JULIANA DE ARAÚJO CALDEIRA

**Correlação da pressão coloidosmótica com a evolução clínica de
cadela com sepse submetidas a tratamento intensivo**

São Paulo
2010

JULIANA DE ARAÚJO CALDEIRA

**Correlação da pressão coloidosmótica com a evolução clínica de
cadela com sepse submetidas a tratamento intensivo**

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. Dra. Sílvia Renata Gaido Cortopassi

São Paulo
2010

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.2376
FMVZ

Caldeira, Juliana de Araújo

Correlação da pressão coloidosmótica com a evolução clínica de cadelas com
sepsis submetidas a tratamento intensivo / Juliana de Araújo Caldeira. -- 2010.
106 f. : il.

Dissertação (Mestrado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina
Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, São Paulo, 2010.

Programa de Pós-Graduação: Clínica Cirúrgica Veterinária.
Área de concentração: Clínica Cirúrgica Veterinária.

Orientador: Profa. Dra. Sílvia Renata Gaido Cortopassi.

1. Coloide. 2. Sepsis. 3. Pressão coloidosmótica. 4. Terapia intensiva. I. Título.

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia

Comissão Bioética

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Correlação da pressão coloidosmótica com a evolução clínica de pacientes com sepse submetidos à tratamento intensivo", protocolado sob o nº978/2006, utilizando 30 (trinta) cães, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi está de acordo com os princípios éticos de experimentação animal da Comissão de Bioética da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo e foi aprovado em reunião de 13/09/06".

(We certify that the Research "Correlation of colloid osmotic pressure with clinical evolution of patients with sepsis submitted to the intensive care", protocol number 978/2006, utilizing 30 (thirty) dogs, under the responsibility of Profa. Dra. Silvia Renata Gaido Cortopassi, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the School of Veterinary Medicine and Zootechny of University of São Paulo and was approved in the meeting of the day 09/13/2006).

São Paulo, 14 de setembro de 2006

Prof. Dr. José Luis Bernardino Merusse
Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: CALDEIRA, Juliana de Araújo

Título: Correlação da pressão coloidosmótica com a evolução clínica de cadelas com sepse submetidas a tratamento intensivo

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: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Prof. Dr. _____ Instituição: _____

Assinatura: _____ Julgamento: _____

Dedicatória

“Se todos conseguissem aprender com os cães com os peixes, iriam: corre ao encontro de quem ama; nunca deixar de passear; experimentar ar fresco no rosto; tirar uma “sonequinha” durante o dia e espreguiçar-se ao levantar; correr, pular e brincar todos os dias; quando estiver feliz, dançar e balançar todo o seu corpo; e principalmente que um verdadeiro amigo é aquele que chega quando o resto do mundo já se foi...”

Agradeço aos animais que participaram do meu estudo.

*Aos meus pais Odilon e Maria Cecília,
meus irmãos Camila e Odilon,
por todo o apoio e amor.*

Ao Portus e Chorizo, meus anjos de pêlo.

Agradecimentos

À Professora Doutora Silvia Renata Gaido Cortopassi por toda dedicação, orientação, apoio profissional e pessoal.

Aos meus amigos e equipe Andreza Conti-Patara, Arianne Reinoldes, Bruno Gregnanin Pedron, Diogo Gorayeb de Castro, Ewaldo Mattos Jr., Haley Silva de Carvalho, Marcelo Faustino, Mariana Simião de Francisco, por todos os momentos agradáveis e auxílio na execução deste trabalho.

À Professora Doutora Clair de Matos Oliveira pela colaboração neste estudo.

À Professora Doutora Denise Tabacchi Fantoni por transmitir o amor à ciência.

Aos enfermeiros Elizabeth da Silva Martins, Nelson de Jesus e Laércio Antonio da Silva pela ajuda neste projeto.

Aos meus familiares Luiz Cláudio Domingues, Daiya Nakano, Thor Nakano, Ana Luisa Tavares, João Evaldo Tavares, Júlia Tavares, Patrícia Artoni, Fábio Artoni e Maite Artoni, pelo apoio e carinho.

Às minhas amigas Eveline Succi e Kátia Haipek pelo incentivo, ombro, paciência e diversão.

Aos meus amigos Ênio Texeira, Fábio Bonello, Paula Souza Reginato que mesmo distantes fisicamente me fizeram companhia.

À Leda Marques Barros, Luciana Mirotti, Luis Felipe Barros, Marina Galvão Bueno e Paulo Carnicelli, por todos os momentos agradáveis.

Aos pacientes e proprietários que participaram deste projeto.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo pelo suporte financeiro.

RESUMO

CALDEIRA, J. A. **Correlação da pressão coloidosmótica com a evolução clínica de cadelas com sepse submetidas a tratamento intensivo.** [Correlation of colloid osmotic pressure with clinical progress in female dogs with septicemia submitted to intensive therapy]. 2010. 106 f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

Nos quadros de sepse ocorre o aumento da permeabilidade vascular, translocação e perda de albumina para o espaço extravascular, resultando assim em hipoalbuminemia e redução da pressão coloidosmótica plasmática. Desta forma o objetivo deste estudo foi avaliar a relação da pressão coloidosmótica com a evolução clínica de 41 cadelas com sepse grave ou choque séptico decorrente de piometra que foram submetidas a ovariosalpingohisterectomia. Para tanto, os valores da pressão arterial sistólica, do débito urinário, do lactato, do déficit de base venoso e da pressão coloidosmótica foram avaliados a cada três horas ao longo do período de internação. O momento da mensuração da pressão coloidosmótica foi distinto entre os grupos, sendo grupo I (critério clínico) (n= 21) avaliado após o fim do tratamento e no grupo II (critério quantitativo) (n= 20), as amostras foram avaliadas imediatamente após a colheita. As variáveis clínicas utilizadas como guia a administração de coloide no grupo I não apresentaram correlação com os valores de pressão coloidosmótica baixo. A administração de coloide não apresentou impacto sobre os valores de albumina e pressão coloidosmótica, bem como não interferiu na perfusão tecidual. A pressão coloidosmótica apresentou uma correlação não significativa e inversamente proporcional com o SOFA. Desta forma, a partir dos resultados obtidos é possível concluir que os valores da pressão coloidosmótica não apresentaram correlação com os valores das variáveis de perfusão tecidual; o coloide não contribuiu para a melhora da perfusão tecidual e da manutenção da pressão coloidosmótica após a administração de grandes volumes de solução cristaloide.

Palavras-chave: Coloide. Sepse. Pressão coloidosmótica. Terapia intensiva.

ABSTRACT

CALDEIRA, J. A. **Correlation of colloid osmotic pressure with clinical progress in female dogs with septicemia submitted to intensive therapy.** [Correlação da pressão coloidosmótica com a evolução clínica de cadelas com sepse submetidas a tratamento intensivo]. 2010. 106f. Dissertação (Mestrado em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010

Sepsis induces increased vascular permeability, translocation and albumin loss to extracellular space, resulting in hypoalbuminemia and lower plasma colloid osmotic pressure. This study correlate colloid osmotic pressure with the clinical progress of 41 female dogs presenting severe sepsis or sepsis shock due to pyometra, submitted to ovario-salpingo-hysterectomy. The parameters evaluated were: systolic arterial pressure, urinary debt, blood lactate, venous base excess and colloid osmotic pressure. Samples were collected every three hours during the inpatient period. Laboratorial analysis of colloid osmotic pressure was performed in different timings: group I (clinic criteria, n=21), samples analyzed only after the end of the treatment; and group II (quantitative criteria, n=20): samples analyzed immediately after collection. The parameters were a guide to evaluate the necessity of colloid administration. We found no correlation between the parameters evaluate and the values of colloid osmotic pressure. The administration of colloid presented a non-significant and inversely proportional correlation with SOFA. We concluded that colloid osmotic pressure is not directly correlated with tissue perfusion and colloid administration does not improve tissue perfusion or colloid osmotic pressure, even after the administration of substantial volumes of crystalloid solution.

Keywords: Colloid. Sepses. Colloid osmotic pressure. Critical care.

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

ALT	alanina amino transferase
BD	bilirrubina direta
BI	bilirrubina indireta
bpm	batimentos por minuto
BT	bilirrubina total
dL	decilitro
ESICM	Sociedade Européia de Medicina de Cuidados Intensivos
FA	fosfatase alcalina
FC	frequência cardíaca
FR	frequência respiratória
G	grama
HCO ₃ ⁻	concentração plasmática de bicarbonato
HES	amido hidroxietílico
IL	interleucina
kDa	kilo daltons
kg	kilograma
L	litro
mEq	miliequivalente
mg	miligrama
min	minuto
ml	mililitro
mm ³	mililitro cúbico
mmHg	milímetros de mercúrio
mpm	movimento por minuto
PaO ₂	pressão parcial do oxigênio no sangue arterial
PaCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial
PAD	pressão arterial sistêmica diastólica
PAM	pressão arterial sistêmica média
PAS	pressão arterial sistêmica sistólica
pH	potencial hidrogeniônico
PC	peso corpóreo
PCO	pressão coloidosmótica
PT	proteína total plasmática
SaO ₂	saturação da oxi-hemoglobina no sangue arterial
SDMO	síndrome da disfunção de múltiplos órgãos
SRIS	síndrome da resposta inflamatória sistêmica
SOFA	escore de determinação da falência orgânica relacionada a sepse
TNF	fator de necrose tumoral
TR	temperatura retal
TTPA	tempo de tromboplastina parcial ativado
U	unidade
UTI	unidade de terapia intensiva
µg	micrograma
°C	graus celsius

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO.....	14
2	REVISÃO DELITERATURA.....	16
3	OBJETIVO.....	25
4	MATERIAL E MÉTODO	26
4.1	ANIMAIS.....	26
4.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO	26
4.2.1	Reconhecimento de resposta inflamatória sistêmica.....	26
4.2.2	Reconhecimento de disfunção ou falência orgânica.....	27
4.3	PROCEDIMENTOS.....	27
4.4	ATRIBUTOS AVALIADOS.....	29
4.4.1	Frequência cardíaca e ritmo cardíaco.....	29
4.4.2	Frequência respiratória.....	29
4.4.3	Pressão arterial sistólica.....	29
4.4.4	Temperatura retal.....	30
4.4.5	Pressão coloidosmótica.....	30
4.4.6	Glicemia.....	30
4.4.7	Nível de lactato sanguíneo.....	30
4.4.8	Análise do pH arterial, gases sanguíneos (PaO ₂ e PaCO ₂), bicarbonato plasmático, déficit de bases e saturação da oxi-hemoglobina no sangue arterial.....	31
4.4.9	Análise do déficit de base no sangue venoso.....	31
4.4.10	Relação PaO ₂ /FiO ₂	31
4.4.11	Hemograma.....	31
4.4.12	Bioquímica sérica: albumina, proteína total, alanino amino transferase, fosfatase alcalina, bilirrubina total, uréia e creatinina.....	32
4.4.13	Potássio plasmático.....	32
4.4.14	Débito urinário.....	32
4.4.15	Necessidade de agentes vasoativos.....	32
4.4.16	Avaliação neurológica.....	33
4.4.17	Score SOFA	33
4.5	DISTRIBUIÇÃO EM GRUPOS.....	34
4.6	DELINEAMENTO EXPERIMENTAL.....	35
4.7	ANÁLISE DOS RESULTADOS.....	35
5	RESULTADOS	37
5.1	CARACTERÍSTICAS GERAIS.....	37
5.2	CRITÉRIOS DE INCLUSÃO.....	38
5.3	ATRIBUTOS AVALIADOS.....	38
5.3.1	Pressão arterial sistólica.....	39
5.3.2	Pressão coloidosmótica.....	40
5.3.3	Nível de lactato sanguíneo.....	42
5.3.4	Análise do pH arterial, gases sanguíneos (PaO ₂ e PaCO ₂), bicarbonato plasmático, déficit de bases e saturação da oxi-hemoglobina no sangue arterial	43

5.3.5	Relação PaO ₂ /FiO ₂	45
5.3.6	Hemograma.....	46
5.3.7	Bioquímica sérica: albumina, proteína plasmática, alanino amino transferase, fosfatase alcalina, bilirrubina total, uréia e creatinina.....	48
5.3.8	Potássio plasmática.....	50
5.3.9	Necessidade de agentes vasoativos.....	51
5.3.10	Débito urinário	52
5.3.11	Avaliação neurológica: escala de Glasgow modificada.....	53
5.3.12	SOFA.....	54
5.4	PARÂMETROS AVALIADOS NO SUBGRUPO COLOIDE (GC).....	54
5.4.1	Albumina	55
5.4.2	Lactato Sérico.....	55
5.4.3	Pressão Arterial Sistólica.....	56
5.4.4	Débito Urinário.....	57
5.4.5	Pressão Coloidosmótica.....	58
5.4.6	Déficit de Base Venoso.....	60
5.4.7	SOFA.....	60
6	DISCUSSÃO	62
7	CONCLUSÃO	69
	REFERÊNCIAS	70
	APÊNDICES.....	75

1 INTRODUÇÃO

A pressão coloidosmótica plasmática é a força ou pressão osmótica exercida por macromoléculas no espaço intravascular sobre a barreira endotelial, a fim de reter líquido no espaço vascular. Associado a ação destas macromoléculas, o efeito Gibbs-Donnan contribui para a pressão coloidosmótica plasmática; no entanto este efeito sofre influencia negativa em quadros de acidemia, achado comum em pacientes graves.

Nos quadros de sepse, por exemplo, ocorre o aumento da permeabilidade vascular, fato esse que provoca a translocação e perda de albumina do espaço intravascular, contribuindo para redução da pressão coloidosmótica.

Tendo em vista que a pressão coloidosmótica é afetada por mais fatores que simplesmente a quantidade de proteína plasmática total, a mensuração direta, por meio do coloidosmômetro, é o método de escolha para sua avaliação. Essa avaliação é importante para guiar a administração intravenosa de cristalóide e colóide sintético, bem como avaliar o risco de formação de edema (RUDLOFF; KIRBY, 2000).

A piometra canina é uma enfermidade que atinge aproximadamente 25% das cadelas não castradas com até 10 anos de idade e esta associada à endotoxemia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e sepse (HAGMAN et al., 2008).

A sepse é uma síndrome clínica definida pela invasão de microorganismos ou de suas toxinas na circulação sangüínea associada à resposta inflamatória sistêmica do organismo a esta invasão (BONE et al., 1989). A transição da sepse para sepse grave e choque séptico envolve diversos mecanismos complexos patogênicos (LEVY et al., 2003; CAVAZZONI; DELLINGER, 2006). A sepse grave é o quadro de sepse associado à disfunção múltipla de órgãos, hipoperfusão e/ou hipotensão arterial enquanto o choque séptico é uma evolução da sepse grave, quando a mesma é acompanhada de hipotensão arterial refratária à administração de fluidos (RIVERS et al., 2005; CAVAZZONI; DELLINGER, 2006). Tanto na sepse grave como no choque séptico, ocorre uma instabilidade hemodinâmica secundária à hipovolemia, choque cardiogênico e choque distributivo (MARIK; VARON, 1998).

A fim de promover o restabelecimento do volume intravascular e proporcionar a manutenção do mesmo, a reposição volêmica agressiva é uma das principais

intervenções para o suporte hemodinâmico na sepse grave (BOZZA et al., 2010). Quando empregada logo após o diagnóstico de sepse grave e choque séptico, promove aumento das taxas de sobrevivência e redução de disfunções orgânicas (RIVERS et al., 2001; PARK et al., 2006).

Os colóides são soluções que vem ganhando importância tanto na medicina como na veterinária, pois apresentam vantagens em relação aos cristalóides, uma vez que propiciam maior expansão volêmica com volumes reduzidos de solução e minimizam os riscos de formação de edema (MAGDESIAN, 2003; CHAN, 2008). Tal fato ocorre porque os colóides são soluções com peso molecular elevado e que não ultrapassam rapidamente a membrana capilar (CHAN, 2008).

O uso de colóides no tratamento de pacientes graves é desejável, porém o real valor da administração de colóides sobre a pressão coloidosmótica em animais em sepse ainda não está bem definida. Estudos têm apresentado divergência sobre o impacto real de colóides naturais e sintéticos na pressão coloidosmótica. Isso porque a pressão coloidosmótica pode ser afetada negativamente pela variação individual na taxa de biotransformação do colóide e também pelo aumento da permeabilidade vascular.

Assim, este estudo teve como objetivo correlacionar os sinais clínicos, empregados como guia para administração de colóides, com os valores da pressão coloidosmótica. Além disso, avaliar os efeitos desencadeados pela solução coloidal sobre a perfusão arterial em cadelas acometidas de piometra e sepse grave ou choque séptico, analisando os valores de pressão arterial sistólica, débito urinário, lactato sanguíneo e déficit de base.

2 REVISÃO DE LITERATURA

A pressão coloidosmótica plasmática é a força ou pressão osmótica exercida por macromoléculas como a albumina, globulina e fibrinogênio sobre a barreira endotelial, a fim de reter líquido no espaço vascular (RUDLOFF; KIRBY, 2000; CHAN et al., 2001b; DISMUKES et al., 2010). A albumina, importante proteína plasmática, é responsável por 75% da manutenção da pressão coloidosmótica no compartimento intravascular (MOORE; GARVEY, 1996; CHAN et al., 2001b).

Além da ação das macromoléculas, outro fator que contribui para manutenção da pressão coloidosmótica plasmática é o efeito Gibbs-Donnan. Isso ocorre porque as proteínas plasmáticas são moléculas carregadas negativamente e desta maneira estes ânions atraem cátions como o sódio para o interior do capilar. Conseqüentemente ocorre o aumento do efeito de retenção de água dentro do espaço intravascular (RUDLOFF; KIRBY, 2000; CHAN et al., 2001a; MAGDESIAN, 2003).

A acidemia é um quadro comum observado em pacientes graves, devido a inúmeros fatores, entre eles pode-se citar a acidose láctica secundária a hipoperfusão tecidual, distúrbio renal, bem como devido à acidose hiperclorêmica secundária a infusão rápida de solução fisiológica isotônica (NORITOMI et al., 2009). Nesta situação ocorre a redução relativa da carga negativa da albumina, limitando assim o efeito Gibbs-Donnan, e conseqüentemente sua eficácia sobre a pressão coloidosmótica (CHAN et al., 2001a; MAGDESIAN, 2003).

Sabe-se que a hipoalbuminemia e a diminuição da pressão coloidosmótica são achados comuns em pacientes gravemente enfermos (MAGDESIAN, 2003). Na sepse, por exemplo, há aumento da permeabilidade vascular e translocação exagerada e perda de albumina do espaço intravascular (THROOP; KERL; COHN, 2004), reduzindo, de forma importante, a pressão coloidosmótica.

A pressão coloidosmótica (PCO) pode ser obtida a partir de cálculo, utilizando a equação de Landis-Pappenheimer, onde os valores de proteína total plasmática (PT) são imprescindíveis: $PCO = 2,1(PT) + 0,16(PT^2) + 0,009(PT^3)$ (RUDLOFF; KIRBY, 2000).

A mensuração direta, por meio do coloidosmômetro, é o método de escolha para avaliação da PCO, uma vez que vários fatores podem modificar a relação entre a proteína total e a pressão coloidosmótica (RUDLOFF; KIRBY, 2000).

A osmometria coloidosmótica tem sido utilizada como referência para a administração intravenosa de cristalóide e coloide sintético e também pode ser empregada na avaliação do risco de formação de edema. A avaliação por este método é útil para distinguir o edema secundário decorrente de valores reduzidos de pressão oncótica, do edema resultante de outras causas, tais como, aumento da permeabilidade vascular, diminuição da drenagem linfática ou aumento da pressão hidrostática (RUDLOFF; KIRBY, 2000).

A mensuração direta da pressão coloidosmótica plasmática é possível com o uso de diversos aparelhos, tais como, o aparelho Wescor 4020 que mensura pressão coloidosmótica com amostras reduzidas (0,325 ml) de sangue total heparinizado, plasma ou soro injetados na câmara de testes. Esta câmara de testes é separada por uma membrana semipermeável da câmara de referência preenchida por salina, a qual mimetiza o efeito Gibbs-Donnan do líquido intersticial. A água migra da câmara de referência para a câmara de teste sobre a influência de trocas de osmolaridade, causando gradiente de pressão na câmara de referência. Após o equilíbrio, o gradiente de pressão negativa é mensurado pelo diafragma do transformador de pressão. Como a pressão muda, a impedância elétrica é alterada, a potência do sinal é amplificada e então convertida por um processador em mmHg (MAGDESIAN, 2003).

Os valores de referência de pressão coloidosmótica variam conforme a espécie animal e material mensurado, desta forma os valores para cães variam de 17,5 a 25,0 mmHg (RUDLOFF; KIRBY, 2000; HUGHES; BOAG, 2006) quando mensurado pelo plasma e 19,9 a 22,1 mmHg quando utilizado o soro (RUDLOFF; KIRBY, 2000). Os valores da pressão coloidosmótica e seus significados clínicos estão listados no quadro 1 (RUDLOFF; KIRBY, 2000).

Valores (mmHg)	Significado clínico
Maior que 25	Hiperproteinemia patológica ou hemoconcentração significativa
18-25	Valores normais para cães e gatos
14-18	Limite superior para o uso de colóides, edema não é causado pela redução da PCO
11-14	Risco de formação de edema, terapia coloidal é benéfica
Menor que 11	Edema devido à diminuição da PCO, terapia com colóides é altamente recomendada

PCO – pressão coloidosmótica (Fonte: Rudloff e Kirby, 2000).

Quadro 1 - Valores de pressão coloidosmótica mensurados no plasma e seus significados clínicos

Alguns fatores não relacionados com a concentração de proteína podem aumentar a pressão coloidosmótica, como por exemplo, hemólise excessiva e administração de coloide sintético (RUDLOFF; KIRBY, 2000; CHAN et al., 2001a). O uso de anticoagulantes líquidos (por exemplo, heparina sódica, citrato e outros) misturados com o sangue total pode representar falsa redução da pressão coloidosmótica devido à diluição. Já os anticoagulantes secos (heparina liofilizada, por exemplo) não causam alterações significantes na pressão coloidosmótica devido ao seu peso molecular elevado e concentração reduzida (RUDLOFF; KIRBY, 2000).

A sepse é uma síndrome clínica que pode ser definida pela invasão de microorganismos ou de suas toxinas na circulação sangüínea associada à resposta inflamatória sistêmica do organismo a esta invasão (BONE et al., 1989). A resposta inflamatória sistêmica pode apresentar variáveis gerais como hipertermia ou hipotermia, taquicardia, taquipnéia, alteração do nível de consciência, edema significativo ou balanço hídrico positivo maior que 20 ml/kg após 24 horas e hiperglicemia na ausência de diabetes; variáveis inflamatórias como leucocitose, leucopenia ou leucograma normal; variáveis hemodinâmicas como hipotensão arterial e a saturação venosa mista de oxigênio menor que 70%; variáveis de perfusão tecidual e de falência orgânica como hipoxemia arterial (relação PaO_2/FIO_2 inferior a 300), oligúria aguda, aumento dos níveis séricos de creatinina, distúrbios de coagulação, plaquetopenia e hiperbilirrubinemia (LEVY et al., 2003). As variáveis

de perfusão tecidual incluem níveis séricos de lactato superiores a 2,5 mmol/L (BOAG; HUGHES, 2005).

A apresentação inicial da sepse grave e do choque séptico é, muitas vezes, inespecífica, e sua gravidade, enigmática, uma vez que a redução da oferta de oxigênio nos tecidos e a insuficiência cardiovascular que acompanham essa transição podem não ser detectadas por meio de sinais vitais (RIVERS et al., 2005).

Diversos mecanismos complexos patogênicos são responsáveis para a transição da sepse para sepse grave e choque séptico. A sepse grave é o quadro de sepse associado à disfunção múltipla de órgãos, hipoperfusão e/ou hipotensão arterial (LEVY et al., 2003; CAVAZZONI; DELLINGER, 2006).

O choque séptico é uma evolução da sepse grave, quando a mesma é acompanhada de hipotensão arterial (pressão arterial sistólica inferior a 90 mmHg ou pressão arterial média inferior a 60 mmHg) refratária à administração de fluidos (RIVERS et al., 2005; CAVAZZONI; DELLINGER, 2006). O prazo máximo aguardado por um efeito pressórico pela infusão de volume é de 30 minutos; após esse período deve ser iniciada a infusão de agentes vasoativos para restauração da pressão arterial, em até 60 minutos (PEREIRA JÚNIOR et al., 1998).

Na sepse grave e no choque séptico, a instabilidade hemodinâmica ocorre devido à hipovolemia, choque cardiogênico e choque distributivo (MARIK; VARON, 1998). Todas essas alterações resultam na diminuição no volume e de fração de ejeção, levando a uma taquicardia compensatória, aumento da complacência ventricular, e uma diminuição da resistência arteriolar (CAVAZZONI; DELLINGER, 2006).

Após a instituição adequada de fluidoterapia, observa-se um estado hiperdinâmico, com normalização ou aumento do débito cardíaco. Caso haja a manutenção da hipotensão arterial, significa que há redução da resistência vascular sistêmica (CAVAZZONI; DELLINGER, 2006).

A hipotensão gera um aporte inadequado de sangue para os tecidos desencadeando, desta maneira, hipóxia tecidual. Consequentemente várias alterações sistêmicas podem ser deflagradas, dentre elas acidose láctica, oligúria e/ou alteração aguda no estado mental (RIVERS et al., 2001).

Na vigência de hipóxia tecidual, inicia-se a glicólise anaeróbica que faz com que haja a produção de dois moles de ATP por glicose consumida. A redução na produção de ATP gera uma falha na bomba de Na^+ e K^+ provocando assim a

hiperpolarização da membrana e edema celular. Na glicólise anaeróbia ocorre formação de lactato e conseqüentemente se instala o quadro de acidose metabólica. Desta maneira, a acidose láctica torna-se um indicador sensível de reduções na oferta de oxigênio e de déficits energéticos teciduais (BARBOSA et al., 2006; CAVAZZONI; DELLINGER, 2006).

A monitoração dos níveis de lactato, da saturação venosa mista ou do déficit de base tem sido prioritária para a avaliação precoce à terapia utilizada, pois são bons indicadores no diagnóstico de hipoperfusão (RIVERS et al., 2001; BEZERRA et al., 2007). Quando estes atributos são avaliados no momento da internação e nos primeiros dias do paciente na unidade de terapia intensiva, pode-se estabelecer maior exatidão no prognóstico da doença (PARK et al., 2006). Em pacientes humanos com quadro de sepse, os níveis séricos de lactato e acidose metabólica estão diretamente relacionados com a gravidade da doença (LAGUTCHIK et al., 1996; PARK et al., 2006; HAGMAN et al., 2008). Em cães é possível observar que os valores séricos de lactato juntamente com a saturação venosa central e déficit de base são considerados bons marcadores de prognóstico (CONTI-PATARA, 2009).

A reposição volêmica agressiva é uma das principais intervenções para o suporte hemodinâmico na sepse grave, pois tem por finalidade a manutenção e o restabelecimento do volume intravascular (BOZZA et al., 2010). As primeiras horas após o diagnóstico de sepse grave e choque séptico são conhecidas como as “horas de ouro” e o emprego de recursos para promover uma otimização da hemodinâmica, neste momento, culminam com aumento das taxas de sobrevivência e redução de disfunções orgânicas (RIVERS et al., 2001; PARK et al., 2006). Rivers et al. (2001) demonstraram que a reanimação guiada por metas em pacientes com sepse grave ou choque séptico, instituída no momento da admissão do paciente no hospital, reduziu de forma significativa a mortalidade hospitalar e em 28 dias

O objetivo imediato da reposição de volume é o aumento da perfusão tecidual, a qual deve ser prioritária, rápida e precisa (RIVERS et al., 2001; CAVAZZONI; DELLINGER, 2006). O volume aumentará a pré-carga e o débito cardíaco, elevando a oxigenação tecidual. Na reposição volêmica de pacientes com sepse, o coloide pode ser utilizado em associação com cristalóide (CHAN, 2008).

Assim, a importância da reposição volêmica precoce no paciente séptico está bem definida, no entanto há controvérsias quanto ao impacto que a escolha de determinados tipos de soluções podem exercer sobre a mortalidade desses

pacientes. Aqueles que defendem o uso dos cristaloides relacionam os coloides a reações adversas e alterações na hemostasia. Os que defendem os coloides acreditam que devido à necessidade de grandes volumes e as alterações endoteliais presentes nos pacientes sépticos, os cristaloides promoveriam maior formação de edema e redução da oferta de oxigênio aos tecidos (GROCOTT; HAMILTON, 2002).

Cabe lembrar que a formação de edema tecidual envolve diversos processos, tais como, aumento da permeabilidade vascular, alterações de hormônios que regulam o sódio e retenção de água, mudanças na pressão intersticial e a falha da depuração linfática (CHAN et al., 2001a; CHAN, 2008). O aumento da permeabilidade vascular está relacionado a mediadores inflamatórios como os leucotrienos (LTC₄, LTD₄, LTE₄), produtores da ciclooxygenase, fator ativador de plaquetas, peptídeos neurogênicos, óxido nítrico, metaloproteases, fator de necrose tumoral-alfa, interleucinas e interferons, que se encontram elevados em pacientes graves (SILVERSTEIN et al., 2009). Quando a pressão hidrostática capilar é maior que a pressão oncótica capilar ou quando há o aumento da permeabilidade vascular, o líquido se move do capilar para o interstício. Em condições normais a quantidade excessiva de líquido intersticial é removida pelo sistema linfático. Este volume retorna à circulação e posteriormente é excretado pelos rins. Nos casos em que a quantidade de líquido no interstício ultrapassa a capacidade do sistema linfático de transportá-lo, o fluido se acumula causando edema (RUDLOFF; KIRBY, 2000; CHAN et al., 2001a).

Os coloides são soluções com peso molecular elevado e que não ultrapassam rapidamente a membrana capilar (CHAN, 2008). Tanto na medicina como na veterinária, a utilização destas soluções nos caso de reanimação e manutenção volêmica, em pacientes graves, vem ganhando espaço (CHAN et al., 2001b; SMART et al., 2009). Quando comparados aos cristaloides, apresentam vantagens uma vez que propiciam maior expansão volêmica no espaço vascular com volumes reduzidos de solução e minimizam os riscos de formação de edema (MAGDESIAN, 2003; CHAN, 2008). Os cristaloides são utilizados em associação aos coloides, pois enquanto o coloide promove o aumento do volume intravascular, os cristaloides corrigem as deficiências intra e extravasculares (CHAN, 2008).

Os coloides podem ser classificados em naturais ou sintéticos. Os naturais são compostos por plasma, sangue total, albumina humana a 5% e a 25%. Os sintéticos são dextranas (*Dextran 70* e *40*), amidos hidroxietílicos (*Hetastarch*, *Hextend*, *Tetrastarch*, *Pentastarch* e *Pentafration*) e gelatinas (oxiglobina e oxipoligelatinas) (CHAN, 2008).

Os amidos hidroxietílicos (HES) são sintetizados a partir da amilopectina derivada do milho. A amilopectina é um polímero D-glicose com uma estrutura ramificada que quando reage com o óxido de etileno na presença de catalases alcalinas, resulta na substituição de parte das moléculas de glicose pelo hidroxietil. A maioria destas substituições ocorre no carbono 2 do anel da glicose, e o restante no carbono 3 e 6. O grau de substituição se refere à média de unidades com grupos hidroxietil que substituem alguns grupos hidroxilas da glicose. Estas substituições estabilizam o polímero e interferem na atividade de amilase plasmática, prolongando assim o efeito do colóide. Porém quanto maior o peso molecular e o grau de substituição, maior o impacto sobre a coagulação (CHAN, 2008; SMART et al., 2009).

O peso molecular pode ser dividido em alto (4400 kDa), médio (200-400 kDa) ou baixo (<200 kDa). O grau de substituição é dividido em alto (quando a substituição é maior que 0,5) ou baixo (quando a substituição é entre 0,4 e 0,5). Outro fator que interfere na taxa de degradação plasmática é o local, na cadeia de carbono, em que ocorre esta substituição. Desta maneira quando a relação C2: C6 é maior (isto é, ocorre um maior número de substituição na posição C2 em relação à posição C6) significa que sua degradação é mais lenta (SMART et al., 2009). O hidroxietílico 130/0,4, possui peso médio de 130 MW kDa e razão molar de 0,4. A fim de compensar a redução da meia-vida plasmática decorrentes destas alterações, há um aumento na razão C2: C6 razão, o que melhora a resistência à amilase podendo assim ser administrado no volume de 50 ml/kg/dia enquanto o amido hidroxietílico 450/0,7 (peso molecular 450 kDa e razão molar 0,7) 20 ml/kg/dia (CHAN, 2008).

As desvantagens atribuídas aos coloides incluem reações alérgicas, insuficiência renal, alteração na coagulação e custos substancialmente mais elevados. Os amidos hidroxietílicos podem promover alteração da coagulação sanguínea, observada pela redução dos fatores VIII e Von Willebrand, comprometimento da função das plaquetas, aumento do tempo de tromboplastina

parcial ativada e interferência na estabilidade do coágulo de fibrina, proporcionando assim uma maior vulnerabilidade à degradação fibrinolítica (CHAN, 2008).

O amido hidroxietílico cujo peso molecular é de 130.000 Da (LANG et al., 2003), é um substituto eficiente da função coloidosmótica da albumina, e garante o mesmo tempo de ação terapêutica em comparação aos outros amidos de peso molecular médio. Promove menos efeitos colaterais, como por exemplo, diminuição dos riscos de comprometimento de alguns fatores de coagulação sanguíneos, rápida eliminação plasmática e inexistência de acúmulo do amido nos tecidos.

Lang et al. (2003) relatam que a administração de HES 130/0,4 reduz a resposta inflamatória quando comparado ao uso do cristalóide em pacientes submetidos a cirurgia abdominal eletiva. Tal achado se deve ao fato do HES 130/0,4 gerar menor dano das células endoteliais e uma melhora na microcirculação.

Em caso de dano ao endotélio, ocorre a produção de moléculas de adesão que se expressam na superfície celular, essas moléculas regulam a ligação de neutrófilos ao endotélio que resulta em migração de neutrófilos para o tecido. A alteração da microcirculação promove a adesão de neutrófilos e ativação endotelial. Desta maneira, a melhoria da microcirculação pode ser outra razão para a menor concentração de ICAMs-1 em pacientes tratados com HES 130/0,4 (LANG et al., 2003).

A disfunção de múltiplos órgãos é uma evolução do choque séptico, e trata-se da principal causa de óbito em unidade de terapia intensiva. A avaliação precisa e contínua da gravidade desta disfunção é necessária, pois auxilia e avalia a conduta da terapêutica adotada (LEMOS et al., 2005).

Desta forma, o escore SOFA (Escore de Determinação da Falência Orgânica relacionada à Sepsis) foi desenvolvido com a finalidade de descrever quantitativamente e tão objetivamente quanto possível, o grau de disfunção ou falência orgânica de um paciente. As principais finalidades do escore SOFA são melhorar a compreensão da evolução natural da disfunção ou falência orgânica e verificar os efeitos da terapia durante sua evolução (VINCENT et al., 1996). É importante compreender que o propósito do escore SOFA não é fornecer informações quanto ao prognóstico de sobrevivência, mas sim descrever a sequência de complicações no quadro do paciente grave (VINCENT et al., 1996). Os elaboradores do escore SOFA limitaram o número de órgãos a serem avaliados e determinaram a

pontuação de 0 a 4 para cada órgão (VINCENT et al., 1996). O quadro 2 apresenta as várias disfunções orgânicas que são avaliadas por meio do escore SOFA.

	ESCORE SOFA				
	0	1	2	3	4
Respiratório PaO ₂ /FiO ₂	>400	≤400	≤300	≤200 com ventilação controlada	≤100 com ventilação controlada
Coagulação Plaquetas (x10 ³ /mm ³)	>150	≤150	≤100	≤50	≤20
Hepático Bilirrubina (mg/dl)	<1,2	1,2-1,9	2,0-5,9	6,0-11,9	>12,0
Cardiovascular Hipotensão	Sem hipotensão	PAM < 70mmhg	Dopamina ≤5µg/kg/min ou dobutamina (qualquer dose)	Dopamina >5µg/kg/min ou epinefrina ≤0,1µg/kg/min ou norepinefrina ≤0,1µg/kg/min	Dopamina >15µg/kg/min ou epinefrina >0,1µg/kg/min ou norepinefrina >0,1µg/kg/min
Sistema Nervoso Central Escore de Coma Glasgow	15	13-14	10-12	6-9	<6
Renal Creatinina (mg/dl) Débito urinário (ml/dia)	<1,2	1,2-1,9	2,0-3,4	3,5-4,9 < 500	≥5 <200

Fonte: Vincent et al. (1996).

Quadro 2 - Escore SOFA

3 OBJETIVOS

A sepse é frequentemente observada na medicina veterinária e é responsável por elevada taxa de mortalidade. Sua fisiopatologia é complexa, uma vez que após o estímulo infeccioso inicial, a resposta do organismo se compõe da liberação de inúmeros mediadores pró e anti-inflamatórios, responsáveis por muitas das características clínicas observadas.

Os pacientes acometidos devem ser monitorados de modo acurado e o tratamento deve ser baseado na instituição de antibioticoterapia, resolução de processos instalados, ressuscitação hemodinâmica e tratamento de suporte.

Desta forma, os colóides sintéticos são soluções cada vez mais empregadas na terapia intensiva, com o objetivo de expansão plasmática rápida, aumento da pressão arterial e melhora da perfusão tecidual. Entretanto, a indicação de seu emprego ainda é subjetiva; muitas vezes, só é utilizado na vigência de hipoperfusão e hipotensão refratárias às soluções cristalóides e fármacos vasoativos. Além disso, a ação dessas soluções sobre os valores da pressão coloidosmótica não é conhecido em pacientes com sepse.

Desta forma, objetivou-se por meio deste estudo:

- correlacionar os critérios clínicos que levaram à administração dos colóides com valores reduzidos de pressão coloidosmótica;
- verificar os efeitos do amido hidroxietílico sobre a pressão coloidosmótica e valores de albumina;
- analisar os efeitos do amido hidroxietílico sobre a perfusão tecidual por meio da análise dos valores de pressão arterial sistólica, débito urinário, lactato sanguíneo e déficit de base;
- relacionar os valores da pressão coloidosmótica e o desenvolvimento de falência múltipla de órgãos e mortalidade, em animais com quadro clínico de sepse grave e/ou choque séptico, comparando com o escore SOFA (*"Sepsis-related Organ Failure Assessment"*).

4 MATERIAL E MÉTODO

O estudo foi prospectivo e realizado no período de outubro de 2007 a abril de 2010.

4.1 ANIMAIS

Foram incluídas 41 fêmeas da espécie canina, com quadro clínico de sepse, sepse grave e/ou choque séptico, portadoras do complexo endometrial cístico-piometra, atendidas pelo Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do Departamento de Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

4.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Os animais foram avaliados por meio de anamnese, exame físico e análises laboratoriais e deveriam apresentar, no mínimo, duas variáveis da resposta inflamatória sistêmica e uma variável de disfunção orgânica.

4.2.1 Reconhecimento de resposta inflamatória sistêmica

Em relação à resposta inflamatória sistêmica foram definidos como critérios de inclusão: temperatura retal menor de 38,7°C ou maior que 39,5°C, frequência cardíaca superior a 120 batimentos por minuto, frequência respiratória superior a 30 movimentos respiratórios por minuto ou pressão parcial de dióxido de carbono inferior a 32 mmHg; hiperglicemia na ausência de diabetes, leucometria anormal

(inferior a $5.000/\text{mm}^3$ ou superior a $18.000/\text{mm}^3$) ou presença de fração neutrofílica maior que 5% .

4.2.2 Reconhecimento de disfunção ou falência orgânica

A identificação da disfunção orgânica foi determinada seguindo os seguintes critérios:

- Cardiovascular – pressão arterial sistólica inferior ou igual a 90mmHg ou a pressão arterial média inferior ou igual a 60mmHg após reposição volêmica ou necessidade de dopamina ou noradrenalina;
- Respiratória – relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ inferior a 300 ou necessidade de ventilação mecânica;
- Renal – diurese inferior a 0,5ml/kg/hora após reposição volêmica ou elevação dos valores de uréia e creatinina;
- Hematológica – valores de plaquetas inferiores a $100.000/\text{mm}^3$ ou diminuição superior a 50% num período de até três dias;
- Hepática – hiperbilirrubinemia (valores acima de 0,25 mg/dl);
- Níveis séricos de lactato superiores a 2,5mmol/L.

4.3 PROCEDIMENTO EXPERIMENTAL

Todos os animais foram submetidos à reposição volêmica por meio de cateter venoso central¹ instalado na veia jugular externa com volume médio de 30mL/kg/hora de cristalóide (solução de cloreto de sódio 0,9%²) nas primeiras seis horas, administrado por meio de bomba de infusão volumétrica³. Posteriormente, a fluidoterapia foi adequada e mantida com valores iguais ou superiores a

¹ BD Intracath®, BD-Brasil, São Paulo, SP, Brasil

² Cloreto de Sódio 0,9%, Aster®, Sorocaba, SP, Brasil

³ Bomba volumétrica ST1000, Santronic, Socorro, SP, Brasil

5mL/kg/hora. Um acesso percutâneo periférico foi instalado com cateter intravenoso heparinizado para administração de fármacos.

Os animais que mantiveram pressão arterial média abaixo de 60 mmHg, mesmo após fluidoterapia com cristalóide, foram submetidos a tratamento com infusão de fármacos vasoativos. Inicialmente foi infundida dopamina⁴ na dose de 5µg/kg/min por meio de bomba de infusão⁵; quando o resultado obtido não foi satisfatório aumentou-se a dose em 25% a cada 30 min; as doses foram tituladas de modo a evitar a ocorrência de taquiarritmias.

Como antibioticoterapia foi utilizada a cefalotina⁶ (30mg/kg/a cada 8 horas) e o metronidazol⁷ (15mg/kg/a cada 12 horas) ambos por via intravenosa. A analgesia foi realizada com tramadol⁸ (2,0 a 4,0 mg/kg a cada oito horas), metadona⁹ (0,1 a 0,3mg/kg a cada 4 - 6 horas), morfina¹⁰ (0,1 a 0,5 mg/kg a cada 4-6 horas) ou fentanil¹¹ em infusão contínua (dose inicial de 2 µg/kg e dose de manutenção de 2 a 5 µg/kg/min) e dipirona (25mg/kg a cada oito horas). Os animais foram tratados com cloridrato de ranitidina¹² (2mg/kg a cada doze horas) e metoclopramida¹³ (0,5mg/kg a cada oito horas), ambos pela via subcutânea. Os valores de glicemia foram mantidos entre 60 e 180 mg/dL. Quando os valores de glicemia encontravam-se abaixo do valor limite foi administrada solução glicosada a 2,5 até o retorno dos valores fisiológicos.

Nos animais que apresentaram valores de hemoglobina abaixo de 7g/dL, realizou-se transfusão com concentrado de hemácias. Aqueles que apresentaram sangramento ativo e o número de plaquetas entre 50.000 e 100.000/mm³, foi realizada transfusão de plasma rico em plaquetas (1UI/kg).

Quando os valores de potássio encontravam-se abaixo da referência de normalidade, foi administrado cloreto de potássio (KCl 19,1% = 2,56 mEq de K⁺) na dose de 0,5mEq/kg/hora.

A alimentação dos animais foi realizada de forma enteral e/ou parenteral durante o período do tratamento intensivo de acordo com suas necessidades.

⁴ Revivan[®], Zambon Labs Farms Ltda, São Paulo, SP, Brasil

⁵ Bomba de infusão ST670, Santronic, Socorro, SP, Brasil

⁶ Cefalotina sódica, genérico

⁷ Flagyl[®], Aventis Farma Ltda, São Paulo, SP, Brasil

⁸ Tramal[®], Pfizer, São Paulo, SP, Brasil

⁹ Metadon[®], Cristália, São Paulo, SP, Brasil

¹⁰ Dimorf[®], Cristália, São Paulo, SP, Brasil

¹¹ Fentanil[®], Cristália, São Paulo, SP, Brasil

¹² Cloridrato de ranitidina, Borges Sabará, MG, Brasil

¹³ Metoclopramida, Ariston, São Paulo, SP, Brasil

O tratamento intensivo acima descrito foi observado por até 72 horas após a intervenção cirúrgica; e os animais retornaram para reavaliação em 10 dias a partir da data do procedimento cirúrgico.

4.4 ATRIBUTOS AVALIADOS

No momento em que os animais foram admitidos, foram analisados e mensurados os atributos descritos a seguir.

4.4.1 Frequência cardíaca e ritmo cardíaco

A frequência e o ritmo cardíacos foram avaliados por meio da estetoscopia.

4.4.2 Frequência respiratória

A frequência respiratória foi avaliada por meio da avaliação dos movimentos torácicos em um minuto.

4.4.3 Pressão arterial sistólica

A pressão arterial sistólica foi avaliada com auxílio de Doppler vascular¹⁴ sendo o manguito de largura correspondente a 40% do diâmetro do membro torácico direito.

¹⁴ Doppler vascular, modelo 811B – Parks Medical Inc., Aloha, USA.

4.4.4 Temperatura retal

Foi avaliada com auxílio do termômetro de máxima pela via retal.

4.4.5 Pressão coloidosmótica

A pressão coloidosmótica foi avaliada a partir da amostra de soro sanguíneo em coloidosmômetro¹⁵.

4.4.6 Glicemia

A glicemia foi avaliada a partir da amostra de sangue total em um sensor portátil¹⁶.

4.4.7 Nível de lactato sanguíneo

O nível de lactato foi avaliado a partir da amostra de sangue total em equipamento portátil¹⁷.

¹⁵ Wescor 4020 Inc., Logan, Utah, USA

¹⁶ Aparelho Aclu-check[®] portátil, Roche, São Paulo, Brasil

¹⁷ Aparelho Accutrend Lactate[®] portátil, Roche, São Paulo, Brasil

4.4.8 Análise do pH arterial, gases sangüíneos (PaO_2 e PaCO_2), bicarbonato plasmático, déficit de bases e saturação da oxi-hemoglobina no sangue arterial

As amostras foram colhidas por meio da punção da artéria femoral e avaliadas imediatamente no analisador de gases e pH sanguíneo¹⁸

4.4.9 Análise do déficit de base no sangue venoso

A análise foi colhida por meio do cateter venoso central e avaliada imediatamente no analisador de gases e pH sanguíneo¹⁸.

4.4.10 Relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$

A relação $\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$ foi calculada dividindo-se o valor da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial pelo valor da fração inspirada de oxigênio no momento da colheita do sangue arterial.

4.4.11 Hemograma

O hemograma foi realizado com amostra de sangue colhida a partir da punção de veia periférica

¹⁸ ABL5- Radiometer, Copenhagen, Dinamarca

4.4.12 Bioquímica sérica: albumina, proteína total, alanino amino transferase, fosfatase alcalina, bilirrubina total, uréia e creatinina

A avaliação da bioquímica sérica foi realizada com soro sanguíneo.

4.4.13 Potássio plasmático

A avaliação do nível de potássio plasmático¹⁹ foi realizada com soro sanguíneo.

4.4.14 Débito urinário

A mensuração do débito urinário foi realizada por meio de cateterização vesical com sonda uretral de tamanho apropriado para o porte do animal, após o esvaziamento da vesícula urinária.

4.4.15 Necessidade de agentes vasoativos

Os agentes vasoativos foram utilizados quando a pressão arterial sistólica encontrava-se abaixo de 60 mmHg, mesmo após fluidoterapia com cristalóide.

¹⁹ Aparelho Reflotron, Roche, São Paulo, SP, Brasil

4.4.16 Avaliação neurológica

A avaliação neurológica foi realizada com auxílio da escala de Glasgow modificada (Quadro 3).

4.4.17 Escore SOFA

Os animais foram submetidos à classificação do escore SOFA segundo os índices apresentados no quadro 2. A escala de Glasgow modificada empregada na análise do escore SOFA encontra-se no quadro 3. No cálculo do SOFA diário foram utilizadas as piores pontuações de cada órgão ao longo das 24 horas.

Categoria	Pontuação
Atividade motora	
Marcha normal; reflexos espinhais normais	6
Hemiparesia, tetraparesia	5
Decúbito; rigidez intermitente dos extensores	4
Decúbito; rigidez permanente dos extensores	3
Decúbito; rigidez permanente dos extensores e opistótomos	2
Decúbito; tônus muscular e reflexos medulares diminuídos ou ausentes	1
Reflexo do tronco encefálico	
Resposta pupilar normal à luz e reflexos oculocefálicos normais	6
Reflexo pupilar lento a luz; reflexos oculocefálicos normais ou reduzidos	5
Miose bilateral sem resposta; reflexos oculocefálicos normais ou reduzidos	4
Pupilas em ponto de alfinete; reflexos oculocefálicos reduzidos ou ausentes	3
Midríase unilateral sem resposta; reflexos oculocefálicos reduzidos ou ausentes	2
Midríase bilateral sem resposta; reflexos oculocefálicos reduzidos ou ausentes	1
Nível de consciência	
Períodos ocasionais de estado alerta e resposta ao ambiente	6
Depressão ou delírio; capaz de responder ao ambiente	5
Semicomatoso; resposta a estímulos visuais	4
Semicomatoso; resposta a estímulos visuais diminuída	3
Semicomatoso; resposta a estímulos dolorosos	2
Comatoso; sem resposta a repetidos estímulos dolorosos	1

Fonte: Platt, Radaelli e McDonnell (2001)

Quadro 3 - Escala de coma Glasgow modificada

4.5 DISTRIBUIÇÃO EM GRUPOS

Depois de selecionados de acordo com os critérios de inclusão, os animais foram distribuídos em dois grupos:

- Grupo I (n=21) (critério clínico) – os animais foram tratados com 30 mL/kg de coloide sintético, amido hidroxietílico²⁰ (administrado durante um período de 30 min) de acordo com os sinais clínicos de hipoperfusão e/ou hipoalbuminemia. A hipoperfusão foi caracterizada com pulso fraco, pressão arterial sistólica abaixo de 90 mmHg ou pressão arterial média abaixo de 60 mmHg, extremidades frias e/ou aumento do tempo de preenchimento capilar. A hipoalbuminemia foi caracterizada pelo valor de albumina menor que 2,3 mg/dL. O tratamento foi repetido, quando na vigência da perpetuação do quadro descrito, totalizando 50 mL/kg/dia.
- Grupo II (n=20) (critério quantitativo) – os animais foram tratados com 30 mL/kg de coloide sintético, amido hidroxietílico²⁰ (administrado durante um período de 30 minutos) de acordo com os resultados da mensuração da pressão coloidosmótica¹⁵ (menor que 14 mmHg). Os valores da pressão coloidosmótica foram reavaliados a cada 3 horas e o tratamento foi repetido, caso os valores permanecessem abaixo do desejado, totalizando 50 mL/kg/dia do coloide sintético.

A fim de avaliar os impactos causados pela administração de solução coloidal, as 41 cadelas estudadas foram posteriormente redistribuídas em dois novos grupos, com base no tratamento recebido:

- Grupo Coloide (GC): composto de 25 animais tratados com coloide;

²⁰ Voluven® Fresenius Kabi- Brasil-Ltda, Campinas, SP, Brasil

- Grupo Sem Coloide (GSC): composto de 16 animais que não receberam tratamento com coloide.

4.6 DELINEAMENTO EXPERIMENTAL

Todos os parâmetros descritos para determinação do critério de inclusão e do escore SOFA foram avaliados na admissão (M0). Após o início do tratamento clínico, os seguintes parâmetros foram avaliados com intervalo de três horas (M1, M2...): frequência e ritmo cardíaco, frequência respiratória, temperatura retal, débito urinário, pressão arterial não invasiva, pressão coloidosmótica, glicemia, lactato e o débito urinário.

A cada vinte e quatro horas foram avaliados: escore SOFA, hemograma, exames bioquímicos (albumina, proteína total, alanina aminotransferase, fosfatase alcalina, bilirrubina total, uréia e creatinina), potássio e hemogasometria. Os animais foram observados e monitorados em tratamento intensivo até o período de 72h.

Para o GC, a fim de observar a repercussão da administração de coloide no organismo, os momentos de avaliação foram reorganizados, sempre respeitando a avaliação a cada 3 horas. Determinou-se como o momento inicial (M0) aquele em que foi realizada a primeira administração do coloide sintético; os cinco momentos anteriores foram classificados de forma negativa e os cinco posteriores de forma positiva.

4.7 ANÁLISE DOS RESULTADOS

Para responder aos objetivos do estudo, primeiramente foram descritas as variáveis idade, peso, administração de coloide, volume de coloide e mortalidade com uso de médias e desvios padrões e comparadas essas variáveis entre os grupos com uso de teste *t*-student (BUSSAB; MORETTIN, 1987). Para avaliar a

relação de SOFA com o desfecho (sobrevivência ou óbito) foi utilizado o teste qui-quadrado (BUSSAB; MORETTIN, 1987).

As medidas laboratoriais e clínicas avaliadas ao longo do estudo foram descritas segundo grupo com uso de médias e desvios-padrão a cada momento e comparadas entre os grupos e momentos com uso de análise de variância com medidas repetidas com dois fatores. Após a análise de variância foram realizadas comparações múltiplas de Dunnett entre a primeira avaliação e os demais momentos para as medidas que foram avaliadas durante mais de cinco momentos. Para as medidas que tiveram menos observações foram realizadas comparações múltiplas de Tukey.

Para avaliar a relação entre a pressão coloidosmótica e SOFA ou valores de perfusão como débito urinário, pressão arterial sistólica, lactato e déficit de base; foi utilizado o teste de correlação de Pearson. Tendo em vista que o SOFA foi calculado com base na pior pontuação de cada órgão avaliado ao longo de 24 horas, o mesmo critério foi adotado para a pressão coloidosmótica. Desta maneira foram analisados individualmente os dados da pressão coloidosmótica e o valor mais baixo do dia é o que foi considerado.

Os dados foram ilustrados com uso de gráficos de perfis médios e seus respectivos erros padrões segundo grupo e os testes foram realizados com nível de significância de 5%.

5 RESULTADOS

5.1 CARACTERÍSTICAS GERAIS

Os grupos I e II se mostraram homogêneos quanto ao peso, idade, número de animais que receberam coloide, mortalidade e número de animais em cada grupo (Tabela 1 e Apêndices A e B).

Tabela 1 - Características das amostras dos grupos avaliados de acordo com o critério clínico (GI) e o critério quantitativo (GII); avaliados quanto ao número da amostra (n), peso (kg), idade (anos), volume de coloide (mL/kg), número de animais que receberam coloide, mortalidade e volume de coloide administrado

	Grupo I (n=21)	Grupo II (n=20)	P
Peso (kg)	17,95±10,10	16,65±10,7	0,58
Idade (anos)	8,24±2,98	8,75±0,64	0,58
Administração de coloide	12	13	0,62
Óbito	6	5	0,80
Volume de coloide (mL/kg)	15,24± 16,62	18,75± 18,63	0,53

5.2 CRITÉRIOS DE INCLUSÃO

Em relação aos critérios de inclusão, não se observou diferença entre os grupos I e II quanto ao número de alterações presentes na resposta inflamatória sistêmica ($p=0,83$), nem em relação ao número de disfunções orgânicas apresentadas ($p=0,38$) (Figura 1 e Apêndices C e D).

Figura 1 - Representação gráfica do número de critérios de alterações na resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e número de disfunções orgânicas nos grupos GI e GII

5.3 ATRIBUTOS AVALIADOS

As variáveis utilizadas como referência para o tratamento com solução coloidal estão apresentadas por meio de tabelas e figuras. Os valores individuais das demais variáveis estão apresentados nos apêndices: frequência cardíaca - E e F; frequência respiratória - G e H; temperatura retal - M e N e glicemia - O e P.

5.3.1 Pressão arterial sistólica

Em relação aos valores da pressão arterial sistólica, não houve diferença entre os grupos ao longo dos momentos avaliados ($p>0,05$), bem como entre os momentos M0 ao M8 em cada grupo ($p=0,23$) (Tabela 2; Figura 2 e Apêndices I e J)

Tabela 2 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg), dos animais dos grupos I (critério clínico) e II (critério quantitativo), ao longo dos momentos de avaliação

Momentos	GI	GII
	Média±DP	Média±DP
M0	116±35,33	91±31,89
M1	135±21,43	122±23,00
M2	135±23,6	130±23,41
M3	133±25,53	125±41,55
M4	129±25,92	130±24,44
M5	136±24,47	136±21,86
M6	128±17,64	124±28,23
M7	129±17,8	128±22,82
M8	127±27,89	121±26,32
M9	119±18,47	112±23,86
M10	123±20,07	110±27,99
M11	126±19,37	111±29,43
M12	122±11,48	118±25,80
M13	126±14,51	121±22,52
M14	126±13,59	106±26,06
M15	134±19,6	123±28,87
M16	130±14,13	130±26,46

DP – desvio-padrão

Figura 2 – Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica dos animais dos grupos I (critério clínico) e II (critério quantitativo), ao longo dos momentos de avaliação

5.3.2 Pressão coloidosmótica

Em relação aos valores da pressão coloidosmótica plasmática, os grupos não diferiram entre si ao longo dos momentos avaliados ($p > 0,05$) e não houve diferença entre os momentos M0 ao M8 em cada grupo avaliado ($p > 0,05$) (Tabela 3; Figura 3 e Apêndices K e L).

Tabela 3 - Valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão coloidosmótica (mmHg) dos animais dos grupos I (critério clínico) e II (critério quantitativo), ao longo dos momentos de avaliação

Momentos	GI	GII
	Média±DP	Média±DP
M0	19,7±5,79	17,4±3,56
M1	14,2±4,01	14,0±4,02
M2	12,2±2,24	11,8±4,08
M3	12,4±2,72	11,5±3,14
M4	12,3±2,74	12,3±3,62
M5	13,0±3,64	13,1±4,57
M6	12,7±3,83	12,2±3,94
M7	13,4±3,89	12,6±3,44
M8	13,3±4,53	12,8±3,19
M9	13,0±3,93	13,0±2,59
M10	13,4±4,38	14,6±3,26
M11	13,8±4,35	14,5±3,27
M12	14,6±4,54	15,8±3,28
M13	15,2±3,55	15,7±2,13
M14	13,9±3,23	15,3±3,55
M15	14,6±4,36	17,5±4,37
M16	14,7±2,60	14,8±4,53

DP – desvio-padrão

Figura 3 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão coloidosmótica (mmHg) dos animais dos grupos I (critério clínico) e II (critério quantitativo), ao longo dos momentos de avaliação

5.3.3 Nível de lactato sanguíneo

Em relação aos valores de lactato sanguíneo, pode-se observar que o grupo II apresentou valores superiores momentos M10 e M12 (respectivamente $p < 0,05$ e $0,01$). Comparando-se os momentos M0 a M8, verificou-se alteração significativa do lactato ao longo do tempo ($p < 0,001$). Pelo teste de comparações múltiplas de Dunnett observou-se redução significativa dos momentos M2 ao M8 em relação ao M0 (M2 e M8 - $p < 0,01$; M3 - $p < 0,05$ e M4, M5, M6 e M7 - $p < 0,001$) (Tabela 4; Figura 4 e Apêndices Q e R).

Tabela 4 – Valores médios e respectivos desvios-padrão do lactato sanguíneo (mmol/L) dos animais dos grupos I (critério clínico) e II (critério quantitativo), ao longo dos momentos de avaliação

Momentos	GI	GII
	Média±DP	Média±DP
M0	2,9±1,73	3,0±1,68
M1	2,0±1,19	2,2±1,53
M2	1,8±1,23*	1,6±1,06*
M3	1,6±1,20 [‡]	2,0±1,71 [‡]
M4	1,6±1,10 [†]	1,4±0,71 [†]
M5	1,6±1,05 [†]	1,4±0,86 [†]
M6	1,6±0,86 [†]	1,3±0,68 [†]
M7	1,4±0,58 [†]	1,3±0,60 [†]
M8	1,4±0,66*	1,5±0,7*
M9	1,3±0,57	1,7±0,79
M10	1,2±0,40 [¶]	2,0±0,87 [¶]
M11	1,2±0,59	1,9±0,93
M12	1,0±0,25 [∞]	2,0±0,91 [∞]
M13	1,2±0,35	2,0±1,1
M14	1,5±0,91	1,4±0,49
M15	1,2±0,31	1,7
M16	1,3±0,27	1,3

DP – desvio-padrão: * diferença estatística em relação ao M0 $p < 0,01$; [‡] diferença estatística em relação ao M0 $p < 0,05$; [†] diferença estatística em relação ao M0 $p < 0,001$. [¶] diferença estatística entre os grupos $p < 0,05$, [∞] estatística entre os grupos $p < 0,01$,

Figura 4 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do lactato sérico (mmol/L) dos animais dos grupos I (critério clínico) e II (critério quantitativo), ao longo dos momentos de avaliação; *diferença estatística em relação ao M0 $p<0,01$; ‡ diferença estatística em relação ao M0 $p<0,05$; † diferença estatística em relação ao M0 $p<0,001$

5.3.4 Análise do pH arterial, gases sanguíneos (PaO_2 e PaCO_2), bicarbonato plasmático, déficit de bases e saturação da oxi-hemoglobina no sangue arterial

a) pH arterial

Em relação aos momentos avaliados em cada grupo, não se observou diferença entre os valores de pH arterial nos grupos I e II (respectivamente $p=0,15$ e $p=0,05$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 5 e Apêndices S e T).

b) Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

Em relação aos momentos avaliados em cada grupo, não se observou diferença entre os valores de PaO_2 nos grupos I e II (respectivamente $p=0,74$ e $p=0,55$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 5 e Apêndices U e V).

c) Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

Em relação aos momentos avaliados em cada grupo, não se observou diferença entre os valores de PaCO_2 no decorrer dos momentos dos grupos I e II (respectivamente $p=0,73$ e $p=0,27$).

A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 5 e Apêndices S e T).

d) Bicarbonato plasmático

No atinente aos momentos avaliados em cada grupo, não se observou diferença entre os valores de bicarbonato plasmático nos grupos I e II (respectivamente $p=0,25$ e $p=0,69$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 5 e Apêndices S e T).

e) Déficit de Base no sangue arterial

Em relação aos momentos avaliados pode-se observar que os valores de déficit de base do grupo I apresentaram aumento no décimo dia em relação ao 1º dia de internação ($p<0,05$). No grupo II, não se observou diferença estatística ($p=0,08$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 5 e Apêndices S e T).

f) Saturação da Oxi-hemoglobina no sangue arterial

No atinente aos momentos avaliados em cada grupo, não se observou diferença entre os valores de saturação da oxi-hemoglobina no sangue arterial nos grupos I e II (respectivamente $p=0,67$ e $p=0,53$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 5 e Apêndices U e V).

5.3.5 Relação PaO_2/FiO_2

Na comparação dos diferentes momentos avaliados em cada grupo, não se observou diferença entre os valores de relação PaO_2/FiO_2 nos grupos I e II (respectivamente $p=0,49$ e $p=0,33$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 5 e Apêndices U e V).

Tabela 5 – Valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis hemogasométricas dos animais dos grupos I (critério clínico) e II (critério quantitativo), nos três dias de internação e decorridos 10 dias do procedimento cirúrgico

Variáveis hemogasométricas	Grupos	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
pH	I	7,29±0,14	7,32±0,07	7,31±0,11	7,32±0,11
	II	7,27±0,12	7,28±0,16	7,39±0,04	7,42±0,03
	P	0,60	0,33	0,10	0,31
PaO ₂ (mmHg)	I	84,32±17,48	86,44±24,37	80,50±21,92	90,33±8,22
	II	102,70±73,66	79,24±18,70	81,0±9,97	91,83±7,3
	P	0,20	0,72	0,66	0,41
PaCO ₂ (mmHg)	I*	33,51±10,65	32,056±7,23	29,89±5,90	31,67±3,16
	II*	34,45±9,32	32,13±6,59	28,75±5,32	28,17±6,05
	P	0,52	0,61	0,78	0,77
Bicarbonato plasmático (mEq/L)	I	15,55±5,11	15,83±4,33	15,0±3,20	18,67±2,74
	II	16,15±5,42	16,06±4,07	17,0±2,00	18,50±3,56
	P	0,72	0,65	0,11	0,64
Déficit de base (mEq/L)	I*	-10,04±6,75	-8,94±4,71	-9,89±4,54	-4,0±3,24
	II	-9,85±6,27	-9,65±5,55	-6,50±1,73	-3,67±2,88
	P	0,78	0,42	0,49	0,68
SaO ₂ (%)	I	93,87±5,37	94,17±4,54	93±3,12	95,56±2,79
	II	93,25±7,43	90,59±12,21	95,25±1,26	96,17±0,75
	P	0,46	0,86	0,24	0,32
PaO ₂ /FiO ₂	I	390,29±111,80	393,56±130,40	356,68±70,73	434,11±41,02
	II	373,10±109,55	347,22±119,37	385,45±47,63	439,67±35,35
	P	0,62	0,28	0,42	0,79

* Diferença estatística entre o 1º dia e retorno dia p<0,05

5.3.6 Hemograma

a) Leucócitos

Pode-se observar que os valores de leucócitos do grupo I apresentaram redução significativa, do dia do retorno em relação ao 2º e 3º dia de internação (p<0,05). No grupo II, não se observou diferença entre os momentos avaliados

($p=0,15$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença entre os grupos em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 6 e Apêndices W e X).

b) Hematócrito

Em relação aos momentos avaliados em cada grupo pode-se observar que os valores de hematócrito tenderam a reduzir ao longo dos dias de internação, porém esta redução não foi significativa (grupo I, $p=0,13$ e grupo II, $p=0,23$).

A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença entre os grupos em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 6 e Apêndices W e X).

c) Hemoglobina

Em relação aos momentos avaliados em cada grupo, observou-se redução dos valores de hemoglobina ao longo dos dias de internação e elevação no retorno em GI, porém estas variações não foram significativas ($p=0,10$). No grupo II, observou-se redução no 2º dia em relação ao 1º dia de internação ($p<0,01$).

A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença entre os grupos em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 6 e Apêndices W e X).

d) Plaquetas

A avaliação entre grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 8).

Em relação aos momentos avaliados, pode-se observar no grupo I aumento significativo dos valores de plaqueta no dia do retorno em relação aos 1º e 2º dia ($p<0,01$) e no dia do retorno em relação ao 3º dia de internação ($p<0,05$). Não se

observou nenhuma diferença estatística no grupo II ($p=0,20$) (Tabela 6 e Apêndices W e X).

Tabela 6 – Valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis hematológicas dos animais dos grupos I (critério clínico) e II (critério quantitativo), nos três dias de internação e decorridos 10 dias do procedimento cirúrgico

Variáveis Hematológicas	Grupo	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
Leucócitos (mil/mm ³)	I*	32,67±18,03	38,91±21,1	51,10±25,39	14,82±6,96*
	II	44,91±45,21	30,45±21,54	34,07±24,28	14,34±4,14
	P	0,33	0,33	0,39	0,82
Hematócrito (%)	I	34,85±12,13	29,33±6,60	27,22±4,45	35,46±6,30
	II	34,49±12,05	27,26±7,33	30,33±6,11	32,60±6,19
	P	0,93	0,43	0,48	0,43
Hemoglobina (g/dL)	I	11,87±4,11	9,679±2,03	9,75±1,95	12,18±1,78
	II [†]	14,42±5,46 [†]	8,81±2,28 [†]	10,3±1,57	11,78±3,47
	P	0,11	0,31	0,67	0,81
Plaquetas (mil/mm ³)	I [‡]	189,0±135,23	184,2±120,2	154,4±71,97	426,5±291,62 [‡]
	II	212,5±142,84	181,3±105,41	190±8,768	327,8±268,83
	P	0,61	0,96	0,44	0,2

* Diferença estatística entre o retorno e o 1º e 2º dia $p<0,05$; [†] Diferença estatística entre o 1º e 2º dia $p<0,05$; [‡] Diferença estatística entre o retorno e os 1º e 2º dia $p<0,01$ e o retorno e o 3º dia $p<0,05$

5.3.7 Bioquímica sérica: albumina, proteína plasmática, alanino amino transferase, fosfatase alcalina, bilirrubina total, uréia e creatinina

a) Albumina

Em relação aos momentos avaliados observou-se um aumento dos valores de albumina do grupo I no dia do retorno em relação ao 2º dia de internação ($p<0,05$) (Tabela 9). No grupo II, não se observou nenhuma diferença entre os momentos avaliados ($p=0,15$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 7 e Apêndices Y e Z).

b) Proteína Plasmática Total

Em relação aos momentos avaliados, o grupo I apresentou valores inferiores no 2º dia em relação ao 1º dia e retorno ($p < 0,05$). No grupo II, observou-se redução dos valores de proteína plasmática total no 2º dia em relação ao 1º dia ($p < 0,01$) e aumento dos valores de proteína total no dia do retorno em relação ao 2º dia de internação ($p < 0,05$) (Tabela 9). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p > 0,05$) (Tabela 7 e Apêndices Y e Z).

c) Alanino Amino Transferase

Em relação aos momentos avaliados em cada grupo, não se observou diferença entre os valores de alanino amino transferase nos grupos I e II (respectivamente $p = 0,52$ e $p = 0,90$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p > 0,05$) (Tabela 7 e Apêndices Y e Z).

d) Fosfatase Alcalina

No atinente aos momentos avaliados em cada grupo não se observou diferença nos valores de fosfatase alcalina nos grupos I e II (respectivamente $p = 0,33$ e $p = 0,12$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p > 0,05$) (Tabela 7 e Apêndices Y e Z).

e) Uréia

Em relação aos momentos avaliados em cada grupo, não se observou diferença entre os valores de uréia no grupo I ($p=0,17$). No grupo II, observou-se redução dos valores no dia do retorno em relação ao 1º dia de internação ($p<0,05$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 7 e Apêndices AA e AB).

f) Creatinina

Em relação aos momentos avaliados em cada grupo, não se observou diferença nos valores de creatinina nos grupos I e II (respectivamente $p=0,56$ e $p=0,12$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 7 e Apêndices AA e AB).

5.3.8 Potássio plasmático

Em relação aos momentos avaliados pode-se observar que o grupo I apresentou elevação dos valores de potássio, no dia do retorno em relação ao 1º dia de internação ($p<0,01$), e no retorno em relação ao 2º e 3º dia ($p<0,05$). No grupo II, observou-se elevação dos valores no dia do retorno em relação ao 2º dia de internação ($p<0,05$). A avaliação entre os dois grupos não demonstrou diferença em nenhum momento avaliado ($p>0,05$) (Tabela 7 e Apêndices AA e AB).

Tabela 7 – Valores médios e respectivos desvios-padrão das variáveis bioquímicas dos animais dos grupos I (critério clínico) e II (critério quantitativo), nos três dias de internação e decorridos 10 dias do procedimento cirúrgico

Variáveis bioquímicas	Grupos	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
Albumina (g/dL)	I [¥]	2,38±0,48	1,94±0,49	1,93±0,35	2,93±1,15
	II	2,56±0,45	2,14±1,11	2,25±0,21	2,68±0,48
	P	0,25	0,49	0,34	0,69
Proteína Total (g/dL)	I*	6,54±1,34	4,86±1,24	4,97±1,44	6,64±1,55
	II*	7,07±1,38	4,93±1,47	6,15±0,35	6,54±1,19
	P	0,20	0,90	0,22	0,90
ALT (mmol/L)	I	32,49±31,61	24,6±15,45	30,68±14,38	43,93±49,01
	II	48,74±64,23	50,49±42,99	30,37±3,20	38,80±19,46
	P	0,28	0,03	0,83	0,84
FA (UI/L)	I	242,37±244,45	237,95±173,98	381,83±229,59	175,44±146,49
	II	206,19±220,18	332,59±368,70	555,26±726,47	106,19±39,91
	P	0,7	0,34	0,21	0,27
Uréia (mg/dL)	I	107,34±76,79	88,89±59,01	43,07±40,85	67,78±56,67
	II [†]	150,15±113,73	77,85±84,91	78,02±81,77	38±18,93
	P	0,19	0,71	0,42	0,2
Creatinina (mg/dL)	I	2,16±1,39	1,47±1,37	1,64±2,29	1,67±1,56
	II	2,76±2,03	1,89±1,85	1,56±1,02	1,01±0,45
	P	0,29	0,48	0,94	0,31
Potássio (mEq/L)	I ^Π	3,71±0,74	3,42±0,98	3,19±0,65	4,79±1,01
	II [∞]	4,01±0,97*	3,46±0,83	3,49±0,38	4,55±0,58*
	P	0,3	0,9	0,4	0,6

* diferença estatística do 2º dia em relação ao 1º e retorno ($p<0,05$); ¥ diferença estatística do 2º dia em relação ao 1º e retorno ($p<0,05$); † diferença estatística do 1º dia em relação ao retorno ($p<0,05$); Π diferença estatística do 1º dia em relação ao retorno ($p<0,01$) e 2º e 3º dia em relação ao retorno ($p<0,05$); ∞ diferença estatística do 2º dia em relação ao 1º e retorno ($p<0,05$).

5.3.9 Necessidade de agentes vasoativos

Em relação à necessidade do uso de vasoativos pode-se observar que os grupos não diferiram entre si ($p>0,05$) (Figura 5).

Figura 5 - Representação gráfica da necessidade de uso de vasoativos, em número de animais, em relação aos grupos avaliados

5.3.10 Débito urinário

A avaliação entre os momentos M0 e M8 indicou haver mudança significativa do débito urinário ao longo do tempo ($p=0,01$), mas sem diferença entre os grupos ($p=0,82$). Uma vez detectado que houve mudança significativa no débito urinário ao longo do tempo, aplicou-se o método de comparações múltiplas de Dunnett. O resultado dessa análise demonstrou elevação significativa nos momentos M2 ao M8 em relação ao M0 e nos momentos M2, M3 e M6 em relação ao M1 (Figura 6 e Apêndices AC e AD).

Figura 6 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do débito urinário (ml/kg/h) dos animais dos grupos I (critério clínico) e II (critério quantitativo), ao longo dos momentos de avaliação; * diferença estatística em relação ao M0 ($p < 0,001$); † diferença estatística em relação ao M1 ($p < 0,05$)

5.3.11 Avaliação neurológica: escala de Glasgow modificada

Em relação à avaliação neurológica, segundo a escala Glasgow, não se observou diferença no decorrer do período nos grupos bem como na comparação entre os grupos I e II ($p > 0,05$) (Tabela 8 e Apêndices AE e AF).

Tabela 8 – Valores médios e respectivos desvios-padrão do Glasgow nos dias de internação e decorrido 10 dias do procedimento cirúrgico

Grupos	1º Dia	2º Dia	3º Dia	Retorno
GI	17,30±2,18	17,88±0,34	17,83±0,41	18±0,0
GII	17,90±0,31	17,71±0,61	16,67±2,31	18±0,0

5.3.12 SOFA

A análise dos valores de SOFA não demonstrou diferença entre os grupos ao longo dos dias de internação ($p>0,05$). Observou-se, entretanto, redução significativa no dia do retorno em relação aos valores obtidos no primeiro dia para os grupos I e II (respectivamente $p<0,01$ e $p<0,05$) (Tabela 9 e Apêndices AE e AF).

Tabela 9 - Valores médios, desvios-padrão, valor máximo e valor mínimo do escore de SOFA modificado, dos animais dos grupos I (critério clínico) e II (critério quantitativo), ao longo dos dias de internação e retorno

SOFA	Grupos	Média	DP	Máximo	Mediana	Mínimo
1º Dia*	GI	5,0	2,79	11	4,0	1
	GII	5,1	2,81	12	4,0	2
2º Dia	GI	4,1	2,25	9	4,0	1
	GII	4,1	2,99	13	3,0	2
3º Dia	GI	3,9	3,02	10	3,0	1
	GII	2,5	1,00	3	3,0	1
Retorno	GI	1,3	1,38	4	1,0	0
	GII	1,7	0,82	3	1,5	1

5.4 SUBGRUPO COLOIDE (GC)

Os grupos SC e C se mostraram homogêneos quanto ao peso, idade, mortalidade e número de animais em cada grupo (Tabela 10).

Tabela 10 - Características das amostras do grupo sem coloide (GSC) e grupo coloide (GC) avaliados quanto ao número da amostra (n), peso (kg), idade (anos) e óbito

	GSC (n=16)	GC (n=25)	P
Peso (kg)	14,25±2,24	19,12±2,06	0,13
Idade (anos)	8,31±2,58	8,6±3,12	0,76
Óbito	2	9	0,29

DP – desvio-padrão; * Diferença entre o 1º dia e retorno - GI p <0,01 e GII p <0,05.

5.4.1 Albumina

O valor de albumina apresentou redução após a administração de coloide, porém a diferença não foi significativa (Tabela 11).

Tabela 11 – Valores médios e respectivos-desvios-padrão da albumina, antes e após a administração de coloide.

	Antes do Coloide	Após o Coloide	P
Albumina (g/dL)	2,3±0,6	2,2±1,2	0,4

DP – desvio-padrão

5.4.2 Lactato Sérico

A análise dos valores de lactato sérico para o período compreendido entre cinco momentos antes da administração de coloide (M5) e cinco momentos após a administração de coloide (M5) demonstrou não haver variação significativa ao longo do tempo (p=0,72) (Figura 7).

Figura 7 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão do lactato sérico (mmol/L) nos momentos prévios e posteriores a administração de coloide no grupo coloide (GC) (M0 - momento da aplicação de coloide; momentos negativos representam os momentos que antecederam este episódio e os positivos, momentos que sucederam a aplicação; as linhas vermelhas delimitam os momentos analisados estatisticamente)

5.4.3 Pressão Arterial Sistólica

A análise dos valores de pressão arterial sistólica no período compreendido entre os cinco momentos anteriores a administração de coloide (M-5) e os cinco momentos posteriores à administração de coloide (M5) demonstrou não haver variação significativa ao longo do tempo ($p=0,90$) (Figura 8).

Figura 8 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg) nos momentos prévios e posteriores a administração de coloide no grupo coloide (GC) (M0 - momento da aplicação de coloide; momentos negativos representam os momentos que antecederam este episódio e os positivos, momentos que sucederam a aplicação; as linhas vermelhas delimitam os momentos analisados estatisticamente)

5.4.4 Débito Urinário

Em relação aos momentos avaliados pode-se observar que os valores de débito urinário apresentaram elevação em M0 em relação a M-2 e M-3 ($p < 0,05$) (Figura 9).

Figura 9 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvio-padrão do débito urinário (mL/kg/h) nos momentos prévios e posteriores a administração de coloide no grupo coloide (GC) (M0 - momento da aplicação de coloide; momentos negativos representam os momentos que antecederam este episódio e os positivos, momentos que sucederam a aplicação; as linhas vermelhas delimitam os momentos analisados estatisticamente). *diferença estatística entre os momentos $p < 0,05$

5.4.5 Pressão Coloidosmótica

Em relação aos momentos avaliados, não se observou diferença nos valores de pressão coloidosmótica ($p=0,90$) (Figura 10). A correlação da pressão coloidosmótica do momento da decisão de administrar o coloide nos animais GI e as variáveis de perfusão tecidual não apresentaram correlação significativa ($p>0,05$) (Tabelas 12 e 13).

Figura 10 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvios-padrão da pressão coloidosmótica (mmHg) nos momentos prévios e posteriores a administração de coloide no grupo coloide (GC) (M0 - momento da aplicação de coloide; momentos negativos representam os momentos que antecederam este episódio e os positivos, momentos que sucederam a aplicação; as linhas vermelhas delimitam os momentos analisados estatisticamente)

Tabela 12 - Valores individuais, médias e respectivos-desvios-padrão da pressão arterial sistólica (mmHg), do débito urinário (mL/kg/h), do lactato, do déficit de base, da pressão coloidosmótica (mmHg) e da albumina (g/dl) dos animais do GI, no momento de decisão da administração de coloide

Animal	PAS (mmHg)	DU (mL/kg/h)	Lactato (mmol/L)	Déficit de Base(mEq/L)	PCO (mmHg)	Albumina (g/dl)
1	80	0	7,6	-21	9	2,3
2	100	7,5	1,8	-16	10,2	-
3	140	4,4	1,6	-14	19,3	2,8
4	120	3,4	0,7	-9	11,9	2,3
5	120	3,5	2	-7	19,7	2,3
6	170	3,5	1	-10	14,6	2,1
7	140	25	0,8	-	12	1,8
8	130	4,5	2,1	-10	13,4	1,9
9	100	1,5	1,1	-13	6,4	3,0
10	110	35	1,3	-4	11	1,7
11	130	17	3,5	-4	9,3	2,7
12	120	10	2,2	0	12	1,6
Média	121,7	9,6	2,1	-9,8	12,4	2,23
DP	23,29	10,73	1,88	6,03	3,95	0,46

PAS- Pressão Arterial Sistêmica; DU- débito urinário; PCO- Pressão Coloidosmótica; DP- desvio-padrão

Tabela 13 - Correlação da pressão arterial sistólica, débito urinário, lactato, déficit de base com a pressão coloidosmótica do momento da decisão em se administrar o colóide dos animais que receberam coloide do GI

Atributo	Intervalo de Confiança (95%)	R	P
PAS (mmHg)	-0,06 - 0,85	0,53	0,08
DU (mL/kg/h)	-0,67 - 0,45	-0,16	0,62
Albumina (g/dl)	-0,60 - 0,59	-0,006	0,99
Lactato (mmol/L)	-0,72- 0,38	-0,25	0,42
Déficit de Base (mEq/L)	-0,51- 0,67	0,12	0,71

PAS- Pressão Arterial Sistêmica; DU- débito urinário; PCO- Pressão Coloidosmótica; DP- desvio-padrão

5.4.6 Déficit de Base Venoso

Não houve diferença significativa entre os momentos avaliados ($p=0,63$) (Figura 11).

Figura 11 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvio-padrão do déficit de base venoso (mmol/L) nos momentos prévios e posteriores a administração de coloide no grupo coloide (GC) (M0 - momento da aplicação de coloide; momentos negativos representam os momentos que antecederam este episódio e os positivos, momentos que sucederam a aplicação; as linhas vermelhas delimitam os momentos analisados estatisticamente)

5.4.7 SOFA

Em relação aos valores de SOFA, os grupos não diferiram entre si ao longo dos momentos avaliados ($p > 0,05$). Porém ao longo dos momentos houve diferença significativa ($p = 0,0003$), sendo que houve redução dos valores do SOFA do dia do retorno em relação ao SOFA1 ($p < 0,001$) e ao SOFA 2 ($p < 0,05$) (Figura 12).

A comparação do SOFA1 com a mortalidade não demonstrou relação ($p = 0,91$) (Tabela 14).

Em todos os momentos de avaliação foi possível observar que a quanto menor a pressão coloidosmótica, maior o valor de SOFA, porém, estas relações não são significativas (Tabela 15).

Figura 14 - Representação gráfica dos valores médios e respectivos desvio-padrão dos escores de SOFA ao longo dos dias de avaliação. Nos grupos GI e GII. *diferença estatística entre o 1º dia e o retorno $p < 0,001$, ‡ diferença estatística entre o 2º dia e o retorno $p < 0,05$

Tabela 14 - Valores médios, desvios-padrão, valor máximo e valor mínimo de SOFA1, entre os animais sobreviventes e animais que vieram a óbito

Animais	SOFA 1				
	Média	DP	Máximo	Mediana	Mínimo
Sobrevivente	5,14	4	11	4	3
Óbito	5,55	4	12	4	3

DP –Desvio padrão

Tabela 15 - Correlação da menor pressão coloidosmótica diária com o SOFA diário

Parâmetro	Intervalo de		r	P
	Confiança	(95%)		
SOFA 1	-0,73 - 0,001	-0,44	0,05	
SOFA 2	-0,69 - 0,22	-0,31	0,25	
SOFA Retorno	-0,77 - 0,35	-0,32	0,34	

6 DISCUSSÃO

A sepse grave e choque séptico são as principais causas de admissão, morbidade e mortalidade em unidades de terapia intensiva (LAFORCADE et al., 2003; PARK et al., 2006). As enfermidades mais comuns que predisõem cães a sepse são peritonite, pancreatite, pneumonia, prostatite e piometra (LAFORCADE et al., 2003).

A piometra canina é uma enfermidade associada à endotoxemia, síndrome da resposta inflamatória sistêmica e sepse, que atinge aproximadamente 25% das cadelas não castradas com até 10 anos de idade (HAGMAN et al., 2008). No presente estudo foram incluídas somente cadelas com sepse grave ou choque séptico secundário à piometra, com a finalidade de se obter um grupo de análise mais homogêneo. Os animais incluídos foram admitidos no Serviço de Ginecologia e Obstetrícia do HOVET-USP apresentando histórico de apatia e hiporexia há no mínimo dois dias; ao exame físico observou-se quadro de desidratação grave e a avaliação clínica-laboratorial, os animais apresentaram pelo menos dois critérios de inclusão de síndrome da resposta inflamatória sistêmica. Desta forma, 24% dos animais apresentavam duas alterações enquanto 76% possuíam mais que duas.

A identificação da síndrome da resposta inflamatória sistêmica em cães é importante, uma vez que tem sido associada com maior mortalidade (HAGMAN et al., 2008). As taxas de mortalidade em cães com sepse variam de 32 a 80% (LAFORCADE et al., 2003). Corroborando com a literatura, no presente estudo observou-se mortalidade em 27% do grupo avaliado.

O perfil hemodinâmico encontra-se alterado na sepse devido à hipovolemia relativa resultante da vasodilatação sistêmica e hipovolemia absoluta, secundário às perdas volêmicas por meio de êmese, diarreia e também devido ao extravasamento de líquidos do leito vascular para espaço extravascular. Episódio de êmese e ou diarreia formam sinais clínicos muito comuns (85%) relatados pelos proprietários durante a anamnese.

A progressão da sepse grave pode levar a instalação de hipotensão refratária à administração de fluidos; a esta fase denomina-se choque séptico. Entretanto, a avaliação isolada da pressão arterial é insuficiente para identificar a presença ou ausência de hipoperfusão tecidual em pacientes com sepse. Assim, critérios como

estado mental alterado, redução do débito cardíaco, hiperlactatemia e acidose metabólica sugerem a presença de hipoperfusão tecidual (CAVAZZONI; DELLINGER 2006). No presente estudo, observou-se, no momento da admissão dos animais na unidade de terapia intensiva, taquicardia e alterações nos valores de lactato ($2,95 \pm 1,68$ mmol/L) e de déficit de base arterial ($-9,9 \pm 6,44$ mEq/L). No entanto, a pressão arterial sistólica encontrava-se dentro dos valores de normalidade ($101 \pm 34,39$ mmHg). Tendo em vista que níveis de lactato assim como déficit de base são bons indicadores no diagnóstico de hipoperfusão, é possível afirmar que os animais admitidos no presente estudo apresentavam quadro de hipoperfusão tecidual (RIVERS et al., 2001; BEZERRA et al., 2007).

A intervenção precoce com suporte hemodinâmico agressivo, quando realizada nas primeiras horas após o diagnóstico de sepse grave e choque séptico, pode reduzir os danos de induzidos pela hipoperfusão e limitar ou impedir o desenvolvimento de lesão endotelial (RIVERS et al., 2001), apresentando assim grande benefício na taxa de sobrevivência (JONES et al., 2010; TRZECIAK et al., 2010). No presente estudo a reposição volêmica agressiva foi realizada com solução salina isotônica no volume de 30 mL/kg/h ao longo das seis primeiras horas e a administração de coloide foi utilizada no volume de 30 mL/kg quando julgada necessária seja por critério clínico (GI) ou quantitativo (GII). Sabe-se que a administração de grande quantidade de cristalóides pode reduzir a pressão coloidosmótica plasmática e elevar a pressão hidrostática concomitantemente (SMILEY; GARVEY, 1994; MAZZAFERRO; RUDLOFF; KIRBY, 2002; CHAN, 2008). Esta afirmativa vem ao encontro dos dados observados no presente estudo, uma vez que se notou redução gradativa dos valores de pressão coloidosmótica desde o momento da admissão até nove horas após o início da internação (M3), ocorrendo, posteriormente, a elevação desses valores. Este fato pode ser explicado pelo grande volume de solução salina isotônica administrada nas primeiras seis horas.

Sob condições de hipóxia tecidual ocorre a falha da fosforilação oxidativa mitocondrial, e no intuito de manter a produção energética necessária para o metabolismo, ocorre o aumento da glicólise anaeróbica. O subproduto desse processo é o lactato celular que se difunde para outros tecidos (JONES et al., 2010). Em pacientes humanos com quadro de sepse, os níveis séricos de lactato estão intimamente relacionados com a ocorrência de acidose metabólica e a gravidade da doença (HAGMAN et al., 2008). Desta forma, a monitoração dos níveis de lactato,

bem como da saturação venosa mista e do déficit de base tem se mostrado efetiva, sendo que tais atributos têm sido considerados bons indicadores diagnósticos de hipoperfusão (BEZERRA et al., 2007). Em estudo realizado com cães em sepse grave e choque séptico, Conti-Patara (2009) observou que os valores de lactato, déficit de base e saturação venosa central foram bons marcadores de prognóstico.

A importância da mensuração do lactato no tratamento intensivo tem ganhado espaço na medicina e veterinária, devido ao acesso a aparelhos portáteis de fácil manuseio (HAGMAN et al., 2008). A avaliação seqüencial é um dado importante na avaliação da perfusão tecidual uma vez que sua depuração ao longo do tempo indica restauração do fornecimento de oxigênio (HAGMAN et al., 2008; JONES et al., 2010). Neste estudo os níveis séricos de lactato no momento da admissão na unidade de terapia intensiva foram elevados em ambos os grupos GI ($2,87 \pm 1,72$ mmol/L) GII ($3,00 \pm 1,68$ mmol/L), diferentemente aos dados encontrados por Hagman et al. (2008) que observaram valores séricos médios de 1,6 mmol/L. Entretanto a discrepância dos valores obtidos com o encontrado na literatura, pode ser explicada pela diferença do perfil das amostras, uma vez que pacientes menos graves foram avaliados por Hagman et al. (2008), diferentemente dos animais avaliados no estudo em tela.

Após a reposição volêmica observou-se que houve a redução do lactato sérico nos grupos I e II ao longo do tratamento, revelando assim que a terapia inicial instituída com 30mL/kg/hora de cristalóide nas primeiras seis horas contribuiu para a restauração da perfusão tecidual. Entretanto, observou-se que a administração de colóide na dose de 30 ml/kg, não apresentou impacto direto sobre a evolução dos níveis de lactato, uma vez que após sua administração, os valores de lactato se mantiveram dentro dos valores de normalidade.

O déficit de base reflete conseqüências metabólicas do choque, pois é um indicador de lesão tecidual. Sua análise tem sido correlacionada à determinação de prognóstico de pacientes graves (PARK et al., 2007). No homem, demonstrou-se que um déficit de base superior a 6 mEq/L no momento de admissão na UTI, tem um poder discriminador de óbito (BEZERRA et al., 2006). No presente estudo, apesar da melhora de outros indicadores de perfusão tecidual como lactato sérico e débito urinário, notou-se que em nenhum dos grupos avaliados o déficit de base arterial sofreu quaisquer alterações ao longo dos dias de internação. O mesmo ocorreu com o déficit de base venoso, em que se avaliou a evolução com base na administração

de coloide, Tal achado pode ser explicado pela administração do grande volume de solução fisiológica ao longo do período de internação, uma vez que a infusão rápida de solução salina pode resultar em acidose hiperclorêmica devido ao aumento dos níveis de cloreto no plasma e a eliminação de bicarbonato pelos rins (EISENHUT, 2006).

Os coloides são, cada vez mais, considerados indispensáveis no tratamento de pacientes graves, especialmente naqueles que apresentam sinais de edema tecidual, mas requerem grandes volumes de líquidos (CHAN, 2008). Seu uso é desejável uma vez que se acredita que a administração de coloide, natural ou sintético, pode elevar a pressão coloidosmótica (SMILE; GARVEY, 1994; CHAN et al., 2001a).

O amido hidroxietílico 130/0,4 se mostrou eficiente em aumentar a pressão coloidosmótica quando administrado em cães com hipoalbuminemia, (SMILE; GARVEY, 1994; MOORE; GARVEY, 1996). No entanto, Chan (2008) afirma que o impacto real de colóides naturais e sintéticos na pressão coloidosmótica é modesto.

Smile e Garvey (1994) relataram que o efeito do coloide sobre a pressão coloidosmótica pode ser afetado negativamente pela variação individual na taxa de biotransformação do coloide e também pelo aumento da permeabilidade vascular. Isso porque, na vigência de um processo em que há um maior distanciamento entre as células endoteliais ocorre redistribuição da albumina do espaço intravascular para o espaço extravascular (THROOP; KERL; COHN, 2004). No estudo em tela, observou-se que a pressão coloidosmótica não sofreu qualquer alteração após a administração de 30mL/kg de amido hidroxietílico. Cabe ressaltar que no estudo realizado por Moore e Garvey (1996), o amido hidroxietílico 130/0,4 determinou aumento da pressão coloidosmotica em cães com hipoalbuminemia, porém quando a origem desta alteração era secundária a perdas gastrintestinais agudas, a administração do coloide não determinou impacto positivo na pressão coloidosmótica. Especulou-se que a falha na integridade da mucosa intestinal contribuiu para a perda de coloide, limitando assim sua ação no espaço intravascular.

Na sepse, ocorre o aumento da permeabilidade vascular devido à vasculite intensa decorrente do aumento do espaço presente entre as células endoteliais. Essa alteração permite que haja a translocação exagerada e a perda de albumina para o espaço intravascular com conseqüente instauração de hipoalbuminemia

(THROOP; KERL; COHN, 2004). No presente estudo foi possível observar redução dos valores de albumina no segundo dia de internação em relação ao primeiro dia, porém apenas no GI essa redução foi significativa. Também se notou que a administração de coloide não apresentou nenhum impacto imediato sobre o valor de albumina. Desta forma, associado a hipoalbuminemia, a redução da pressão coloidosmótica intravascular contribui para a diminuição da distensão das paredes dos vasos, fato que contribui para o aumento do tamanho dos poros, tornando o endotélio vascular mais permeável à passagem dos líquidos para o interstício (MAZZAFERRO; RUDLOFF; KIRBY, 2002). Quando há aumento da permeabilidade vascular ou desequilíbrio entre a pressão hidrostática capilar e a pressão coloidosmótica plasmática, seja ela por aumento da pressão hidrostática ou pela redução da pressão coloidosmótica, ocorre um influxo de líquido do meio intravascular para o interstício (RUDLOFF; KIRBY, 2000; SILVERSTEIN et al., 2009). O edema intersticial cria uma barreira física que dificulta a difusão do oxigênio e dióxido de carbono do sangue para as células teciduais, gerando, assim, hipóxia tecidual (SILVERSTEIN et al., 2009).

Em estudo realizado com 28 cães com síndrome da resposta inflamatória sistêmica, Silverstein et al. (2009) observaram que a pressão coloidosmótica não é o único fator responsável pelo edema intersticial, uma vez que 43% desses animais apresentaram evidências clínicas de edema intersticial apesar de valores normais de pressão coloidosmótica plasmática.

No presente estudo foi possível observar que as variáveis clínicas utilizadas como guia à administração de coloide não apresentaram correlação com os valores de pressão coloidosmótica (Tabela 12). No entanto, vale ressaltar que a pressão coloidosmótica e a pressão arterial sistólica não apresentaram correlação quando utilizado o nível de significância de 5%, porém a 10% esta correlação se expressa ($p=0,08$) de maneira diretamente proporcional.

Assim como as demais variáveis avaliadas, a albumina não apresentou correlação com a pressão coloidosmótica. Porém isto pode ser explicado pelo fato deste ser um trabalho clínico em que primeiramente os animais eram submetidos a exame clínico e colheita de sangue para exames laboratoriais (M0) e somente após esta avaliação inicial, recebiam fluidoterapia. Já o valor da pressão coloidosmótica que foi utilizado para fazer essa correlação corresponde ao momento da decisão em se administrar o coloide, que corresponde a, no mínimo, três horas após M0. Desta

maneira é possível supor que o valor real de albumina no momento em que se optou pela administração de coloide é inferior a utilizada nesse teste estatístico, uma vez que, na maioria das vezes, os animais chegavam extremamente desidratados e os valores avaliados no momento estavam superestimados.

A disfunção orgânica é um processo contínuo e não pode ser descrita como presente ou ausente. Desta maneira, o escore SOFA foi desenvolvido para descrever a gravidade da disfunção de múltiplos órgãos de modo individual, com ênfase na morbidade e não na mortalidade (ODA et al., 2000). Lemos et al. (2005), ao avaliarem pacientes humanos idosos com quadro de sepse grave ou choque séptico, observaram que o SOFA do primeiro dia em UTI, bem como sua variação nas primeiras 72 horas e o número de falências orgânicas se mostraram relacionados com a maior mortalidade.

O SOFA permite uma visão dinâmica da mesma doença, uma vez que avalia o grau de disfunção dos vários órgãos e sistemas, em diferentes momentos da uma internação (LEMOS et al., 2005). No presente estudo os valores de SOFA se reduziram ao longo dos dias de internação, porém apenas houve diferença estatística do 1º e 2º dia em relação ao retorno, demonstrando assim que da terapêutica instituída foi eficiente uma vez que houve redução no grau de disfunção orgânica.

A mortalidade está diretamente relacionada ao grau de disfunção orgânica, de modo que quanto maior o índice SOFA, provavelmente será maior a taxa de óbitos. O SOFA do primeiro dia corresponde ao grau de disfunção que o paciente apresenta na admissão e pode ser útil para selecionar pacientes com gravidade comparáveis para estudos de população e seu valor está associado à mortalidade (FERREIRA et al., 2001; LEMOS et al., 2005). Ao contrário da literatura consultada, no presente estudo observou-se que embora o valor de SOFA seja menor nos animais que sobreviveram, não houve relação entre o valor do SOFA do primeiro dia e mortalidade (Tabela 14).

Uma possível explicação para esta diferença entre a literatura e o presente estudo é que haja uma falha no método por ser adaptado da medicina. Conti-Patara (2009), em seu estudo realizado com 31 cadelas em sepse grave e choque séptico, observou que o número de óbito foi maior naquelas em que havia maior necessidade da administração de fármacos vasoativos e apresentavam disfunção respiratória,

mostrando que existe diferença de contribuição de cada órgão para a evolução clínica.

Valores reduzidos de pressão coloidosmótica plasmática estão relacionados com o aumento da incidência de edema pulmonar e redução da taxa de sobrevivência no homem (SMILEY; GARVEY, 1994; RUDLOFF; KIRBY, 2000). Ao correlacionar a pressão coloidosmótica com o SOFA observou-se, no presente estudo, que esta é inversamente proporcional, significando que quanto menor a pressão coloidosmótica, maior o SOFA, porém esta relação não foi significativa. Uma possível explicação para tal achado é que o SOFA avalia seis órgãos e a redução da pressão coloidosmótica poderia ter mais impacto sobre os pulmões.

7 CONCLUSÃO

A partir dos resultados avaliados pode-se concluir que:

- A administração de coloide não apresenta impacto sobre o valor de albumina e não apresenta impacto positivo sobre a pressão coloidosmótica, quando administrado após grandes volumes de soluções cristalóides;
- A perfusão tecidual não melhora após a administração de coloide;
- As variáveis de perfusão tecidual utilizadas como guia para a administração de coloide não se correlacionam com os valores baixos de pressão coloidosmótica.
- Valores baixos de pressão coloidosmótica estão relacionados com valores mais elevados do escore SOFA (*“Sepsis-related Organ Failure Assessment”*)

REFERÊNCIAS

BEZZERA, I. S. A. M.; RIBEIRO, E.; PEIXOTO JR., A. A.; MENESES, F. A. Déficit de base à admissão na unidade de terapia intensiva. Um indicador de mortalidade precoce. **Revista Brasileira de Terapia Intensiva**, v. 19, n. 4, p. 434-436, 2007.

BOAG, A. K.; HUGHES, D. Assessment and treatment of perfusion abnormalities in the emergency patient. **Veterinary Clinics Small Animal Practice**, v. 35, p. 319-342, 2005.

BONE, R. C.; FISHER JR., C. J.; CLEMMER, T. P.; SLOTMAN, G. J.; METZ, C. A.; BALK, R. A. Sepsis syndrome: a valid clinical entity. Methylprednisolone severe sepsis study group. **Critical Care Medicine**, v. 17, n. 5, p. 389-393, 1989.

BOZZA, F. A.; CARNEVALE, R.; JAPIASSÚ, 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. s 40-43, 2010.

BUSSAB, W. O.; MORETTIN, P. A. **Estatística básica**. 4. ed. São Paulo: Atual, 1987. 321 p.

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

CHAN, D. L.; ROZANSKI, E. A.; FREEMAN, L. M.; RUSH, J. E. Colloid osmotic pressure in health and disease. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 23, n. 10, p. 896-900, 2001a.

CHAN, D. L.; ROZANSKI, E. A.; FREEMAN, L. M.; ROZANSKI, E. A.; RUSH, J. E. Colloid osmotic pressure of parenteral nutrition components and intravenous fluids. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 11, n. 4, p. 269-273, 2001b.

CHAN, D. L. Colloids: current recommendations. **Veterinary Clinics of North America: small animal practice**, v. 38, p. 587-593, 2008.

CONTI-PATARA, A. **Evolução dos valores de saturação venosa central de oxigênio, lactato e déficit de base em cães com sepse grave e choque séptico submetidos à ressuscitação volêmica precoce**. 2009. 103 f. Tese (Doutorado em

Cirurgia) - Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2009.

DISMUKES, D. I.; THOMOVSKY, E. J.; MANN, F. A.; MIDDLETON, J. R. Effects of general anesthesia on plasma colloid oncotic pressure in dogs. **Journal American Medical Association**, v. 236, n. 3, p. 309-311, 2010.

EISENHUT, M. Causes and effects of hyperchloremic acidosis. **Critical Care**, v. 10, n. 3, p. 413-414, 2006.

FERREIRA, F. L.; BOTA, D. P.; BROSS, A.; ME'LOT, C.; VINCENT, J. L. Serial evaluation of the SOFA score to predict outcome in critically ill patients. **Journal American Medical Association**, v. 286, n. 14, p. 1754-1759 2001.

GROCOTT, M. P. W.; HAMILTON, M. A. Resuscitation fluids. **Vox Sanguinis**, v. 82, p. 1-8, 2002.

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

HUGHES, D.; BOAG, A. K. Fluid therapy with macromolecular plasma volume expanders. In: DIBARTOLA, S. **Fluid, electrolyte and acid-base in small animal practice**. 3. ed. St. Louis: Saunders, 2006. p. 621- 634.

JONES, A. E.; SHAPIRO, N. I.; TRZECIAK, S.; ARNOLD R. C.; CLAREMONT, H. A.; KLINE, J. A. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy. **Journal of American Medical Association**, v. 303, n. 8, p. 739-746, 2010.

LAGUTCHIK, M. S.; OGILVIE, G. K.; HACKETT, T. B.; WINGFIELD, W. E. Increased lactate concentrations in ill and injured dogs. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 8, n. 2, p. 117-127, 1998.

LAFORCADE, A. M.; FREEMAN, L. M.; SHAW, S. P.; BROOKS, M. B.; ROZANSKI, E. A.; RUSH, J. E. Hemostatic changes in dogs with naturally occurring sepsis. **Journal of Veterinary Internal Medicine**, v. 7, n. 5, p. 674-679, 2003.

LANG, K.; SUTTNER, S.; BOLDT, J.; KUMLE, B.; NAGEL, D. Volume replacement with HES 130/0.4 may reduce the inflammatory response in patients undergoing

major abdominal surgery. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 50, n. 10, p. 1009-1016, 2003.

LEMONS, R. L. L.; DAVID, C. M. N.; OLIVEIRA, G. M. M.; AMITRANO, D. A.; LUIZ, R. R. Associação do SOFA com a mortalidade de idosos com sepse grave e choque séptico. **Revista Brasileira Terapia Intensiva**, v. 17, n. 4, p. 246-250, 2005.

LEVY, M. M.; FINK, M. P.; MARSHALL, J. C.; ABRAHAM, E.; ANGUS, D.; COOK, D.; COHEN, J.; OPAL, S. M.; VINCENT, J. L.; RAMSAY, G. 2001 SCCM/ESICM/ACCP/ATS/SIS International sepsis definitions conference. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 4, p. 1250- 1256, 2003.

MAGDESIAN, K. G. Colloid replacement in the ICU. **Clinical Techniques in Equine Practice**, v. 2, n. 2, p. 130-137, 2003.

MARIK, P. E.; VARON, J. The hemodynamic derangements in sepsis: implications for treatment strategies. **Chest**, v. 114, n. 3, p. 854-860, 1998.

MATHEWS, K. A. Monitoring fluid therapy and complications of fluid therapy In: DIBARTOLA, S. **Anormalidades de fluidos, eletrólitos e equilíbrio ácido-básico na clínica de pequenos animais**. 3. ed. São Paulo: Roca, 2007. p. 362-376.

MAZZAFERRO, E. M.; RUDLOFF, E. R.; KIRBY, R. The role of albumin replacement in the critically ill veterinary patient. **Journal Veterinary Emergency Critical Care**, v. 12, n. 2 p. 113-124, 2002.

MOORE, L. E.; GARVEY, M. S. The effect of hetastarch on serum colloid oncotic pressure in hypoalbuminemic dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 10, n. 5, p. 300-303, 1996.

NORITOMI, D. T.; SORIANO, F. G.; KELLUM, J. A.; CAPPI, S. B.; BISELLI, P. J. C.; LIBÓRIO, A. B.; PARK, M. Metabolic acidosis in patients with severe sepsis and septic shock: a longitudinal quantitative study. **Critical Care Medicine**, v. 37, n. 10, p. 2733- 2739, 2009.

ODA, S.; HIRASAWA, H.; SUGAI, T.; SHIGA, H.; NAKANISHI, K.; KITAMURA, N.; SADAHIRO, T.; HIRANO, T. Comparison of sepsis-related organ failure assessment (SOFA) score and CIS (cellular injury score) for scoring of severity for patients with multiple organ dysfunction syndrome (MODS). **Intensive Care Medicine**, v. 26, n. 12, p. 1786-1793, 2000.

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

PEREIRA JÚNIOR, G. A.; MARSON, F.; ABEID, M.; OSTINI, F. M.; SOUZA, S. H.; BASILE-FILHO, A. Fisiopatologia da sepse e suas implicações terapêuticas. **Medicina Intensiva**, v. 31, n. 2, p. 349-362, 1998.

PLATT, S. R.; RADAELLI, S. T.; McDONNELL, J. J. The prognostic value of the modified Glasgow coma scale in head trauma in dogs. **Journal Veterinary Internal Medicine**, v. 15, n. 6, p. 581-584, 2001.

RIVERS, E.; 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, **The New England Journal of Medicine**, v. 345, n. 19, p. 1368-1377, 2001.

RIVERS, E. P.; DAVID, L. M.; 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.

RUDLOFF, E.; KIRBY, R. Colloid osmometry. **Clinical techniques in small animal practice**, v. 15, n. 3, p. 119-125, 2000.

SILVERSTEIN, D. C.; MONTEALEGRE, C.; SHOFER, F. S.; OTTO, C. M. The association between vascular endothelial growth factor levels and clinically evident peripheral edema in dogs with systemic inflammatory response syndrome. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 19, n. 5, p. 459-466, 2009.

SMART, L.; JANDREY, K. E.; KASS, P. H.; WIERENGA, J. R.; TABLIN, F. The effect of Hetastarch (670/0.75) in vivo on platelet closure time in the dog. **Journal of Veterinary Emergency and Critical Care**, v. 19, n. 5, p. 444-449, 2009.

SMILEY, L. E.; GARVEY, M. S. The use of hetastarch as adjunct therapy in 26 dogs with hypoalbuminemia: a phase two clinical trial. **Veterinary Clinics North American: small animal practice**, v. 8, n.3, p 195-202, 1994.

THROOP, J. L.; KERL, M. E.; COHN, L. A. Albumin in health and disease: causes and treatment of hypoalbuminemia. **Compendium on Continuing Education for the Practicing Veterinarian**, v. 26, n. 12, p. 940-949, 2004.

TRZECIAK, S.; JONES, A. E.; SHAPIRO, N. I.; PUSATERI, A. E.; ARNOLD, R. C.; RIZZUTO, M.; ARORA, T.; PARRILLO, J. E.; DELLINGER, R. P. A prospective multicenter cohort study of the association between global tissue hypoxia and coagulation abnormalities during early sepsis resuscitation. **Critical Care Medicine**, v. 38, n. 4, p. 1092-1100, 2010.

VINCENT, J. L.; MORENO, R.; TAKALA, J.; WILLATTS, S.; DE MENDONÇA, A.; BRUINING, H.; REINHART, C. K.; SUTER, P. M.; THIJS, L. G. The SOFA (Sepsis-related Organ Failure Assessment) score to describe organ dysfunction/failure. **Intensive Care Medicine**, v. 22, n. 7, p. 707-710, 1996.

APÊNDICES

APÊNDICE A – Características individuais (raça, peso e idade), sobrevida e volume de coloide empregado dos animais do grupo I (critério clínico)

Animais	Raça	Peso (kg)	Idade (anos)	Óbito	Volume de coloide (ml)
1	Poodle	19,0	8	não	0
2	Poodle	11,0	8	não	0
3	SRD	5,0	14	não	0
4	SRD	3,0	10	não	0
5	Rottweiler	34,0	9	não	0
6	SRD	11,0	8	sim	0
7	SRD	13,0	6	não	0
8	SRD	30,0	2	não	0
9	Sheepdog	12,0	9	sim	0
10	SRD	20,0	11	não	20
11	Fox Paulistinha	25,0	13	sim	20
12	Dogue Alemão	12,0	8	não	50
13	SRD	16,0	5	não	30
14	SRD	12,0	3	não	40
15	SRD	25,0	8	sim	10
16	Rottweiler	9,0	9	sim	50
17	SRD	12,0	7	não	20
18	Cocker spaniel	34,0	9	não	20
19	Labrador	40,0	9	não	20
20	SRD	22,0	5	sim	20
21	Poodle	12,0	12	não	20

SRD – sem raça definida

APÊNDICE B – Características individuais (raça, peso e idade), sobrevida e volume de coloide empregado dos animais do grupo II (critério quantitativo)

Animais	Raça	Peso (kg)	Idade (anos)	Sobrevida	Volume de coloide (ml)
22	SRD	12,0	9,0	não	0,0
23	Rottweiler	13,0	8,0	não	0,0
24	SRD	3,0	7,0	não	0,0
25	SRD	10,0	10,0	não	0,0
26	SRD	10,0	8,0	não	0,0
27	SRD	20,0	12,0	não	0,0
28	SRD	25,0	7,0	não	0,0
29	Teckel	8,0	8,0	não	0,0
30	SRD	7,0	10,0	sim	20,0
31	Poodle	11,0	13,0	não	30,0
32	Poodle	22,0	8,0	não	20,0
33	SRD	22,0	8,0	sim	50,0
34	SRD	40,0	9,0	não	50,0
35	Pit bull	13,0	4,0	não	40,0
36	Rottweiler	17,0	5,0	não	30,0
37	SRD	32,0	7,0	sim	40,0
38	Labrador	31,0	16,0	sim	40,0
39	Pit bull	16,0	5,0	não	15,0
40	SRD	0,0	11,0	não	30,0
41	Husky Siberiano	17,0	10,0	sim	10,0
SRD – sem raça definida					

APÊNDICE C - Variáveis de resposta inflamatória sistêmica apresentadas pelos animais do grupo I (critério clínico)

Animais	Mucosas	T°C retal	FC (bpm)	FR (mpm)	Glicemia (mg/dl)	PaCO ₂ (mmHg)	Albumina (g/dl)	Leucócitos (xmm ⁻³)
1	hipocoradas	39,0	120,0	40,0	48		2,7	19,1
2	hipocoradas	37,3	160,0	40,0	113		1,6	50,6
3	hpocoradas	40,0	160,0	40,0	78			23,7
4	congestas	38,0	134,0	20,0	96		3,2	7,8
5	hipocoradas	39,0	120,0	26,0	38	43	2,0	66,1
6	normocoradas	37,2	132,0	24,0			2,0	58,4
7	congestas	38,2	156,0	20,0	69	28	2,1	48,7
8	normocoradas	37,5	140,0	30,0	58	30	2,5	23,0
9	normocoradas	38,2	152,0	100,0	98	24	2,3	24,6
10	normocoradas	38,2	148,0	30,0	74	23	3,2	28,0
11	congestas	37,7	112,0	20,0	116	46	3,5	22,5
12	normocoradas	37,4	140,0	40,0	41	33	2,8	51,3
13	congestas	37,7	112,0	20,0	129	57		22,5
14	normocoradas	39,1	100,0	20,0	96	28	2,3	43,7
15	hipocoradas	37,5	120,0	26,0	109	29	2,1	16,3
16	congestas	38,6	120,0	32,0	38	23		38,0
17	normocoradas	37,5	120,0	26,0	92		1,9	38,0
18	normocoradas	39,2	112,0	24,0	160	32	3,0	22,4
19	hipocoradas	40,2	132,0	70,0	63	20	2,1	23,0
20	normocoradas	39,5	112,0	36,0	108	25	2,7	3,7
21	hipocoradas	39,7	160,0	40	55	61	2,0	60,0

APÊNDICE D - Variáveis de resposta inflamatória sistêmica apresentadas pelos animais do grupo II (critério quantitativo)

Animal	Mucosas	T°C retal	FC (bpm)	FR (mpm)	Glicemia (mg/dl)	PaCO ₂ (mmHg)	Albumina (g/dl)	Leucócitos (xmm ⁻³)
22	hipocoradas	36,6	100,0	44,0	108	19,0	2,3	12,4
23	congestas	39,4	110,0	40,0	96	31,0	2,3	43,7
24	normocoradas	39,1	110,0	30,0	59	38,0	2,8	49,7
25	hipocoradas	37,2	128,0	40,0	38	32,0	2,4	23,8
26	normocoradas	37,2	120,0	36,0		29,0	2,7	67,1
27	normocoradas	37,7	110,0	36,0		45,0	3,3	80,2
28	normocoradas	40,0	136,0	70,0	156	25,0	2,1	60,4
29	normocoradas	37,6	144,0	30,0	80	25,0	2,5	8,7
30	normocoradas	35,2	120,0	24,0	53	54,0	3,3	82,3
31	hipocoradas	36,0	160,0	30,0	89	32,0	2,3	0,5
32	congestas	38,2	160,0	44,0	35	22,6	2,8	6,6
33	congestas	38,0	130,0	38,0	66	29,0	2,1	23,7
34	ictérica	37,0	80,0	36,0	72	31,0	2,0	182,2
35	congestas	38,2	128,0	40,0	48	47,0		
36	normocoradas	38,9	104,0	24,0		38,9	2,4	12,3
37	normocoradas	39,4	120,0	36,0	141	65,0	2,9	53,4
38	congestas	38,4	120,0	64,0	94	37,0	2,6	46,5
39	normocoradas	37,1	100,0	32,0	115	42,0	3,0	19,6
40	normocoradas	37,9	140,0	40,0	50	35,0	2,0	89,9
41	hipocoradas	39,9	130,0	35,0	101	20,0	2,3	8,5

APÊNDICE E - Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos por minuto) dos animais do grupo I ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
1	120	140	160	160	152	108	112	152	160	140	140	140	145	124	124	118	120	130
2	160	136	160	160	144	136	120	125	124									
3	160	160	155	150	148	80	80											120
4	134	84	53	52	55	52	44	43	38	40	35	36	35	35	31	40	42	210
5	120	96	139	128	139	125												
6	132	88	90	92	80	88	80											130
7	156	154	142	150	111	109	100	96	94	82	86	79	72	82	123	75	69	
8	140	152	143	134	119	111	113	110	102									120
9	152	124	142	150	214	152	160	160	168	240	180							
10	148	122	136	130	160	136	148	124	120	120	120	124	120	110	100	112	100	
11	112	130	132	120	132	128	140											
12	140	93	101	102	120	109	80	90	86	90	87	96	93	109	101	97	97	140
13	112	130	132	120	132	128	140											
14	100	110	113	120	100	88	100											120
15	120	120	133	127	120	123	112	110	112	110	100	100	100	120	120	107	90	130
16	120	130	120	63	84	88	84	90										120
17	120	140	115	132	136													
18	112	164	100	100	100	88	120	80	80	88	64	56	60					92
19	132	124	120	107	93	85	90	104	81	79	74	77	82	85	122	100	102	120
20	112	136	112	123	110	140	126	118	110	117	112	92	96					
21	160	140	140	126	132	123	127	132	123	127	138	136	106	100	80	65		125

APÊNDICE F - Valores individuais de frequência cardíaca (batimentos por minuto) dos animais do grupo II ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
22	100	80	110	112	110	80												120
23	110	110	90	66	75	72	72	60										196
24	110	120	121	110	120	88	88											140
25	128	150	156	170	182													
26	120	140	104	96	92	88	88	72	75	75	65	66	75	100	76	88	88	
27	110	106	93	100	71	68	69	55	90									90
28	136	120	115	116														
29	144	96	120	96	75	80	86	90	60	64	57	65	52	80	72	74	96	
30	120	128	120	135	100	100	102	92	111	120	88	100	100					93
31	160	86	119	90														
32	160	104	116	116	139	126	107											
33	130	112	105	118	92	92	114	98	91	98	124	120	108					135
34	80	90	114	144	125	111	99	106	86	91	112	95	121	115				
35	128	133	125	128	118	121	128	120	120									
36	104	88	120	135	120	80												
37	120	112	98	91	94	88	83	83	107	100								120
38	120	155	156	146	148	140	142	125	123	128	140	132						
39	100	82	77	69	78	72	60	64	57	55	54	80	111	90	87	80	64	
40	140	125	101	115	99	89	97	87	94									108
41	130	120	120	135	125	128	132	150	140	156	147	147	137	151	142			

APÊNDICE G - Valores individuais de frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto) dos animais do grupo I ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
1		40	45	60	62	68	65	58	60	60	60	60	60	60	60	60	25	
2		40	28	30	36		36	80										
3	40	24	40	56	40	24	30											60
4	20	20	15	14	14	23	18	23	32	30	33	33	20	15	12	12	16	
5	26	24	25	28	32	30												
6	24	25	18	20	20	18	20											30
7	20	24	21	16	11	13	21	28	20	20	22	19	20	20	20	20	17	
8	30	20	28	30	30	18	32	55	50									30
9	100	72	80	77	52	48	50	28	24	44	24							
10	30	32	40	40	40	28	24	28	30	30	25	30	28	16	20	28	30	
11		20	32	36	28	28	40											
12	40	15	17	20	48	52	16	20	24	24	15	20	20	24	20			35
13	20	20	32	36	28	28	40											
14	20	19	20	40	40	20	32											40
15	32	35	36	28	25	20	24	24	16	20	44	30	30	36	24	24		35
16	36	40	23	18	26	28	26	30										
17	26	40	25	24	25													
18		24	20	20	20	30	40	20	20	20	24	16	24					
19	70	56	44	40	40	20	20	20	48	80	84	90	90	90	95	44	95	70
20	36	20	16	20	20	20	20	9	20	24	32	40	36					
21	40	40	30	46	40	26	20	20	24	24	36	30	18					40

APÊNDICE H - Valores individuais de frequência respiratória (movimentos respiratórios por minuto) dos animais do grupo II ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
22	44	40	36	32	36	30												30
23	40	40	14	27	24	42	64	32										45
24	30	20	30	31	30	20	20											36
25	40	70	70	80	80													
26	36	44	28	28	28	24	20	32	44	36	35	28	24	24	32	32	40	
27	36	32	28	28	19	18	28	30	32									40
28	70	14	13	20														
29	30	24	30	20	24	24	24	32	40	30	28	28	30	32	60	20	32	
30	24	32	30	30	28	28	28	32	28	26	26	20	28	28				24
31	30	36	20	30														
32	44	36	22	26	35	47	19											
33	38	34	36	27	37	37	38	38	38	38	38	38	37	40				45
34	36	35	40	60	58	90	17	38	47	49	48	42	41	43				
35	40	80	26	24	40	45	42	20	36	36	40							
36	24	20	40	60	60													
37	36	40	28	16	13	16	40	32	26	60	30							60
38	64	40	32	60	60	56	58	65	68	84	88	88						
39	32	24	24	16	70	16	16	16	24	20	36	18	15	20	18	40	20	
40	40	30	30	60	50	30	30	15	18									32
41	35	20	20	40	45	40	36	32	28	36	60	28	44	36	40			

APÊNDICE I - Valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) dos animais do grupo I ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
1		140	130	135	120	120	110	110	90	95	110	125	120	110	120	100	110	120
2		160	180	140	150	130	150	140	210									
3	166	154	149	169	169													140
4		130	140	140	140	135	142	135	130	130	150	150	140	140	140	140	140	
5		120	120	130	160	150												
6		170	170	160	140	145	150	143										135
7	60	90	123	110	113	110	110	115	130	122	120	110	110	120	100	130	115	
8		159	143	140	130	130	145	180	130									120
9		130	110	114	110	104	130	110	120	90	80	90						
10		140	140	140	130	150	140	130	130	130	140	130	130	130	135	160	140	
11		150	150	130	130	190	125											
12		133	127	107	100	129	118	121	129	132	128	142	118	137	130	134	143	140
13		150	150	130	130	190	125											
14	110	120	120	130	120	130												120
15		100	123	104	90	90	80	110	105	100	116	115	106	101	124			130
16		140	140	140	140	140	130	135										120
17		110	80	60	60													
18		160	170	160	160	140	130	130	135	150	150	160	125	125				180
19	130	140	140	140	140	141	140	126	120	121	126	120	121	141	136	140	132	120
20	127	110	97	132	118	123	117	132	117	132	124	125	137					
21	100	120	135	180	160	140	134	120	110	110	110	120	110					130

APÊNDICE J - Valores individuais de pressão arterial sistólica (mmHg) dos animais do grupo II ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
22		148	136	154	150	136												135
23		120	120	130	120	130	140	140										120
24		110	110	140	140	122	123											125
25		100	92	70	80													
26		130	140	140	140	135	142	135	130	130	150	150	140	140	140	140	140	
27		171	146	150	138	142	128	116	120									120
28	130	110	120	132														
29	140	142	122	140	105	141	92	141	120	110	100	90	101	127	82	140	150	
30		130	150	140	140	150	150	150	160	150	150	160	160	150				140
31		80	100	50														
32	60	81	113	125	130	136	86											
33	90	110	112	120	110	100	85	98	120	105	110	110	120	120				150
34		110	160	190	170	170	170	130	120	110	120	110	120	110				
35		134	165	142	138	156	144	160	144									
36	78	160	176	188	154	150												
37		136	146	13	125	176	155	144	147	140								130
38	50	125	150	125	120	125	123	128	120	100	90	98						
39	60	120	100	129	131	90	109	103	92	88	80	90	99	123	113	90	100	
40	100	120	120	130	160	140	140	140	120									130
41	110	110	120	100	80	120	80	80	58	77	82	78	85	80	90			

APÊNDICE K - Valores individuais de pressão coloidosmótica (mmHg) dos animais do grupo I, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
1	10,2	10	8,9	9,3	9,7	9,2	8,3	6,9	9,1	9,1	10,4	10,3	9,8	10,8	10,4	12,4		
2	14,5	14,0	18,4	14,2	17,5	18,0	18,3											
3	16,3	13,3	14,0	15,2	15,4	14,8												
4																		
5	17,6	12,9	12,5	13,9														18,0
6	26,5	15,9	14,4	14,0	13,4	8,0												25,0
7																		
8	13,1	14,0	14,1	14,3	16,2	14,9												19,0
9	18,8	8,7	12,4	12,0	17,3	10,0	17,3	20,6	16,0	19,6	19,3	21,0	18,0	15,3	19,7	18,0	19,3	34,3
10		14,6	13,0	13,7		11,7	13,4	13,8	14,7	12	14,7	15	15,3	12,5	16,4	14,9		
11	11,4		9,3	12	11,2	11												
12	10,7	10,0	7,6	6,4	9,3	11,4	10,6	8,6	9,0	8,7	9,6	9,3	10,9	10,1	9,7	11,9	11,9	18,0
13	13,2	11,0	11,9	12,4	13	12,8	12,0	12,9	12,9	13,9								
14	11,9	9,8	10,7	9,8	9,6	10,9												23,0
15	10,2	10,1	10,3	9,3	8,9	8,7	10,3	10,0	10,7	10,1	9,0	9,0						18,0
16	12,0	15,4	15,0	15,2	15,0	15,8	16,8	17,3										20,0
17	12,9	10,0	9,0	8,0	8,0													
18	14,6		13,6	13,0	12,3	12,5	13,3	13,3	15,5	16,7	17,1	17,0	17,0					18,5
19	12,8	13,6	14,9	12,4	17,5	19,3	14,0	15,1	16,2	16,3	16,3	16,7	16,7	16,6	16,9	16,4	17,0	25,3
20		11,0	10,8	11,1	8,7	7,4	7,5	8,3	7,0	8,0	8,7							
21	14,7	13,0	14,9	17,2	18,7	19,7	19,3	19,1	19,2	19,1	18,8	18,5	19,0	18,0				21,9

APÊNDICE L - Valores individuais de pressão coloidosmótica (mm Hg) dos animais do grupo II, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
22	8,4	10,0	9,8	9,3	9,4													16,0
23	14,0	14,3	18,4	18,5	18,2	18,1	21,2											24,8
24	21,1	24,3	16,8	18,6	19,0	18,7												23,0
25	16,0	14,0	14,0	13,0														
26	12,0	10,8	10,6	9,8	13,0	12,8	11,7	10,6	11,5	14,1	14,2	13,2	12,8	11,7	12,5	11,6	10,9	
27	4,9	5,3	5,8	5,2	4,0	3,7	10,9	13,9										22,0
28																		
29	18,8	8,7	12,4	12,0	17,3	10,0	17,3	20,6	16,0	19,6	19,3	21,0	18,0	15,3	19,7	18,0	19,3	34,3
30	13,4		14,5	12,6	15,0	13,0	13,2	12,3	11,8	16,0	15,5	16,0	16,0					21,8
31		10,1	5,7															
32		11,7	9,2	13,9	12,0	10,3	7,5	14,3	14,2	14,1	14,3	14,1	14,5					
33	15,0	14,0	12,0	14,0	22,7	10,7	11,6	10,9	14,7									22,0
34	13,5	7,7	9,9	10,3	9,2	7,5	11,4	11,1	11,5	11,9	12,6	12,3						
35	12,5	10,7	11,2	12,2	11,9	12,4	11,6	9,5										
36	15,0	14,3	12,2	10,1	11,0	11,2	9,9											
37	16,0	12,0	11,9	12,0	12,0	12,4	12,8	14,4	13,2									24,8
38	13,2	11,7	11,8	12,0	12,3		12,8	13	11,6	14,5	13,5							
39	20,2	13,1	12,3	19,2	17,0	16,9	16,4	15,8	17	17,5	17,7	18	17,4	18,8	20,4			
40	14,0	13,0	11,0	10,0	9,8	15,1	11,3	12,0										22,0
41	10,2	8,7	9,1	9,0	9,4	10,5	91,0	8,0	8,2	9,0	8,5							

APÊNDICE N - Valores individuais de temperatura retal (graus Celsius) dos animais do grupo I ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
1	39,0	36,3	36,6	37,3	37,3	37,4	37,5	37,5	37,3	37,6	37,6	37,5	38,5	37,6	37,5	37,5	37,5	39,4
2	37,3	35,4	37,7	38,3	38,3	38,3	38,0	38,0	37,5									
3	40,0	35,9	35,9	36,5	37,0	36,2	37,0											38,8
4	38,0	35,8	36,8	37,0	37,1	37,2	36,9	37,1	37,0	37,1	36,7	36,3	36,4	36,3	36,3	37,2	36,8	
5	39,0	35,1	36,0	37,2	37,3	37,5												
6	37,2	35,4	37,3	37,2	37,2	37,3	37,5											38,3
7	38,2	34,8	34,5	34,9	36,0	36,2	36,5	37,1	36,9	36,7	37,6	37,5	37,4	37,6	37,2	37,7	37,8	
8	37,5	37,2	39,6	39,5	37,9	38,3	38,3	37,8	37,3									38,2
9	38,2	39	39,1	38,1	37,5	38	38,2	37,2	37,7	38,2	39,1							
10	38,2	36,4	36,8	38,4	37,2	37,4	37,3	37,1	37,1	37,0	37,3	37,6	37,0	37,5	38,0	38,0	38,7	
11	37,7	35,8	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0											
12	37,4	35,6	35,8	36,0	37,2	37,3	36,1	36,0	36,5	36,8	36,6	37,0	37,3	37,3	37,6	37,8	36,8	38,6
13	37,7	35,8	38,0	38,0	38,0	38,0	38,0											
14	39,1	35,5	36,6	36,0	36,3	36,4	36,5											39,4
15	33,0	34,3	35,4	35,4	35,5	35,8	35,7	35,7	35,8	36,2	36,6	35,4	35,3	36,0	36,7	37,8		37,8
16	38,6	36,4	37,5	37,2	37,0	37,0	37,0	37,2										39,1
17	37,5	34,4	36,1	36,7	36,7	37,3	36,5	37,8	37,8	37,6	37,6	37,3						
18	39,2	35,4	36,8	37,2	36,9	36,2	37,0	37,2	37,3	37,8	38,0	38,0	38,0					38,3
19	40,2	37,1	36,4	36,3	36,6	36,4	36,8	36,4	36,5	36,7	36,7	36,7	36,6	36,6	36,9	36,9	37	38,2
20	39,5	36,4	35,9	36,2	36,2	36,3	36,4	37,2	37,3	37,2	37,2	37,6	38					
21	39,7	36,0	36,9	37,9	37,9	38,0	37,2	37,1	37,2	37,1	38,1	37,9	37,4					39,0

APÊNDICE O - Valores individuais de temperatura retal (graus Celsius) dos animais do grupo II ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
22	36,6	37,2	37,3	37,2	37,3													
23	39,4	35,1	36,0	36,5	36,2	37,0												40,1
24	39,1	36,5	36,7	36,2	36,3	37,0	37,0											39,2
25	37,2	38,3	38,6	39,0	39,0													
26	37,2	33,6	36,7	37,2	37,3	37,3	37,3	37,0	37,4	37,6	37,6	37,9	37,9	37,8	38,7	38,7	38,6	
27	37,7	36,1	36,1	36,5	36,4	36,7	37,1	37,1	36,4									40,0
28	40,0	36,6	37,8	38,1	38,8													
29	37,6	37,1	37,3	37,2	37,2	37,2	37,7	37,8	38,2	37,7	38,1	37,6	37,6	38,3	38,2	37,7	38,2	
30	35,2	35,0	35,5	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	37,0	36,6	37,2	37,3	37,2	37,3				38,0
31	36,0	33,6	34,5	37,6														
32	38,2	38,2	34,6	35,7	36,0	36,0	35,0											
33	38,0	34,0	35,7	36,8	37,3	37,5	37,9	37,8	37,9	38,0	38,2	38,3	38,3	38,5				38,8
34	37,0	33,0	34,8	38,9	36,9	37,3	35,2	36,0	35,8	36,1	36,8	36,8	37,5	36,8				
35	38,2	37,7	36,4	36,6	37,1	37,4	37,5	37,5	37,9									
36	38,9	36,7	36,6	37,2	37,2													
37	39,4	37,0	37,0	37,1	37,5	37,6	37,6	36,8	37,0	37,0								39,4
38	38,4	35,5	37,6	38,3	38,4	38,3	38,3	37,2	37,3	37,0	37,5	37,6						
39	37,1	33,9	35	35,2	36,2	35,2	35,4	35,68	35,2	34,4	35,5	35,9	37,3	37,2	37	36,7	37,1	
40	37,9	35,2	37,4	37,9	37,8	36,9	36,9	36,8	36,8									38,5
41	39,9	36,9	37,9	37,8	36,9	37	37	36,8	37,2	37,2	37,9	37,4	37,5	37,6	36,8			

APÊNDICE P- Valores individuais de glicemia (mg/dL) dos animais do grupo I, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
1	48	182	44	248	166	33	64	94	172	70	110	73	34	87	56	78	70	71
2	113	229	188	206	205	249	235	216	249									
3	78	95	74	87	86	74	77											82
4	96	94	60	70	80	80	93											
5	38	47		61	60	42	37	79	66	58	83	78	70	64	64	54		113
6																		
7	69	87	76	71	83	82	90	95	80	85	88	92	72	120	123	96	101	
8	58	62	36	38	99	97	80	90	94									95
9	109	115	147															
10		101	80	106	113	105	103	87	83	97	137	94	86	80	65	67	83	
11	108	63	168	110	87	82	82											
12	55	119	117	114	119	102	94	73	87	76	84	62	59	176	63	55	72	80
13	108	63	168	110	87	82	82											
14	96	84	114	86	106	89	146											75
15	59	98	62	70	61	60	63	50	76	79	161	69	62	74	68	59	55	
16	38	47	63	79	61	60	42	37	79	66	58	83	78	70	64	64	54	85
17																		
18		76	66	92	98	82	71	77	80	114	93	70	90	90				79
19	75	69	108	99	99	85	102	92	78	98	90	96	89	86	77	80	95	109
20	92	95	111	105	92	85	93	92	72	116	96							
21	101	128	125	90	75	76	79	75	70	75	80	83	84					98

APÊNDICE Q - Valores individuais de glicemia (mg/dL) dos animais do grupo II, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
22	98	96	72	79	72	69												77
23	74	79	59	68	80	83	82	88										89
24	116	146	107	107	95	95	103											98
25	41	31	33	46	115	62												
26	129	139	78	73	63	60	91	93	64	64	68	60	61	57				
27	175	164	116	94	73	91	79	77	77									86
28	160	162	129	121	144	80	119	121	101	71	86	71	68	66	51	78	67	
29	156	164	100	100	86	88	86	100	92	85	85	76	62	98				75
30	80	20	95	149														
31	53	23	102	52	70	55	83	110	65	55	67	77	68	109	103			109
32	89	77	83	113	116	100	89	92	110	95	76							100
33	35	45	155	113	80	64	69	69	77	88	77	79	69					
34	66	134	121	118	115	127	130	114	95	88								
35	72		108	77	70	88												
36	48	61	54	142	56	85	99	101	51	94	100	101	190	79	89	90	91	
37		190	150	110	110	88	88	84	76	62	64	79						
38	141	110	82	128	104	88	79	90	91	103	92	83	106	86	104			
39	94	84																
40	115	125	100	97	98	98	95	93										99
41	50	47	220	233	70	66	59	92	80	54	91	178	80	48				

APÊNDICE R - Valores individuais de lactato sérico (mmol/L) dos animais do grupo I, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
1		5,5	4,7	3,6	2,3	2,2	2,1	2,4	1,9	2,3	2	1,9	1,4	1,8	1,6	1,2	1,3	1
2		2	2,3	1,6	2	1,9	2,5	1,8	3									
3	0,9	1	0,7	0,7	0,7	0,7	0,9											1,9
4	5,4	1,4	0,9	0,8	0,8	0,8	1,3	0,9	1,7	0,8	0,9	0,9	0,9	1,2	1,6	1		
5	2,1	1,4	1,3	1,3	1,3	0,8	0,9											0,8
6																		
7	3,1	2,9	1,1	0,8	0,8	0,8	0,8	1	0,8	1	1,1	1,2	0,9	1	1,1	1,4	1,2	
8	3	0,9	0,9	1,2	0,8	0,8	0,8	1	1									1,5
9	4,1	3,1	3,3															
10		3,3	2,4	3,9	3,3	2,3	2,1	2,1	1,6	1,9	1,5	1,4	1,1	1,3	0,9	1,2	1,7	
11		2,3	3	3,5	3,9	3,7	3,8											
12	2,4	0,8	0,8	0,8	1,1	0,9	1,5	1,3	1,4	2	1,3	2,4	1,2	1,4	1,7	1,6	1	1,5
13	2,3	3	3,5	3,9	3,7	3,8												
14	0,7	1,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7											2
15	2,4	1	0,5	0,9	0,7	0,7	1,8	0,9	0,9	0,9	1,3	0,5	0,6	0,7	0,7	0,7	1	
16	7	1,8	0,7	1,5	0,8	0,8	2,1	1,3	1,5	1,3	0,8	0,7	0,7	0,8	3,6	1,6	1,6	2
17																		
18	0,5	0,5	1	0,5	0,9	0,8	0,5	0,8	0,5	0,5	0,5	0,5						1,6
19	3,8	2,4	2,4	1,7	1,5	2,8	1,6	2,1	1,8	1,5	1,2	1,1	1,2	1,1	1,1	1,1	1,3	1,5
20	2,4	1,3	0,8	0,8	0,8	1,5	0,8	0,8	0,8	0,9	0,9	1	1					
21	3	2	2,7	1,4	2,6	2,2	2,2	2	1,8	1,5	1,2	1,6						3,1

APÊNDICE S - Valores individuais de lactato sérico (mmol/L) dos animais do grupo II, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16	Retorno
22	0,7	0,8	1,4	1,3	1,3	1,3	0,9	0,9	0,8	1,4	1,3	1,3	1,3					2,2
23	2,4	1,7	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9										2,3
24	2,3	1,6	0,8	1,1	1	0,9	0,9											1,5
25	7,4	7	4	2,8	2,4	3,1												
26	2,1	3,3	1,5	2,1	1,6	1,6	1,9	1,8	1,8	1,9	2,1	1,5	1,4	1,5	1,7	1,7	1,3	
27	1	1,2	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9	0,9									1,2
28	2,2	1,2	1,2	1,6	1,7	1,2	2,3	2,5	1,7	2	2,7	3,1	2,4					
29	2,5	2,5	1,2	2,5	2,2	2,1	2,2	2,2	2,2	2,5	2,7	2,4	2,6	2,8				2
30	6,6	4	2,9	8,1														
31	3,9	3	0,9	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	0,7	1			2,3
32	1,9	0,8	1,3	0,8	0,8	0,9	0,9	0,8	0,9									1,9
33	2,2	1,1	1,2	2,1	0,8	0,8	0,8	0,8	1,3	0,8	1,4	1	1,5	1,1				
34	2,9	2,6	0,1	1	1	0,8	0,8	0,9	1,2									
35	2,6	2,4	1,3	1	1,2													
36	1,8	1,7	1,2	1,2	1,2	1	1,2	1,5	1,2									
37	3,4	0,16	1,1	1	1	0,8	0,8	0,8	1,1	1	1,2	2,5						
38	4,9	2,1	1,8	3,2	2,4	2,4	2,2	1,3	3,2	3	2,1		2,5	2,3				
39	2,2																	
40	3	1,8	1,5	1,4	0,8	0,8	1	0,8										2,3
41	4	3,3	4,3	3,5	3,2	3,5	2,7	2	1,9	2	3,4	3	3,5	3,6				

APÊNDICE T - Valores individuais de pH arterial, PaCO₂ (mmHg), bicarbonato (mmol/L) e déficit de bases (mmol/L) dos animais do grupo I, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	pH				PaCO ₂				Bicarbonato plasmático				Déficit de bases			
	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
1		7,27	7,41	7,42		34,0	28,0	33,0		12,0	18,0	21,0		-12,0	-6,0	-1,0
2		7,38				29,0				17,0				-6,0		
3		7,38		7,4		28,0		29,0		16,0		19,0		-8,0		-3,0
4		7,36				33,0				18,0				-8,0		
5	7,35				43				21				1			
6		7,40				48,0				29,0				4,0		
7	7,23	7,32			28	26,0			12	13,0			-15	-11,0		
8	7,34	7,30		7,3	30	35,0		33,0	16	16,0		16,0	-8	-8,0		-8,0
9	7,3	7,36	7,03		24	24,0	42,0		11	11,0	10,0		-13	-13,0	-20,0	
10	7,32	7,32	7,4		23	23,0	23,0		12	12,0	13,0		-13	-13,0	-10,0	
11	7,34	7,38			46				24	17,0			-1	-6,0		
12	7,09	7,18	7,4	7,3	33	46,0	36,0	27,0	10	16,0	20,0	14,0	-19	-11,0	-4,0	-10,0
13	7,32	7,38			57	33,0			28	19,0			3	-5,0		
14	7,4	7,32		7,4	28	34,0		28,0	17	16,0		16,0	-7	-9,0		-6,0
15	7,12				29				9				-19			
16	7,33	7,40		7,4	23	30,0		32,0	13	20,0		19,0	-13	-2,0		-3,0
17																
18	7,28	7,29	7,3		32	30,0	26,0		15	14,0	13,0		-11	-11,0	-11,0	
19	7,52	7,18	7,4	7,4	20	27,0	29,0	37,0	14	10,0	16,0	22,0	-6	-17,0	-9,0	-1,0
20	7,48	7,32	7,3		25	25,0	26,0		16	13,0	13,0		-5	-12,0	-11,0	
21	6,97	7,24	7,4	7,4	61	43,0	32,0	34,0	15	18,0	18,0	21,0	-18	-8,0	-7,0	-2,0

APÊNDICE U - Valores individuais de pH arterial, PaCO₂ (mmHg), bicarbonato (mmol/L) e déficit de bases (mmol/L) dos animais do grupo II, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	pH				PaCO ₂				Bicarbonato plasmático				Déficit de bases			
	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
22	7,44	7,4		7,4	19,0	26,0		25,0	13,0	14,0		14,0	-19,0	-9,0		-8,0
23	7,4	7,4		7,4	31,0	29,0		28,0	20,0	18,0		16,0	-2,0	-5,0		-6,0
24	7,42	7,4		7,4	38,0	38,0		35,0	23,0	24,0		21,0	2,0	0,0		-2,0
25	7,16				32,0				11,0				-16,0			
26	7,16	7,3	7,3		29,0	29,0	35,0		14,0	15,0	18,0		-11,0	-9,0	-6,0	
27	7,29	7,3		7,5	26,0	45,0		23,0	15,0	21,0		16,0	-8,0	-5,0		-4,0
28	7,06	6,73			23,0				9,0	18,0			-20,0	-19,0		
29	7,25	7,4	7,4		54,0	25,0	29,0		20,0	16,0	18,0		-9,0	-8,0	-6,0	
30	7,11				32,0				10,0				-18,0			
31																
32	7,36	7,1			22,5	32,0			16,2	12,0			-10,0	-17,0		
33	7,18	7,4			31,0	29,0			12,0	16,0			-16,0	-7,0		
34	7,23	7,2			33,0	28,0			10,0	11,0				-16,0		
35	7,24	7,3	7,41		47,0	28,0	22,0		19,0	13,0	14,0		-7,0	-12,0	-9,0	
36	7,33	7,4			38,9	36,0			25,0	20,0			3,0	-4,0		
37	7,37	7,3		7,4	63,0	35,0		36,0	32,0	19,0		22,0	-2,0	-5,0		-1,0
38	7,16	7,2			34,0	37,0				12,0				-16,0		
39	7,4	7,3	7,4		24,0	42,0	29,0		13,0	18,0	18,0		-9,0	-8,0	-5,0	
40	7,4	7,3		7,4	33,0	35,0		22,0		18,0		22,0	-11,0	-7,0		-1,0
41	7,19	7,3			24,0	20,0			12,0	8,0			-19,0	-17,0		

APÊNDICE V - Valores individuais de PaO₂ (mmHg), SaO₂ (%) e relação PaO₂/FiO₂ dos animais do grupo I, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	PaO ₂				SaO ₂				PaO ₂ /FiO ₂			
	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
1		120,0	96,0	82,0		97,0	97,0	95,0		457,0	457,0	390,0
2		50,0				83,0				238,0		
3		102,0		105,0		98,0		98,0		486,0		500,0
4		91,0	91,0			96,0				433,0		
5	174				92				367,0			
6		60,0				95,0				286,0		
7	83	65,0			96	92,0			456,0	438,0		
8	75	89,0		90,0	94	95,0		98,0	357,0	423,0		466,0
9	90	103,0	128		96	97,0	96,0		481,0	354,0	426,0	
10	86	94,0	79,0		97	97,0	94,0		333,0	447,0	371,0	
11	51				86				248,0			
12	113	136,0	58,0	89,0	97	98,0	88,0	96,0	538,0	648,0	276,0	424,0
13	93	98,0			97	97,0			442,0	461,0		
14	115	74,0		84,0	98	95,0		95,0	548,0	352,0		400,0
15	107	56,0	59,0	100,0	99	90,0	90,0	89,0	510,0	267,0	281,0	476,0
16	124	115,0		95,0	97	97,0		96,0	400,0	548,0		452,0
17												
18	76	92,0	92,0		95	96,0	96,0		362,0	438,0	438,1	
19	100	86,0	62,0	81,0	98	95,0	91,0	95,0	476,0	409,0	295,0	385,0
20	93	73,0	65,0		97	94,0	91,0		442,0	347,0	309,0	
21	61	52,0	75,0	87,0	75	83,0	94,0	98,0	61,0	52,0	357,0	414,0

APÊNDICE W - Valores individuais de PaO₂ (mmHg), SaO₂ (%) e relação PaO₂/FiO₂ dos animais do grupo II, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	PaO ₂				SaO ₂				PaO ₂ /FiO ₂			
	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
22	108	76,0		92,0	98	95,0		96,0	514,0	362,0		438,0
23	81	87,0		84,0	96	97,0		95,0	548,0	414,0		400,0
24	81	81,0		105,0	96	96,0		96,0	210,0	386,0		500,0
25	214				99				285,0			
26	256	95,0	83,0		98	97,0	95,0		419,0	452,0	395,2	
27	102	129,0		86,0	97	98,0		96,0	538,0	614,0		410,0
28		59,0				47,0			352,0	196,0		
29	70	72,0	76,0		91	94,0	95,0		447,0	240,0	361,0	
30	375				100				335,0			
31									333,0			
32	91	68,0			96	91,0			319,0	323,8		
33	39	56,0			75	86,0			433,3	267,0		
34		66,0				91,0			186,0	314,0		
35	81	89,0	94,0		93	96,0	97,0		386,0	424,0	447,6	
36		80,0				95,0			476,0	381,0		
37	85	86,0			96	96,0			348,0	423,0		
38	452	139,0		92,0	100	99,0		97,0	452,0	661,9		438,0
39	330	98,0	71,0		100	97,0	94,0		330,0	326,0	338,0	
40		89,0		92,0		96,0		97,0	442,0	424,0		452,0
41	104	59,0			97	88,0			452,0	280,0		

APÊNDICE X - Valores individuais de leucócitos (mil/mm³), hematócrito (%), hemoglobina (g/dL) e plaquetas (mil/mm³) dos animais do grupo I, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	leucócitos				hematócrito				hemoglobina				plaquetas			
	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
1	19,1	30,3	50,1	8,6	33,0	28,0	24,5		11,5	9,6	8,1		213,0	168,0	135,0	829,0
2	50,6			10,6	11,0			36,0	5,0				160,0			
3	23,7			9,0	29,0			30,0	7,0			11,0	158,0			154,0
4	7,8	9,0			43,0	40,0			15,0	14,0			456,0	400,0		
5	66,1	66,0			36,0	30,9			12,0	8,9			113,0	200,0		
6	58,4	61,4		22,0	24,0	17,5		30,0	8,0	6,0		10,0	441,0	429,0		350,0
7	48,7	39,7			30,0	22,0			10,2	9,0			136,0	152,0		
8	23,0	35,0		16,0	30,0	25,0		40,0	10,0	9,0		12,0	130,0	120,0		210,0
9	24,6	32,4			33,0	30,0			11,9	9,9			433,0	345,0		
10	28,0	16,4	19,7		46,0	34,2	33,8		15,0	12,3	12,1		256,0	220,0	261,0	
11	22,5	78,0			59,0	40,0			19,0				73,0	80,0		
12	51,3	64,0	86,2	7,6	33,0	33,0	28,0	31,6	16,0	10,3	11,9	14,0	160,0	87,0	107,0	210,0
13	22,5				59,0				18,0				73,0			
14	43,7			13,9	23,0			32,0	5,0			11,0	67,0			
15	38,5				35,0				11,0				380,0			
16	38,0				47,0	36,0			16,0	12,3			137,0			
17	38,0				25,0				9,0				380,0			
18	22,4	41,8	63,1	30,3	40,0	22,0	26,0	40,0	15,0	8,1	9,0	14,0	73,0	51,0	80,0	381,0
19	23,0	30,4	36,4	14,8	31,0	26,0	21,0	32,0	11,2	9,0	7,4	10,4	74,0	104,0	189,0	928,0
20	3,7	13,7			43,0	25,0			14,5	8,4			31,0	58,0		
21	60,0	26,7		15,4	22,0	30,3		33,0	8,1	8,7		12,2	216,0	209,0		350,0

APÊNDICE Y - Valores individuais de leucócitos (mil/mm³), hematócrito (%), hemoglobina (g/dL) e plaquetas (mil/mm³) dos animais do grupo II, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	leucócitos				Hematócrito				hemoglobina				plaquetas			
	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
22	12,4	11,3		13,9	23,0	27,0		22	7,0	8,9		6,1	47,0	62,0		154,0
23	43,7			13,9	23,0				7,0				67,0			
24	49,7	52,3		18,0	36,0	25,0		35,0	12,0	8,9		15,0	341,0	296,0		215,0
25	23,8				35,0				15,0				415,0			
26	67,1	49,6	62,1		40,0	35,0	37,0		21,0	5,4	12,1		109,0	163,0	210,0	
27	80,2			15,6	40,0				20,0				271,0			
28	60,4				24,0				8,0				101,0			
29	8,7	9,2	19,8		38,0	28,0	25,0		12,5	9,0	9,2		134,0	138,0	118,0	
30	82,3	20,2		17,9	43,0	30,3		29,0	13,0	9,7		9,4	180,0	227,0		684,0
31	0,5				40,0				21,0				410,0			
32	6,6	12,4		7,8	0,5	22,0			27,0	9,0			143,0	114,0		210,0
33	23,7	14,1		7,7	40,0	25,0		35,0	21,0	8,9		15,0	39,0	69,0		180,0
34	182,2	75,1			45,0	35,0			17,0	12,0			45,0	96,0		
35																
36	12,3	11,2			35,0	20,4			11,0	7,2			35,0	115,0		210,0
37	2,6	6,5		18,9	61,0	40,0		40,0	15,0	13,0		13,0	255,0	65,0		140,0
38	46,5	50,0			39,0	27,0			13,0	9,6			403,0	412,0		
39	19,6	21,9	20,3		31,0	35,0	29,0		10,0	11,0	9,6		457	331,0	297,0	
40	89,9	55,3			32,0	14,0		24,0	12,0	4,6			335,0	249,0		
41	8,5	41,0			30,0	18,0			11,5	6,2			250,0	215,0		

APÊNDICE Z - Valores individuais de albumina (g/dL), proteína total (g/dL), ALT (mmol/dL) e fosfatase alcalina (UI/L) dos animais do grupo I, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	albumina				proteína total				ALT				fosfatase alcalina			
	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
1	2,7	1,5	1,9		6,7	3,0	4,0	4,0	8,4	12,9	32,6	32,3	88,5	148,0	132,0	76,7
2	1,6								85,0			159,0	150,0			204,0
3																
4	3,2	3,0			7,9	7,0			10,0	11,1	16,9		127,9	140,0	164,0	
5	2,0	1,9			5,1	5,3			11,5	9,6			75,0	61,0		
6	2,0	2,0		1,8	7,8	5,0		5,4	20,0	13,6		7,9	79,0	131,0		60,8
7	2,1				6,9				7,9	10,0			70,6	180,0		
8	2,5	2,3		3,0	5,2	4,2		7,8	33,5	40,1		20,0	144,0	150,0		50,0
9	2,3	1,5			6,4	4,1			57,6	45,1			111,5	136,4		
10	3,2	2,3			7,1	4,7	3,5		42,0	41,6	50,5		325,0	539,0	755,0	
11					3,5				7,3	22,2			581,0	691,0		
12	2,8	2,2	2,3	2,3	8,1	4,5	6,0	5,9	18,0	24,0	43,8	56,4	154,0	168,0	380,0	465,0
13									19,1	39,2			141,0	166,0		
14	2,3				5,3				93,4				219,4			
15	1,9				4,9				108,5				853,0			
16									44,0	57,9			853,0			
17	1,9				4,9				108,4				853,0			
18	3,0			2,9	6,3	4,7		7,6	14,0	18,7	25,3	39,8	181,6	307,0	500,0	315,0
19	2,1	1,7	1,6	5,1	8,3	6,8	6,4	7,9	11,0	9,0	15,0	13,0	117,4	226,6	360,0	130,0
20	2,7	1,3			7,7	3,2			13,0	26,0			130,1	102,2		
21	2,0	1,6		2,5	6,8	5,8		7,9	12,7	12,6		23,0	203,0	217,0		102,0

APÊNDICE AA - Valores individuais de albumina (g/dL), proteína total (g/dL), ALT (mmol/dL) e fosfatase alcalina (UI/L) dos animais do grupo I, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	albumina				proteína total				ALT				fosfatase alcalina			
	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
22	2,3	1,9			5,3	4,0			93,4	83,0			219,4	182,0		
23	2,3				6,3				75,0				120,0			
24	2,8	2,2		2,9	7,7	5,5		7,8	11,7	10,1		21,0	57,7	44,4		95,0
25	2,4				8,7				84,0				118,0			
26	2,7	2,1			8,0	4,1			25,3	22,3			204,8	298,0	585,0	
27	3,3				7,7			7,0	12,7			45,0	237,1			79,0
28	2,1				8,2				11,9				100,4			
29	2,5	1,9	2,1	3,1	7,5	6,5	5,9	7,1	7,2	13,5	26,7		51,7	95,0	228,0	
30	3,3				9,8				21,7	46,1				1230,0	1800,0	
31	2,3				4,7				32,2				104,6			
32	2,8	1,8		1,9	7,1	4,1		4,0	14,0	66,4		68,5	176,7	150,0		97,5
33	2,1	1,8		2,5	5,2	4,1		5,7	159,0	134,0		9,8	720,0	482,5		92,1
34	2,0	1,9			5,8	5,4			40,0	94,0			240,8	537,0		
35																
36	2,4	5,8			7,9	8,0			30,1	25,2			872,5	1100,0		
37	3,5	2,5		3,2	6,5	6,0		7,2	24,0	72,0		47,0	99,0	150,0		110,0
38	2,6	1,8			7,6	4,4			23,4	17,8			138,0	197,0		
39	3,0	2,2	2,4		7,9	5,5	6,4		13,3	18,3	31,8		16,3	18,0	31,3	
40	2,0	1,4			7,4	4,5			268,6	127,6			102,1	90,1		
41	2,3	1,1			5,0	2,0			18,9	14,2			250,0	266,9		

APÊNDICE AB - Valores individuais de ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL) e potássio (mEq/L) dos animais do grupo I, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	Uréia				Creatinina				Potássio			
	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
1		165,0	20,0	41,6	1,0	0,8	0,7	0,7	2,4	3,4	3,0	6,1
2					1,6	1,0			2,7	4,2		
3	90,0				1,9				3,7			
4	13,3	37,7	25,4		2,0	0,5	0,5		3,4	3,3	2,5	
5	222,0	161,0			5,6	4,0			3,8	4,0		
6	199,0	150,0		192,0	4,0	1,1		5,2	3,5	4,0		4,2
7	157,0				2,5	1,5			4,4	3,4		
8	65,0	37,0		40,0	0,9	0,5		0,9	3,8	2,0		3,5
9	51,1	47,0			1,8	2,0			3,8	3,9		
10	152,9	39,3	25,4		2,6	0,9	0,8		3,3	3,3	4,1	
11	172,0	161,0			1,5	0,9			3,0	2,5		
12	11,8	86,7	118,0	98,0	4,8	5,7	6,3	2,4	5,8	4,9	2,5	3,4
13	186,0	150,0			0,7	0,5			3,0	4,2		
14	15,3			26,9	0,8			0,7	4,4			5,3
15									3,4			
16	119,0	52,0			3,0	0,5			4,4	2,1		
17	250,0				3,5				3,4			
18	63,0	151,0	61,6	79,0	1,2	0,9	1,0	1,8	3,3	3,5	3,5	5,0
19	24,8	12,2	8,0	18,7	0,9	0,6	0,5	0,7	4,0	3,1	3,6	5,8
20	66,9	43,5			1,1	1,0			3,9	5,0		
21	73,0	40,0		46,0	2,0	1,6		0,9	4,3	1,5		5,0

APÊNDICE AC - Valores individuais de ureia (mg/dL), creatinina (mg/dL) e potássio (mEq/L) dos animais do grupo I, ao longo dos momentos de avaliação

Animais	Uréia				Creatinina				Potássio			
	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
22	15,3			26,9	0,8			0,7	4,4			5,3
23	32,8	20,0		26,9	0,9	0,5		0,7	3,8	2,0		5,3
24	343,7			45,0	3,3	2,5		2,0	3,5	3,3		4,2
25	130,0				5,0				3,6			
26	368,0	300,0	219,0		8,1	5,6	3,3		7,5	3,8	3,1	
27	250,0			31,8	5,0				4,4			
28	96,2				1,7				4,0	4,9		
29	85,4	48,6	34,4		2,8	2,0	1,5		3,5	3,7	3,1	
30	364,7		77,7	78,2	5,0	2,2	1,3	1,0	4,0	4,1	3,6	4,0
31	118,5				2,4				3,4			
32	80,7	23,4	40,8	25,2	1,3	0,7	0,9	0,9	4,0	3,1	3,6	4,3
33	42,3				0,9				2,8			
34	134,0	54,0			1,2	0,5			3,0	2,2		
35												
36	110,0	39,5			1,7	0,6			3,3	3,8		
37	44,0	31,8		32,0	1,3	0,7		0,8	4,1	4,0		4,2
38	164,0	180,0			5,6	6,3			4,4	3,8		
39	46,6	11,7	18,2		1,6	0,9	0,8		4,5	4,2	4,0	
40	251,7	121,0			2,2	1,0			4,0	3,3		
41	175,0	69,9			1,7	1,5			4,2	2,3		

APÊNDICE AD - Valores individuais de débito urinário (mL/kg/h) dos animais do grupo I ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16
1	0,4	6,0	33,0	16,0	10,0	8,0	5,0	4,0	6,0	11,0	11,0	14,0	14,0	10,8	10,4	12,4	
2			24,0	33,0	30,0	15,0	7,0	5,0	22,0								
3		0,5	4,0	4,6	3,1	1,0	2,0										
4	10,0	10,0	10,0	10,0	11,0	11,0	11,0	6,0	7,0	5,6	5,5	6,0	9,0	11,4	7,0	4,6	5,5
5	0,0	0,0	2,0	1,0	2,0	1,8											
6	2,0	1,6	2,0	2,5	2,5	1,0	2,0										
7	0,0	1	2,5	4,6	5	5	7	8,6	4,5	5,7	11,2	6,8	8,3	6,9	4,2	7,9	5,1
8		3,0	4,0	6,0	3,0	2,0	5,5	3,3	6,1								
9	0,5	0,5	0,89	0,89	4,19	2,09	2,1	1,6	0,44	1,5	0						
10		10,0	15,0	6,0	2,5	2,8	4,5	4,5	2,0	5,3	5,0	7,0	2,0	3,6	4,6	4	4
11			6,5	17,0	18,0	13,0	13,0										
12	0,5	0,3	0,4	1,1	1,5	3,3	2,2	2,6	4,1	4,4	4,4	6,1	5,8	6,2	6,2	6,0	3,8
13			6,5	17,0	18,0	13,0	13,0										
14		3,4	8,0	5,0	8,0	8,0	9,0										
15	1,0	7,5	10,0	10,0	10,0	10,0	5,0	1,0	1,0	2,7	6,0	3,5	3,0	3,6	2,5	2,5	
16	2,0	25,0	17,0	10,0	10,0	10,0	5,0	5,0	5,0								
17	0,0	0,0	0,0	1,0	0,5												
18	1,0	1,0	3,5	7,0	11,0	8,0	11,0	9,0	7,6	9,0	7,6	6,0	9,0				
19	1,25	1,2	3,7	2,6	1,3	3,5	4,35	12,5	25	8,87	3,15	2,25	3,1	2,4	3,9	2,9	3,5
20	0,2	35	10,9	1,6	1,9	6,96	3,9	3,5	2,3	5,6	5,3	5,8	3,5				
21	2,0	2,0	15,0	20,0	15,0	6,0	6,4	3,5	7,2	8,5	3,4	2,5	3,5				

APÊNDICE AE - Valores individuais de débito urinário (mL/kg/h) dos animais do grupo II ao longo dos momentos de avaliação

Animais	M0	M1	M2	M3	M4	M5	M6	M7	M8	M9	M10	M11	M12	M13	M14	M15	M16
22		1,0	2,5	3,0	2,0	2,0											
23		10,0	5,0	2,0	2,0	3,0	3,0	4,0									
24		3,4	8,0	5,0	4,0	2,5	2,5	1,6	2,7								
25	0,0	2,6	2,6	0,6	0,3	0,3											
26	2,0	2,0	8,0	10,6	7,9	16,0	15,0	12,5	10,0	10,0	12,7	12,5	10,4	9,0	5,0	5,0	9,0
27		20,5	30,0	35,0	6,6	5,0	4,4	2,8	2,6								
28	1,25	0,0	12		12,9												
29	2,3	3,06	8,5	3,47	11,3	10,03	8,5	16,2	13,59	7,57	10,96	3,33	6,22	5,1	2,4	4,5	3,8
30	0,6	15,0	15,0	10,0	5,0	8,5	10,0	10,0	8,0	5,0	8,3	8,0	8,0				
31	0,0	0,0	3,0	5,0													
32	0,0	2,0	6,0	20,0	4,0	4,0	2,0										
33	0,5	0,5	2,2	20,0	32,0	15,0	15,0	7,3	5,3	4,4	8,0	10,0	7,5	6,0			
34	0,8	0,8	1,9	7,9	2,6	1,2	0,8	5,0	13,0	13,0	13,0	13,0	17,0	10,4			
35	1,0	1,0	8,5	3,0	3,0	5,5	5,2	5,0	13,0								
36	5,0	1,2	3,0	3,4	6,0	2,3											
37		1,0	2,2	3,0	6,6	4,5	2,5	1,8	2,3	3,0							
38	0,0	0,0	8,0	7,8	7,0	9,0	9,8	4,5	7,8	7,8	10,0	3,7					
39	5,3	5,44	3,5	3,5	9,9	14	13,97	3,7	2,9	2,1	2,1	2,9	2,5	2,94	4,36	3,7	5,4
40		3,0	2,5	2,0	2,2	2,4	6,6	6,6	6,6								
41		2,3	2,3	1,5	0,5	0,7	1,17	0,6	1,11	0,9	2,4	2,35	1,8	1	0		

APÊNDICE AF - Valores individuais da escala de Glasgow modificada e SOFA dos animais do grupo I ao longo dos momentos de avaliação

Animais	Escala de Glasgow				SOFA			
	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
1	18,0	18,0	18,0	18,0	7,0	3,0	1,0	1,0
2	18,0	18,0		18,0	5,0	5,0		0,0
3	18,0				2,0			
4	17,0	18,0	18,0		4,0	6,0	3,0	
5	18,0	18,0			7,0	4,0		
6	18,0	18,0			3,0	5,0		
7	17,0	18,0			1,0	5,0		
8	18,0	18,0		18,0	4,0	3,0		1,0
9	18,0				4,0	4,0		
10	18,0	18,0	18,0		3,0	1,0	2,0	
11	18,0	18,0			8,0	6,0		
12	18,0	18,0	18,0	18,0	9,0	9,0	10,0	4,0
13	18,0	18,0			6,0	1,0		
14	18,0			18,0	3,0	1,0		2,0
15	18,0				9,0			
16	18,0	18,0			1,0	3,0		
17	17,0				7,0			
18	18,0	18,0	17,0	18,0	5,0	4,0	4,0	
19	18,0	17,0	18,0	18,0	2,0	4,0	2,0	1,0
20	17,0	17,0			4,0	3,0		
21	8,0	18,0		18,0	11,0	2,0		0,0

APÊNDICE AG - Valores individuais da escala de Glasgow modificada e SOFA dos animais do grupo II ao longo dos momentos de avaliação

Animais	Escala de Glasgow				SOFA			
	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno	1º dia	2º dia	3º dia	Retorno
22	18,0	18,0		18,0	4,0	3,0		2,0
23	18,0	18,0		18,0	4,0	3,0		2,0
24	18,0	18,0		18,0	4,0	2,0		3,0
25	18,0				4,0			
26	17,0	18,0			7,0	2,0	1,0	
27	18,0				3,0			
28	18,0	18,0			3,0	0,0		
29	18,0	18,0	18,0		3,0	4,0	3,0	
30	18,0	18,0	18,0		9,0	3,0	10,0	
31	17,0				7,0	6,0		
32	18,0	16,0	14,0		2,0	3,0		
33	18,0			18,0	9,0	7,0		1,0
34	18,0	17,0			12,0	13,0		
35	18,0				2,0			
36	18,0	18,0			5,0	4,0		
37	18,0	18,0		18,0	6,0	7,0		1,0
38	18,0	18,0			9,0	5,0	3,0	
39	18,0	18,0			3,0	1,0		
40	18,0	18,0			2,0	3,0		
41	18,0	17,0			3,0	3,0		