiparamétrico, 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).

5.4.1.3 Frequência respiratória

Avaliada por meio da observação dos movimentos torácicos. Durante a anestesia a f foi monitorada pelo capnógrafo e analisador de gases.

5.4.1.4 Tempo de preenchimento capilar e coloração de mucosa

Avaliação clínica da coloração, bem como o preenchimento capilar.

5.4.1.5 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.

5.4.2 Avaliação da ventilação e oxigenação

5.4.2.1 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.

5.4.2.2 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.

5.4.2.3 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.

5.4.2.4 Conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂)

Calculado por meio da fórmula:

$$CaO_2 = (SaO_2 \times Hb \times 1,36) + (PaO_2 \times 0,003), \text{ (SHOEMAKER, 1995)}$$

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)

5.4.2.5 Conteúdo venoso central de oxigênio (CvO₂)

Calculado por meio da fórmula:

$$CvO_2 = (SaO_2 \times Hb \times 1,36) + (PvO_2 \times 0,003)$$

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. A observação deu-se em tempo real, com a probe do equipamento de OPS foi posicionada em mucosa sublingual dos animais, 4 cm abaixo da ponta da língua. 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 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.

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 (> 20µm) e pequenos (< 20 µm). 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:

T_B: 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.

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

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

T_F: 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	f	TPC	T°C	PAM PAS	PVC	ETCO ₂	Lactato	PaCO ₂ , PaO ₂ , SaO ₂ , PvCO ₂ , PvO ₂ , SvcO ₂ , HCO ₃ ⁻ , EB, pH, CaO ₂ , CvO ₂	OPS
T_B										
T₀										
T_D										
T_G										
T_F										

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 20 animais que apresentaram os critérios de inclusão referentes a sepse grave, porém 6 responderam a ressuscitação volêmica e 1 animal foi excluído por apresentar imagem captada pelo OPS de baixa qualidade para análise. Desta forma, a amostra final foi constituída por 13 animais.

Os animais Grupo VASO apresentaram $10,83 \pm 4,53$ anos de idade e o Grupo NORA $8,57 \pm 2,3$ anos, enquanto que o peso foi de $20,14 \pm 13$ e $23,43 \pm 13,26$ Kg respectivamente, não havendo diferença estatística entre os grupos para os dois parâmetros (Tabela 4)

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

Grupo	Idade (anos)	Peso (kg)
VASO(n = 6)	$10,83 \pm 4,53$	$23,66,14 \pm 9,68$
NORA (n=7)	$8,57 \pm 2,3$	$23,43 \pm 13,26$

Dentre as variáveis da resposta inflamatória sistêmica, 7,69% dos animais apresentaram febre ($T^{\circ}\text{C} > 39,5$), 69,23% FC maior que 120 bpm, 100% frequência respiratória maior que 20 mrpm, enquanto que a hipoalbuminemia foi verificado em 46,54%, hiperglicemia em 15,38% e leucocitose 84,61%.

Quanto às disfunções orgânicas, o aumento sérico de lactato foi à disfunção mais predominante presente em 84,61% dos animais incluídos no estudo, seguida de trombocitopenia em 61,53% e disfunção renal caracterizada por aumento sérico de creatinina (maior que 2mg/dl) em 53,84%. Não houve diferença estatística entre os exames laboratórios entre os dois grupos (Tabela 5)

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 vasopressina (VASO) e noradrenalina (NORA).

	Grupo	Valores
Hemácia ($\times 10^6/\mu\text{L}$)	VASO	$5,51 \pm 1,56$
	NORA	$4,87 \pm 0,7$
Hemoglobina (g/dL)	VASO	$11,85 \pm 3,02$
	NORA	$10,86 \pm 1,22$
Hematócrito (%)	VASO	$34,30 \pm 8,4$
	NORA	$31,57 \pm 3,95$
Leucócitos (/ μL)	VASO	$43400 \pm 22261,09$
	NORA	$44685 \pm 26880,87$
Plaquetas (/mL)	VASO	$198833 \pm 153792,60$
	NORA	$156000 \pm 129380,58$
Fosfatase Alcalina (U/L)	VASO	$243,30 \pm 213,67$
	NORA	$140,23 \pm 37,63$
ALT (U/L)	VASO	$20,56 \pm 14,92$
	NORA	$27,3 \pm 22,78$
Albumina g/dL)	VASO	$2,250 \pm 0,61$
	NORA	$2,24 \pm 0,32$
Proteína Total (g/dL)	VASO	$8,41 \pm 1,53$
	NORA	$7,16 \pm 1,21$
Uréia mg/dL)	VASO	$130,16 \pm 140,05$
	NORA	$144,24 \pm 47,11$
Creatinina (g/dL)	VASO	$2,14 \pm 1,64$
	NORA	$3,56 \pm 2,64$
Glicemia (mg/dL)	VASO	$94,43 \pm 9,98$
	NORA	$105,86 \pm 58,06$

Valores apresentados como média $\pm$ 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 vasopressina (VASO) e noradrenalina (NORA) ao longo do período de avaliação .

Parâmetros	Grupo	TB	T0	TD	TG	TF
Frequência Cardíaca (bpm)	VASO	130 ± 38,4	102 ± 30,45	88± 16,04*	63 ± 15,38*	93 ± 17,55*
	NORA	139 ± 15,77	108 ± 18,51	103 ± 13,54*	101 ± 20,28*	102 ± 8,61*
Frequência Respiratória (mrpm)	VASO	44 ± 17,59	12 ± 2,91*	13± 2,94*	13± 3,06*	32 ± 7,83
	NORA	39 ± 12,13	18 ± 16,97*	11 ± 3,24*	13 ± 4,07*	46 ± 31,9
PVC (mmHg)	VASO		3 ± 1,16	3± 0,73	3± 1,76	
	NORA		4 ± 2,08	4 ± 1,68	4 ± 2,5	
PAS (mm/Hg)	VASO	85 ± 8,94	52 ± 9,17*	66 ± 9,26*	102 ± 14,12	102 ± 12,43
	NORA	108 ± 19,73	68 ± 20,42*	79 ± 15,81*	106 ± 18,73	108 ± 6,93
PAM (mm/Hg)	VASO		41± 6,56	50 ± 5,3	79± 6,44**	
	NORA		46 ± 11,03	53 ± 5,56	73 ± 6,37**	
Temperatura Sistêmica (°C)	VASO	38,78 ± 0,44	37,1 ± 0,76*	36,47 ± 0,54*	36,18 ± 0,67*	37,17 ± 0,49*
	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

Em ambos os grupos, a frequência cardíaca foi menor quando comparada ao basal nos tempos TD, TG e TF. No tempo TG, a frequência cardíaca foi menor no grupo VASO quando comparada ao grupo NORA, sendo a diferença estatisticamente significativa ($p > 0,05$). (Tabela 6). Não foram observadas arritmias durante os momentos avaliados em nenhum dos grupos.

Grafico 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 vasopressina ou noradrenalina.

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal, TF: tempo final. *Diferença significativa em relação ao TB ($p < 0,05$). Valores apresentados como média $\pm$ EPM.

6.2.2 Pressão arterial sistólica

Após a instituição da anestesia, verificou-se queda significativa da PAS em relação ao TB, fato também observado após o desafio hídrico. Já a administração dos fármacos vasoativos suscitou a recuperação dos valores de PAS próximo as valores de TB ($p>0,05$).

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 vasopressina 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. No momento TG, a pressão arterial média foi maior nos dois grupos comprara a T0 e TD (Tabela 6) .

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 vasopressina 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 (Tabela 6) .

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 vasopressina 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 Vasopressina (VASO) e noradrenalina (NORA).

Parâmetro	Grupo	TB	T0	TD	TG	TF
Lactato (g/dL)	VASO	5,01 ± 1,37	4,43 ± 0,78	4,8 ± 1,21	3,87 ± 1,35	3,7 ± 0,74
	NORA	4,19 ± 1,51	3,33 ± 1,52	3,26 ± 1,29	2,76 ± 1,13	3,81 ± 1,17
ETCO2 (mmHg)	VASO		35 ± 2,08	33 ± 1,14	35 ± 3,17	
	NORA		34 ± 11,61	33 ± 8,63	33 ± 7,3	
PHa	VASO		7,26 ± 0,11	7,3 ± 0,26	7,36 ± 0,23	7,39 ± 0,24
	NORA		7,2 ± 0,15	7,18 ± 0,14	7,18 ± 0,14	7,24 ± 0,12
PaCO2 (mmHg)	VASO		38 ± 7,98	38 ± 4,9	39,16 ± 14,33	36 ± 6,12
	NORA		40,24 ± 8,1	43 ± 5,82	42,17 ± 6,38	38,28 ± 11,82
PaO2 (mmHg)	VASO		264,86 ± 119,21	304,71 ± 110,12	234,29 ± 83,18	101,14 ± 28,28**
	NORA		211,14 ± 62,13	232,71 ± 105,34	246,86 ± 122,81	83,29 ± 15,57**
SaO2 (%)	VASO		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	VASO		17,83 ± 2,3	18,29 ± 2,9	18,66 ± 2,39	19 ± 3,35
	NORA		16 ± 3,06	16,29 ± 2,98	16,14 ± 2,61	16 ± 3,37
EB mmol/L	VASO		-8,83 ± 4,18	-9,0 ± 3,45	-8,16 ± 2,78	-6,8 ± 3,47
	NORA		-11,39 ± 5,4	-11,51 ± 5,37	-11,19 ± 4,76	-10,53 ± 4,4
PvO2 (mmHg)	VASO		57,33 ± 17,13	72,43 ± 18,55	62,33 ± 18,66	43,29 ± 7,08
	NORA		72,86 ± 11,78	80,71 ± 18,56	89,86 ± 28,1	56 ± 21,80
PvCO2 (mmHg)	VASO		47 ± 13,95	45,66 ± 9,91	45,83 ± 6,55	42,66 ± 7,44
	NORA		47 ± 11,62	46,86 ± 5,43	47 ± 6,68	44,14 ± 11,64
SvO2 (mmHg)	VASO		84,00 ± 8,3	93,83 ± 2,91	91 ± 5,63	79,16 ± 6,99
	NORA		86 ± 6,28	88 ± 7,73	91 ± 8,94	81 ± 12,66
CaO2 (ml/dL)	VASO		16,37 ± 4,17	16,35 ± 4,26	16,28 ± 4,19	15,32 ± 3,83
	NORA		15,25 ± 1,8	15,28 ± 1,94	15,34 ± 1,97	14,08 ± 1,9
CvO2 (ml/dL)	VASO		13,95 ± 4,24	15,87 ± 4,04	15,36 ± 4,296	13,32 ± 3,6
	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 em relação ao TB (p<0,05). **Diferença em relação ao T0 (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. (Tabela 7)

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 vasopressina ou noradrenalina.

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

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 nem nos diferentes momentos de avaliação (Tabela 7).

Gráfico 6 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão dos níveis de dióxido de carbono no final da expiração em mm/Hg dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com vasopressina ou noradrenalina.

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

6.3.3 pH

Não foram observadas variações estatisticamente significativas do pH nos diferentes momentos de avaliação dos dois grupos, assim como entre os mesmos (Tabela 7).

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

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 vasopressina 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 (Tabela 7)

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 vasopressina ou noradrenalina.

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

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 VASO e NORA no tempo TF, quando comparado ao tempo T0 (Tabela 7) .

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 vasopressina 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 (Tabela 7).

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 vasopressina 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 VASO e NORA no tempo TF, quando comparado ao tempo T0 (Tabela 7) .

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 (Tabela 7).

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.

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 (Tabela 7) .

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 vasopressina 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 (Tabela 7) .

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 vasopressina 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 (Tabela 7) .

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 vasopressina 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 (Tabela 7) .

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 vasopressina 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 vasopressina (VASO) e noradrenalina (NORA).

Parâmetro	Grupo	Tempo		
		T0	TD	TG
DBS (mm/mm ²)	VASO	12,27 ± 2,49	12,17 ± 2,36	11,51 ± 3,37
	NORA	13,65 ± 1,9	13,39 ± 1,83	14,25 ± 1,26
TVD (mm/mm ²)	VASO	18,02 ± 1,92	18,45 ± 2,63	17,13 ± 2,43
	NORA	19,92 ± 2,15	21,81 ± 1,65	22,28 ± 1,81 [§]
MFI (mm/mm ²)	VASO	1,63 ± 0,30	1,55 ± 0,40	1,30 ± 0,32 [§]
	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 entre os grupos no mesmo momento (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 momentos e entre os dois grupos estudados (Tabela 8) .

Gráfico18 - Representação gráfica mostrando valores médios e desvios-padrão do escore De Backer dos animais em sepse grave ou choque séptico tratados com vasopressina ou noradrenalina.

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

6.4.2 Densidade capilar total- total vessel density (TVD)

Houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores da densidade capilar total entre os dois grupos estudados no momento TG. Com relação ao momento T0, não se observou diferença dentro dos mesmos grupos (Tabela 8).

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

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal. §Diferença significativa entre os grupos no mesmo momento ($p<0,05$)

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

Houve diferença significativa ($p>0,05$) entre os valores da densidade capilar total entre os dois grupos estudados no momento TG. Com relação ao momento TB, não se observou diferença dentro dos mesmos grupos (Tabela 8).

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 vasopressina ou noradrenalina.

TB: tempo basal, T0: tempo zero, TD: tempo desafio, TG: tempo goal. § Diferença significativa entre os grupos no mesmo momento ($p<0,05$)

7 DISCUSSÃO

A piometra é processo inflamatório de origem endócrino-hormonal, constituindo um severo processo inflamatório/infeccioso 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.

Dentre as variáveis de disfunção orgânica, a mais predominante foi o aumento sérico de lactato e disfunção renal, presentes em 84,61 % e 53,84 % dos animais respectivamente. Alterações hemodinâmicas que promovem hipoperfusão, disfunção orgânica e hipotensão responsiva ou não, à ressuscitação volêmica, que são característicos de pacientes em sepse grave e choque séptico, e podem levar à injúria renal devido a queda do fluxo sanguíneo e isquemia renal contribuem para o incremento do lactato e creatinina. Assim, critérios como redução do débito cardíaco, hiperlactemia e acidose metabólica sugerem a presença de hipoperfusão (CAVAZZONI; DELLINGER, 2006).

Valores normais de lactato em cães são reportados na ordem de 1,25 mmol/L a 2,5 mmol/L sendo valor desejável menor de 2,5 mmol/L. (HAGMAN et al., 2008). Os animais do grupo VASO apresentaram valores de lactado de $5 \pm 1,3$ mmol/L e o grupo NORA $4,2 \pm 1,5$ mmol/L. Esses números corroboram com estudo realizado em 30 cadelas com sepse grave ou choque séptico por piometra em que os animais que vieram a óbito apresentaram $4,5 \pm 2,0$ mmol/L na avaliação inicial e o grupo sobrevivente valores de $3,0 \pm 1,5$ mmol/L (CONTI-PATARA et al, 2012).

Além disso, a literatura indica uma relação entre a inflamação crônica uterina e as toxinas bacterianas com a ocorrência de azotemia, diminuição da taxa de filtração glomerular, tanto no período pré e pós cirúrgico (STONE et al., 1988; MADDENS et al., 2008). A alta incidência de azotemia pré-cirúrgica pode estar relacionada a associação das duas situações, tanto pela inflamação uterina crônica e hipoperfusão indicada pela alta porcentagem de hiperlactemia na população estudada.

Ressuscitação pré-operatória, com objetivo de otimizar a perfusão dos órgãos, é baseado no uso criterioso de fluidos, vasopressores e inotrópicos. O controle de anestesia intra-operatória requer cuidado na indução e manutenção, otimizando o status do volume intravascular, a prevenção de lesão pulmonar durante a ventilação mecânica entre outras manobras. Nosso modelo de estudo associa duas situações

críticas durante o tratamento do paciente séptico: além de administração de fluidos e inotrópicos para a manutenção hemodinâmica, a própria anestesia do paciente de alto risco. Anestésicos voláteis como isofluorano, utilizados no estudo, contribuem para queda da resistência vascular sistêmica podendo levar ou piorar a hipotensão (HETTRICK et al., 1996). Dos 20 animais inicialmente incluídos no estudo, 5 (25%) apresentaram PAS menor que 90mmHg, sendo que após a estabilização da anestesia este numero aumentou para 19(98%). Seis desses pacientes (30 %) responderam a expansão volêmica (momento TD), porém esse numero poderia ser maior se não estivessem sob anestesia. A fração expirada de isofluorano foi inicialmente fixada em 1,4% para homogeneizar a influencia da anestesia sobre os animais estudados, mas mesmo com esse controle, o isofluorano promove a queda da RVS, colaborando para hipotensão e menor resposta a expansão volêmica.

A pressão arterial nos dois grupos de tratamento foi semelhante ao longo do estudo, ao passo que a FC foi significativamente menor no momento TG no grupo vasopressina. O estudo VASST (RUSSEL et al., 2008) e Gordon et al. (2012) estudaram os efeitos cardiopulmonares da vasopressina e noradrenalina em 779 pacientes em vários estratos da sepse, e dentre esses 241 monitorados com cateter de artéria pulmonar. Os doentes tratados com vasopressina também apresentaram FC menor quando comparada ao grupo noradrenalina, semelhante ao observado no estudo. Em fato, essa foi a maior diferença nos parâmetros hemodinâmicos entre os dois tratamentos reportada pelos autores, que não encontraram discrepância nos valores de índice cardíaco e sistólico. A vasopressina é sabidamente um vasoconstrictor potente, atuando no receptores V1 presentes na musculatura lisa vascular. Pacientes em síndrome choque cursam com níveis elevados de catecolaminas na tentativa de restaurar a perfusão tecidual, porém é observado uma hiporresponsividade dos receptores adrenérgicos à ação das catecolaminas, principalmente em fases mais avançadas da sepse. O aumento da enzima oxido nítrico síntese indutível (iNOS), levando a produção de oxido nítrico (NO), e abertura de canais sensitivos de potássio e cálcio reguladores de potássio(KATP e KCa_v2.2) no endotélio, contribuem para vasodilatação e hiporresponsividade ao uso de fármacos vasopressores (BARRETT et al., 2007). A diminuição da FC cardíaca no grupo vasopressina no momento TG pode ser explicada pelo fato da vasopressina exercer um efeito vasoconstrictor mais potente quando comparado a noradrenalina nessas condições, estimulando mais a queda da FC por barro-reflexo(VARMA et al.,

1969). Outra teoria seria o efeito poupador de noradrenalina quando usada simultaneamente com a vasopressina, utilizando-se assim doses menores de noradrenalina com menos estímulo na frequência cardíaca(GORDON et al., 2012). Porém, como os dois fármacos não foram empregados simultaneamente o barro-reflexo é o provável protagonista.

A avaliação isolada da pressão arterial é insuficiente para identificar a presença ou ausência de hipoperfusão tecidual em paciente em sepse. Assim, critérios como débito cardíaco, hiperlactemia e acidose metabólica sugerem a presença de hipoperfusão (CAVAZZONI; DELLINGER, 2006). Após a indução da anestesia a pressão arterial média apresentou com valores inferiores a 65mmHg, recebendo então o tratamento preconizado de um *bolus* de 15 ml/kg de Ringer com lactato em 15 minutos.

A pressão venosa central (PVC) é geralmente utilizada como um indicador do estado do volume de um paciente. A PVC é equivalente à pressão no átrio direito e, portanto, a pressão diastólica final do ventrículo direito, o que indica a quantidade de pré-carga disponível para o coração. Em teoria, se a pressão de enchimento do coração é otimizada, o débito cardíaco é, portanto, a entrega de oxigênio é maximizadas. No entanto a PVC não é uma bom guia quando avaliado isoladamente (MARIK et al., 2008). Em um trabalho em que se realizou reposição volêmica de solução hipertônica ou coloide em cadelas em sepse grave ou choque séptico os autores observaram valores de PVC entre 0 – 5 cmH₂O (FANTONI et al., 1999). No presente estudo, 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 no grupo noradrenalina e 3 cmH₂O no grupo vasopressina , demonstrando que apesar de ser um índice de volemia, seu valor absoluto e isolado não consegue prever com acurácia aumento do debito cardíaco após expansão volêmica (KUMAR et al., 2004).

Quando a hipotensão arterial persiste após a reposição volêmica, o próximo passo de acordo com a Campanha Sobrevivendo a Sepse de 2012 (DELLINGER et al., 2008), 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 vasopressina, tornam-se imprescindíveis, porém não obstante o fato de restaurarem a pressão arterial podem comprometer a microcirculação. O

emprego tanto da noradrenalina, quanto da vasopressina, foram efetivas em restaurar a pressão arterial.

Houve consumo de 0,001UI/kg/min de vasopressina e $0,52 \pm 0,32$ mcg/kg/min de noradrenalina para manter a PAM acima de 65mmHg nos grupos VASO e NORA respectivamente. No estudo VASST (RUSSEL et al., 2008), foi utilizada o que é chamada de dose baixa de vasopressina que é de 0,03U/min/paciente (os doentes receberam inicialmente 0,01UI/min e no máximo 0,03UI/min). Inicialmente, foi utilizada esta dose neste estudo, dividindo pelo peso padrão de uma pessoa de 70Kg chegando a dose de 0,0002UI/kg/min (aproximadamente 0,01/70). Essa conversão se fez necessária já que não existem estudos clínicos em cães comparando esses dois vasoativos. Porém, em estudo piloto, observamos que a dose baixa de vasopressina não restaurava a PAM seguindo a metodologia de nosso trabalho. Assim, utilizando-se a dose mais alta de vasopressina (0,06UI/min), a qual promoveu uma elevação da pressão arterial média acima de 65mmHg. MINNECI et al (2004) compararam doses de noradrenalina e vasopressina em modelo de choque séptico induzido por infusão intraperitoneal de *Escherichia coli*. As duas doses (0,001 e 0,004UI/kg/min) foram efetivas para restaurar a PAM. GUZMAN et al. (2003) utilizaram modelo com infusão intravenosa de *Escherichia coli* em cães comparando vasopressina e noradrenalina. Os autores utilizaram a dose de 0,004 UI/kg/min de vasopressina para manter a PAM acima de 65mmHg. Nesses dois estudos, foram usadas doses acima das preconizadas neste trabalho, com sucesso na melhora da pressão, porém como não foram utilizadas doses escalonadas não se pode afirmar que doses menores também seriam efetivas. Pode-se inferir que doses menores àquelas utilizadas em modelos experimentais podem ser utilizadas para tratar hipotensão desencadeada pelo choque séptico em cães porém doses iguais ao protocolo de dose baixa de vasopressina utilizadas em humanos podem não ser efetivas. Vale ressaltar que em apenas um dos animais do grupo NORA foi necessário a dose máxima estabelecida no estudo para restaurar a PAM. Já no grupo vasopressina, a PAM somente foi restaurada com a maior dose de infusão (0,001UI/kg/min) em todos os animais. Desta forma, a noradrenalina mostrou-se mais eficaz e restabeleceu mais rapidamente a pressão arterial média em animais em sepse grave/choque séptico em nosso estudo.

A literatura sugere que a pressão arterial é um parâmetro pouco sensível na identificação de hipoperfusão, 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 para guiar a terapêutica após a restauração da pressão arterial.

Na hipoperfusão, 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 artéria pulmonar, um procedimento invasivo, pouco utilizado clinicamente na medicina veterinária.

Na última década, pelo trabalho de Rivers et al. (2001) surgiu o Early goal directed therapy (EGDT) para o tratamento de choque séptico baseado em metas terapêuticas, instituídas precocemente, com o objetivo de melhorar a pré e pós-carga, débito cardíaco e oferta de oxigênio. Após a correção da volemia e pressão arterial, a saturação venosa central (SvcO₂) era mensurada. Assegurando-se que o hematócrito estivesse acima de 30%, quando a SvcO₂ alcançava valores menores que 70% o paciente recebia inotrópicos. Com isso, os autores conseguiram uma redução na mortalidade de 46,5% para 30,5% (RIVERS et al., 2001)

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 SvcO₂ é um parâmetro válido, com menos riscos e de fácil acesso sendo também recomendado como guia pela Campanha Sobrevivendo a Sepsis (Sepsis Surviving Campaign, 2012).

Os valores médios de SvcO₂ dos dois grupos permaneceram acima de 70%. Vale ressaltar que os animais estavam sob anestesia geral com consequente diminuição do consumo de O₂ e recebendo O₂ a 90% o que pode elevar o valor da ScvO₂ artificialmente (LIM et al., 1993).

A PaO₂ apresentou queda importante no TF quando comparado ao T0 (nos dois grupos, provavelmente esta queda ocorreu devido a mudança de fração inspirada de oxigênio que no T0 era de 90-100% e no TF era de 21%, modificação

esta que também pode ter sido refletida nos valores de SaO₂ no TB para o TF nos dois grupos.

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 lactato, saturação de oxigênio e pressão arterial que são utilizados para se 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). Recentemente, o interesse na microcirculação de pacientes em estado grave 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 que o distúrbio da microcirculação é elemento essencial na patogênese da sepse (KLIJN et al., 2008).

Silverstein et al., (2009) avaliaram a microcirculação de 15 cães hígidos mantidos sob anestesia com isoflurano por meio de OPS. Um dos parâmetros avaliados foi a densidade capilar total (TVD), no qual encontramos valores na ordem de $18,02 \pm 1,92 \text{ mm/mm}^2$ no grupo VASO 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 $1,63 \pm 0,53$ do grupo VASO 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 abaixo do encontrado nesse estudo (EDUL et al., 2012; De BACKER et al., 2013; DONATI et al., 2013; VELLINGA et al., 2013).

Quanto aos valores obtidos de DBS, TVD e MFI, em nosso estudo não diferiram do basal. Porém, quando comparam-se os grupos para os índices TVD e MFI, no momento TG observa-se uma diferença estatisticamente significativa entre os grupos, sendo que a noradrenalina apresenta valores maiores que os índices do grupo VASO. É difícil afirmar mesmo com valores estatisticamente significantes que um agente vasoativo foi melhor que o outro, pelo número limitado de animais podendo a diferença ser obra do acaso. Mesmo assim, além da diferença no

momento TG, o grupo NORA aumentou cerca de 20% em relação ao basal nos índices TDV e MFI, fato não observado no grupo VASO.

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 esplâncnica.

A técnica avalia de forma bem sucedida a microcirculação de cães em estado crítico. As principais limitações são a movimentação do animal que interfere na captação das imagens, com necessidade do animal estar sedado ou anestesiado, e o captador estar familiarizado e treinado para obtenção das imagens. Os vídeos precisam estar estáveis, 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 corretamente. A pressão da probe exercida pelo indivíduo sobre a língua do animal influencia na velocidade do fluxo microvascular, de modo que quanto maior a pressão exercida menor será o fluxo e, não necessariamente o fluxo está diminuído e, sendo assim, pode causar uma falsa impressão de alteração do fluxo microvascular. Por isso um avaliador familiarizado com a técnica é de suma importância para minimizar os efeitos da imperícia.

8 CONCLUSÃO

Os resultados permitem inferir as seguintes conclusões:

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

REFERÊNCIAS

- 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.
- BARRETT, L.K.; SINGER, M.; CLAPP L.H. Vasopressin: mechanisms of action on the vasculature in health and in septic shock. **Critical Care Medicine** v.35 p.33-40. 2007.
- BAUER, S.R.; ALOI, J.J.; AHRENS, CL, YEH JY, CULVER DA, REDDY AJ. Discontinuation of vasopressin before norepinephrine increases the incidence of hypotension in patients recovering from septic shock: a retrospective cohort study. **Journal of Critical Care**. Jun; v. 362 7-11. 2010.
- BARTON, L. Sepsis and the systemic inflammatory response syndrome. In: Ettinger, S. J.; FELDMAN, E. C. **Textbook of veterinary internal medicine**. 6 ed. Toronto: W. B. Saunders, 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.
- BOAG, A. K.; HUGHERS, D. Assessement and treatment of perfusion abdnormalities in the emergency patient. **Veterinary Clinics Small Animal Praticce**, 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, p.459-463, 2009.
- 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.
- CAVAZZONI, S. L. Z.; DELLINGER, R. P. Hemodinamic optimization of sepsis-induced tissue hypoperfusion. **Critical Care Medicine**, v. 10, p 1-8, 2006.
- 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. OPS techniques. **Minerva Anesthesiology**, v.69, n.5, p.388-391, 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.; CRETEUR, J.; PREISER, J. C. et al. 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.; 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.; 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.; CARLET J. M.; et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008.

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.

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.

DURAIRAJ, L.; SCHMIDT, G. A. Fluid therapy in resuscitated sepsis: less is more. **Chest**, v 133 , p. 252–263, 2008.

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, p.538-551, 1997.

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

GUZMAN J.A.; ROSADO, A.E.; KRUSE, J.A. Vasopressin vs norepinephrine in endotoxic shock: systemic, renal, and splanchnic hemodynamic and oxygen transport effects. **Journal of Applied Physiology**; v. 95. p. 803-809. 2003.

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.

HETTRICK, D.A.; PAGEL, P.S.; WARLTIER, D.C. Desflurane, sevoflurane, and isoflurane impair canine left ventricular-arterial coupling and mechanical efficiency. **Anesthesiology**. 1996 v. 85(2). p. 403-413. 1996.

HOLMES, C.L.; PATEL, B.M.; RUSSELL, J.A.; WALLEY, K.R: Physiology of vasopressin relevant to management of septic shock. **Chest**, v. 120(3). p. 989-1002. 2001.

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.

KATORI, E.; OHTA, T.; NAKAZATO, Y.; ITO, S.; Vasopressin-induced contraction in the rat basilar artery in vitro. **European Journal of Pharmacology**, v. 416(1-2) p. 113-121. 2001

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.

LANDRY, D.W.; OLIVER, J.A. The pathogenesis of vasodilatory shock. **New England Journal Medicine**. v. 23. 345(8) p. 588-595. 2001.

LIM D.Y.; LEE, D.W.; JANG, E.A.; LEE, S.H.; JEONG, H.J.; JEONG, C.W.; JEONG, S.W.; YOO, K.Y. Effects of inspired oxygen fraction in discriminating venous from arterial blood in percutaneous central venous catheterization under general anesthesia. **Korean Journal of Anesthesiology**. v. 62 n. 3 p. 225-229. 2012

LIN, IY; MA, HP; LIN, AC, CHONG, CF; LIN, CM; WANG, TL. Low plasma vasopressin/norepinephrine ratio predicts septic shock. **Am J Emerg Med**. v.23 n.6 p. 718-724. 2005

LUCKNER G, DÜNSER MW, JOCHBERGER S, MAYR VD, WENZEL V, ULMER H, SCHMID S, KNOTZER H, PAJK W, HASIBEDER W, MAYR AJ, FRIESENECKER B. Arginine vasopressin in 316 patients with advanced vasodilatory shock. **Critical Care Medicine** v.33. 2659-2666. 2005.

MADDENS, B., HEIENE, R., SMETS, P., SVENSSON, M., ARESU, L., VAN DER LUGT, J., MEYER, E. Evaluation of kidney injury in dogs with pyometra based on proteinuria, renal histomorphology, and urinary biomarkers. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v.25 n.5 1075–1083. ,2011

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

MARIK, P E, BARAM, M, VAHID, B. Does central venous pressure predict fluid responsiveness? A systematic review of the literature and the tale of seven mares. **Chest**, v.134, p. 172–178, 2008

MESSMER, K. Orthogonal polarization spectral imaging – a new tool for the observation and measurement of the human microcirculation. BODENSEE SYMPOSIUM ON MICROCIRCULATION. 16, 2000, Basel. **Anais...** Karger: Basel, 2000

MINNECI PC, DEANS KJ, BANKS SM, COSTELLO R, CSAKO G, EICHACKER PQ, DANNER RL, NATANSON C, SOLOMON SB. Differing effects of epinephrine, norepinephrine, and vasopressin on survival in a canine model of septic shock. **Am J Physiol Heart Circ Physiol**. V.287(6): p. 545-54. 2004.

MORELLI, A.; DONATI, A.; ERTMER, C.; WESTPHAL, M. Effects of vasopressinergic receptor agonists on sublingual microcirculation in norepinephrine-dependent septic shock. **Critical Care**; v.15. n. 5 122-129. 2011

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.

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. **Annals Internal Medicine**, v. 113, n. 3, p.227-242, 1990.

REA-NETO, A.; REZENDE E.; MENDES C. L.; DAVID C. M.; et al. 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 central 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.; 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.

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, 2001a.

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

RIVERS, E.P.; JAEHNE, A.K.; EICHHORN-WHARRY, L.; BROWN, S.; AMPONSAH, D. Fluid therapy in septic shock. **Current Opinion in Critical Care**. v.16. p. 297-308, 2010

RUSSELL, J.A.; WALLEY, K.R.; SINGER, J.; GORDON, A.C.; HÉBERT, P.C.; COOPER, D.J.; HOLMES, C.L.; MEHTA, S.; GRANTON, J.T.; STORMS, M.M.; COOK, D.J.; PRESNEILL, J.J.; AYERS, D.; VASST INVESTIGATORS. Vasopressin

versus norepinephrine infusion in patients with septic shock. **New England Journal of Medicine** v. 358. n. 9 p. 877-887. 2008.

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.

SHEN, E.; DUN, S.L.; REN, C.; BENNETT-CLARKE C, DUN NJ Hypotension preferentially induces immunoreactivity in supraoptic vasopressin neurons. **Brain Research** v. 593. p. 136-139, 1992

SHERLOCK, M; THOMPSON, CJ. The syndrome of inappropriate antidiuretic hormone: current and future management options. **European Journal of Endocrinology**. v. 162, p.13-18. 2010

SHOEMAKER, W.C. Diagnoses and treatment of the shock syndromes. In:SHOEMAKER W.C. et al. Textbook of critical care, **3a th. ed., W. B. Saunders, Philadelphia, Pennsylvania**, cap.13, p.85-102, 1995.

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

STONE E.A., LITTMAN M.P., ROBERTSON J.L., BOVÉE K.C. Renal dysfunction in dogs with pyometra. **Journal of the American Veterinary Medical Association** v.193, n.1, p. 457-464, 1988

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. **Physiological Reviews**. v. 83, n. 3, p. 933-63, 2003.

VARMA, S.; JAJU, B.P.; BHARGAVA, K.P.; Mechanism of vasopressin-induced bradycardia in dogs. **Circulation Research**.; v. 24(6):787-792. 1969

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 Anesthesiology**, 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.

APÊNDICE

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

	IDADE	PESO
A1	12	20
A2	11	40
A5	15	25
A8	2	23
A10	12	10
A12	13	24
MÉDIA	10,83	23,66
DESVP	4,5	9,68

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 dose de dopamina em U/kg/min em que restabeleceram a pressão arterial média acima de 65mmHg.

	Vasopressina
A1	0,001
A2	0,001
A5	0,001
A8	0,001
A10	0,001
A12	0,001
MÉDIA	0,001
DESVP	0

Apêndice D - 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

Apêndice E - Valores individuais, médias e desvio-padrão do hemograma dos animais tratados com vasopressina.

	Hemácia	Hemoglobina	Hematócrito	Leucócitos	Plaquetas
A1	5,20	11,50	33,8	20300	140000
A2	8,10	15,50	45,0	79000	462000
A5	3,40	7,10	22,0	35000	212000
A8	4,70	10,00	28,0	62000	100000
A10	6,10	14,10	41,0	30900	20000
A12	5,60	12,90	36,0	33200	259000
MÉDIA	5,51	11,85	34,30	43400	198833
DESVP	1,56	3,01	8,40	22261	153792

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

	FA	ALT	ALB	PT	Uréia	Creatinina	Glicose
A1	77,4	10,9	2,7	8,1	9,8	0,82	90
A2	463,0	14,0	1,4	9,9	125	5,0	99
A5	71,0	10,0	1,9	7,7	27	1,0	80
A8	557,0	10,0	2,0	6,4	245	2,1	110
A10	192,0	45,0	3,1	10,1	351	3,0	94
A12	99,0	33,5	2,4	8,3	23	0,96	94
MÉDIA	243,3	20,56	2,25	8,41	130,23	2,14	94,1
DESVP	213,17	14,99	0,60	1,39	140,33	1,63	9,9

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

	TB	TO	TD	TG	TF
A1	130	100	73	55	100
A2	110	125	80	60	100
A5	92	54	75	60	80
A8	150	91	98	70	110
A10	105	103	88	45	64
A12	196	143	115	90	105
MÉDIA	130,50	102,66	88,16	63,33	93,16
DESVIO PADRÃO	38,00	30,45	16,04	15,38	17,55

Apêndice J - 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
DEVP.	15,77	18,51	13,54	20,28	8,61

Apêndice L - Valores individuais, médias e desvio-padrão da frequência respiratória (movimentos por minuto) dos animais tratados com vasopressina.

	TB	TO	TD	TG	TF
A1	15	15	15	20	15
A2	7	8	8	30	7
A5	13	16	16	37	13
A8	13	15	16	30	13
A10	13	12	15	38	13
A12	15	14	13	40	15
MÉDIA	44	12,66	13,33	13,83	32,50
DEVP	17,96	2,94	2,94	3,06	7,42

Apêndice M - Valores individuais, médias e desvio-padrão da frequência respiratória (movimentos por minuto) dos animais tratados com noradrenalina.

	TB	TO	TD	TG	TF
A3	24	16	16	16	24
A4	24	7	8	8	60
A6	40	17	12	13	20
A7	40	18	15	15	36
A9	44	10	9	10	30
A11	56	18	14	20	40
A13	50	8	9	11	112
MÉDIA	39,71	18,86	11,86	13,28	46,00
DESVP	12,13	16,97	3,23	4,07	31,90

Apêndice N - Valores individuais, médias e desvio-padrão da temperatura real (°C) dos animais tratados com Vasopressina.

	TB	TO	TD	TG	TF
A1	39,2	38,0	37,0	36,7	37,0
A2	39,0	36,5	35,9	35,0	36,6
A5	39,0	37,0	36,7	36,5	37,5
A8	38,0	36,0	35,8	35,8	36,7
A10	39,0	37,8	37,0	36,8	37,9
A12	38,5	37,3	36,1	36,3	37,0
MÉDIA	38,78	37,10	36,41	36,18	37,11
DEVP	0,44	0,76	0,54	0,67	0,49

Apêndice O - Valores individuais, médias e desvio-padrão da temperatura retal (°C) dos animais tratados com noradrenalina.

	TB	TO	TD	TG	TF
A3	37,5	36,4	35,8	35,4	36,1
A4	37,4	36,8	35,7	35,2	36
A6	39,5	39,1	38,8	38,1	38
A7	35	33,7	33,3	33	35
A9	37,4	36,3	35,4	34,9	34,9
A11	38,2	35,7	35	36	36
A13	37,5	35,6	35,5	35,4	36,6
MÉDIA	37,50	36,23	35,64	35,43	36,08
DESVP	1,34	1,62	1,63	1,51	1,04

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

	TB	TO	TD	TG	TF
A1	90	43	62	110	90
A2	80	54	53	90	120
A5	85	50	73	82	110
A8	75	66	80	104	90
A10	100	58	65	110	96
A12	80	42	67	120	110
MÉDIA	85,00	52,16	66,66	102,66	102,67
DESVP	8,94	9,17	9,26	14,12	12,43

Apêndice Q - 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 R - Valores individuais, médias e desvio-padrão da pressão arterial média (mmHg) dos animais tratados com vasopressina.

	TO	TD	TG
A1	36	51	80
A2	42	41	76
A5	36	53	70
A8	52	57	79
A10	46	50	90
A12	37	48	82
MÉDIA	41,50	50,00	79,50
DESVP	6,50	5,36	6,62

Apêndice S - 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 T - Valores individuais, médias e desvio-padrão da concentração plasmática de lactato dos animais tratados com vasopressina.

	TB	TO	TD	TG	TF
A1	3,4	3,5	3,0	3,1	3,5
A2	5,6	5,2	5,7	4,7	4,5
A5	4,7	3,9	5,1	1,9	3,8
A8	5,3	5,1	3,6	5,0	4,7
A10	7,2	4,9	5,9	5,2	2,9
A12	3,9	4,1	5,7	3,3	2,8
MÉDIA	5,01	4,45	4,83	3,86	3,70
DESV	1,35	0,70	1,23	1,30	0,79

Apêndice U - 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
DESV	1,51	1,52	1,30	1,13	1,17

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

	TO	TD	TG
A1	3	3	2
A2	1	2	2
A5	3	4	4
A8	2	3	2
A10	4	3	6
A12	4	4	5
MÉDIA	2,83	3,16	3,50
DESV	1,16	0,75	1,76

Apêndice X - 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
DESV	2,08	1,67	2,49

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

	TO	TD	TG
A1	36	35	35
A2	38	33	40
A5	35	34	35
A8	34	34	35
A10	32	31	30
A12	35	33	35
MÉDIA	35	33,40	35
DESV	2	1,35	3,16

Apêndice Aa - 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
DESV	11,61	10,62	7,30

Apêndice Bb - Valores individuais, médias e desvio-padrão do pH arterial dos animais tratados com vasopressina.

	TO	TD	TG	TF
A1	7,18	7,20	7,23	7,26
A2	7,30	7,18	7,19	7,25
A5	7,48	7,96	7,84	7,89
A8	7,21	7,28	7,32	7,30
A10	7,24	7,30	7,32	7,32
A12	7,20	7,24	7,30	7,33
MÉDIA	7,26	7,36	7,35	7,39
DESVP	0,11	0,29	0,23	0,24

Apêndice Cc - 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 Dd - Valores individuais, médias e desvio-padrão do paCO_2 dos animais tratados com vasopressina.

	TO	TD	TG	TF
A1	37	38	35	45
A2	41	42	39	30
A5	47	43	48	38
A8	46	37	40	40
A10	28	29	31	29
A12	30	39	42	34
MÉDIA	38,16	38	39,16	36
DESVP	7,98	4,98	5,84	6,16

Apêndice Ee - 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
DESV	10,79	8,10	8,38	11,81

Apêndice Ff - Valores individuais, médias e desvio-padrão do paO_2 dos animais tratados com Vasopressina.

	TO	TD	TG	TF
A1	105	151	150	70
A2	146	231	116	77
A5	342	319	284	110
A8	349	307	285	100
A10	246	334	325	150
A12	401	482	249	102
MÉDIA	264,83	304	234,83	101,50
DESV	119,66	110,95	83,16	28,35

Apêndice Gg - Valores individuais, médias e desvio-padrão do paO_2 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
DESV	62,13	105,34	122,80	15,57

Apêndice Hh - Valores individuais, médias e desvio-padrão do SaO₂ dos animais tratados com vasopressina.

	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 li - 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 Jj -Valores individuais, médias e desvio-padrão do pvO₂ dos animais tratados com vasopressina.

	TO	TD	TG	TF
A1	55	89	70	41
A2	54	48	46	34
A5	44	50	38	37
A8	63	80	67	50
A10	88	89	62	51
A12	40	77	91	47
MÉDIA	57,33	72,16	62,33	43,33
DESVP	17,13	18,58	18,76	7,06

Apêndice Ll - 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
DESV	11,78	18,56	28,10	21,85

Apêndice Mm - Valores individuais, médias e desvio-padrão do pvCO₂ dos animais tratados com vasopressina.

	TO	TD	TG	TF
A1	72	59	50	50
A2	49	49	51	43
A5	51	52	53	48
A8	39	45	43	45
A10	36	32	36	29
A12	35	37	42	41
MÉDIA	47,00	45,66	45,83	42,66
DESP	13,95	9,91	6,55	7,44

Apêndice Nn - Valores individuais, médias e desvio-padrão do pvCO₂ 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
DEVP.	11,62	5,43	6,68	11,64

Apêndice Oo - Valores individuais, médias e desvio-padrão do SvcO₂ venoso dos animais tratados com vasopressina.

	TO	TD	TG	TF
A1	84	85	84	79
A2	89	87	89	75
A5	79	90	95	70
A8	92	92	92	91
A10	74	87	82	81
A12	97	95	95	79
MÉDIA	86,71	89,43	90,00	79
DESVP	8,12	3,41	5,23	6,99

Apêndice Pp - 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 Qq - Valores individuais, médias e desvio-padrão do Bicarbonato (HCO₃⁻) dos animais tratados com vasopressina

	TO	TD	TG	TF
A1	20	22	22	23
A2	16	14	16	15
A5	17	17	18	18
A8	18	17	17	21
A10	21	21	21	23
A12	15	17	18	17
MÉDIA	17,83	18	18,66	19,50
DESVP	62,31	2,96	2,33	3,33

Apêndice Rr - 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 Ss - Valores individuais, médias e desvio-padrão do EB dos animais tratados com vasopressina.

	TO	TD	TG	TF
A1	-7	-8	-8	-5
A2	-2	-3	-3	-1
A5	-10	-10	-9	-8
A8	-13	-13	-10	-10
A10	-13	-11	-11	-10
A12	-8	-9	-8	-7
MÉDIA	-8,83	-9	-8,16	-6,83
DESVP	4,16	3,40	2,78	3,43

Apêndice Tt - 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 Uu - Valores individuais, médias e desvio-padrão do CaO₂ dos animais tratados com vasopressina.

	TO	TD	TG	TF
A1	15,90	16,00	16,00	14,24
A2	21,43	21,43	21,00	18,64
A5	9,80	9,80	9,60	9,20
A8	13,82	13,40	13,60	13,40
A10	19,48	19,68	19,68	19,48
A12	17,82	17,82	17,82	17,00
MÉDIA	16,37	16,35	16,28	15,32
DESV	4,17	4,26	4,19	3,83

Apêndice Vv - 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
DESV	1,80	1,94	1,97	1,90

Apêndice Xx - Valores individuais, médias e desvio-padrão do CvO₂ dos animais tratados com vasopressina.

	TO	TD	TG	TF
A1	14,06	15,00	14,50	13,00
A2	19,40	19,90	18,90	17,00
A5	8,03	9,40	8,80	6,80
A8	11,88	13,40	12,50	12,50
A10	18,31	19,68	19,68	16,56
A12	12,29	17,82	17,82	14,07
MÉDIA	13,99	15,86	15,36	13,32
DESV	4,26	4,08	4,22	3,68

Apêndice Zz - 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 Aaa - Valores individuais, médias e desvio-padrão do De Backer Score dos animais tratados com vasopressina.

	TO	TD	TG
A1	11,03	12,05	10,62
A2	15,81	12,09	8,86
A5	8,32	8,78	10,01
A8	12,30	15,33	16,72
A10	12,92	14,18	14,58
A12	13,25	10,62	8,31
MÉDIA	12,27	12,17	11,51
DESVP	2,49	2,36	3,37

Apêndice Bbb - 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 Ccc - Valores individuais, médias e desvio-padrão do Perfused Vessel Density dos animais tratados com vasopressina.

	TO	TD	TG
A1	16,40	17,22	15,89
A2	21,05	20,79	14,98
A5	16,75	15,57	15,69
A8	18,30	20,10	20,00
A10	19,40	21,41	20,48
A12	16,25	15,62	15,78
MÉDIA	18,05	18,45	17,13
DESVP	1,92	2,63	2,43

Apêndice Ddd - 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 Eee - Valores individuais, médias e desvio-padrão do Microvascular Index dos animais tratados com vasopressina.

	TO	TD	TG
A1	1,66	2,01	1,20
A2	2,03	1,41	1,12
A5	1,95	1,45	1,15
A8	1,24	1,22	0,96
A10	1,40	1,15	1,59
A12	1,55	2,10	1,80
MÉDIA	2,08	2,35	2,57
DESVP	0,56	0,49	0,80

Apêndice Fff - 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
DESV	0,57	0,49	0,81