PAULO CARNICELLI

Uso da dexmedetomidina no choque séptico: estudo experimental dos efeitos hemodinâmicos, metabólicos e inflamatórios

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:

Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni

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.2386
FMVZ

Carnicelli, Paulo

Uso da dexmedetomidina no choque séptico: estudo experimental dos efeitos hemodinâmicos, metabólicos e inflamatórios / Paulo Carnicelli. -- 2010.

135 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. Denise Tabacchi Fantoni.

1. Choque séptico. 2. Dexmedetomidina. 3. Citocinas. 4. Suíno. 5. Inflamação. I. Título.

PARECER DA COMISSÃO DE BIOÉTICA

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO

FACULDADE DE MEDICINA VETERINÁRIA E ZOOTECNIA
Comissão Bioética

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Uso da dexmedetomidina no choque séptico: estudo experimental dos efeitos hemodinâmicos, metabólicos e inflamatórios", protocolado sob o nº1420/2008, utilizando 24 (vinte e quatro) porcos, sob a responsabilidade da Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, 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 "ad referendum".

We certify that the Research "Dexmedetomidine in septic shock: hemodynamic, metabolic and inflammatory effects in a experimental model", utilizing 24 (twenty four) pigs, protocol number 1420/2008, under the responsibility Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the School of Veterinary Medicine and Animal Science of University of São Paulo and was approved "ad referendum" of the meeting.

São Paulo, 21 de agosto de 2008

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

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: CARNICELLI, Paulo

Título: Uso da dexmedetomidina no choque séptico: estudo experimental dos efeitos hemodinâmicos, metabólicos e inflamatórios

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: _____

Este trabalho é dedicado:

A Deus, pelo dom da vida, pela vocação e pela energia para trilhar esse árduo caminho.

A meus pais Sandro e Maria Angela, pelo incessante apoio e constante exemplo em todas as fases da minha vida.

A meus irmãos Sandro Filho e André, pela compreensão, amor e amizade que nos une num vínculo eterno.

À Patrícia Cunha, pelo amor, paciência e companheirismo.

AGRADECIMENTOS

À Prof. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, incansável entusiasta da inovação e pesquisa em anestesiologia veterinária, pela oportunidade de desfrutar de seu conhecimento e amizade nesse período de orientação, pela confiança depositada em mim e nesse estudo.

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior, pelo exemplo e apoio ao desenvolvimento científico da medicina humana e veterinária, sempre solícito em dispor de seu conhecimento e meios técnicos para o bem da ciência.

À Prof. Dra. Denise Aya Otsuki, pela paciência e amizade, além de seu conhecimento técnico e orientação na fase experimental. Você foi fundamental para a realização deste trabalho. Meus sinceros e mais profundos agradecimentos!

À Profa. Dra. Márcia Aparecida Portela Kahvegian, por seu exemplo profissional, pela ajuda na idealização e execução deste trabalho, e pelo imprescindível auxílio na fase laboratorial.

Ao colega Adalberto Monteiro Filho, pelo empenho e auxílio na execução deste trabalho, e intermináveis discussões sobre os resultados obtidos.

A Gilberto Nascimento, pela sua presteza, competência e bom humor no suporte à fase experimental no LIM-08 da FM-USP.

Aos amigos de pós-graduação Juliana Caldeira, Larissa Borges, Alessandro Martins, Fabrício Frazílio, Lourenço Cotes e Daniela Izquierdo, pela amizade e pelo companheirismo nas horas alegres e nos momentos difíceis.

Às amigas e colegas de trabalho Karin Herzig, Maíra Silvestre Roque Farias, Carla Maria Belloni Marques e Ismaella Fernandes Siqueira, pelo apoio e compreensão, e por acreditarem no êxito na realização deste trabalho.

À Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo – FAPESP que financiou, através do auxílio à pesquisa 08/58875-4, a realização desta pesquisa.

À Hospira, na pessoa de Daniel Zequeto, pelo apoio concedido.

Enfim, a todos os amigos e colegas que de alguma forma contribuíram para a realização deste estudo, agradeço pelas diferentes formas de apoio e torcida pelo sucesso deste trabalho.

RESUMO

CARNICELLI, P. **Uso da dexmedetomidina no choque séptico**: estudo experimental dos efeitos hemodinâmicos, metabólicos e inflamatórios. [Dexmedetomidine in a porcine model of septic shock: hemodynamic, metabolic and inflammatory effects]. 2010. 135 f. Dissertação (Mestre em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

A dexmedetomidina, fármaco da classe dos α_2 -agonistas, é amplamente empregada no paciente gravemente enfermo por seus efeitos de analgesia e sedação, porém seu comportamento nas situações de sepse e choque séptico é pouco estudado. O objetivo deste estudo foi avaliar os efeitos hemodinâmicos, metabólicos e inflamatórios da dexmedetomidina em modelo suíno de choque séptico. Foram utilizadas 18 fêmeas suínas (peso médio 23,5 kg), divididos em três grupos. O grupo SHAM foi submetido apenas à anestesia. O grupo CH recebeu infusão intravenosa de *E. coli* O55 (3×10^9 ufc/mL) de 0,75 mL/kg durante 1 hora. Os animais do grupo CHDEX receberam a mesma infusão de bactérias vivas, associada à infusão de dexmedetomidina 0,7 $\mu\text{g/kg}$ em 10 minutos seguida de 0,5 $\mu\text{g/kg/h}$ até o fim do experimento. Foi considerado T0 o momento do fim da infusão da bactéria, e os animais foram observados por 240 minutos. Os animais receberam tratamento com fluidoterapia e/ou norepinefrina para manutenção da PVC ≥ 8 mmHg e PAM ≥ 65 mmHg. O modelo proposto mimetizou as alterações presentes na sepse grave e choque séptico, com colapso circulatório, lesão pulmonar aguda e acidose metabólica. Houve tendência de maior depressão cardiovascular em CHDEX (índice cardíaco em T240: $2,8 \pm 0,5 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ para CHDEX; $3,6 \pm 1,7 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ para CH e $4,7 \pm 1,1 \text{ L} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ para SHAM). Não houve diferença estatística entre os grupos CH e CHDEX, à exceção da SvO_2 ($62,5 \pm 9,0\%$ para CHDEX, $74,2 \pm 9,1\%$ para CH em T180), do consumo de oxigênio ($149,90 \pm 25,62 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ para CHDEX, $111,49 \pm 21,59 \text{ mL} \cdot \text{min}^{-1} \cdot \text{m}^{-2}$ para CH em T0), da taxa de extração de oxigênio ($43 \pm 20\%$ para CHDEX, $25 \pm 11\%$ para CH em T240) e do Pr-Pa ($53 \pm 14 \text{ mmHg}$ para CHDEX, $35 \pm 11 \text{ mmHg}$ para CH em T0). A diminuição no IC justifica a diminuição dos parâmetros de oxigenação. Os níveis plasmáticos de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-10 aumentaram de forma mais pronunciada em CH, mas não houve diferença

estatisticamente significativa com relação a CHDEX. Ambos os grupos não diferiram em relação ao débito urinário e tratamento de ressuscitação empregado. Frente aos resultados obtidos pode-se pressupor que a dexmedetomidina pode desencadear desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio por afetar diretamente a microcirculação. Sugere-se que o emprego da dexmedetomidina no choque séptico seja alvo de mais estudos e discussões.

Palavras-chave: Choque séptico. Dexmedetomidina. Citocinas. Suíno. Inflamação.

ABSTRACT

CARNICELLI, P. **Dexmedetomidine in a porcine model of septic shock:** hemodynamic, metabolic and inflammatory effects. [Uso da dexmedetomidina no choque séptico: estudo experimental dos efeitos hemodinâmicos, metabólicos e inflamatórios]. 2010. 135 f. Dissertação (Mestre em Ciências) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2010.

The use of dexmedetomidine to achieve sedation, anxiolysis, analgesia and allowance to mechanical ventilation has increased in critical ill patients, but only a few data are available regarding the effects of dexmedetomidine in situations of sepsis and septic shock. The aim of this study was to assess hemodynamic, metabolic and inflammatory effects of dexmedetomidine in a porcine model of septic shock. Eighteen sows with mean weight of 23,5 kg were included in the study, and allocated in three groups. Animals in the SHAM group underwent a standard anesthetic protocol. The CH group, in addition to anesthesia, received an intravenous infusion of live *E. coli* O55 (3×10^9 cfu/mL), total volume of 0,75 ml/kg in 1 hour. The CHDEX group underwent the same treatment of the CH group plus 0,7 µg/kg of dexmedetomidine over 10 minutes and a constant rate of infusion of 0,5 µg/kg/h until the end of the experiment. T0 was considered the end of bacteria infusion and animals were monitored during 240 minutes. Fluid therapy and/or norepinephrine infusion were given as needed, aiming to maintain central venous pressure ≥ 8 mmHg and mean arterial pressure ≥ 65 mmHg. Typical septic shock symptoms were shown in animals receiving bacteria infusion, such as cardiovascular collapse, acute lung injury and metabolic acidosis. It was observed a greater cardiovascular depression in the CHDEX group (T240 cardiac index: $2,8 \pm 0,5$ L.min⁻¹.m⁻² within CHDEX; $3,6 \pm 1,7$ L.min⁻¹.m⁻² within CH e $4,7 \pm 1,1$ L.min⁻¹.m⁻² within SHAM). There was not statistical difference between CH and CHDEX, but concerning SvO₂ ($62,5 \pm 9,0\%$ within CHDEX, $74,2 \pm 9,1\%$ within CH: moment T180) oxygen consumption ($149,90 \pm 25,62$ mL.min⁻¹.m⁻² within CHDEX, $111,49 \pm 21,59$ mL.min⁻¹.m⁻² within CH: moment T0), oxygen extraction rate ($43 \pm 20\%$ within CHDEX, $25 \pm 11\%$ within CH: moment T240) and Pr-Pa (53 ± 14 mmHg within CHDEX, 35 ± 11 mmHg within CH: moment T0). Impaired cardiac index justified changes in oxygenation parameters. TNF-α, IL-1β, IL-6 and IL-10 plasma levels were increased in a more pronounced way in the CH group, although no statistical differences were found

when compared with the CHDEX group. Both groups presented similar results concerning urine output, fluid therapy and norepinephrine additional treatments. Dexmedetomidine is likely to cause a mismatch between oxygen delivery and consumption by affecting microcirculation in critical ill patients. Further investigations on the use of dexmedetomidina in septic shock are required.

Keywords: Septic shock. Dexmedetomidine. Cytokines. Porcine. Inflammation.

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	14
2	REVISÃO DE LITERATURA	17
2.1	Dexmedetomidina.....	19
2.2	Dexmedetomidina: resposta imune, inflamatória e modulação simpática..	21
2.3	Choque séptico.....	22
3	OBJETIVOS	24
3.1	Principal	25
3.2	Específicos.....	25
4	MATERIAL E MÉTODO	26
4.1	Animais.....	27
4.2	Protocolo anestésico.....	27
4.3	Preparo e monitoração.....	28
4.3.1	Parâmetros hemodinâmicos	29
4.3.2	Parâmetros ventilatórios	30
4.3.3	Parâmetros de oxigenação e perfusão	30
4.3.4	Débito urinário	30
4.4	Preparo da solução de bactérias.....	31
4.5	Determinação de grupos e coletas.....	31
4.6	Tratamento.....	32
4.7	Delineamento experimental.....	33
4.8	Avaliação da resposta inflamatória.....	33
4.8.1	Mensuração de Citocinas (TNF- α , IL1 β , IL6, IL10).....	34
4.9	Avaliação metabólica.....	35
4.10	Análise estatística.....	35
5	RESULTADOS	37
5.1	Animais e Grupos de Coleta	38
5.2	Variáveis hemodinâmicas.....	38
5.3	Variáveis ventilatórias.....	58
5.4	Gases sanguíneos e eletrólitos.....	64
5.5	Parâmetros de oxigenação.....	75
5.6	Parâmetros metabólicos.....	81

5.7	Débito urinário, fluidoterapia adicional e consumo de norepinefrina	86
5.6	Níveis plasmáticos de citocinas.....	88
6	DISCUSSÃO	94
7	CONCLUSÃO	106
	REFERÊNCIAS	108
	APÊNDICE	115

1 INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Sedação e analgesia são componentes fundamentais no tratamento de pacientes gravemente enfermos e sua utilização, em unidades de tratamento intensivo (UTI) e semi-intensivo, é crescente. O emprego desses agentes promove ainda redução da ansiedade, melhor tolerância à ventilação mecânica e facilita os cuidados de enfermagem (OSTERMANN et al., 2000). Diversos são os grupos de fármacos empregados para essas finalidades, dentre eles: anestésicos gerais e locais, agentes dissociativos, fenotiazínicos, benzodiazepínicos, opióides e agonistas de receptor alfa2-adrenérgico (LEWIS et al., 1994; OSTERMANN et al., 2000; SOLIMAN; MELOT; VINCENT, 2001; LAMONT; MATHEWS, 2007; SZUMITA et al., 2007).

Com o emprego dos fármacos sedativos e analgésicos no paciente grave, busca-se garantir ao indivíduo o maior conforto possível, minimizando a dor e a resposta de estresse que pode levar a alterações na função endócrina, hipermetabolismo, atividade simpática aumentada com incremento significativo na frequência cardíaca e consumo de oxigênio pelo miocárdio, aumento da frequência respiratória, hipoxemia, alterações da motilidade gastrointestinal, função renal prejudicada e alterações na viscosidade do sangue, tempo de coagulação e agregação plaquetária, além de resposta imune diminuída e período de recuperação prolongado (LEWIS et al., 1994; SOLIMAN; MELOT; VINCENT, 2001).

A dexmedetomidina é uma molécula estereoisômero da medetomidina, agonista de receptor alfa2-adrenérgico, sendo esta última amplamente utilizada na prática veterinária. A dexmedetomidina apresenta afinidade pelo receptor alfa2, e quando comparada ao receptor alfa1 a relação $\alpha 2:\alpha 1$ é de aproximadamente 1620:1. A clonidina, outro fármaco da mesma classe amplamente empregado em seres humanos, tem sua relação $\alpha 2:\alpha 1$ de 220:1 (GERTLER et al., 2001; SZUMITA et al., 2007). Sua maior especificidade para esses receptores resulta em maior potência e menor intensidade de efeitos indesejáveis relacionados à ativação de receptores alfa1.

A dexmedetomidina vem sendo utilizado como agente sedativo e analgésico em UTI sob a forma de infusão contínua desde 1999, quando foi aprovada para uso em seres humanos (GERTLER et al., 2001; SZUMITA et al., 2007). Seu emprego por meio de bólus inicial seguido de infusão contínua proporciona sedação e analgesia, evitando efeitos deletérios ao sistema cardiovascular, depressão respiratória ou desconforto à extubação (VENN; KAROL; GROUNDS, 2002).

Na Medicina Veterinária, diversos estudos foram conduzidos com esse agente. Entretanto, seus efeitos em situações adversas como sepse grave e choque séptico não foram estudados adequadamente, quer seja do ponto de vista hemodinâmico quer seja sobre seus efeitos sobre a resposta inflamatória. Assim sendo, não obstante o foco de aplicação ainda ser a anestesia, mas levando-se em conta o crescente avanço das unidades de cuidados pós-operatórios e UTIs, torna-se imprescindível a caracterização de seus efeitos durante o choque séptico.

2 REVISÃO DE LITERATURA

2 REVISÃO DE LITERATURA

Na Medicina Veterinária, os fármacos com propriedades sedativas mais utilizados são opióides, anestésicos gerais, agentes dissociativos, anestésicos locais, benzodiazepínicos, fenotiazínicos e agonistas de receptores alfa2-adrenérgicos (LAMONT; MATHEWS, 2007). Com relação aos opióides têm se demonstrado que, em presença de injúria de diferentes naturezas (traumática, inflamatória, infecciosa, neoplásica), estes são capazes de modular a resposta imune celular e humoral por meio da produção de mediadores e neurotransmissores específicos (SACERDOTE, 2006).

Diminuição na atividade citotóxica de células NK, na proliferação de linfócitos T e B e na produção de IL-2 e IFN- α , e conseqüente produção diminuída de anticorpos e queda na atividade fagocitária são os principais efeitos observados para esses fármacos (PAMPUSCH et al., 1998; VALLEJO; LEON-CASASOLA; BENYAMIN, 2004; SACERDOTE, 2006). Sistemicamente refletem em maior morbidade e mortalidade associada a infecções e progressão mais rápida do câncer (SACERDOTE, 2006).

A imunossupressão mediada por opióides pode ser direta, pela ligação de moléculas do fármaco a receptores de células do sistema imune (linfócitos T e B, células NK, macrófagos e monócitos), que inibem suas funções de defesa, ou indireta pela ativação de mecanismos centrais por receptores OP3 localizados no sistema nervoso central (SNC) (SACERDOTE, 2006). Tais mecanismos indiretos culminam com a ativação da via descendente do eixo hipotálamo-hipófise-adrenal e do sistema nervoso autônomo, com conseqüente liberação de glicocorticóides e noradrenalina respectivamente, ambos modulando negativamente a função dos leucócitos (HERNANDEZ; FLORES; BAYER, 1993; VALLEJO; LEON-CASASOLA; BENYAMIN, 2004; SACERDOTE, 2006).

2.1 Dexmedetomidina

Os fármacos agonistas de receptores alfa2-adrenérgicos alteram a resposta do sistema nervoso autônomo frente a eventos como estresse e dor. Suas funções em relação às alterações no sistema imunológico e na inflamação não estão bem definidas, e se encontram na literatura informações conflitantes (NISHINA et al., 1999; ALTENBURG et al., 2000; TANIGUCHI et al., 2004; INADA et al., 2005).

A dexmedetomidina é um fármaco agonista de receptores alfa2-adrenérgicos, com ação sedativa, analgésica e simpatolítica. Tem sido usada como alternativa aos benzodiazepínicos e ao propofol para sedação em unidades intensivas (SZUMITA et al., 2007). Seu mecanismo de ação ocorre pela ativação do receptor alfa2-adrenérgico, ligado a proteínas G, que modula a atividade celular por um sistema de segundos-mensageiros que ocasiona a inibição da enzima adenilato-ciclase e ao conseqüente acúmulo de AMPc que é substrato para o processo de fosforilação. O receptor altera a conformação de canais iônicos, levando à hiperpolarização da membrana celular devido ao efluxo de íons potássio. Possui ação também em canais de cálcio, diminuindo a liberação de neurotransmissores (GERTLER et al., 2001).

O mecanismo de ação da dexmedetomidina difere dos demais agonistas de receptores alfa2, pois a ativação dos receptores no SNC é tanto pré como pós-sináptica. Assim sendo, outros efeitos que são observados com esse fármaco são: a inibição do disparo neuronal, sedação, analgesia, hipotensão e bradicardia, diminuição da salivação, secreção e motilidade intestinal, aumento do tônus vascular, inibição da liberação de renina, aumento da filtração glomerular, diminuição da pressão intra-ocular e a liberação de insulina pancreática (GERTLER et al., 2001). Seu efeito no SNC leva à diminuição da secreção de catecolaminas endógenas, e conseqüente diminuição no tônus simpático, fato que foi verificado pela redução de 72% nas concentrações plasmáticas de epinefrina e norepinefrina após infusão contínua por 60 minutos (TALKE et al., 1997). A dexmedetomidina não apresenta efeito imediato sobre a secreção de ACTH (GERTLER et al., 2001),

embora o uso prolongado em cães diminuiu em 40% a resposta do cortisol ao ACTH, após uma semana de infusão (MAZE et al., 1991).

O período de latência é de aproximadamente 15 minutos após o início da infusão, com efeito máximo dentro de 1 hora. A dexmedetomidina é metabolizada no fígado pelo conjunto de enzimas do citocromo p450, sendo excretada predominantemente pela forma inativa na urina em seres humanos. A ligação às proteínas plasmáticas ocorre ao redor de 94% e a meia vida de eliminação é de aproximadamente 2 horas (GERTLER et al., 2001; SZUMITA et al., 2007).

Devido a suas propriedades de sedação, analgesia, atividade simpatolítica e ansiolítica, a dexmedetomidina é considerada um agente para emprego pré-operatório, principalmente para pacientes cuja carga de estresse nos períodos pré e no pós-operatório é maior. Dentre suas propriedades benéficas, promove diminuição no consumo de oxigênio no trans e pós-cirúrgico, intubação e extubação facilitadas, diminuição da quantidade requerida de anestésicos gerais e analgésicos e estabilidade hemodinâmica (AANTAA et al., 1997; GERTLER et al., 2001; VENN; KAROL; GROUND, 2002; LEE, WONG; HUNG, 2007; SZUMITA et al., 2007). Seu efeito simpatolítico diminui a resposta de estresse e evita importantes alterações hemodinâmicas ocasionadas por aumento na liberação de catecolaminas endógenas. Possui efeito analgésico intrínseco por atuar em receptores noradrenérgicos espinhais e supra-espinhais, mas atua também de forma sinérgica com outros fármacos moduladores da resposta da dor, reduzindo as doses requeridas de opióides no trans e pós-cirúrgico (GUO et al., 1996; GURBET et al., 2006; SZUMITA et al., 2007).

Os principais efeitos colaterais consistem em hipertensão inicial, bradicardia, hipotensão, fibrilação atrial, náusea e hipóxia. Doses elevadas podem levar a bloqueios átrio-ventriculares de primeiro e segundo grau (EBERT et al., 2000). O estado hipertensivo está associado a uma reação imediata à ativação de receptores alfa1, com conseqüente vasoconstrição. Já durante a infusão contínua, a supressão do tônus simpático leva à hipotensão. Deve ser usada com cautela em pacientes com histórico de arritmias e baixa fração de ejeção ventricular (SZUMITA et al., 2007).

Uma grande vantagem dos fármacos da classe dos agonistas de receptores alfa2 é a possibilidade de reversão dos efeitos pela administração de antagonistas farmacológicos específicos, como a ioimbina e o atipamezole (LEMKE, 2007).

2.2 Dexmedetomidina: resposta imune, inflamatória e modulação simpática

Por modular o tônus simpático, os agonistas de receptores alfa2 possuem ação potencial na resposta imune, pois a diminuição nos níveis de liberação de norepinefrina altera o eixo hipotálamo-hipófise-adrenal. Essa inibição apresenta importância clínica principalmente em pacientes com função adrenocortical prejudicada pela presença de mediadores inflamatórios circulantes, fato comum em pacientes que necessitam de cuidados intensivos (MASTERSON; MOSTAFA, 1998; VENN et al., 2001). Em estudo realizado em seres humanos por Hogue et al. (2002), houve decréscimo na frequência cardíaca, pressão arterial e diminuição da concentração plasmática de norepinefrina em 30% nos pacientes submetidos à infusão de dexmedetomidina quando comparados ao grupo controle, mas não houve alteração significativa na resposta de baroreflexo, o que indica uma resposta teoricamente preservada a situações de hipovolemia e hipotensão. A administração intra-tecal em ratos apresenta resultados similares, com bradicardia, hipotensão, diminuição na concentração plasmática de norepinefrina e manutenção de baroreflexo (SHIRASAKA et al., 2007).

Estudo clínico em pacientes humanos submetidos a cirurgias abdominais e pélvicas, que foram posteriormente sedados em UTI com propofol ou dexmedetomidina, não encontrou diferença nos níveis de cortisol, ACTH e cortisol pós-ACTH. Os níveis de IL-6 foram discretamente menores nos pacientes tratados com dexmedetomidina, embora não tenham sido estatisticamente significantes (VENN et al., 2001). Já Aho et al. (1992) demonstraram que pacientes submetidos à laparoscopia ginecológica que receberam dexmedetomidina intramuscular apresentaram menores concentrações plasmáticas de cortisol e epinefrina que o grupo placebo.

Dexmedetomidina e clonidina foram testadas, em concentrações clinicamente relevantes, em neutrófilos humanos *in vitro* para avaliar sua ação na quimiotaxia, fagocitose e produção de superóxido. Nesse caso não houve alteração em nenhuma dessas variáveis, tendo os autores indicado o uso de agonistas de receptores alfa2-adrenérgicos em pacientes com infecção, síndrome da resposta inflamatória

sistêmica (SIRS) ou sepse, tendo em vista que não haveria efeito deletério do ponto de vista imunológico (NISHINA et al., 1999).

Taniguchi et al. (2004) submeteu ratos ao choque endotóxico por infusão de lipopolissacarídeo (LPS) e os tratou com dexmedetomidina, observando os animais por 8 horas; a taxa de mortalidade foi de 94% para os animais que receberam a endotoxina, contra 44% dos animais que receberam a endotoxina e foram tratados com dexmedetomidina. Os níveis plasmáticos de TNF- α e IL-6 aumentaram após a administração de LPS, mas foram comparativamente menores no grupo medicado com dexmedetomidina. Avaliou-se também microscopicamente a infiltração e agregação de neutrófilos nos alvéolos e parede vascular, associando-se escores significativamente menores nos animais endotoxêmicos que receberam o tratamento com dexmedetomidina.

Em ratos, a dexmedetomidina altera a imunidade anti-tumoral diretamente pela inibição da produção de IL-12 por macrófagos e pela diminuição na ativação de linfócitos T-citotóxicos pela secreção de IFN- γ , decorrente de seu efeito simpatolítico referente à diminuição da secreção de norepinefrina (INADA et al., 2005).

Estudo clínico realizado em seres humanos sugere a ação inibitória da dexmedetomidina na produção de TNF- α , IL-1 β e IL-6 em pacientes hospitalizados com sepse, porém sem alteração na pressão parcial de CO₂ da mucosa estomacal, quando comparada a pacientes sedados com midazolam (MEMIŞ et al., 2007).

2.3 Choque séptico

A sepse é um dos principais estados patológicos encontrados em UTIs e em diversas situações cirúrgicas, sendo a causa mais comum de mortalidade para os pacientes sob cuidados intensivos (CLAESSENS; DHAINAUT, 2007). É caracterizada pela liberação maciça de mediadores inflamatórios em resposta à injúria tecidual causada direta ou indiretamente por microorganismos patogênicos e leva a um quadro de hipotensão sistêmica, hipertensão pulmonar, vasculite e lesão endotelial, distúrbios de coagulação culminando em coagulação intravascular disseminada (CID), colapso cardiovascular e falência de múltiplos órgãos (MAZZOLA et al., 2005). Alguns estudos epidemiológicos recentes no homem

reportam incidência de sepse entre 23,4% e 40 % em pacientes de UTI (ENGEL et al., 2007; VINCENT; TACCONE; SCHMIT, 2007).

Em quadros de sepse, são tradicionalmente observadas alterações na expressão de citocinas inflamatórias (IL-1 β , IL-6, IL-8 e TNF- α) e imunomoduladoras (IL-10), sendo essas substâncias utilizadas como biomarcadores do grau de severidade da sepse (BOZZA et al., 2007).

A migração de leucócitos da medula óssea para o sangue e para os tecidos é considerada uma característica marcante de processos inflamatórios agudos. As catecolaminas exercem um papel importante na migração tecidual de neutrófilos e sua depleção pode alterar significativamente esta função (ALTENBURG et al., 2000).

O colapso circulatório em pacientes sépticos é observado na microcirculação periférica, com ocorrência de *shunt* e consequente hipóxia tecidual. Esse quadro muitas vezes persiste mesmo após a resolução do choque e restabelecimento hemodinâmico do paciente, e está correlacionado com a falência de múltiplos órgãos e altas taxas de mortalidade (DE BACKER et al., 2002; SAKR et al., 2004). A microcirculação alterada, como na sepse, pode levar à isquemia tecidual e síndrome de reperfusão, favorecendo a morte tecidual mesmo após a resolução do problema principal (LANGER et al., 2001).

Durante a sepse, há evidências que a liberação endógena ou administração exógena de catecolaminas aumenta o estímulo à produção de mediadores inflamatórios como a IL-6, que possui ação imunossupressora e de ativação na cascata de coagulação favorecendo quadros de CID. Com isso, a redução da ativação do tônus simpático pode ser benéfica em pacientes endotoxêmicos (BERGMANN et al., 2003).

3 OBJETIVOS

3 OBJETIVOS

Com base na importância do choque séptico e no emprego de agentes sedativos e analgésicos em pacientes gravemente enfermos, foram objetivos deste estudo:

3.1 Principal

Avaliar os efeitos da dexmedetomidina na resposta hemodinâmica, metabólica e inflamatória de porcos anestesiados submetidos à sepse e tratados ou não com dexmedetomidina (Precedex® - Hospira).

3.2 Específicos

- Acompanhar as alterações hemodinâmicas e ventilatórias.
- Quantificar os níveis séricos dos marcadores inflamatórios (TNF- α , IL1 β , IL6, IL10).
- Mensurar os níveis séricos de lactato, bicarbonato, eletrólitos e gases sanguíneos.
- Avaliar a pressão regional de CO₂ e o pH intestinal.
- Quantificar o tratamento requerido (fluidoterapia e norepinefrina).

4 MATERIAL E MÉTODO

4 MATERIAL E MÉTODO

O presente estudo foi realizado no Laboratório de Investigação Médica – LIM 08 – da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM–USP) e a dosagem de marcadores inflamatórios no Laboratório de Farmacologia do Departamento de Patologia Comparada da FMVZ-USP. O estudo foi aprovado pela comissão de ética em experimentação da FMVZ-USP.

4.1 Animais

Durante todo o processo experimental foram utilizados 23 animais, sendo 5 animais destinados a experimentos piloto e os 18 demais aos grupos do experimento. Foram utilizadas fêmeas suínas com peso médio de 23,5 kg, provenientes de granjas de produção comercial e submetidas a exame clínico completo e hemogasometria arterial para descartar anomalias que interferissem no andamento do estudo. Os animais foram mantidos em jejum hídrico e alimentar pelas 12 horas que antecederam o experimento.

4.2 Protocolo anestésico

Todos os animais foram pré-medicados com midazolam¹ (0,25 mg/kg) e cetamina² (5 mg/kg), associados na mesma seringa e pela via intramuscular. Decorridos 10 minutos, foi cateterizada a veia marginal da orelha e a indução anestésica foi realizada por meio da aplicação de propofol³ (5 mg/kg). Após intubação com sonda endotraqueal de tamanho apropriado, a manutenção

1 Dormium® - União Química – Embu Guaçu/SP - Brasil

2 Ketamin S+® - Cristália – Itapira/SP - Brasil

3 Propovan® - Cristália – Itapira/SP - Brasil

anestésica foi efetuada com a utilização de isoflurano⁴ a 1,4%, administrado por meio de vaporizador calibrado, sendo a concentração monitorada por meio da avaliação da fração expirada do agente anestésico pelo monitor do equipamento de anestesia. O bloqueio neuromuscular foi instaurado pela administração de pancurônio⁵ com dose inicial de 0,1 mg/kg e infusão de 0,02 mg/kg/minuto, sendo iniciada a ventilação mecânica com frequência de 20 movimentos por minuto, pressão inspiratória de 8 cmH₂O, PEEP de 5 cmH₂O por meio de aparelho de anestesia (Dräger Primus-Lübeck, Alemanha).

Aguardou-se estabilização ventilatória para que a FiO₂ atingisse o valor de 50% e em seguida coletou-se a gasometria arterial. Foram incluídos no experimento apenas os animais que apresentassem PaO₂>200 mmHg.

Os locais onde se realizariam as incisões cirúrgicas visando a dissecação de artérias e veias foram infiltrados com lidocaína 2% com vasoconstritor⁶ em volume suficiente para cobrir a área incisada.

Durante o tempo de preparo cirúrgico do animal, foi realizada fluidoterapia de reposição de 20 mL/kg em 20 minutos, após a qual foi instaurada taxa de manutenção de 5 mL/Kg/h de solução fisiológica 0,9% até o final do período de preparo e administração da bactéria. Posteriormente esta taxa foi aumentada para 10 mL/kg/h até o fim do experimento, sendo ministrada por bomba de infusão (Anne Anesthesia Infuser - Abbot, Abbot Park, EUA).

4.3 Preparo e Monitoração

Foi inserido catéter de artéria pulmonar (Mod. 744HF75 - Edwards Lifesciences Inc. Irvine CA, EUA) por meio da veia jugular por dissecação para mensuração das pressões e débito cardíaco. O acesso arterial foi estabelecido na artéria femoral também por meio de dissecação e emprego de cateter modelo 5F para monitoração contínua de pressão arterial sistêmica e parâmetros associados. A veia femoral foi dissecada e canulada com cateter de polietileno n° 8 para infusão das

4 Isoforine® - Cristália – Itapira/SP - Brasil

5 Pancuron® - Cristália – Itapira/SP - Brasil

6 Xylestesin com vasoconstrictor 2%® - Cristália – Itapira/SP - Brasil

soluções de reposição volêmica durante o protocolo experimental. Os animais foram mantidos com temperatura entre 37°C e 38°C por meio do uso de colchões térmicos e aquecedores durante a realização do estudo.

4.3.1 Parâmetros hemodinâmicos

Os seguintes parâmetros foram mensurados ao longo do estudo: frequência e ritmo cardíaco (FC), pressão arterial média (PAM), pressão média de artéria pulmonar média (PAPm), pressão de oclusão de artéria pulmonar (PAOP), pressão venosa central (PVC), índice do conteúdo extravascular de água pulmonar (ICEVAP), índice de volume de sangue intra-torácico (IVSIT), índice do volume diastólico final global (IVDFG), e variação do volume sistólico (VVS). Tais parâmetros foram mensurados em monitor específico para obtenção dos parâmetros de ICEVAP, IVSIT, IVDFG e VVS⁷.

Por outro lado, tanto a mensuração do débito cardíaco (DC) pelo método da termodiluição quanto a mensuração contínua da saturação venosa de oxigênio (SvO₂), fração de ejeção do ventrículo direito (FE), índices do volume diastólico e sistólico final do ventrículo direito (IVDF e IVSF) foram obtidas com um segundo monitor de sinais vitais⁸. Além disso, foram calculados, tendo em vista os resultados obtidos, os índices: cardíaco (IC), de resistência vascular sistêmica (IRVS) e de resistência vascular pulmonar (IRVP), índice de trabalho sistólico dos ventrículos direito e esquerdo (ITSVD e ITSVE) e índice do volume sistólico (IVS).

O DC foi obtido pelo método da termodiluição, por meio do cateter de artéria pulmonar, posicionado na artéria pulmonar e conectado ao monitor Vigilance II. Realizou-se a medida injetando 10 mL de solução de glicose a 5% em temperatura ambiente, pela luz proximal do cateter (atrial). Foram realizadas três medidas

7 Philips Intellivue MP50 (Philips, Boeblingen, Alemanha)

8 Vigilance II (Edwards Lifesciences Inc. Irvine CA, EUA)

consecutivas do DC sendo desprezada aquela cujo valor fosse discrepante (maior que 10%).

4.3.2 Parâmetros ventilatórios

Foram monitorados os parâmetros de complacência estática, pressão parcial de dióxido de carbono expirado (ETCO₂) e pressão de pico, pausa e média de vias aéreas (Ppico, Ppausa, Pméd), pelo módulo de ventilação aparelho de anestesia (Dräger Primus, Lübeck, Alemanha). Os volumes corrente e minuto foram ajustados para a manutenção do ETCO₂ no intervalo entre 35 e 45 mmHg. O valor da complacência estática (Cestat) foi calculado com base nos valores obtidos.

4.3.3 Parâmetros de oxigenação e perfusão

A coleta de sangue venoso misto para a obtenção dos valores de PvO₂ e SvO₂ foi realizada a partir da extremidade distal do cateter de artéria pulmonar, cuja localização foi confirmada por meio da verificação da oclusão do fluxo da artéria pulmonar após a insuflação do balonete. O exame de cada amostra foi realizado em analisador de pH e gases sangüíneos⁹.

Uma amostra de sangue obtida pelo cateter posicionado na artéria femoral foi utilizada para a mensuração da PaO₂, PaCO₂, pH, potássio, sódio, bicarbonato plasmático e lactato no mesmo analisador de gases sangüíneos.

Foi introduzido, por meio de procedimento de laparotomia e enterotomia, cateter de tonometria para a mensuração de pressão parcial de CO₂ da mucosa jejunal (PrCO₂), por monitor específico¹⁰.

4.3.4- Débito urinário

9 ABL 555 (Radiometer, Copenhagen, Dinamarca)

10 Tonocap TC 200 (Datex Ohmeda, Helsinki, Finlândia)

Para a avaliação do débito urinário foi introduzida uma sonda uretral n.8, e a cada 30 minutos a quantidade de urina formada foi mensurada.

4.4 Preparo da solução de bactéria

Uma cepa de *Escherichia coli* viva (EPEC, sorogrupo O55), cultivada no laboratório de doenças infecciosas do departamento de Medicina Veterinária Preventiva da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (VPS-FMVZ-USP), foi utilizada para induzir o choque séptico nos animais. As cepas foram estocadas em meio de conservação e foram ativadas em meio Trypticase Soy Broth (TSB) durante 24 horas. Em seguida foram semeadas, para crescimento, em placas de Trypticase Soy Agar (TSA) e incubadas por mais 24 horas. Após crescimento, alíquotas de bactérias foram suspensas e diluídas em solução salina a 0,9%, para obter uma solução com 3×10^9 células/ml ou $0,6 \times 10^{10}$ ufc/ml de *E. coli* vivas. A concentração de bactérias da suspensão foi obtida, diluindo-se a mesma até que a absorbância, medida por espectrofotometria, ficasse entre 0,990 a 0,960, já que, este valor de absorbância se correlaciona com a concentração de bactérias desejada, de acordo com experimentos anteriores (GARRIDO, 2003; GARRIDO et al., 2005). A suspensão foi então conservada a uma temperatura de 4°C durante 12 a 36 horas, para posterior administração nos animais.

4.5 Determinação de grupos e coletas

Após a indução da anestesia e instrumentação do animal, observou-se um período de estabilização de 30 minutos, ocorrendo a coleta de sangue arterial para obtenção dos valores basais das citocinas e glicose. Foram registrados os valores hemodinâmicos e parâmetros respiratórios. Amostras de sangue arterial e venoso misto também foram obtidas para mensuração de pH, gases sanguíneos, bicarbonato e lactato.

Após as coletas controle, os animais foram randomizados em um dos três grupos: Controle (SHAM), Choque (CH) ou Choque + Dexmedetomidina (CHDEX). O grupo SHAM foi incluído para avaliar o papel da técnica anestésica na resposta inflamatória e para a padronização da avaliação de microcirculação por meio da técnica de OPS em dados que serão analisados *a posteriori*.

Realizou-se, por meio de bomba de infusão¹¹, a administração de bactéria viva *Escherichia coli* sorogrupo O55, ressuspendida em solução fisiológica 0,9%, a uma concentração de 3×10^9 células/ml, perfazendo um total de 0,75 mL/kg da solução em 60 minutos de infusão, técnica esta adaptada de Rahal et al. (2009).

Para o grupo CHDEX, juntamente com a infusão da bactéria, iniciou-se a infusão de dexmedetomidina¹², com *bólus*, de 0,5 µg/kg durante 10 minutos e foi estabelecida infusão contínua do fármaco à taxa de 0,7 µg/kg/h até o fim do experimento por bomba de infusão¹³. Os grupos SHAM e CH receberam uma infusão de volume equivalente de solução fisiológica 0.9%.

Após o fim da infusão da bactéria, foram novamente coletados todos os parâmetros hemodinâmicos e as amostras sanguíneas, sendo esse momento considerado T0.

As mensurações dos parâmetros ocorreram após 60 (T60), 120 (T120), 180 (T180) e 240 (T240) minutos do T0. Já a coleta de sangue para mensuração das citocinas ocorreu em T_{basal}, T0, T60 e T240. Todas as intercorrências, no período do experimento foram registradas, tais como arritmias cardíacas, hipotensão acentuada, hipertermia maligna e conseqüentes intervenções. Ao final do experimento os animais foram submetidos à sobredose de anestesia inalatória e eutanasiados com administração de cloreto de potássio intravenoso. Os corpos foram destinados à incineração conforme procedimento padrão da FM-USP.

4.6 Tratamento

11 Samtronic 680 (Samtronic, São Paulo, Brasil)

12 Precedex® - Hospira - Rocky Mountain - EUA

13 Anne Anesthesia Infuser (Abbot, Abbot Park, EUA)

Os animais que apresentaram alterações significativas em decorrência da infusão de bactérias foram tratados para que se mantivessem os valores da PAM > 65 mmHg, da PVC entre 8-12 mmHg, do débito urinário acima de 0,5 mL/kg/h e da SvO₂ acima de 65%.

O protocolo de tratamento consistia na utilização de solução de Ringer Lactato à taxa de 60 mL/kg/h caso a PVC apresentasse valor <12 mmHg. Nos casos da PVC exceder o valor convencionado, o animal seria tratado com norepinefrina 0,1µg/kg/min e em doses crescentes, aumentadas a cada 5 minutos até a normalização dos parâmetros hemodinâmicos (DELLINGER et al., 2008).

4.7 Delineamento experimental

A figura 1 apresenta o delineamento do experimento ao longo do tempo, com intervenções e tempos de coleta.

Figura 1 – Delineamento experimental

4.8 Avaliação da Resposta Inflamatória

Nos momentos especificados, coletou-se 8 mL de sangue total dos animais em tubos Vacuntainers com gel ativador de coágulo, com objetivo da obtenção de, pelo menos, 2000 microlitros de soro para as dosagens de citocinas.

As amostras de sangue colhidas em tubo com gel ativador foram centrifugadas em centrífuga refrigerada a 2000 rpm durante 10 minutos a 4°C. As amostras de soro obtidas foram aliqüotadas em microtubos e armazenadas em freezer - 80°C até o momento da dosagem das citocinas.

4.8.1 Mensuração de Citocinas (TNF- α , IL1 β , IL6, IL10)

As citocinas presentes no soro foram dosadas pelo método *Enzyme Linked Immuno Sorbent Assay* (ELISA) (DuoSet® ELISA Development System – R&D Systems, Minneapolis, USA), seguindo todas as recomendações do fabricante e utilizando pares de anticorpos monoclonais comerciais disponíveis (R&D Systems). Foram utilizadas placas de 96 poços de fundo chato, recobertas com os anticorpos monoclonais específicos para a captura da citocina a ser dosada. As placas foram incubadas a temperatura ambiente por 18 horas e depois lavadas com 300 μ L por três vezes com uma solução contendo PBS (137mM NaCl; 2,7mM KCl; 8,1mM Na₂HPO₄; 1,5mM KH₂PO₄; pH de 7,2 a 7,4) e Tween 20. Em seguida, as placas foram bloqueadas com uma solução de bloqueio contendo PBS e 1% de albumina bovina (BSA) fração V. Após uma hora de incubação foram lavadas novamente. Às fileiras um e dois de cada placa foram adicionados 100 μ L de citocina padrão recombinante, seguindo diluições seriadas em solução salina tamponada com fosfato (PBS- Phosphate-Buffered Saline) a partir das concentrações iniciais diluídas, contendo 1% de BSA ou solução salina tamponada com Tris (TBS- Tris-Buffered Saline) com 0,1%, de BSA e 0,05% de Tween 20. Os poços correspondentes ao branco da reação não receberam padrão diluído ou soro, apenas PBS ou TBS. Às outras fileiras foram adicionados 100 μ L/poço da amostra em duplicata. Depois de 2 horas e nova lavagem, adicionou-se 100 μ L/poço do anticorpo de detecção. A incubação das placas ocorreu por duas horas à temperatura ambiente, e foram novamente lavadas três vezes com a solução de

PBS + Tween 20. Após esta etapa, foram adicionados 100 µL/poço de estreptoavidina, diluída 1:200 em PBS-BSA 1% ou TBS-BSA 0,1%-Twenn 20, dependente da citocina em questão. As placas foram incubadas por 20 minutos e lavadas três vezes, quando, então, foram adicionados 100µL/poço da mistura de Peróxido de Hidrogênio (H_2O_2) + Tetramethylbenzidina (1:1). Após 20 minutos, foram pipetados 50 µL/poço de Ácido Sulfúrico (2N H_2SO_4). Os resultados, determinados pela absorbância obtida em 450 nm, foram determinados em um leitor automático de ELISA. A concentração de citocina no soro foi determinada pela comparação com as absorbâncias obtidas, em uma curva padrão da respectiva citocina recombinante, realizada, simultaneamente, e expressa em pg/mL.

4.9 Avaliação metabólica

Os níveis séricos de glicose foram mensurados imediatamente após a coleta de sangue com a utilização de aparelho de glicemia Accu-Check Advantage II (Roche, Mannheim, Alemanha). Nos casos em que a glicemia apresentou valores inferiores a 40 mg/dL foi realizada reposição de glicose 5% à taxa de 5 mL/kg/h a fim de restabelecer os níveis mínimos de glicemia.

4.10 Análise estatística

Os resultados hemodinâmicos, ventilatórios, de oxigenação e perfusão, metabólicos e inflamatórios obtidos nos diferentes tempos e grupos foram confrontados estatisticamente por meio de provas paramétricas, empregando-se o método de comparações múltiplas, para análise de variância com medidas repetidas (two-way ANOVA), seguido do teste de Tukey quando houve diferença para a comparação dos diferentes tempos de observação de um mesmo grupo e entre grupos.

As variáveis que não apresentaram distribuição normal foram convertidas em escala logarítmica e testadas novamente quanto à normalidade. Os dados não paramétricos foram comparados com o método análise de variância de Kruskal-Wallis (one-way ANOVA) entre os momentos e os grupos, e foi utilizado o teste de Tukey *post-hoc*.

O grau de significância estabelecido foi de 5% ($p < 0,05$). Os testes estatísticos foram realizados em programa de computador Sigmastat.

5 RESULTADOS

5 RESULTADOS

Os resultados obtidos dos parâmetros hemodinâmicos, ventilatórios, de oxigenação e perfusão estão expressos em média e desvio-padrão. O tempo T_{basal} foi considerado como controle para comparação entre os animais de um mesmo grupo e o grupo SHAM foi utilizado para comparação entre grupos e tempos. Vale ressaltar que não houve diferença estatisticamente significativa para os valores de T_{basal} entre os três grupos, à exceção da pressão de pico de vias aéreas, onde houve pequena diferença, porém estatisticamente significante. Os resultados foram considerados estatisticamente significativos quando $p < 0,05$.

5.1 Animais e Grupos de Coleta

Durante o período experimental foram realizados 5 experimentos piloto para padronização das técnicas descritas. Além disso, foram realizados 6 animais *controle* para padronização de técnica de microcirculação *in vivo* que será avaliada *a posteriori*.

Foram incluídos no estudo 6 animais pertencentes a cada grupo do experimento. O peso médio dos animais do grupo SHAM foi de 24,3 ($\pm 2,7$) kg, do grupo CH foi de 23,1 ($\pm 1,7$) kg e do grupo CHDEX foi de 23,2 ($\pm 1,5$) kg, não havendo diferença estatística entre os grupos. Para o cálculo dos índices avaliados, no entanto, foi calculada a superfície corporal dos animais.

Todos os dados individuais foram descritos nas respectivas tabelas no apêndice A.

5.2 Variáveis hemodinâmicas

As variáveis hemodinâmicas, bem como os parâmetros calculados com base nos dados obtidos, estão descritos nas tabelas 1, 2 e 3.

Para o grupo SHAM, os parâmetros hemodinâmicos não apresentaram diferença estatisticamente significativa durante o período de avaliação, à exceção do índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo, o qual apresentou aumento estatisticamente significativo ao longo do experimento.

Tabela 1 – Dados hemodinâmicos de animais do grupo controle (SHAM) e submetidos ao choque séptico experimental (CH) ou choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX), durante o período de avaliação (média $\pm$ desvio padrão) – São Paulo - 2010

Parâmetros	Grupo	Tempo					
		Tbasal	T0	T60	T120	T180	T240
FC (bpm)	SHAM	112 $\pm$ 18	104 $\pm$ 14	106 $\pm$ 17	104 $\pm$ 17	103 $\pm$ 16	101 $\pm$ 18
	CH	100 $\pm$ 11	147 $\pm$ 19 ^a	153 $\pm$ 15 ^a	168 $\pm$ 21 ^a	156 $\pm$ 11 ^a	166 $\pm$ 20 ^a
	CHDEX	110 $\pm$ 24	133 $\pm$ 17 ^a	138 $\pm$ 18 ^a	148 $\pm$ 48	142 $\pm$ 38 ^a	161 $\pm$ 53 ^a
PAM (mmHg)	SHAM	75 $\pm$ 16	87 $\pm$ 9	85 $\pm$ 7	84 $\pm$ 10	85 $\pm$ 8	83 $\pm$ 9
	CH	73 $\pm$ 8	73 $\pm$ 10	65 $\pm$ 6 ^a	70 $\pm$ 7 ^a	76 $\pm$ 12	76 $\pm$ 14
	CHDEX	80 $\pm$ 9	74 $\pm$ 9	67 $\pm$ 4 ^a	73 $\pm$ 8	77 $\pm$ 15	76 $\pm$ 21
PAPm (mmHg)	SHAM	20 $\pm$ 2	20 $\pm$ 2	20 $\pm$ 3	20 $\pm$ 3	21 $\pm$ 3	21 $\pm$ 3
	CH	18 $\pm$ 1	40 $\pm$ 6 ^a	37 $\pm$ 6 ^a	45 $\pm$ 7 ^a	45 $\pm$ 5 ^a	41 $\pm$ 4 ^a
	CHDEX	19 $\pm$ 2	38 $\pm$ 7 ^a	38 $\pm$ 3 ^a	44 $\pm$ 5 ^a	44 $\pm$ 8 ^a	45 $\pm$ 7 ^a
PVC (mmHg)	SHAM	8 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1	9 $\pm$ 1	9 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1	10 $\pm$ 1
	CH	8 $\pm$ 1	10 $\pm$ 2	11 $\pm$ 1	13 $\pm$ 5 ^a	11 $\pm$ 1	11 $\pm$ 1
	CHDEX	9 $\pm$ 2	10 $\pm$ 2	12 $\pm$ 1 ^a	10 $\pm$ 1 ^b	10 $\pm$ 2	10 $\pm$ 3
PAOP(mmHg)	SHAM	11 $\pm$ 2	11 $\pm$ 1	11 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1	12 $\pm$ 1	12 $\pm$ 2
	CH	11 $\pm$ 2	...	...	...	...	...
	CHDEX	11 $\pm$ 2	...	...	...	...	...
FE (%)	SHAM	26 $\pm$ 4	29 $\pm$ 3	29 $\pm$ 2	31 $\pm$ 4	33 $\pm$ 9	31 $\pm$ 6
	CH	28 $\pm$ 2	14 $\pm$ 3 ^a	22 $\pm$ 8	22 $\pm$ 9	21 $\pm$ 4 ^a	20 $\pm$ 5 ^a
	CHDEX	29 $\pm$ 6	17 $\pm$ 4 ^a	23 $\pm$ 10	17 $\pm$ 5 ^a	21 $\pm$ 7 ^a	16 $\pm$ 4 ^a

FC: frequência cardíaca; PAM: pressão arterial média; PAPm: pressão de artéria pulmonar média; PVC: pressão venosa central; POAP: pressão de oclusão de artéria pulmonar; FE: fração de ejeção do ventrículo direito; Tbasal: valor basal, início da infusão de bactéria; T0: fim da infusão de bactéria; T60: 60 minutos após término da infusão; T120: 120 minutos após término da infusão; T180: 180 minutos após término da infusão; T240: 240 minutos após término da infusão. * P<0,05 diferente de Tbasal; ^a P<0,05 diferente do grupo SHAM; ^b P<0,05 diferente do grupo CH.

Frequência cardíaca

Não houve diferença estatística entre os grupos CH e CHDEX nos tempos de avaliação com relação à frequência cardíaca. No grupo CH, os valores foram maiores tanto em relação ao Tbasal quanto aos valores correspondentes do grupo SHAM em todos os momentos, sendo a diferença estatisticamente significativa. No grupo CHDEX verificou-se aumento estatisticamente significativo da FC quando comparado ao grupo SHAM nos momentos T0, T60, T180 e T240 (Figura 2).

Figura 2 – Variação da frequência cardíaca (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; ^a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Pressão arterial média

A pressão arterial média não apresentou diferença estatística durante o tempo de experimento dentro dos grupos de tratamento. Contudo foi estatisticamente menor no grupo CH nos momentos T60 e T120, e no momento T60 do grupo

CHDEX quando comparada aos respectivos momentos do grupo SHAM. Não houve diferença entre os grupos CH e CHDEX (Figura 3).

Figura 3 – Variação da pressão arterial média (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (^a : $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Pressão média de artéria pulmonar

Os valores da PAPm apresentaram incremento estatisticamente significativo no grupo CH em todos os momentos de avaliação quando comparada ao Tbasal. No grupo CHDEX apresentou-se maior nos tempos T120, T180 e T240. Todos os valores obtidos de ambos os grupos foram estatisticamente diferentes dos respectivos valores do grupo SHAM, a exceção do Tbasal. Não houve diferença entre CH e CHDEX (Figura 4).

Figura 4 – Variação da pressão média de artéria pulmonar (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; ^a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Pressão venosa central

No grupo CH, os resultados relativos à PVC foram significativamente maiores que ambos os grupos SHAM e CHDEX para o momento T120, bem como quando comparado ao Tbasal do próprio grupo. Já no grupo CHDEX, apenas o valor correspondente a T60 foi diferente do grupo SHAM, não havendo diferença entre os tempos de observação dentro do grupo (Figura 5).

Figura 5 – Variação da pressão venosa central (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a : $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM; b: $p < 0,05$ diferente de CH)

Pressão de oclusão de artéria pulmonar

A POAP não apresentou diferença estatística no grupo SHAM ao longo do experimento. Também não diferiu entre os grupos no momento de avaliação Tbasal. Contudo não foi possível a mensuração deste parâmetro nos grupos CH e CHDEX durante os demais momentos do experimento por razões a serem apresentadas na discussão dos resultados.

Fração de ejeção do ventrículo direito

A fração de ejeção do ventrículo direito (FE) do grupo CH apresentou-se significativamente menor em relação ao valor basal no momento T0, do ponto de vista estatístico ($p < 0,05$). Já quando comparado ao grupo SHAM, foi menor

significativamente nos momentos T0, T180 e T240. N grupo CHDEX a FE foi significativamente inferior nos momentos T0, T120 e T240 quando comparados a Tbasal e ao grupo SHAM, fato também evidenciado em relação ao T180 apenas na comparação com o grupo SHAM. Entre os grupos de tratamento (CH e CHDEX) não foi observada diferença (Figura 6).

Figura 6 – Variação da fração de ejeção do ventrículo direito (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a : $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Tabela 2 - Dados de índices hemodinâmicos de animais do grupo controle (SHAM) e submetidos ao choque séptico experimental (CH) ou choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX), durante o período de avaliação (média $\pm$ desvio padrão) – São Paulo - 2010

Parâmetros	Grupo	Tempo					
		Tbasal	T0	T60	T120	T180	T240
IC (L.min ⁻¹ .m ⁻²)	SHAM	4,3 $\pm$ 0,6	4,5 $\pm$ 0,5	4,9 $\pm$ 1,1	4,8 $\pm$ 0,9	4,5 $\pm$ 0,9	4,7 $\pm$ 1,1
	CH	3,8 $\pm$ 0,7	3,8 $\pm$ 0,9	6,5 $\pm$ 3,0*	5,1 $\pm$ 1,9	4,0 $\pm$ 1,8	3,6 $\pm$ 1,7
	CHDEX	4,1 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 1,0	5,9 $\pm$ 2,1	4,2 $\pm$ 1,4	3,3 $\pm$ 1,1	2,8 $\pm$ 0,4*a
IRVS (dina.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²)	SHAM	1291 $\pm$ 293	1363 $\pm$ 256	1298 $\pm$ 332	1302 $\pm$ 266	1365 $\pm$ 257	1257 $\pm$ 196
	CH	1408 $\pm$ 258	1462 $\pm$ 275	817 $\pm$ 445	1063 $\pm$ 594	1541 $\pm$ 783	1590 $\pm$ 515
	CHDEX	1412 $\pm$ 195	1270 $\pm$ 288	861 $\pm$ 352	1336 $\pm$ 593	1816 $\pm$ 726	1856 $\pm$ 698
IRVP (dina.s.cm ⁻⁵ .m ⁻²)	SHAM	165 $\pm$ 34	163 $\pm$ 41	153 $\pm$ 34	147 $\pm$ 26	163 $\pm$ 32	144 $\pm$ 26
	CH	150 $\pm$ 32	644 $\pm$ 211a	394 $\pm$ 242	611 $\pm$ 349a	795 $\pm$ 428*a	771 $\pm$ 277*a
	CHDEX	163 $\pm$ 23	577 $\pm$ 236a	408 $\pm$ 175a	672 $\pm$ 289*a	846 $\pm$ 373*a	988 $\pm$ 357*a
ITSVE (g.bat ⁻¹ .m ⁻²)	SHAM	34 $\pm$ 10	43 $\pm$ 8	46 $\pm$ 5*	47 $\pm$ 4*	44 $\pm$ 3	47 $\pm$ 7*
	CH	32 $\pm$ 7	23 $\pm$ 7a	29 $\pm$ 13	24 $\pm$ 10a	23 $\pm$ 14a	21 $\pm$ 15a
	CHDEX	38 $\pm$ 6	28 $\pm$ 9a	35 $\pm$ 15	24 $\pm$ 8a	21 $\pm$ 6a	16 $\pm$ 8*a
ITSVD (g.bat ⁻¹ .m ⁻²)	SHAM	6 $\pm$ 1	6 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2
	CH	5 $\pm$ 1	11 $\pm$ 2a	15 $\pm$ 5*	12 $\pm$ 5	11 $\pm$ 4	10 $\pm$ 5
	CHDEX	5 $\pm$ 1	12 $\pm$ 2*a	17 $\pm$ 8*a	13 $\pm$ 4*	10 $\pm$ 3	9 $\pm$ 2
IVS (mL.m ⁻²)	SHAM	38 $\pm$ 5	43 $\pm$ 5	46 $\pm$ 7	47 $\pm$ 6	44 $\pm$ 7	44 $\pm$ 4
	CH	38 $\pm$ 5	26 $\pm$ 6a	43 $\pm$ 19	31 $\pm$ 14a	26 $\pm$ 12a	23 $\pm$ 12*a
	CHDEX	40 $\pm$ 7	32 $\pm$ 8	47 $\pm$ 21	29 $\pm$ 9a	23 $\pm$ 5*a	20 $\pm$ 8*a
IVDF (mL.m ⁻²)	SHAM	140 $\pm$ 28	154 $\pm$ 23	153 $\pm$ 19	151 $\pm$ 21	152 $\pm$ 19	160 $\pm$ 24
	CH	149 $\pm$ 18	160 $\pm$ 24	191 $\pm$ 33*	178 $\pm$ 27*	170 $\pm$ 30	159 $\pm$ 28
	CHDEX	160 $\pm$ 9	187 $\pm$ 33*	207 $\pm$ 30*a	183 $\pm$ 34	166 $\pm$ 31	149 $\pm$ 44
IVSF (mL.m ⁻²)	SHAM	115 $\pm$ 31	109 $\pm$ 17	110 $\pm$ 15	105 $\pm$ 15	100 $\pm$ 16	99 $\pm$ 17
	CH	107 $\pm$ 13	143 $\pm$ 14*	149 $\pm$ 32*a	143 $\pm$ 35*a	142 $\pm$ 32*a	130 $\pm$ 30
	CHDEX	113 $\pm$ 9	162 $\pm$ 36*a	161 $\pm$ 39*a	132 $\pm$ 33	139 $\pm$ 35a	144 $\pm$ 25*a

IC: índice cardíaco; IRVS: índice da resistência vascular sistêmica; IRVP: índice da resistência vascular pulmonar; ITSVE: índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo; ITSVD: índice do trabalho sistólico do ventrículo direito; IVS: índice do volume sistólico; IVDF: índice do volume diastólico final; IVSF: índice do volume sistólico final; Tbasal: valor basal, início da infusão de bactéria; T0: fim da infusão de bactéria; T60: 60 minutos após término da infusão; T120: 120 minutos após término da infusão; T180: 180 minutos após término da infusão; T240: 240 minutos após término da infusão. * p<0,05 diferente de Tbasal; ^a p<0,05 diferente do grupo SHAM; ^b p<0,05 diferente do grupo CH.

Índice cardíaco

O índice cardíaco registrado para o grupo CH não variou significativamente durante o período de experimento, à exceção do momento T60 em que foi

significativamente maior que o valor de Tbasal. Não houve diferença quando comparado ao grupo SHAM. Já para o grupo CHDEX, no momento T240 a média dos valores aferidos foi estatisticamente inferior ao Tbasal e ao respectivo momento do grupo SHAM ($p < 0,05$). Não houve diferença entre CH e CHDEX (Figura 7).

Figura 7 – Variação do índice cardíaco (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; ^a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Índice da resistência vascular sistêmica

Não foram observadas interações significativas entre grupos ou tempos (Figura 8).

Figura 8 – Variação do índice da resistência vascular sistêmica (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX)

Índice da resistência vascular pulmonar

Não foi observada diferença estatística entre os grupos CH e CHDEX. Os valores atribuídos ao grupo SHAM foram estatisticamente menores que o grupo CH nos momentos T0, T120, T180 e T240, e com relação ao grupo CHDEX em todos os momentos de avaliação ($p < 0,05$). Os valores relativos ao grupo CH diferiram significativamente do basal em T180 e T240; já para CHDEX tal fato ocorreu em T120, T180 e T240 (Figura 9).

Figura 9 – Variação do índice da resistência vascular pulmonar (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; ^a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo

Os valores do índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo foram maiores ($p < 0,05$), quando comparados aos valores basais, no grupo SHAM nos momentos T60, T120, T240. Em ambos os grupos que receberam tratamento, os valores foram estatisticamente inferiores ao grupo SHAM nos momentos T0, T120, T180 e T240. No grupo CHDEX, o momento T240 diferiu de Tbasal (Figura 10).

Figura 10 – Variação do índice do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a : $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Índice do trabalho sistólico do ventrículo direito

O ITSVD apresentou alteração estatisticamente significativa entre os grupos CH e SHAM no momento T0, sendo que o grupo de tratamento apresentou valores superiores. Entre os valores do grupo CH, houve diferença estatística do valor basal apenas para T60. No grupo CHDEX os valores de T0 e T60 foram estatisticamente maiores que os apresentados pelo grupo SHAM e ambos, juntamente com T120, foram estatisticamente maiores que Tbasal (Figura 11).

Figura 11 – Variação do índice do trabalho sistólico do ventrículo direito (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Índice do volume sistólico

O índice do volume sistólico (IVS) foi significativamente menor nos momentos T0, T120, T180 e T240 do grupo CH quando comparado a SHAM. Destes, apenas T240 diferiu estatisticamente de Tbasal dentro do mesmo grupo. Já para CHDEX, o IVS apresentou diminuição estatisticamente significativa quando comparado ao grupo SHAM nos valores de T120, T180 e T240, sendo os dois últimos diferentes estatisticamente de Tbasal do referido tratamento (Figura 12).

Figura 12 – Variação do índice do volume sistólico (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Índice do volume diastólico final

Os valores atribuídos ao grupo CH não diferiram estatisticamente do grupo SHAM. Apenas T60 e T120 superaram Tbasal de forma estatisticamente significativa. Já para CHDEX T0 e T60 foram estatisticamente superiores a Tbasal, sendo T60 maior que o grupo SHAM (Figura 13).

Figura 13 – Variação do índice do volume diastólico final (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Índice do volume sistólico final

Para o grupo CH, o IVSF apresentou diferença estatisticamente significativa com relação ao Tbasal em todos os momentos à exceção de T240. Já quando comparado aos respectivos momentos do grupo SHAM, as diferenças foram significativas para os tempos T60, T120 e T180. No grupo CHDEX, foi diferente de Tbasal em T0, T60 e T240, e de SHAM em todos os momentos exceto T120 (Figura 14).

Figura 14 – Variação do índice do volume sistólico final (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Tabela 3 - Dados de índices hemodinâmicos de animais do grupo controle (SHAM) e submetidos ao choque séptico experimental (CH) ou choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX), durante o período de avaliação (média $\pm$ desvio padrão) – São Paulo - 2010

Parâmetros	Grupo	Tempo					
		Tbasal	T0	T60	T120	T180	T240
ICEVAP (ml.kg ⁻¹)	SHAM	11,2 $\pm$ 1,9	11,8 $\pm$ 1,7	10,4 $\pm$ 3,7	12,0 $\pm$ 1,8	12,9 $\pm$ 2,2	12,8 $\pm$ 2,8
	CH	10,7 $\pm$ 0,9	13,5 $\pm$ 7,7	13,6 $\pm$ 1,8	14,0 $\pm$ 2,1	14,2 $\pm$ 2,7	13,9 $\pm$ 2,5
	CHDEX	13,0 $\pm$ 4,1	14,1 $\pm$ 2,5	12,8 $\pm$ 2,6	16,6 $\pm$ 4,4a	16,5 $\pm$ 5,1	17,1 $\pm$ 6,3
IVSIT (ml.m ⁻²)	SHAM	670 $\pm$ 105	685 $\pm$ 71	735 $\pm$ 185	766 $\pm$ 181	695 $\pm$ 63	691 $\pm$ 123
	CH	593 $\pm$ 117	695 $\pm$ 261	627 $\pm$ 131	555 $\pm$ 118a	545 $\pm$ 96	535 $\pm$ 105
	CHDEX	727 $\pm$ 163	668 $\pm$ 152	830 $\pm$ 289	575 $\pm$ 60	652 $\pm$ 176	575 $\pm$ 144
IVDFG (ml.m ⁻²)	SHAM	536 $\pm$ 85	547 $\pm$ 57	589 $\pm$ 148	613 $\pm$ 144	557 $\pm$ 50	554 $\pm$ 99
	CH	474 $\pm$ 94	557 $\pm$ 209	502 $\pm$ 105	445 $\pm$ 94a	436 $\pm$ 77	428 $\pm$ 84
	CHDEX	582 $\pm$ 130	534 $\pm$ 123	665 $\pm$ 231	461 $\pm$ 48	522 $\pm$ 140	461 $\pm$ 116
VVS (%)	SHAM	9 $\pm$ 3	8 $\pm$ 2	7 $\pm$ 1	7 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	8 $\pm$ 2
	CH	9 $\pm$ 3	8 $\pm$ 3	7 $\pm$ 1	7 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	9 $\pm$ 3
	CHDEX	7 $\pm$ 2	7 $\pm$ 2	6 $\pm$ 1	8 $\pm$ 2	9 $\pm$ 2	9 $\pm$ 2

ICEVAP: índice de conteúdo extravascular de água pulmonar; IVSIT: índice do volume de sangue intra-torácico; IVDFG: índice do volume diastólico final global; VVS: variação de volume sistólico; Tbasal: valor basal, início da infusão de bactéria; T0: fim da infusão de bactéria; T60: 60 minutos após término da infusão; T120: 120 minutos após término da infusão; T180: 180 minutos após término da infusão; T240: 240 minutos após término da infusão. * P<0,05 diferente de Tbasal; ^a P<0,05 diferente do grupo SHAM; ^b P<0,05 diferente do grupo CH.

Índice de conteúdo extra-vascular de água pulmonar

Não houve diferença entre os valores obtidos e Tbasal nos grupos do estudo. O grupo CH também não apresentou alteração em relação ao grupo SHAM. Já para CHDEX, o momento T120 apresentou aumento estatisticamente significativo quando comparado a SHAM (p<0,05) (Figura 15).

Figura 15 – Variação do índice do conteúdo extra-vascular de água pulmonar (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Índice de volume de sangue intra-torácico

O volume de sangue intra-torácico não apresentou diferença entre os momentos de avaliação dos grupos do estudo. Também não apresentou diferença entre os grupos SHAM, CH e CHDEX, à exceção do momento T120 no qual o grupo CH foi estatisticamente menor que SHAM ($p < 0,05$) (Figura 16).

Figura 16 – Variação do índice de volume de sangue intra-torácico (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Índice do volume diastólico final global

O IVDFG não apresentou diferença entre os momentos de avaliação dentro de cada grupo do estudo. Apenas o grupo CHDEX apresentou resultado significativamente inferior, do ponto de vista estatístico, quando comparado ao grupo SHAM no momento T120 ($p < 0,05$) (Figura 17).

Figura 17 – Variação do índice de volume diastólico final global (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Variação de volume sistólico

Não foram observadas interações significativas entre grupos ou tempos (Figura 18).

Figura 18 – Variação do índice de volume diastólico final global (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX)

5.3 Variáveis ventilatórias

A tabela 4 ilustra os resultados das variáveis ventilatórias.

Não houve diferença estatística entre os momentos de observação no grupo SHAM, nem na comparação entre os grupos CH e CHDEX.

Tabela 4 - Dados ventilatórios de animais do grupo controle (SHAM) e submetidos ao choque séptico experimental (CH) ou choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX), durante o período de avaliação (média $\pm$ desvio padrão) – São Paulo - 2010

Parâmetros	Grupo	Tempo					
		Tbasal	T0	T60	T120	T180	T240
Cest (mL.cmH ₂ O ⁻¹)	SHAM	19,8 $\pm$ 1,7	18,9 $\pm$ 2,5	19,6 $\pm$ 2,2	19,0 $\pm$ 2,9	18,5 $\pm$ 3,0	19,0 $\pm$ 2,5
	CH	22,8 $\pm$ 2,0	17,4 $\pm$ 1,8*	15,7 $\pm$ 2,5*	13,7 $\pm$ 2,5*a	12,7 $\pm$ 1,9*a	12,8 $\pm$ 2,0*a
	CHDEX	21,8 $\pm$ 3,2	18,0 $\pm$ 2,6	15,1 $\pm$ 3,1*a	14,1 $\pm$ 3,5*a	13,7 $\pm$ 3,1*a	12,8 $\pm$ 3,6*a
Ppico (cmH ₂ O)	SHAM	16 $\pm$ 1	17 $\pm$ 1	17 $\pm$ 1	18 $\pm$ 1	18 $\pm$ 1	18 $\pm$ 1
	CH	15 $\pm$ 1	18 $\pm$ 2	19 $\pm$ 2	22 $\pm$ 3*a	23 $\pm$ 3*a	23 $\pm$ 4*a
	CHDEX	15 $\pm$ 1	18 $\pm$ 1	20 $\pm$ 3	21 $\pm$ 3*	21 $\pm$ 3*	22 $\pm$ 4*
Ppausa (cmH ₂ O)	SHAM	16 $\pm$ 1	17 $\pm$ 1	16 $\pm$ 2	17 $\pm$ 1	17 $\pm$ 2	17 $\pm$ 1
	CH	14 $\pm$ 1	17 $\pm$ 2	19 $\pm$ 2	21 $\pm$ 3*	22 $\pm$ 3*a	23 $\pm$ 4*a
	CHDEX	14 $\pm$ 1	17 $\pm$ 2	19 $\pm$ 3*	21 $\pm$ 4*	21 $\pm$ 3*	22 $\pm$ 4*
Pmédia (cmH ₂ O)	SHAM	8 $\pm$ 0	8 $\pm$ 0	8 $\pm$ 0	8 $\pm$ 0	8 $\pm$ 0	8 $\pm$ 0
	CH	8 $\pm$ 1	8 $\pm$ 1	9 $\pm$ 1	9 $\pm$ 1	9 $\pm$ 1*a	9 $\pm$ 1*a
	CHDEX	7 $\pm$ 1	8 $\pm$ 0	8 $\pm$ 1	9 $\pm$ 1	9 $\pm$ 1*	9 $\pm$ 1
ETCO ₂ (mmHg)	SHAM	41 $\pm$ 4	41 $\pm$ 2	42 $\pm$ 4	42 $\pm$ 1	43 $\pm$ 1	42 $\pm$ 1
	CH	40 $\pm$ 5	44 $\pm$ 2	45 $\pm$ 2	44 $\pm$ 2	42 $\pm$ 4	41 $\pm$ 5
	CHDEX	41 $\pm$ 3	46 $\pm$ 3a	43 $\pm$ 2	41 $\pm$ 3	41 $\pm$ 3	40 $\pm$ 2

Cest: complacência estática; Ppico: pressão de pico de vias aéreas; Ppausa: pressão de platô de vias aéreas; Pmed: pressão média de vias aéreas; ETCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono expirado; Tbasal: valor basal, início da infusão de bactéria; T0: fim da infusão de bactéria; T60: 60 minutos após término da infusão; T120: 120 minutos após término da infusão; T180: 180 minutos após término da infusão; T240: 240 minutos após término da infusão. * p<0,05 diferente de Tbasal; ^a p<0,05 diferente do grupo SHAM.

Complacência estática

A complacência estática apresentou decréscimo em ambos os grupos tratados, porém sem diferença estatística entre eles. No grupo CH, quando comparados os valores obtidos nos diferentes tempos com o Tbasal, foi observada diminuição estatisticamente significativa durante todo o experimento. Contudo, esses dados foram estatisticamente menores que aqueles obtidos no grupo SHAM apenas para os momentos T120, T180 e T240. No grupo CHDEX, os valores da

complacência foram estatisticamente menores em T60, T120, T180 e T240 tanto para fins de comparação com Tbasal, quanto com os respectivos momentos do grupo SHAM (Figura 19).

Figura 19 – Variação da complacência estática (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Pressão de pico de vias aéreas

A pressão de pico de vias aéreas apresentou aumento progressivo para ambos os grupos CH e CHDEX durante o experimento, sendo o mesmo estatisticamente significativo. Durante os tempos de avaliação não houve diferença com relação ao grupo controle, embora nos momentos T120, T180 e T240 tenha ocorrido diferença estatística em relação a Tbasal. Já para o grupo CH o aumento da pressão de pico foi significativo tanto em relação ao Tbasal quanto na comparação com o grupo controle para os momentos T120, T180, T240 (Figura 20).

Figura 20 – Variação da pressão de pico de vias aéreas (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Pressão de pausa de vias aéreas

A pressão de pausa de vias aéreas também apresentou aumento progressivo no decorrer do experimento, nos grupos que receberam a infusão de bactéria. O grupo CH registrou aumento estatisticamente significativo em relação ao valor basal nos momentos T120, T180 e T240. Destes, T180 e T240 foram estatisticamente superiores aos valores de SHAM. Já o grupo CHDEX foi estatisticamente superior aos valores basais nos momentos T60, T120, T180 e T240, mas tal aumento não foi estatisticamente significativo na comparação ao grupo SHAM (Figura 21).

Figura 21 – Variação da pressão de pausa de vias aéreas (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Pressão média de vias aéreas

No grupo CH, a pressão média de vias aéreas foi estatisticamente maior que os valores basais e na comparação com o grupo SHAM nos momentos T180 e T240. Já para o grupo CHDEX não houve diferença para o grupo SHAM, e apenas em T180 a pressão média foi superior ao Tbasal registrado, sendo a diferença relevante do ponto de vista estatístico (Figura 22).

Figura 22 – Variação da pressão média de vias aéreas (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

ETCO₂

Não houve diferença estatística para a pressão de CO₂ expirado no grupo CH na comparação com os demais grupos e entre tempos. Já para o grupo CHDEX, os valores foram significativamente maiores quando comparados ao grupo SHAM para o momento T0 ($p < 0,05$) (Figura 23).

Figura 23 – Variação do pressão parcial de CO₂ expirado (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

5.4 Gases sanguíneos e eletrólitos

Os valores correspondentes à gasometria arterial e venosa mista estão ilustrados na tabela 5. Não houve diferença estatística entre os grupos para os valores basais.

Tabela 5 – Eletrólitos e gases sanguíneos de animais do grupo controle (SHAM) e submetidos ao choque séptico experimental (CH) ou choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX), durante o período de avaliação (média $\pm$ desvio padrão) – São Paulo - 2010

Parâmetros	Grupo	Tempo					
		Tbasal	T0	T60	T120	T180	T240
pH	SHAM	7,431 $\pm$ 0,045	7,449 $\pm$ 0,021	7,453 $\pm$ 0,015	7,453 $\pm$ 0,019	7,447 $\pm$ 0,017	7,448 $\pm$ 0,013
	CH	7,467 $\pm$ 0,068	7,348 $\pm$ 0,064 ^a	7,342 $\pm$ 0,055 ^a	7,341 $\pm$ 0,063 ^a	7,342 $\pm$ 0,068 ^a	7,345 $\pm$ 0,081 ^a
	CHDEX	7,453 $\pm$ 0,038	7,344 $\pm$ 0,045a	7,342 $\pm$ 0,042a	7,359 $\pm$ 0,055a	7,323 $\pm$ 0,096a	7,290 $\pm$ 0,138 ^a
PaCO ₂	SHAM	41,0 $\pm$ 4,5	39,9 $\pm$ 2,1	41,1 $\pm$ 1,9	41,8 $\pm$ 2,8	41,1 $\pm$ 2,0	41,6 $\pm$ 3,0
	CH	36,9 $\pm$ 4,3	46,2 $\pm$ 4,2	44,5 $\pm$ 1,5	43,5 $\pm$ 3,0	43,3 $\pm$ 4,3	43,2 $\pm$ 5,3
	CHDEX	40,1 $\pm$ 2,3	46,6 $\pm$ 5,8	45,4 $\pm$ 6,2	43,7 $\pm$ 6,8	45,0 $\pm$ 8,6	48,9 $\pm$ 9,5
PaO ₂	SHAM	219,6 $\pm$ 19,3	222,8 $\pm$ 32,8	212,9 $\pm$ 23,1	209,3 $\pm$ 17,4	208,0 $\pm$ 12,7	205,7 $\pm$ 14,5
	CH	228,0 $\pm$ 13,7	166,8 $\pm$ 34,8	149,5 $\pm$ 55,2	132,1 $\pm$ 56,5 [*]	134,2 $\pm$ 70,2 [*]	141,5 $\pm$ 68,9 [*]
	CHDEX	233,2 $\pm$ 13,6	154,7 $\pm$ 52,5a	134,5 $\pm$ 53,5a	126,8 $\pm$ 82,3	135,3 $\pm$ 72,8	131,5 $\pm$ 72,3
SaO ₂	SHAM	99,6 $\pm$ 0,1	99,6 $\pm$ 0,1	99,6 $\pm$ 0,1	99,6 $\pm$ 0,1	99,6 $\pm$ 0,1	99,5 $\pm$ 0,1
	CH	99,7 $\pm$ 0,1	99,1 $\pm$ 0,4a	98,1 $\pm$ 1,8	97,2 $\pm$ 2,4 [*]	94,4 $\pm$ 4,5 [*]	96,0 $\pm$ 4,5
	CHDEX	99,7 $\pm$ 0,1	98,2 $\pm$ 1,8a	97,6 $\pm$ 1,9a	94,6 $\pm$ 5,0	94,5 $\pm$ 6,7	94,9 $\pm$ 4,7
HCO ₃ ⁻	SHAM	26,7 $\pm$ 0,7	27,3 $\pm$ 0,9	28,2 $\pm$ 0,5	28,6 $\pm$ 0,8	27,6 $\pm$ 1,4	27,9 $\pm$ 1,6
	CH	26,4 $\pm$ 2,9	24,6 $\pm$ 2,6	23,5 $\pm$ 2,6a	22,6 $\pm$ 2,2a	22,5 $\pm$ 3,0a	22,6 $\pm$ 3,9a
	CHDEX	27,8 $\pm$ 1,9	24,2 $\pm$ 2,2a	23,7 $\pm$ 2,0a	23,6 $\pm$ 1,5a	22,2 $\pm$ 2,6 ^a	22,4 $\pm$ 4,0a
K ⁺	SHAM	3,7 $\pm$ 0,3	3,9 $\pm$ 0,3	4,0 $\pm$ 0,3	4,1 $\pm$ 0,2	4,1 $\pm$ 0,4	4,4 $\pm$ 0,4 [*]
	CH	3,6 $\pm$ 0,4	3,7 $\pm$ 0,5	3,5 $\pm$ 0,4	4,0 $\pm$ 0,6	4,2 $\pm$ 0,5	4,7 $\pm$ 0,8 [*]
	CHDEX	3,7 $\pm$ 0,4	3,9 $\pm$ 0,5	3,7 $\pm$ 0,5	4,1 $\pm$ 0,4	4,5 $\pm$ 0,5	5,4 $\pm$ 0,6 ^a
Na ⁺	SHAM	141 $\pm$ 2	140 $\pm$ 3	138 $\pm$ 2	138 $\pm$ 2	139 $\pm$ 3	137 $\pm$ 2 [*]
	CH	144 $\pm$ 3	144 $\pm$ 4	143 $\pm$ 3a	142 $\pm$ 4	142 $\pm$ 2	140 $\pm$ 3
	CHDEX	142 $\pm$ 3	140 $\pm$ 7	140 $\pm$ 3	140 $\pm$ 3	138 $\pm$ 4	135 $\pm$ 3b
Lactato	SHAM	1,9 $\pm$ 0,6	1,4 $\pm$ 0,3	1,2 $\pm$ 0,2 [*]	1,2 $\pm$ 0,3 [*]	1,0 $\pm$ 0,3 [*]	1,0 $\pm$ 0,3 [*]
	CH	1,6 $\pm$ 0,3	2,6 $\pm$ 0,9a	3,6 $\pm$ 0,6a	4,0 $\pm$ 1,2 ^a	3,7 $\pm$ 1,6a	3,4 $\pm$ 1,7
	CHDEX	1,7 $\pm$ 0,5	3,0 $\pm$ 1,1a	4,4 $\pm$ 0,9 ^a	3,8 $\pm$ 0,8a	4,3 $\pm$ 1,1 ^a	5,1 $\pm$ 2,7 ^a
PvO ₂	SHAM	43,9 $\pm$ 2,3	46,5 $\pm$ 4,1	47,2 $\pm$ 1,9	45,5 $\pm$ 1,3	46,2 $\pm$ 1,8	45,4 $\pm$ 1,5
	CH	43,6 $\pm$ 5,8	49,3 $\pm$ 3,9	52,8 $\pm$ 6,8	50,4 $\pm$ 7,7	46,9 $\pm$ 5,4	43,8 $\pm$ 7,8
	CHDEX	41,7 $\pm$ 7,3	45,3 $\pm$ 6,4	48,3 $\pm$ 7,9	40,8 $\pm$ 5,6	39,3 $\pm$ 6,0	36,8 $\pm$ 8,2
SvO ₂	SHAM	78,6 $\pm$ 3,6	82,1 $\pm$ 3,0	81,9 $\pm$ 2,0	79,6 $\pm$ 1,6	78,9 $\pm$ 2,2	78,2 $\pm$ 1,7
	CH	79,7 $\pm$ 4,3	79,0 $\pm$ 5,5	81,9 $\pm$ 7,7	77,3 $\pm$ 12,1	74,2 $\pm$ 9,1	71,5 $\pm$ 9,6
	CHDEX	74,6 $\pm$ 6,7	71,2 $\pm$ 8,7a	77,5 $\pm$ 6,5	67,7 $\pm$ 6,9a	62,5 $\pm$ 9,0ab	54,5 $\pm$ 19,9 ^a

PaCO₂: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial; PaO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial; SaO₂: saturação de oxigênio no sangue arterial; HCO₃⁻: bicarbonato; K⁺: potássio; Na⁺: sódio; PvO₂: pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto; SvO₂: saturação de oxigênio no sangue venoso misto; Tbasal: valor basal, início da infusão de bactéria; T0: fim da infusão de bactéria; T60: 60 minutos após término da infusão; T120: 120 minutos após término da infusão; T180: 180 minutos após término da infusão; T240: 240 minutos após término da infusão. * p<0,05 diferente de Tbasal; ^a p<0,05 diferente do grupo SHAM; ^b p<0,05 diferente do grupo CH.

pH

Os valores associados ao pH apresentaram diminuição em ambos os grupos CH e CHDEX, porém sem diferença entre eles. No grupo CH, os valores foram estatisticamente menores que os registrados para Tbasal em todos os momentos, e na comparação com o grupo SHAM apresentaram-se menores em T0, T60, T120 e T180 ($p<0,05$). Já para o grupo CHDEX, houve diminuição estatisticamente significativa em relação a Tbasal apenas em T240; já quando confrontados aos valores de SHAM, CHDEX apresentou diminuição estatisticamente significativa em todos os momentos de observação ($p<0,05$) (Figura 24).

Figura 24 – Variação do pH (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p<0,05$ diferente de Tbasal; a: $p<0,05$ diferente do grupo SHAM)

Pressão parcial de CO_2 no sangue arterial

Não foram observadas interações significativas entre grupos ou tempos (Figura 25).

Figura 25 – Variação da pressão parcial de CO₂ arterial (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX)

Pressão parcial de O₂ no sangue arterial

Os valores de PaO₂ apresentaram queda, ao longo do experimento, em ambos os grupos que receberam a infusão de bactérias, sendo a mesma estatisticamente significativa para o grupo CH em relação ao Tbasal em T120, T180 e T240. Contudo, para o grupo CH, não houve diferença estatística quando comparado ao grupo SHAM. Já para CHDEX não houve diferença em relação a Tbasal, porém os valores foram estatisticamente menores que o grupo SHAM nos momentos T0 e T60 ($p < 0,05$). Não houve diferença estatística entre os grupos CH e CHDEX (Figura 26).

Figura 26 – Variação da pressão parcial de O₂ arterial (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: p<0,05 diferente de Tbasal; a: p<0,05 diferente do grupo SHAM)

Saturação de O₂ arterial

A saturação de oxigênio no sangue arterial apresentou diminuição quando comparada aos valores basais e ao grupo SHAM em ambos os grupos de tratamento. Para o grupo CH, os valores foram estatisticamente inferiores a Tbasal em T120 e T180, e menores que SHAM em T0. Já para CHDEX, foram estatisticamente inferiores que SHAM em T0 e T60. Não houve diferença entre os grupos tratados (Figura 27).

Figura 27 – Variação da saturação de O₂ arterial (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: p<0,05 diferente de Tbasal; a: p<0,05 diferente do grupo SHAM)

Bicarbonato

O bicarbonato apresentou diminuição em ambos os grupos de tratamento quando comparados ao grupo SHAM. O grupo CH apresentou valores estatisticamente menores nos momentos T60, T120, T180 e T240. Já CHDEX foi menor que SHAM em todos os momentos, sendo a diminuição no valor obtido em T180 estatisticamente significativa na comparação aos valores basais do grupo (p<0,05) (Figura 28).

Figura 28 – Variação do bicarbonato (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Potássio

Os valores obtidos para o íon potássio para os três grupos experimentais apresentaram diferença estatística apenas no momento T240. Nos três grupos houve aumento significativo com relação aos respectivos valores de Tbasal. Já no grupo CHDEX, houve também diferença estatística com relação a SHAM para esse mesmo momento (Figura 29).

Figura 29 – Variação do íon potássio (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Sódio

Houve redução significativa nos níveis séricos do íon sódio no momento T240 do grupo SHAM quando comparado a Tbasal do mesmo grupo. Já para o grupo CH não houve diferença entre os momentos, havendo apenas uma discreta, porém significativa diminuição com relação a SHAM no momento T60. O valor de T240 no grupo CHDEX foi significativamente inferior ao de CH, porém não diferiram de SHAM (Figura 30).

Figura 30 – Variação do íon sódio (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM; b: $p < 0,05$ diferente de CH)

Lactato

Os valores de lactato sofreram alterações durante o experimento. No grupo SHAM houve diferença estatisticamente significativa com redução em relação a Tbasal, no momento T240 ($p < 0,05$). No grupo CH, apenas T120 foi estatisticamente maior que Tbasal, não havendo diferença entre os demais tempos. Em CHDEX, T60, T180 e T240 foram estatisticamente maiores que Tbasal, e todos os tempos apresentaram aumento em relação a SHAM ($p < 0,05$). Já no grupo CH, todos os momentos apresentaram aumento estatisticamente significativo na concentração de lactato sérico quando comparados aos respectivos valores de SHAM, exceto T240 (Figura 31).

Figura 31 – Variação do lactato (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Pressão parcial de O_2 no sangue venoso misto

Não foram observadas diferenças significativas entre grupos ou tempos para os valores obtidos de PvO_2 (Figura 32).

Figura 32 – Variação da pressão parcial de O₂ no sangue venoso misto (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX)

Saturação de O₂ no sangue venoso misto

A SvO₂ não apresentou diferença estatisticamente significativa entre T basal e os demais momentos de avaliação dos grupos SHAM e CH, nem interação entre esses dois grupos. Já em CHDEX, houve diferença estatística em T240 quando comparado a Tbasal; além disso, T0, T120, T180 e T240 apresentaram valores estatisticamente menores em relação a SHAM, sendo T180 significativamente inferior inclusive ao grupo CH ($p < 0,05$) (Figura 33).

Figura 33 – Variação da saturação de O₂ no sangue venoso misto (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: p<0,05 diferente de Tbasal; a: p<0,05 diferente do grupo SHAM; b: p<0,05 diferente de CH)

5.5 Parâmetros de oxigenação

Os valores calculados dos parâmetros de oxigenação estão expostos na tabela 6. Não houve diferença estatística entre os momentos de observação do grupo SHAM, quando comparados a Tbasal. Também não houve diferença entre os grupos em Tbasal.

Tabela 6 – Parâmetros de oxigenação de animais do grupo controle (SHAM) e submetidos ao choque séptico experimental (CH) ou choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX), durante o período de avaliação (média $\pm$ desvio padrão) – São Paulo - 2010

Parâmetros	Grupo	Tempo					
		Tbasal	T0	T60	T120	T180	T240
CaO ₂ (mL.dL ⁻¹)	SHAM	11,87 $\pm$ 0,60	11,73 $\pm$ 0,77	11,57 $\pm$ 0,67	11,50 $\pm$ 0,86	11,35 $\pm$ 0,67	10,97 $\pm$ 0,72
	CH	12,55 $\pm$ 1,15	15,35 $\pm$ 1,46 ^a	12,64 $\pm$ 1,14	13,62 $\pm$ 0,98a	13,77 $\pm$ 1,27a	15,00 $\pm$ 1,65 ^a
	CHDEX	11,14 $\pm$ 1,46	13,67 $\pm$ 1,17a	11,70 $\pm$ 1,54	12,39 $\pm$ 0,96	13,45 $\pm$ 1,66a	14,51 $\pm$ 2,10 ^a
CvO ₂ (mL.dL ⁻¹)	SHAM	9,36 $\pm$ 0,72	9,67 $\pm$ 0,84	9,51 $\pm$ 0,48	9,18 $\pm$ 0,60	8,99 $\pm$ 0,59	8,61 $\pm$ 0,50
	CH	10,06 $\pm$ 1,37	12,26 $\pm$ 1,72a	10,59 $\pm$ 1,68	10,80 $\pm$ 1,71	10,79 $\pm$ 2,05	11,27 $\pm$ 2,48
	CHDEX	8,31 $\pm$ 1,19	9,91 $\pm$ 1,43b	9,24 $\pm$ 0,97	8,83 $\pm$ 0,55b	8,84 $\pm$ 1,18	8,17 $\pm$ 2,80
IDO ₂ (mL.min ⁻¹ .m ⁻²)	SHAM	501 $\pm$ 63	527 $\pm$ 54	562 $\pm$ 103	547 $\pm$ 87	509 $\pm$ 112	517 $\pm$ 113
	CH	471 $\pm$ 112	576 $\pm$ 171	817 $\pm$ 412	676 $\pm$ 249	552 $\pm$ 260	542 $\pm$ 288
	CHDEX	450 $\pm$ 46	571 $\pm$ 145	688 $\pm$ 248	514 $\pm$ 153	440 $\pm$ 140	400 $\pm$ 52
IVO ₂ (mL.min ⁻¹ .m ⁻²)	SHAM	106 $\pm$ 20	94 $\pm$ 22	100 $\pm$ 21	110 $\pm$ 17	105 $\pm$ 17	111 $\pm$ 22
	CH	91 $\pm$ 10	111 $\pm$ 22	111 $\pm$ 20	115 $\pm$ 26	101 $\pm$ 12	115 $\pm$ 17
	CHDEX	112 $\pm$ 25	150 $\pm$ 26ab	133 $\pm$ 40	136 $\pm$ 9	144 $\pm$ 50	174 $\pm$ 95
TEO ₂ (%)	SHAM	21 $\pm$ 4	18 $\pm$ 3	18 $\pm$ 2	20 $\pm$ 2	21 $\pm$ 2	22 $\pm$ 2
	CH	20 $\pm$ 4	20 $\pm$ 6	16 $\pm$ 8	20 $\pm$ 13	22 $\pm$ 10	25 $\pm$ 11
	CHDEX	25 $\pm$ 7	28 $\pm$ 8	21 $\pm$ 7	28 $\pm$ 8	34 $\pm$ 9b	43 $\pm$ 20 ^a ab

CaO₂: conteúdo arterial de oxigênio; CvO₂: conteúdo venoso de oxigênio; IDO₂: índice da oferta de oxigênio; IVO₂: índice do consumo de oxigênio; TEO₂: taxa de extração de oxigênio; Tbasal: valor basal, início da infusão de bactéria; T0: fim da infusão de bactéria; T60: 60 minutos após término da infusão; T120: 120 minutos após término da infusão; T180: 180 minutos após término da infusão; T240: 240 minutos após término da infusão. * P<0,05 diferente de Tbasal; ^a P<0,05 diferente do grupo SHAM; ; ^b p<0,05 diferente do grupo CH.

Conteúdo arterial de oxigênio

O conteúdo arterial de oxigênio apresentou-se aumentado com relação a Tbasal nos momentos T0 e T240 do grupo CH, sendo a diferença estatisticamente significativa. No mesmo grupo, os valores foram significativamente maiores que os respectivos momentos de SHAM em T0, T120, T180 e T240 (p<0,05). No grupo CHDEX, houve elevação estatisticamente significativa com relação a Tbasal em T240, e com relação a SHAM em T0, T180 e T240 (Figura 34).

Figura 34 – Variação do conteúdo arterial de O₂ (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Conteúdo venoso de oxigênio

Houve aumento estatisticamente significativo no conteúdo de oxigênio no momento T0 do grupo CH, quando comparado ao mesmo momento dos grupos SHAM e CHDEX e no momento T120 com relação a CHDEX ($p < 0,05$) (Figura 35).

Figura 35 – Variação da conteúdo venoso de O₂ (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (a: p<0,05 diferente do grupo SHAM; b: p<0,05 diferente de CH)

Índice da oferta de oxigênio

Não houve diferença na comparação entre Tbasal e os demais tempos, nem na comparação entre os grupos para a oferta de oxigênio (Figura 36).

Figura 36 – Variação do índice de oferta de O₂ (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX)

Índice do consumo de oxigênio

Embora tenha ocorrido aumento no índice de consumo de oxigênio, os valores não foram estatisticamente diferentes na comparação com Tbasal ou com o grupo SHAM para todos os momentos de CH. No grupo CHDEX, houve aumento estatisticamente significativo no momento T0 que se apresentou diferente dos demais grupos ($p < 0,05$), porém não houve diferença com relação a Tbasal em nenhum momento de observação (Figura 37).

Figura 37 – Variação do índice de consumo de O₂ (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (a: p<0,05 diferente do grupo SHAM; b: p<0,05 diferente de CH)

Taxa de extração de oxigênio

Para a taxa de extração de oxigênio, não houve diferença estatística entre os tempos de observação e Tbasal para o grupo CH. O mesmo ocorreu na comparação entre CH e SHAM. No grupo CHDEX, houve diferença estatisticamente significativa com relação a Tbasal em T240, com relação a CH em T180, e com relação aos outros dois grupos em T240 (Figura 38).

Figura 38 – Variação da taxa de extração de O₂ (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: p<0,05 diferente de Tbasal; a: p<0,05 diferente do grupo SHAM; b: p<0,05 diferente de CH)

5.6 Parâmetros metabólicos

Os dados referentes aos parâmetros de pH intestinal, pressão regional de CO₂, gradiente de pressão regional-arterial de CO₂ e volume globular estão representados na tabela 7.

Tabela 7 – Parâmetros de oxigenação de animais do grupo controle (SHAM) e submetidos ao choque séptico experimental (CH) ou choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX), durante o período de avaliação (média $\pm$ desvio padrão) – São Paulo - 2010

Parâmetros	Grupo	Tempo					
		Tbasal	T0	T60	T120	T180	T240
pHi	SHAM	7,28 $\pm$ 0,07	7,25 $\pm$ 0,07	7,25 $\pm$ 0,04	7,26 $\pm$ 0,04	7,25 $\pm$ 0,05	7,21 $\pm$ 0,10
	CH	7,27 $\pm$ 0,07	7,09 $\pm$ 0,07 ^a	7,09 $\pm$ 0,05 ^a	7,06 $\pm$ 0,04 ^a	7,03 $\pm$ 0,14 ^a	7,04 $\pm$ 0,11 ^a
	CHDEX	7,26 $\pm$ 0,07	7,02 $\pm$ 0,07 ^a	7,04 $\pm$ 0,05 ^a	7,05 $\pm$ 0,06 ^a	7,00 $\pm$ 0,07 ^a	7,02 $\pm$ 0,10 ^a
PrCO ₂ (mmHg)	SHAM	55 $\pm$ 9	64 $\pm$ 9	65 $\pm$ 7	65 $\pm$ 5	67 $\pm$ 9	75 $\pm$ 20
	CH	57 $\pm$ 12	83 $\pm$ 5 ^a	81 $\pm$ 3 ^a	79 $\pm$ 6 ^a	90 $\pm$ 19 ^a	90 $\pm$ 14 [*]
	CHDEX	65 $\pm$ 11	97 $\pm$ 14 ^a	92 $\pm$ 13 ^a	89 $\pm$ 12 ^a	93 $\pm$ 13 ^a	98 $\pm$ 17 [*]
Pr-Pa (mmHg)	SHAM	18 $\pm$ 9	25 $\pm$ 8	23 $\pm$ 6	25 $\pm$ 6	34 $\pm$ 21	36 $\pm$ 24
	CH	21 $\pm$ 4	35 $\pm$ 11 ^a	36 $\pm$ 3 ^a	37 $\pm$ 5 ^a	54 $\pm$ 30	53 $\pm$ 24 [*]
	CHDEX	23 $\pm$ 10	53 $\pm$ 14 ^{ab}	46 $\pm$ 12 ^a	46 $\pm$ 13 ^a	49 $\pm$ 11 [*]	52 $\pm$ 13 [*]
VG (%)	SHAM	27 $\pm$ 1	26 $\pm$ 2	26 $\pm$ 2	26 $\pm$ 2	26 $\pm$ 2	25 $\pm$ 2
	CH	28 $\pm$ 3	35 $\pm$ 3 ^a	29 $\pm$ 2	31 $\pm$ 2 ^a	33 $\pm$ 3 ^a	35 $\pm$ 4 ^a
	CHDEX	25 $\pm$ 3	31 $\pm$ 3 ^a	27 $\pm$ 4	29 $\pm$ 2 ^a	32 $\pm$ 4 ^a	34 $\pm$ 5 ^a

pHi: pH intestinal; PrCO₂: pressão regional de dióxido de carbono (mucosa intestinal); Pr-Pa: diferença de pressão regional-arterial de CO₂; VG: volume globular; Tbasal: valor basal, início da infusão de bactéria; T0: fim da infusão de bactéria; T60: 60 minutos após término da infusão; T120: 120 minutos após término da infusão; T180: 180 minutos após término da infusão; T240: 240 minutos após término da infusão. * P<0,05 diferente de Tbasal; ^a P<0,05 diferente do grupo SHAM; ^b: p<0,05 diferente de CH.

pH intestinal

O pH intestinal sofreu queda, estatisticamente relevante, em ambos os grupos submetidos à infusão de bactéria. Os valores obtidos em todos os momentos, dentro de cada grupo, foram estatisticamente inferiores a Tbasal. Foram também inferiores na comparação aos respectivos momentos de SHAM; contudo não houve diferença entre os grupos CH e CHDEX (Figura 39).

Figura 39 – Variação da pH intestinal (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Pressão regional de CO_2 (mucosa intestinal)

O $PrCO_2$ apresentou aumento em todos os grupos, porém não houve diferença estatística entre os valores de Tbasal, nem entre os momentos do grupo SHAM. Não houve diferença entre os grupos CH e CHDEX. No grupo CH, houve aumento estatisticamente significativo com relação a Tbasal em todos os tempos de observação. No grupo CHDEX, houve diferença estatística em relação a Tbasal em todos os momentos, exceto T120. Já na comparação com o grupo controle, houve diferença estatística em T0, T60, T120 e T180 para ambos os grupos tratados (Figura 40).

Figura 40 – Variação da pressão regional de CO₂ (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: p<0,05 diferente de Tbasal; a: p<0,05 diferente do grupo SHAM)

Diferença de pressão regional-arterial de CO₂

O Pr-Pa apresentou aumento nos três grupos ao longo do período de observação. Tal aumento não foi significativo no grupo SHAM, na comparação a Tbasal. O grupo CH diferiu, com significância estatística, de seu Tbasal apenas em T240. Mas foi estatisticamente maior em relação aos respectivos tempos de SHAM em T0, T60 e T120. No grupo CHDEX, os valores foram estatisticamente superiores a Tbasal em todos os momentos de observação. Os resultados foram maiores, quando comparados ao grupo SHAM, em T0, T60 e T120, sendo que T60 foi estatisticamente diferente inclusive de CH (Figura 41).

Figura 41 – Variação da diferença de pressão regional-arterial de CO₂ (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM; b: $p < 0,05$ diferente de CH)

Volume globular

O volume globular não variou ao longo do tempo no grupo SHAM. Também não houve diferença entre os grupos no Tbasal. Nos animais alocados no grupo CH, houve aumento estatisticamente significativo com relação a Tbasal em T0 e T240. O grupo CHDEX apresentou elevação estatisticamente significativa no volume globular, com relação a Tbasal, em T180 e T240. Ambos os grupos foram estatisticamente superiores, na comparação com SHAM, em T0, T120, T180 e T240 ($p < 0,05$). Não houve diferença entre os grupos submetidos ao choque séptico (Figura 42).

Figura 42 – Variação da pressão regional de CO₂ (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

5.7 Débito urinário, fluidoterapia adicional e consumo de norepinefrina

Na tabela 8 estão contidos os dados de débito urinário, e tratamento com fluidoterapia e infusão de norepinefrina.

Tabela 8 – Dados de débito urinário, quantidade de fluidoterapia adicional e dose total de norepinefrina requerida de animais do grupo controle (SHAM), submetidos ao choque séptico experimental (CH) ou choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX) – São Paulo - 2010

Grupo	Débito Urinário (mL)	Fluidoterapia (mL)	Norepinefrina ($\mu\text{g/kg}$)
SHAM	139 $\pm$ 39	0	0
CH	77 $\pm$ 51	1297 $\pm$ 591a	50,3 $\pm$ 89,1a
CHDEX	142 $\pm$ 120	1083 $\pm$ 665a	55,4 $\pm$ 69,3a

^a $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM.

Os valores correspondentes ao débito urinário dos animais foram mensurados ao longo do experimento e não foi observada diferença entre os grupos.

Para os animais do grupo SHAM não houve necessidade de instituição de tratamento com fluidoterapia ou agente vasoativo. Não houve diferença significativa entre os volumes de fluidoterapia ou entre as quantidades de norepinefrina utilizados como tratamento nos grupos CH e CHDEX (Figuras 43 e 44).

Figura 43 – Débito urinário e volume total de fluidoterapia suplementar (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (^a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Figura 44 – Consumo de norepinefrina (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). (a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

5.8 Níveis plasmáticos de citocinas

Os valores correspondentes aos níveis plasmáticos de citocinas foram obtidos em densidade óptica, pela avaliação de absorbância, e transformados em valores expressos em picogramas/mL por meio de curva de regressão não-linear utilizando os valores de curva-padrão com concentrações conhecidas (Tabela 9).

Tabela 9 – Dados de níveis plasmáticos de TNF- α , IL-1 β , IL-6 e IL-10 em animais do grupo controle (SHAM), submetidos ao choque séptico experimental (CH) ou choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX), durante o período de avaliação – São Paulo - 2010

Parâmetros	Grupo	Tempo			
		Tbasal	T0	T60	T240
TNF- α (pg.mL ⁻¹)	SHAM	70,83 $\pm$ 57,53	190,00 $\pm$ 96,14*	148,72 $\pm$ 55,58	64,42 $\pm$ 52,17
	CH	59,03 $\pm$ 69,85	1681,66 $\pm$ 12,80*a	1680,74 $\pm$ 6,13*a	1660,74 $\pm$ 34,91*a
	CHDEX	78,35 $\pm$ 70,56	1683,08 $\pm$ 7,46*a	1683,99 $\pm$ 2,68*a	1642,41 $\pm$ 38,15*a
IL-1 β (pg.mL ⁻¹)	SHAM	11,25 $\pm$ 21,25	18,39 $\pm$ 45,06	0,00 $\pm$ 0,00	2,54 $\pm$ 6,23
	CH	0,00 $\pm$ 0,00	22,69 $\pm$ 22,89	168,32 $\pm$ 127,59a	724,49 $\pm$ 607,07*a
	CHDEX	0,00 $\pm$ 0,00	5,95 $\pm$ 8,56	126,42 $\pm$ 99,43a	646,40 $\pm$ 576,31*a
IL-6 (pg.mL ⁻¹)	SHAM	3,82 $\pm$ 9,35	0,00 $\pm$ 0,00	0,33 $\pm$ 0,82	0,00 $\pm$ 0,00
	CH	0,00 $\pm$ 0,00	194,55 $\pm$ 157,60a	1931,61 $\pm$ 504,41*a	2521,59 $\pm$ 648,70*a
	CHDEX	2,76 $\pm$ 6,75	296,34 $\pm$ 477,90a	1517,17 $\pm$ 448,58*a	1706,70 $\pm$ 1347,98*a
IL-10 (pg.mL ⁻¹)	SHAM	7,20 $\pm$ 11,17	0,00 $\pm$ 0,00	0,56 $\pm$ 1,38	4,55 $\pm$ 11,14
	CH	4,70 $\pm$ 11,52	104,96 $\pm$ 28,65*a	48,78 $\pm$ 35,18a	69,30 $\pm$ 49,47*a
	CHDEX	0,00 $\pm$ 0,00	85,87 $\pm$ 46,69*a	35,66 $\pm$ 18,74a	38,58 $\pm$ 26,85

TNF- α : Fator de Necrose Tumoral α ; IL-1 β : Interleucina 1 β ; IL-6: Interleucina 6; IL-10: Interleucina 10; Tbasal: valor basal, início da infusão de bactéria; T0: fim da infusão de bactéria; T60: 60 minutos após término da infusão; T240: 240 minutos após término da infusão. * P<0,05 diferente de Tbasal; ^a P<0,05 diferente do grupo SHAM.

Fator de Necrose Tumoral α (TNF- α)

Os níveis de TNF- α apresentaram aumento estatisticamente significativo em ambos os grupos submetidos ao choque séptico, porém sem diferença entre eles, mantendo-se elevados durante o período do estudo (Figura 45).

Figura 45 – Variação dos níveis plasmáticos de TNF- α (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). R da curva padrão: 0,9994. (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Interleucina 1 β

Os valores obtidos para IL-1 β apresentaram aumento estatisticamente significativo no momento T60, quando comparados ao grupo SHAM, e em T240, quando comparados a Tbasal e ao grupo SHAM, para ambos os grupos que receberam a infusão de bactérias, não havendo diferença estatística entre eles (Figura 46).

Figura 46 – Variação dos níveis plasmáticos de IL-1 β (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). R da curva padrão: 0,9990. (*: p<0,05 diferente de Tbasal; a: p<0,05 diferente do grupo SHAM)

Interleucina-6

A interleucina-6 apresentou aumento progressivo em ambos os grupos, sendo estatisticamente maior que o grupo SHAM em T0, T60 e T240, e que Tbasal em T60 e T240 para ambos os grupos que receberam a infusão de bactérias. Embora o incremento na concentração plasmática de IL-6 seja mais pronunciado no grupo CH, não houve diferença estatística entre os grupos (Figura 47).

Figura 47 – Variação dos níveis plasmáticos de IL-6 (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). R da curva padrão: 0,9999. (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

Interleucina 10

As concentrações plasmáticas de interleucina-10 apresentam incremento estatisticamente significativo no momento T0 para ambos os grupos de tratamento. O grupo CH apresenta níveis estatisticamente maiores que o grupo SHAM durante todo o período de observação. Já no grupo CHDEX não ocorre diferença estatística quando comparado a SHAM no momento T240 (Figura 48).

Figura 48 – Variação dos níveis plasmáticos de IL-10 (média e desvio padrão) em porcos submetidos à anestesia (SHAM), choque séptico (CH) e choque séptico tratado com dexmedetomidina (CHDEX). R da curva padrão: 0,9999. (*: $p < 0,05$ diferente de Tbasal; a: $p < 0,05$ diferente do grupo SHAM)

6 DISCUSSÃO

6 DISCUSSÃO

O presente estudo sugere que, em linhas gerais, a dexmedetomidina não agrava, do ponto de vista hemodinâmico, ventilatório, metabólico e inflamatório, as situações de sepse grave e choque séptico. Ambos os grupos submetidos à infusão de bactérias reportaram resultados similares quando comparados ao grupo SHAM, e diferiram em poucos parâmetros e tempos de observação quando comparados entre si. No entanto, a SvO_2 , parâmetro reconhecidamente relevante no estadiamento e avaliação da sepse (RIVERS; ANDER; POWELL, 2001), apresentou sensível queda no grupo CHDEX quando comparado ao grupo CH, e a taxa de extração de oxigênio aumentou de maneira significativa, refletindo uma menor oferta de oxigênio.

Ambos os grupos CH e CHDEX demonstraram a capacidade do modelo em causar colapso circulatório e graves danos ao sistema respiratório, fatos evidenciados pela necessidade da instituição de tratamento com fluidoterapia e agente vasoativo nos grupos testados, e pelas importantes alterações em parâmetros de ventilação como complacência, pressão de vias aéreas e principalmente da resistência vascular pulmonar. Tais lesões são associadas a variações de pH e gases sanguíneos e saturação de oxigênio no sangue arterial e venoso misto, bem como a diminuição de parâmetros como ITSVE, IVS e fração de ejeção do ventrículo direito.

Os principais efeitos relacionados à infusão de bactérias corroboram com a literatura no que diz respeito à injúria pulmonar aguda e sinais da síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) observados no experimento (DEHRING et al., 1983; POLI-DE-FIGUEIREDO et al., 2008). A diminuição da complacência pulmonar, o aumento progressivo da pressão de vias aéreas e a ocorrência de grave hipertensão pulmonar foram observados de forma aguda já durante a infusão de bactérias e em níveis crescentes durante o experimento, não havendo indícios de remissão dos sinais.

A complacência estática pulmonar diminuiu de forma irrefutável para ambos os grupos de tratamento, mas sem diferença entre CH e CHDEX, demonstrando de forma clara que o emprego da dexmedetomidina não intensificou o grau de injúria

pulmonar. Com relação à pressão de vias aéreas, o grupo CH apresenta resultados que sugerem lesão pulmonar de maior gravidade, por diferir simultaneamente de Tbasal e do grupo SHAM. Já o grupo CHDEX, embora não tenha apresentado diferença estatística com relação ao grupo SHAM, foi diferente de Tbasal a partir da segunda hora do experimento, e demonstra que houve certo grau de injúria pulmonar. A falta de significância pode estar relacionada ao número reduzido da amostra (n=6) para cada grupo e para melhor elucidação sugere-se a realização de novos estudos. Será também realizada *a posteriori* a análise histopatológica do tecido pulmonar coletado durante o experimento, que pode colaborar na classificação dos graus de lesão pulmonar observados. Espera-se, com isso, verificar se o tratamento com a dexmedetomidina diminui o infiltrado inflamatório pulmonar no choque séptico em suínos, da mesma forma que foi verificado para modelo experimental de endotoxemia em ratos (TANIGUCHI et al., 2004).

Foi observado também colapso circulatório e necessidade de intervenção por meio de fluidoterapia agressiva e administração de norepinefrina para garantir a sobrevivência dos animais ao longo do período de experimentação. O modelo caracterizou-se por uma rápida fase hiperdinâmica, do momento inicial da infusão de bactérias até T60, com aumento da frequência cardíaca, do débito cardíaco e diminuição progressiva da resistência vascular, e pela evolução para a fase hipodinâmica de forma vertiginosa, com súbita redução do débito cardíaco e da saturação venosa de oxigênio, queda da PAM e do volume sistólico, aumento da resistência vascular periférica e necessidade de intervenção imediata com fluidoterapia agressiva e/ou norepinefrina para restabelecer o equilíbrio hemodinâmico. O tratamento instituído, contudo, modificou os parâmetros hemodinâmicos e por esse motivo muitos destes não apresentam alterações significativas.

Os resultados sugerem um comportamento das variáveis hemodinâmicas similar ao observado por Garrido et al. (2005) em cães: a PAM apresentou valores mínimos, não obstante a instauração do tratamento para o choque, 60 minutos após o fim da infusão de bactéria, que coincidiu com os valores mínimos do IRVS. No período subsequente, verificou-se aumento gradual da PAM, a qual praticamente retornou aos valores basais tendo-se em vista que não diferiu do grupo SHAM. Esse aumento ocorre em razão do aumento da resistência vascular periférica, pois o IC, em contrapartida, decresce em ambos os grupos. As variáveis hemodinâmicas não

apresentaram maior nível de significância devido à instauração do tratamento, sem o qual ocorreria uma mortalidade muito acentuada dos animais, inviabilizando o estudo. Deve-se considerar também que o tratamento instituído é o padrão nas unidades de tratamento intensivo humanas, sendo o objetivo do estudo analisar os efeitos da dexmedetomidina em situação que mimetize os desafios enfrentados nessas unidades de tratamento.

A frequência cardíaca apresentou aumento estatisticamente significativo nos animais dos grupos de tratamento. Entretanto, o grupo CHDEX foi discretamente menor que CH em todos os momentos de avaliação, sugerindo um discreto efeito redutor da frequência cardíaca da dexmedetomidina (GERTLER et al., 2001; PARIS; TONNER, 2005). Contudo, o tratamento com norepinefrina nos animais submetidos ao choque também é responsável pelas alterações nesse parâmetro.

Apesar do aumento na frequência, o índice cardíaco apresentou queda ao longo do estudo, evidenciando o papel da redução do volume sistólico no colapso circulatório.

A PVC foi utilizada como parâmetro de avaliação do retorno venoso e, juntamente com a variação do volume sistólico, como valor crítico para a administração de fluidos de ressuscitação. Seu valor apresentou aumento significativo apenas em T60 para o grupo CHDEX com relação ao grupo SHAM, e em T120 para o grupo CH em relação aos demais grupos. Revisando os dados individuais, concluiu-se que as alterações podem estar associadas a respostas à reposição agressiva de fluidos para a manutenção.

O parâmetro que apresentou maior e mais significativa alteração na avaliação hemodinâmica foi a pressão de artéria pulmonar (PAPm). Os valores aferidos duplicaram quando comparados a Tbasal ou ao grupo SHAM em ambos os grupos que receberam a infusão de *E. coli*. Foi verificado também aumento da ordem de 3 a 6 vezes no índice de resistência vascular pulmonar. Tais resultados ratificam o fenômeno descrito por Dehring et al. (1983) em situação experimental similar. A ocorrência de hipertensão pulmonar em pacientes com sepse foi também verificada em estudo clínico humano, sendo considerada fator de mau prognóstico (SIBBALD et al., 1978). Sua etiologia é atribuída a diversos fatores como microtrombose pulmonar (SIBBALD et al., 1978), ou à liberação de mediadores inflamatórios como

TNF α e óxido nítrico (COURT et al., 2002; ICHINOSE et al., 2003; TANIGUCHI; ISSA, 2007). O quadro de hipertensão pulmonar observado no presente estudo corrobora com outro recente modelo de sepse em suínos, cujas alterações hemodinâmicas foram muito similares, com dose sensivelmente maior (CASTELLHEIM et al., 2008).

Estudo clínico humano em recém-nascidos com hipertensão pulmonar mostra indícios que o uso da dexmedetomidina pode estar associado à redução da PAP sistólica (LAZOL et al., 2010). No presente estudo não foi verificada diferença ou tendência em redução da PAPm nos animais tratados com dexmedetomidina e submetidos ao choque séptico. Em animais foi verificada tendência de aumento da pressão de artéria pulmonar com a administração de dexmedetomidina, e tal aumento não foi bloqueado com a administração prévia de óxido nítrico por via inalatória, sugerindo que a hipertensão pulmonar induzida pela dexmedetomidina não está relacionada com vasoconstricção induzida pela hipóxia (KASTNER et al., 2005).

A hipertensão pulmonar causou também o aumento do ITSVD na primeira hora pós-infusão de bactéria para ambos os grupos. Tal efeito é esperado em organismos com distribuição uniforme da perfusão pulmonar (HER, 1983). Contudo, a PAPm manteve-se elevada por todo o período de observação e o ITSVD apresentou gradual diminuição, o que pode ser interpretado como depressão da função miocárdica no processo séptico.

O músculo cardíaco sofre importante disfunção na síndrome da resposta inflamatória sistêmica, sepse e choque séptico. A liberação maciça de mediadores inflamatórios como TNF α , IL-1 β , IL-6 e óxido nítrico exercem ação sinérgica na redução da contratilidade miocárdica e no tônus vascular, prejudicando o débito cardíaco e a perfusão dos tecidos, levando à acidose láctica (COURT et al., 2002; TANIGUCHI; ISSA, 2007). No presente estudo, o colapso circulatório é evidenciado pela diminuição da fração de ejeção do ventrículo direito, pelo menor volume sistólico (IVS e IVSF), a partir do T120, apesar do aumento no volume diastólico final do ventrículo direito (IVDF). A disfunção sistólica direita é potencializada pelo quadro de hipertensão pulmonar.

Já o ventrículo esquerdo apresenta diminuição progressiva no índice de trabalho sistólico (ITSVE) nos animais que receberam a bactéria, quando comparados ao grupo SHAM, fato que confirma a disfunção diastólica também na

câmara esquerda (COURT et al., 2002). No grupo SHAM, o ITSVE apresentou aumento significativo em relação ao Tbasal, que pode ser explicado pela reposição de cristalóide em taxa superior à estimativa de perdas ao longo do experimento.

As variáveis hemodinâmicas de conteúdo extra-vascular de água pulmonar (ICEVAP), volume sanguíneo intra-torácico (IVSIT) e volume diastólico final global (IVDFG) pouco variaram no presente estudo. Embora os resultados de ICEVAP nos grupos sépticos tenham sido sempre superiores que o grupo controle, houve diferença estatística apenas no grupo CHDEX no momento T120 quando comparado ao grupo SHAM. Não houve diferença entre os grupos CH e CHDEX. Esse resultado contrasta com outro estudo que demonstra importante aumento de tal parâmetro em lesão pulmonar aguda e endotoxemia (EASLEY et al., 2009). A tendência de aumento associada à falta de significância pode estar associada ao curto tempo de avaliação ou ao reduzido número da amostra do presente estudo.

A hemogasometria arterial sugere alterações típicas de choque distributivo. O pH arterial apresenta progressiva diminuição em ambos os grupos que receberam a infusão da bactéria, fato que, associado à queda nos níveis séricos de bicarbonato e aumento no lactato, sugerem a presença de acidose metabólica, desencadeada pelas disfunções cardiovascular e pulmonar (PEREIRA JÚNIOR et al., 1998). O controle do CO₂ expirado não permite avaliar a presença de resposta compensatória de alcalose respiratória, não havendo diferença nos níveis de PaCO₂.

As alterações pulmonares características do choque séptico, como queda na complacência pulmonar, aumento na pressão de vias aéreas e hipertensão pulmonar, se traduzem em hipoxemia (PEREIRA JÚNIOR et al., 1998; NAEIJE; BRIMIOULLE, 2001; ICHINOSE et al., 2003). A pressão parcial de oxigênio apresentou acentuada queda em ambos os grupos.

Apenas alguns animais apresentaram redução na PaO₂ suficientemente acentuada para se refletir em queda de SaO₂. O comportamento desigual da PaO₂ e SaO₂ pode estar associado a alterações individuais no clearance pulmonar de bactérias. Alguns indivíduos podem ser mais susceptíveis a reter nos pulmões uma maior quantidade dos microorganismos infundidos, determinando desta forma lesão pulmonar aguda mais intensa (DEHRING et al., 1983). Além disso, a diminuição da SaO₂ e da PaO₂ pode estar associada aos efeitos inibitórios da infusão de bactérias

sobre o fenômeno de vasoconstricção pulmonar causada pela hipóxia, levando à diminuição do débito cardíaco e hipoxemia (NAEIJJE; BRIMIOULLE, 2001; ICHINOSE et al., 2003).

Os eletrólitos sódio e potássio pouco variaram ao longo do experimento. Suas alterações estão provavelmente associadas à reposição volêmica no período de observação. Em quadros de sepse crônica, com ocorrência de insuficiência renal, o potássio pode estar aumentado, mas tal situação não foi observada no presente estudo, tendo em vista a manutenção do débito urinário. Estes resultados corroboram com os dados disponíveis de outras publicações (PARK; NORITOMI, 2007).

O lactato sérico apresentou discreta diminuição no grupo SHAM, porém sempre dentro dos valores considerados fisiológicos. Sua redução pode estar associada à fluidoterapia de reposição administrada a todos os animais. Já nos grupos que receberam a bactéria, houve incremento progressivo no lactato sérico. No grupo CH, o aumento não foi significativamente diferente de SHAM em T240, fato que ocorreu em CHDEX. O aumento do lactato sugere acidose metabólica, verificada pelo aumento do pH arterial, em decorrência provavelmente da má distribuição de fluxo e prejuízo à microcirculação. Sua avaliação ao longo do tempo é de grande valia para o prognóstico do paciente com sepse (FRIEDMAN et al., 1995; SILVA; GARRIDO; ASSUNÇÃO, 2001). Contudo, com a avaliação de curto prazo realizada no estudo, não foi possível verificar diferença entre os grupos sépticos com relação à administração de dexmedetomidina.

A saturação venosa mista de oxigênio é outro parâmetro que apresenta queda acentuada no choque séptico. Sua redução demonstra desequilíbrio entre a oferta e o consumo de oxigênio e sugere a ocorrência de hipóxia tecidual (RIVERS; ANDER; POWELL, 2001). No presente estudo, a SvO₂ não apresentou diferença significativa entre os grupos SHAM e CH. Já com relação ao grupo CHDEX, houve diminuição significativa quando comparado a SHAM nos momentos T0, T120, T180 e T240. No momento T180, a SvO₂ diferiu entre os grupos CH e CHDEX, sugerindo pior performance na manutenção da oxigenação tecidual nos animais tratados com dexmedetomidina. O aumento de lactato sérico nos animais do grupo CHDEX a partir de T180 corrobora com esse resultado, uma vez que o lactato é também indicador de hipóxia tecidual e respiração anaeróbia (PEREIRA JÚNIOR et al., 1998). A queda na SvO₂ no grupo CHDEX está associada à diminuição do índice

cardíaco dos animais tratados com dexmedetomidina, além da diminuição na SaO_2 , e consequente aumento na taxa de extração de oxigênio. Os animais do grupo CH apresentaram uma redução mais branda do índice cardíaco e portanto a SvO_2 foi menos afetada neste grupo. Entretanto, em recente estudo comparando doses crescentes de infusão de dexmedetomidina em porcos saudáveis, foi verificada diminuição dose-dependente na saturação venosa de oxigênio em níveis similares aos obtidos no presente estudo para a mesma dose de infusão (SANO et al., 2010). A comparação com tal resultado leva a crer que a dexmedetomidina é responsável pela diminuição na SvO_2 , em resposta similar à observada em animais saudáveis e primariamente induzida pela diminuição no débito cardíaco pelo fármaco. Essa resposta não parece ter sido alterada pelo choque séptico.

O conteúdo arterial de oxigênio apresenta aumento logo após o fim da infusão de bactérias, com retorno aos níveis basais e progressivo aumento até o fim do experimento. Tal comportamento de sua curva se deve primariamente à hemoconcentração que ocorre durante a indução do choque séptico, e seus efeitos deletérios na dinâmica de fluidos na fase tardia. O efeito das manobras de ressuscitação com fluidoterapia agressiva são observados no momento T60, quando há diminuição no volume globular.

Já o conteúdo venoso de oxigênio sofreu, além dos efeitos da hemoconcentração, a influência das alterações na SvO_2 , que no grupo CHDEX contrabalançaram o aumento no volume globular e, com isso, mantiveram os valores próximos aos do grupo SHAM.

A oferta de oxigênio não apresentou diferença estatística entre os grupos, pois o aumento verificado no CaO_2 compensou a diminuição verificada no débito cardíaco ao final do experimento em ambos os grupos submetidos à infusão de bactérias.

Por sua vez, o consumo de oxigênio (IVO_2) apresentou-se aumentado no grupo CHDEX, quando comparado os demais, nos momentos de avaliação após a infusão de bactérias, embora apenas em T0 tenha ocorrido diferença estatística. Tal resultado sugere que, apesar do aumento progressivo no CaO_2 , o principal fator associado ao consumo de oxigênio é a diminuição do conteúdo venoso de oxigênio

e da SvO_2 , provavelmente oriundos da diminuição do débito cardíaco associado à diminuição da saturação de oxigênio no sangue arterial.

Tal efeito reflete-se também na diferença observada na taxa de extração de oxigênio, significativamente maior no grupo CHDEX quando comparada a SHAM e CH. Estudos clínicos em humanos sugerem maior sobrevida em pacientes sépticos que apresentem aumento no VO_2 e na extração de oxigênio concomitante com aumento no DO_2 e diminuição nos níveis séricos de lactato (HAYES et al., 1997). Tais alterações são relacionadas a aumento do índice cardíaco e do trabalho sistólico do ventrículo esquerdo, sugerindo a progressão do paciente em estado hipermetabólico (HAYES et al., 1997; SILVA; GARRIDO; ASSUNÇÃO, 2001). Durante o período de avaliação do presente estudo, não houve melhora significativa de tais índices em ambos os grupos submetidos ao choque séptico, demonstrando a gravidade do quadro de sepse induzido pelo modelo.

O efeito do choque na perfusão tecidual é evidenciado pela importante queda no pH da mucosa intestinal (pHi) a partir do final da infusão da bactéria. Apesar das manobras para a manutenção das variáveis hemodinâmicas em níveis aceitáveis, a acidose na região esplâncnica é importante e reflete a gravidade do processo. O $PrCO_2$ apresenta importante aumento em ambos os grupos, sugerindo que a troca gasosa na microcirculação intestinal está prejudicada. Friedman et al. (1995) já demonstraram a correlação da diminuição do pHi e aumento de $PrCO_2$ com a sobrevida de pacientes humanos com sepse. Quanto maiores as diferenças dos valores basais, pior o prognóstico. As alterações verificadas neste estudo são similares para todos os animais submetidos ao choque séptico, não havendo interferência da administração da dexmedetomidina para esses parâmetros. Em estudo clínico em seres humanos admitidos com sepse na UTI não foi verificada diferença no $PrCO_2$ de pacientes tratados com dexmedetomidina ou midazolam (MEMIŞ et al., 2007).

O gradiente de pressão regional-arterial de CO_2 apresentou progressivo aumento em todos os grupos, sendo mais pronunciado e estatisticamente significativo nos grupos CH e CHDEX em comparação a SHAM. Tal resultado confirma os dados obtidos em modelo de choque séptico em cães (GARRIDO, 2003). Porém, no momento T0, o gradiente é maior para o grupo CHDEX quando comparado a CH, fato que pode ser explicado pelo efeito inicial vasoconstritor e depressor do débito cardíaco da dexmedetomidina responsável por uma menor

perfusão intestinal e menor clearance de CO₂ (GERTLER et al., 2001; PARIS; TONNER, 2005). Contudo, a acidose intestinal verificada pelo pHi não foi estatisticamente superior ao grupo CH.

Os parâmetros de pHi, PrCO₂ e Pr-Pa são considerados fortemente relacionados ao prognóstico e sobrevida de pacientes sépticos nos seres humanos (FRIEDMAN et al., 1995; SILVA; GARRIDO; ASSUNÇÃO, 2001). Nosso estudo indica que, apesar de graves alterações nestas variáveis, o uso da dexmedetomidina não causa maiores prejuízos do que o choque séptico *per se*.

Não houve diferença estatística entre os grupos avaliados no estudo no que diz respeito ao débito urinário, embora o grupo CH tenha apresentado tendência de diminuição na produção de urina quando comparado a CHDEX. Os agonistas de receptores alfa2 desencadeiam um mecanismo de inibição da vasopressina, além da inibição da liberação de insulina e, conseqüentemente, hiperglicemia, fatores que favorecem a diurese (GELLAI; EDWARDS, 1988; SINCLAIR, 2003). No entanto não foi verificada ocorrência de hiperglicemia no período de avaliação dos animais.

Não houve redução no uso de fluidos de ressuscitação ou na dose total de norepinefrina utilizada no tratamento dos animais com a associação da dexmedetomidina, conforme hipótese aventada por Pichot et al. (2010), na qual a utilização de agonistas de receptores alfa2 reduziria a necessidade de vasopressores devido ao bloqueio do tônus simpático e conseqüente ressensibilização e *up-regulation* de receptores, que potencializariam a resposta cardiovascular a catecolaminas endógenas.

O choque séptico pode desencadear insuficiência respiratória aguda, coagulação intravascular disseminada e insuficiência renal aguda mediadas pela resposta inflamatória exacerbada e pela depressão da função cardiovascular por mediadores inflamatórios como TNF α , IL-1 β , IL-6 e óxido nítrico (COURT et al., 2002, TANIGUCHI; ISSA, 2007).

O perfil de mediadores inflamatórios avaliado nos animais participantes deste estudo também se apresentou alterado com a infusão de bactérias. Recentes estudos utilizando infusão de bactérias vivas obtiveram resultados similares ao do grupo CH para as citocinas IL-1 β , IL-6 e IL-10, mas não para TNF- α , que apresentou

picos muito maiores que o observado neste estudo. (CASTELLHEIN et al., 2008; THORGERSEN et al., 2010).

Taniguchi et al. (2004) apresentaram dados estatisticamente significantes sobre a diminuição nos níveis plasmáticos de TNF- α e IL-6 em ratos submetidos à infusão de LPS quando tratados com dexmedetomidina. Tal diminuição mostrou-se dose-dependente em posterior estudo do mesmo autor (TANIGUCHI et al., 2008). No presente estudo não foi possível reproduzir o mesmo efeito em modelo suíno submetido à infusão de bactérias. O estudo de Thorgersen et al. (2010) anteriormente citado comparou as técnicas de infusão de bactérias e endotoxemia por infusão de LPS em suínos e demonstrou que a resposta dos mediadores inflamatórios nesta espécie é muito menor quando é utilizado o LPS, principalmente para TNF- α e IL-1 β . Possivelmente o estímulo para a síntese de citocinas nos suínos não advém apenas do LPS, mas esteja relacionado a outros antígenos presentes nas bactérias gram-negativas (HELLERUD et al., 2010).

Estudo clínico em serem humanos diagnosticados com sepse e tratados com dexmedetomidina ou midazolam apresentaram redução nos níveis de TNF- α , IL-1 β e IL-6 após 24 horas de admissão à UTI nos pacientes tratados com dexmedetomidina (MEMIŞ et al., 2007). O período de avaliação do presente estudo foi mais curto, o que pode ter contribuído para a verificação de efeitos menos pronunciados sobre a liberação de citocinas.

A dexmedetomidina também apresentou diminuição nos níveis de IL-6 em pacientes humanos internados sob terapia intensiva que haviam sido submetidos a cirurgias de grande porte, porém sem diferença estatística com relação ao grupo controle (VENN et al., 2001). De forma similar, observou-se neste estudo um aumento mais discreto de IL-6 no grupo que recebeu a dexmedetomidina durante e após a infusão de bactérias (CHDEX), porém sem diferença estatística quando comparado ao grupo CH. Devido à grande variabilidade individual de resposta das citocinas, os desvios-padrão apresentaram-se amplos e pequenas diferenças nos níveis de citocinas podem não ter sido detectadas pelo poder do teste estatístico (VENN et al., 2001).

À exceção do TNF- α , as citocinas mensuradas nos animais do grupo CHDEX apresentaram valores menores que os registrados para o grupo CH, embora sem diferença estatística. No momento T240, os níveis de IL-10 não diferiram do grupo SHAM, fato que ocorreu com os valores do grupo CH. Tal diminuição pode não ter

sido tão evidente devido à perpetuação do estímulo inflamatório, especialmente devido à lesão pulmonar associada à infusão de bactérias. Em ovelhas, o efeito dos agonistas de receptores alfa2 está associado a lesão pulmonar, e neste caso foi verificado aumento na expressão de mRNA específico para IL-1 β (KASTNER et al., 2007). Portanto os efeitos pró-inflamatórios da infusão de bactérias podem ter suplantado a ação antiinflamatória da dexmedetomidina no presente modelo.

A dexmedetomidina já havia sido estudada anteriormente quanto à sua influência na função de neutrófilos humanos, não apresentando alterações significativas na quimiotaxia, fagocitose ou produção de superóxido *in vitro* (NISHINA et al., 1999). No presente estudo foi possível determinar que, embora sugira uma diminuição que não foi provada por diferença estatisticamente significativa, a dexmedetomidina não altera a concentração plasmática de citocinas frente ao estímulo proporcionado pela infusão de *E. coli*.

Finalizada a discussão dos resultados obtidos, algumas considerações são necessárias. O modelo de choque empregado mimetizou de maneira muito realista as situações de sepse grave encontradas nos pacientes de centros cirúrgicos e UTIs. Entretanto há de se considerar o pequeno número de animais utilizados, além do curto intervalo de observação, que constituem fatores limitantes do presente estudo, podem ter contribuído para alguns dos resultados obtidos não se mostrarem significativos, em sua maioria, como no caso das citocinas.

Por outro lado, o comportamento da SvO₂ reflete importante prejuízo da dinâmica entre oferta e consumo de oxigênio no grupo CHDEX, mostrando que seu emprego nos casos de sepse grave deve ainda ser objetivo de estudo e discussão. Tendo em vista as limitações impostas pelo presente modelo, torna-se imperativa a realização de novos estudos que confirmem esse resultado, tendo em vista a ampla utilização de agentes agonistas de receptores alfa2 na sedação e analgesia de pacientes gravemente enfermos e susceptíveis ao choque séptico, como, por exemplo, eqüinos com síndrome cólica.

Por fim, com a avaliação da microcirculação pela técnica de OPS e a dosagem de cortisol e catecolaminas, que serão realizadas *a posteriori* por meio de material já colhido dos animais deste estudo, vislumbra-se elucidar de forma mais abrangente as alterações impostas pelo choque.

7 CONCLUSÃO

7 CONCLUSÃO

- O modelo de choque séptico utilizado neste trabalho mimetiza todas as fases da doença clínica, com profundas alterações nos sistemas cardiovascular e pulmonar e suas repercussões no metabolismo.
- Não houve diferença entre os tratamentos instituídos para ambos os grupos submetidos à infusão de bactérias.
- A infusão contínua de dexmedetomidina, no modelo do presente estudo, promoveu o mesmo padrão de depressão cardiovascular reportado em estudos clínicos e experimentais em animais hígidos, não levando a prejuízos adicionais aos animais submetidos ao choque séptico.
- Os níveis de citocinas plasmáticas foram menores no grupo CHDEX, porém sem significância estatística, sugerindo que a estimulação causada pela infusão de bactérias suplanta o efeito simpatolítico da dexmedetomidina na redução dos níveis de citocinas.
- A diminuição da SvO_2 apesar do tratamento instituído, entretanto, sugere que a infusão da dexmedetomidina pode influenciar a perfusão tecidual e desencadear um desequilíbrio entre oferta e consumo de oxigênio, especialmente em pacientes hemodinamicamente instáveis, e sua indicação nestes pacientes necessita ainda de mais estudos e discussão.

REFERÊNCIAS

REFERÊNCIAS

- AANTAA, R.; JAAKOLA, M. L.; KALLIO, A.; KANTO, J. Reduction of the minimum alveolar concentration of isoflurane by dexmedetomidine. **Anesthesiology**, v. 86, n. 5, p.1055–1060, 1997.
- AHO, M.; SCHENIN, M.; LEHTINEN, A. M.; ERKOLA, O.; VUORINEN, J.; KORTTILA, K. Intramuscularly administered dexmedetomidine attenuates hemodynamic and stress hormone responses to gynecologic laparoscopy. **Anesthesia and Analgesia**, v. 75, n. 6, p. 932-939, 1992.
- ALTENBURG, S. P.; PAIXÃO E SILVA, S.; VENTURA, D. G.; GOMES, R. N.; BOZZA, P. T.; CASTRO-FARIAS-NETO, H. C. A role for adrenoceptors in the regulations of pleural neutrophilia induced by LPS. **Journal of Neuroimmunology**, v. 111, p. 15-22, 2000.
- BERGMANN, M.; GORNIKIEWICZ, A.; TAMANDL, D.; EXNER, R.; ROTH, E.; FÜGGER, R.; GÖTZINGER, P.; SAUTNER, T. Continuous therapeutic epinephrine but not norepinephrine prolongs splanchnic IL-6 production in porcine endotoxic shock. **Shock**, v. 20, n. 6, p. 575-81, 2003.
- BOZZA, F. A.; SALLUH, J. I.; JAPIASSU, A. M.; SOARES, M.; ASSIS, E. F.; GOMES, R. N.; BOZZA, M. T.; CASTRO-FARIA-NETO, H. C.; BOZZA, P. T. Cytokine profiles as markers of disease severity in sepsis: a multiplex analysis. **Critical Care**, v. 11, n. 2, p. R49, 2007.
- CASTELLHEIM, A.; THORGERSEN, E. B.; HELLERUD, B. C.; PHARO, A.; JOHANSEN, H. T.; BROSSTAD, F.; GAUSTAD, P.; BRUN, H.; FOSSE, E.; TONESSEN, T. I.; NIELSEN, E. W.; MOLLNES, T. E. New biomarkers in an acute model of live *Escherichia coli*-induced sepsis in pigs. **Scandinavian Journal of Immunology**, v. 68, n. 1, p. 75-84, 2008.
- CLAESSENS, Y. E.; DHAINAUT, J. F. Diagnosis and treatment of severe sepsis. **Critical Care**, v. 11 p. S2, 2007. Supplementum, 5.
- COURT, O.; KUMAR, A.; PARRILLO, J. E.; KUMAR, A. Clinical review: myocardial depression in sepsis and septic shock. **Critical Care**, v. 6, n. 6, p. 500-508, 2002.
- DE BACKER, D.; CRETEUR, J.; PREISER, J. C.; DUBOIS, M. C.; VINCENT, J. L. Microvascular blood flow is altered in patients with sepsis. **American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine**, v. 166, n. 1, p. 98-104, 2002.
- DEHRING, D. J.; CROCKER, S. H.; WISMAR, B. L.; STEINBERG, S. M.; LOWERY, B. D.; CLOUTIER, C. T. Comparison of live bacteria infusions in a porcine model of acute respiratory failure. **Journal of Surgical Research**, v. 34, n. 2, p. 151-158, 1983.
- DELLINGER, R. P.; LEVY, M. M.; CARLET, J. M.; BION, J.; PARKER, M. M.; JAESCHKE, R.; REINHART, K.; ANGUS, D. C.; BRUN-BUISSON, C.; BEALE, R.; CALANDRA, T.; DHAINAUT, J. F.; GERLACH, H.; HARVEY, M.; MARINI, J. J.; MARSHALL, J.; RANIERI, M.; RAMSAY, G.; SEVRANSKY, J.; THOMPSON, B. T.; TOWNSEND, S.; VENDER, J. S.; ZIMMERMAN, J. L.; VINCENT, J. L. Surviving sepsis campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. **Critical Care Medicine**, v. 36, n. 1, p. 296-327, 2008.

EASLEY, R. B.; MULREANY, D. G.; LANCASTER, C. T.; CUSTER, J. W.; FERNANDEZ-BUSTAMANTE, A.; COLANTUONI, E.; SIMON, B. A. Redistribution of pulmonary blood flow impacts thermodilution-based extravascular lung water measurements in a model of acute lung injury. **Anesthesiology**, v. 111, n. 5, p. 1065-1074, 2009.

EBERT, T. J.; HALL, J. E.; BARNEY, J. A.; UHRICH, T. D.; COLINCO, M. D. The effects of increasing plasma concentrations of dexmedetomidine in humans. **Anesthesiology**, v. 93, n. 2, p. 382-394, 2000.

ENGEL, C.; BRUNKHORST, F. M.; BONE, H. G.; BRUNKHORST, R.; GERLACH, H.; GROND, S.; GRUENDLING, M.; HUHLE, G.; JASCHINSKI, U.; JOHN, S.; MAYER, K.; OPPERT, M.; OLTHOFF, D.; QUINTEL, M.; RAGALLER, M.; ROSSAINT, R.; STUBER, F.; WEILER, N.; WELTE, T.; BOGATSCH, H.; HARTOG, C.; LOEFFLER, M.; REINHART, K. Epidemiology of sepsis in Germany: results from a national prospective multicenter study. **Intensive Care Medicine**, v. 33, n. 4, p. 606-618, 2007.

GARRIDO, A. G. **Efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais da infusão de cristalóides em modelo experimental de choque séptico hipodinâmico**. 2003. 136 f. Tese (Doutorado em Medicina) - Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2003.

GARRIDO, A. G.; POLI-DE-FIGUEIREDO, L. F.; CRUZ JR., L. J.; SILVA, E.; ROCHA E SILVA, M. Short-lasting systemic and regional benefits of early crystalloid infusion after intravenous inoculation of dogs with live *Escherichia coli*. **Brazilian Journal of Medical and Biological Research**, v. 38, p. 873-884, 2005.

GELLAI, M.; EDWARDS, R. M. Mechanism of α_2 -adrenoceptor agonist induced diuresis. **American Journal of Physiology**, v. 255, p. 317-323, 1988.

GERTLER, R.; BROWN, H. C.; MITCHELL, D. H.; SILVIUS, E. N. Dexmedetomidine: a novel sedative-analgesic agent. **BUMC Proceedings**, v. 14, p. 13-21, 2001.

FRIEDMAN, G.; BERLOT, G.; KALUN, R. J.; VINCENT, J. L. Combined measurements of blood lactate concentrations and gastric intramucosal pH in patients with severe. **Critical Care Medicine**, v. 23, n. 7, p. 1184-1193, 1995.

GUO, T. Z.; JIANG, J. Y.; BUTTERMANN, A. E.; MAZE, M. Dexmedetomidine injection into the locus ceruleus produces antinociception. **Anesthesiology**, v. 84, n. 4, p. 873-881, 1996.

GURBET, A.; BASAGAN-MONGOL, E.; TURKER, G.; UGUN, F.; KAYA, F. N.; OZCAN, B. Intraoperative infusion of dexmedetomidine reduced perioperative analgesic requirements. **Canadian Journal of Anesthesia**, v. 53, n. 7, p. 646-652, 2006.

HAYES, M. A.; TIMMINS, A. C.; YAU, E. H. S.; PALAZZO, M.; WATSON, D.; HINDS, C. J. Oxygen transport patterns in patients with sepsis syndrome or septic shock: influence of treatment and relationship to outcome. **Critical Care Medicine**, v. 26, n. 6, p. 926-936, 1997.

HELLERUD, B. C.; NIELSEN, E. W.; THORGERSEN, E. B.; LINDSTAD, J. K.; PHARO, A.; TONESSEN, T. I.; CASTELLHEIM, A.; MOLLNES, T. E.; BRANDTZAEG, P. Dissecting the effects of lipopolysaccharides from nonlipopolysaccharide molecules in experimental porcine meningococcal sepsis. **Critical Care Medicine**, v. 38, n. 6, p. 1467-1474, 2010.

HER, C. Right ventricular stroke-work. An index of distribution of pulmonary perfusion in acute respiratory failure. **Chest**, Northbrook, v. 84, n. 6, p. 719-724, 1983.

HERNANDEZ, M. C.; FLORES, L. R.; BAYER, B. M. Immunosuppression by morphine is mediated by central pathways. **The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 267, n. 3, p. 1336-1341, 1993.

HOGUE, C. H.; TALKE, P.; STEIN, P. K.; RICHARDSON, C.; DOMITROVICH, P. P.; SESSLER, D. I. Autonomic nervous system responses during sedative infusions of dexmedetomidine. **Anesthesiology**, v. 97, n. 3, p. 592-598, 2002.

ICHINOSE, F.; HATAISHI, R.; WU, J. C.; KAWAI, N.; RODRIGUES, A. C. T.; MALLARI, C.; POST, J. M.; PARKINSON, J. F.; PICARD, M. H.; BLOCH, K. D.; ZAPOL, W. M. A selective inducible NOS dimerization inhibitor prevents systemic, cardiac, and pulmonary hemodynamic dysfunction in endotoxemic mice. **American Journal of Physiology – Heart and Circulatory Physiology**, v. 285, p. H2524-H2530, 2003.

INADA, T.; SHIRANE, A.; HAMANO, N.; YAMADA, M.; KAMBARA, T.; SHINGU, K. Effect of subhypnotic doses of dexmedetomidine on antitumor immunity in mice. **Immunopharmacology and Immunotoxicology**, v. 27, n.3, p. 357-369, 2005.

KASTNER, S. B. R.; KULL, S.; KUTTER, A. P. N. BOLLER, J.; BETTSCHART-WOLFENSBERGER, R.; HUHTINEN, M. K. Cardiopulmonary effects of dexmedetomidina in sevoflurane-anesthetized sheep with and without nitric oxide inhalation. **American Journal of Veterinary Research**, v. 66, n. 9, p. 1496-1502, 2005.

KASTNER, S. B. R.; OHLERT, S.; POSPISCHIL, A.; BOLLER, J.; HUHTINEN, M. K. Dexmedetomidine-induced pulmonary alterations in sheep. **Research in Veterinary Science**, v. 83, p. 217-226, 2007.

LAMONT, L. A.; MATHEWS, K. A. Opioids, nonsteroidal anti-inflammatories and analgesics adjuvants. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. Ames:Blackwell Pub., 2007. Cap 10, p. 241-271.

LANGER, S.; HARRIS, A. G.; BIBERTHALER, P.; VON DOBSCHUETZ, E.; MESSMER, K. Orthogonal polarization spectral imaging as a tool for the assessment of hepatic microcirculation. **Transplantation**, v. 71, n. 9, p. 1249-1256, 2001.

LAZOL, J. P.; LICHTENSTEIN, S. E.; JOOSTE, E. H.; SHIDERLY, D.; KUDCHADKER, N. A.; TATUM, G. H.; ORR, R. A.; WEARDEN, P. D.; MORELL, V. O.; MUNOZ, R. A.; CHRYSOSTOMOU, C. Effect of dexmedetomidine on pulmonary artery pressure after congenital cardiac surgery: A pilot study. **Pediatric Critical Care Medicine**, v. 11, n. 5, p. 589-592, 2010.

LEE, Y. Y. S.; WONG, S. M.; HUNG, C. T. Dexmedetomidine infusion as a supplement to isoflurane anaesthesia for vitreoretinal surgery. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, n. 4, p. 477-483, 2007.

LEMKE, K. A. Anticholinergics and Sedatives. In: TRANQUILLI, W. J.; THURMON, J. C.; GRIMM, K. A. **Lumb & Jones' veterinary anesthesia and analgesia**. Ames: Blackwell Pub., 2007. Cap 9, p. 203-239.

LEWIS, K. S.; WHIPPLE, J. K.; MICHAEL, K. A.; QUEBBMAN, E. J. Effects of analgesic treatment on the physiological consequences of acute pain. **American Journal of Hospital Pharmacy**, v. 51, p. 1539-1554, 1994.

MASTERSON, G. R.; MOSTAFA, S. M. Adrenocortical function in critical illness. **British Journal of Anaesthesia**, v. 81, p. 308-310, 1998.

MAZE, M.; VIRTANEN, R.; DAUNT, D.; BANKS, S. J.; STOVER, E. P.; FELDMAN, D. Effects of dexmedetomidine, a novel imidazole sedative-anesthetic agent, on adrenal steroidogenesis: in vivo and in vitro studies. **Anesthesia and Analgesia**, v. 73, n. 2, p. 204-208, 1991.

MAZZOLA, S.; FORNI, M.; ALBERTINI, M.; BACCI, M. L.; ZANNONI, A.; GENTILINI, F.; LAVITRANO, M.; BACH, F. H.; OTTERBEIN, L. E.; CLEMENT, M. G. Carbon monoxide pretreatment prevents respiratory derangement and ameliorates hyperacute endotoxic shock in pigs. **The FASEB Journal**, v. 19, n. 14, p. 2045-2047, 2005.

MEMİŞ, D.; HEKİMOĞLU, S.; VATAN, I.; YANDIM, T.; YÜKSEL, M.; SÜT, N. Effects of midazolam and dexmedetomidine on inflammatory responses and gastric intramucosal pH to sepsis, in critically ill patients. **British Journal of Anaesthesia**, v. 98, n. 4, p. 550-552, 2007.

NAEIJJE, R.; BRIMIOULLE, S. Physiology in medicine: importance of hypoxic pulmonary vasoconstriction in maintaining arterial oxygenation during acute respiratory failure. **Critical Care**, v. 5, n. 2, p. 67-71, 2001

NISHINA, K.; AKAMATSU, H.; MIKAWA, K.; SHIGA, M.; MAEKAWA, N.; OBARA, H.; NIWA, Y. The effects of clonidine and dexmedetomidine on human neutrophil function. **Anaesthesia and Analgesia**, v. 88, n. 2, p. 452-458, 1999.

OSTERMANN, M. E.; KEENAN, S. P.; SIEFERLING, R. A.; SIBBALD, W. J. Sedation in the intensive care unit: a systematic review. **Journal of the American Medical Association**, v. 283, n. 11, p. 1451-1459, 2000.

PAMPUSCH, M. S.; OSINSKI, M. A.; BROWN, D. R.; MURTAUGH, M. P. The porcine mu opioids receptor: molecular cloning and mRNA distribution in lymphoid tissues. **Journal of Neuroimmunology**, v. 90, n.2, p. 192-198, 1998.

PARIS, A.; TONNER, P. H. Dexmedetomidine in anaesthesia. **Current Opinion in Anaesthesiology**, v. 18, n. 4, p. 412-418, 2005.

PARK, M.; NORITOMI, D. T. Distúrbios hidroeletrólitos. In: DA SILVA, F. P.; VELASCO, I. T. **Sepse**. Barueri: Ed. Manole, Cap. 8, p. 75-81, 2007.

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

PICHOT, C.; GÉLOËN, A.; GHIGNONE, A.; QUINTIN, L. Alpha-2 agonists to reduce vasopressor requirements in septic shock? **Medical Hypotheses**, v. 75, p. 652-656, 2010.

POLI-DE-FIGUEIREDO, L. F.; GARRIDO, A. G.; NAKAGAWA, N.; SANNOMIYA, P. Experimental models of sepsis and their clinical relevance. **Shock**, v. 30, p. 53-59, 2008. Supplementum, 1.

RAHAL, L.; GARRIDO, A. G.; CRUZ JR., R. J.; SILVA, E.; POLI-DE-FIGUEIREDO, L. F. Fluid replacement with hypertonic or isotonic solutions guided by mixed venous oxygen saturation in experimental hypodynamic sepsis. **The Journal of Trauma**, v. 67, n. 6, p. 1205-1212, 2009.

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

SACERDOTE, P. Opioids and the immune system. **Palliative Medicine**, v. 20, n. 9, p. s9-s15, 2006.

SAKR, Y.; DUBOIS, M. J.; DE BACKER, D.; CRETEUR, J.; VINCENT, J. L. Persistent microcirculatory alterations are associated with organ failure and death in patients with septic shock. **Critical Care Medicine**, v. 32, n. 9, p. 1825-1831, 2004.

SANO, H.; DOI, M.; MIMURO, S.; YU, S.; KURITA, T.; SATO, S. Evaluation of the hypnotic and hemodynamic effects of dexmedetomidine on propofol-sedated swine. **Experimental Animals**, v. 59, n. 2, p. 199-205, 2010.

SHIRASAKA, T.; QIU, D. L.; KANNAN, H.; TAKASAKI, M. The effects of centrally administered dexmedetomidine on cardiovascular and sympathetic function in conscious rats. **Anesthesia and Analgesia**, v. 105, n. 6, p. 1722-1728, 2007.

SIBBALD, W. J.; PATERSON, N. A.; HOLLIDAY, R. L.; ANDERSON, R. A.; LOBB, T. R.; DUFF, J. H. Pulmonary hypertension in sepsis: measurement by pulmonary arterial diastolic-pulmonary wedge pressure gradient and the influence of passive and active factors. **Chest**, v. 73, n. 5, p. 583-591, 1978.

SINCLAIR, M. D. A review of the physiological effects of α_2 -agonists related to the clinical use of medetomidine in small animal practice. **Canadian Veterinary Journal**, v. 44, p. 885-897, 2003.

SILVA, E.; GARRIDO, A. G.; ASSUNÇÃO, M. S. C. Avaliação da perfusão tecidual no choque. **Medicina, Ribeirão Preto**, v. 34, p. 27-35, 2001.

SOLIMAN, H. M.; MÉLOT, C.; VINCENT, J. L. Sedative and analgesic practice in the intensive care unit: the results of a European survey. **British Journal of Anaesthesia**, v. 87, n. 2, p. 186-192, 2001.

SZUMITA, P. M.; BAROLETTI, S. A.; ANGER, K. E.; WECHSLER, M. E. Sedation and analgesia in the intensive care unit: evaluating the role of dexmedetomidine. **American Journal of Health-System Pharmacy**, v. 64, p. 37-44, 2007.

TALKE, P.; RICHARDSON, C. A.; SHEININ, M.; FISHER, D. M. Postoperative pharmacokinetics and sympatholytic effect of dexmedetomidine. **Anaesthesia and Analgesia**, v. 85, p. 1136-1142, 1997.

TANIGUCHI, L. U.; ISSA, V. S. Função miocárdica e distúrbios hemodinâmicos e de microcirculação. In: DA SILVA, F. P.; VELASCO, I. T. **Sepse**. Barueri: Manole, 2007. p. 40-55.

TANIGUCHI, T.; KIDANI, Y.; KANAKURA, H.; TAKEMOTO, Y.; YAMAMOTO, H. Effects of dexmedetomidine on mortality rate and inflammatory response to endotoxin induced shock in rats. **Critical care medicine**, v. 32, n. 6, p. 1322-1326, 2004.

TANIGUCHI, T.; KURITA, A.; KOBAYASHI, K.; YAMAMOTO, K.; INABA, H. Dose- and time-related effects of dexmedetomidine on mortality and inflammatory responses to endotoxin-induced shock in rats. **Journal of Anesthesia**, v. 22, p. 221-228, 2008.

THORGERSEN, E. B.; HELLERUD, B. C.; NIELSEN, E. W.; BARRAT-DUE, A.; FURE, H.; LINDSTAD, J. K.; PHARO, A.; FOSSE, E.; TONESSEN, T. I.; JOHANSEN, H. T.; CASTELLHEIM, A.; MOLLNES, T. E. CD14 inhibition efficiently attenuates early inflammatory and hemostatic response in *Escherichia coli* sepsis in pigs. **The FASEB Journal**, v. 24, p. 712-722, 2010.

VALLEJO, R.; LEON-CASASOLA, O.; BENYAMIN, R. Opioid therapy and immunosuppression. A review. **American Journal of Therapeutics**, v. 11, p. 354-365, 2004.

VENN, R. M.; BRYANT, A.; HALL, G. M.; GROUNDS, R. M. Effects of dexmedetomidine on adrenocortical function, and the cardiovascular, endocrine and inflammatory responses in post-operative patients needing sedation in the intensive care unit. **British Journal of Anaesthesia**, v. 86, n. 5, p. 650-656, 2001.

VENN, R. M.; KAROL, M. D.; GROUNDS, R. M. Pharmacokinetics of dexmedetomidine infusion for sedation of postoperative patients requiring intensive care. **British Journal of Anaesthesia**, v. 88, n. 5, p. 669-675, 2002.

VINCENT, J. L.; TACCONE, F.; SCHMIT, X. Classification, incidence, and outcomes of sepsis and multiple organ failure. **Contributions to Nephrology**, v. 156, p. 64-74, 2007.

APÊNDICE

8 APÊNDICE A - Dados individuais coletados para cada variável.

SHAM			FC Philips						PAM Philips						PAPm					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	138	124	119	119	121	110	64	81	85	84	93	85	21	23	22	23	24	24
4	24,0	0,75	101	107	108	112	112	110	106	103	98	101	96	96	22	22	23	22	22	22
6	23,8	0,74	83	81	82	80	85	78	73	87	81	72	78	71	18	18	18	18	19	18
7	26,5	0,80	119	103	128	124	118	127	76	89	83	79	86	87	20	22	23	23	23	23
17	24,4	0,76	115	105	93	94	89	89	67	78	80	80	76	84	19	19	18	19	20	20
23	19,6	0,66	115	106	104	95	92	90	66	82	83	88	82	75	17	17	17	17	17	18
Média	24,3	0,75	112	104	106	104	103	101	75	87	85	84	85	83	20	20	20	20	21	21
DP	2,7	0,05	18	14	17	17	16	18	16	9	7	10	8	9	2	2	3	3	3	3

CH			FC Philips						PAM Philips						PAPm					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	89	162	123	153	156	175	73	80	59	67	73	86	17	41	31	41	43	44
5	23,0	0,73	87	158	164	174	173	157	66	53	72	76	73	65	16	41	40	49	49	36
8	21,3	0,69	97	152	160	182	153	138	79	73	68	79	81	71	19	48	43	49	48	41
10	30,9	0,89	105	150	155	191	166	199	67	78	60	60	56	57	19	44	44	51	44	40
26	21,5	0,70	115	109	158	176	142	163	67	73	61	67	78	82	17	37	35	45	49	46
27	24,5	0,76	105	151	157	134	148	161	85	80	70	71	93	96	19	31	30	33	37	38
Média	24,4	0,76	100	147	153	168	156	166	73	73	65	70	76	76	18	40	37	45	45	41
DP	3,5	0,07	11	19	15	21	11	20	8	10	6	7	12	14	1	6	6	7	5	4

CHDEX			FC Philips						PAM Philips						PAPm					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	94	150	168	213	203	223	78	78	64	59	60	60	18	46	43	47	49	47
12	23,6	0,74	96	111	146	201	117	128	78	67	68	69	68	105	23	45	41	47	38	48
15	23,6	0,74	156	142	115	100	96	95	92	67	70	78	67	67	20	29	34	34	31	32
16	22,5	0,72	108	117	125	142	169	212	70	82	63	73	86	50	17	33	38	47	46	50
18	25,6	0,78	113	127	138	117	136	186	90	65	65	73	83	77	18	38	35	44	49	44
22	21,6	0,70	91	150	137	117	130	125	73	85	74	83	100	94	17	37	39	42	49	49
Média	23,2	0,73	110	133	138	148	142	162	80	74	67	73	77	76	19	38	38	44	44	45
DP	1,5	0,03	24	17	18	48	38	53	9	9	4	8	15	21	2	7	3	5	8	7

SHAM			PVC			POAP					EF Edwards									
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	7	9	8	9	9	10	10	11	11	13	13	13	28	32	32	36	33	32
4	24,0	0,75	10	10	10	10	11	11	12	13	13	13	13	14	31	28	27	27	27	27
6	23,8	0,74	9	10	10	10	10	10	12	11	10	10	12	11	21	28	29	29	34	43
7	26,5	0,80	8	9	9	8	9	9	11	12	11	12	11	11	30	30	30	32	29	29
17	24,4	0,76	8	10	9	9	9	10	12	12	12	13	13	13	24	32	31	34	51	
23	19,6	0,66	8	9	10	9	9	9	8	9	10	11	11	10	23	23	26	26	26	25
Média	24,3	0,75	8	10	9	9	10	10	11	11	11	12	12	12	26	29	29	31	33	31
DP	2,7	0,05	1	1	1	1	1	1	2	1	1	1	1	2	4	3	2	4	9	7

CH																				
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	7	8	10	12	9	10	10	...	...	...	...	...	28	15	28	31	24	20
5	23,0	0,73	8	11	12	12	12	12	10	...	...	...	...	...	29	11	13	20	21	25
8	21,3	0,69	9	12	11	10	11	11	13	...	12	...	...	...	32	10	14	10	21	20
10	30,9	0,89	9	10	13	12	12	11	12	...	...	...	...	...	26	11	18	12	14	12
26	21,5	0,70	9	10	11	11	10	11	9	...	12	11	13	12	25	18	34	31	24	17
27	24,5	0,76	7	7	9	23	13	12	13	...	17	...	...	...	29	17	26	27	22	25
Média	24,4	0,76	8	10	11	13	11	11	11	...	14	11	13	12	28	14	22	22	21	20
DP	3,5	0,07	1	2	1	5	1	1	2	...	3	...	...	...	2	3	8	9	4	5

CHDEX																				
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	10	11	12	9	10	10	12	...	...	...	...	...	29	17	19	13	16	16
12	23,6	0,74	12	13	13	10	13	12	13	...	15	...	...	...	38	14	37	17	32	12
15	23,6	0,74	7	7	10	8	10	10	11	10	13	...	14	19	34	21	24	22	22	21
16	22,5	0,72	9	10	12	9	9	12	10	...	...	...	...	...	24	22	30	24	24	18
18	25,6	0,78	7	8	11	10	8	5	9	...	...	...	...	...	23	10	14	13	21	16
22	21,6	0,70	10	10	11	12	11	12	9	...	...	...	...	...	25	17	12	12	11	11
Média	23,2	0,73	9	10	12	10	10	10	11	10	14	...	14	19	29	17	23	17	21	16
DP	1,5	0,03	2	2	1	1	2	3	2	...	1	...	...	...	6	4	10	5	7	4

SHAM			IC						IRVS						IRVP					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	4,5	4,6	5,5	5,1	4,4	4,7	1009	1105	1125	1185	1525	1310	195	190	161	158	200	187
4	24,0	0,75	4,5	4,6	3,9	4,1	4,1	4,4	1722	1628	1821	1761	1645	1545	179	158	207	174	174	145
6	23,8	0,74	3,4	3,6	3,9	3,9	3,3	3,4	1506	1691	1470	1287	1487	1307	141	220	166	166	192	140
7	26,5	0,80	4,9	5,1	6,7	6,5	6,1	6,5	1110	1249	894	972	980	960	147	156	145	135	157	148
17	24,4	0,76	4,7	4,9	5,3	4,7	4,8	5,3	1015	1102	1086	1206	1123	1138	120	97	107	102	117	106
23	19,6	0,66	3,5	4,2	4,2	4,4	4,1	4,1	1384	1403	1394	1403	1432	1284	208	154	134	144	137	136
Média	24,3	0,75	4,3	4,5	4,9	4,8	4,5	4,7	1291	1363	1298	1302	1365	1257	165	163	153	147	163	144
DP	2,7	0,05	0,6	0,5	1,1	0,9	0,9	1,1	293	256	332	266	257	196	34	41	34	26	32	26

CH			TBASAL						T0						T60					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	3,0	3,9	5,7	6,4	5,1	5,0	1779	1444	680	688	1009	1224	189	631	292	388	520	709
5	23,0	0,73	2,9	2,9	3,0	2,8	2,0	2,5	1621	1357	1610	1853	2393	1674	168	679	751	1071	1255	758
8	21,3	0,69	4,0	3,1	4,4	3,1	2,1	2,0	1417	1940	1042	1794	2650	2400	121	918	548	962	1363	1120
10	30,9	0,89	4,3	3,7	5,6	4,7	4,2	2,9	1079	1486	674	809	848	1252	149	721	473	674	636	817
26	21,5	0,70	3,8	3,5	9,2	7,7	4,0	2,9	1216	1456	435	578	1374	1942	168	647	200	351	727	930
27	24,5	0,76	4,7	5,4	10,8	5,8	6,6	6,3	1335	1090	461	658	974	1049	103	269	97	219	268	291
Média	24,4	0,76	3,8	3,8	6,5	5,1	4,0	3,6	1408	1462	817	1063	1541	1590	150	644	394	611	795	771
DP	3,5	0,07	0,7	0,9	3,0	1,9	1,8	1,7	258	275	445	594	783	515	32	211	242	349	428	277

CHDEX			TBASAL						T0						T60					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	3,1	3,0	5,3	4,5	4,6	2,9	1734	1743	781	849	866	1362	153	898	466	619	641	954
12	23,6	0,74	3,9	3,4	8,4	6,1	2,5	2,6	1345	1256	524	776	1740	2226	204	744	248	421	728	1006
15	23,6	0,74	5,0	5,5	6,2	4,1	2,8	3,2	1335	857	787	1404	1677	1401	143	261	271	390	483	352
16	22,5	0,72	3,9	5,1	8,1	5,4	4,7	3,0	1198	1143	511	955	1309	1012	142	376	265	552	629	1065
18	25,6	0,78	4,3	3,6	3,9	2,8	2,1	2,0	1553	1292	1182	1761	2814	2818	168	646	518	965	1463	1448
22	21,6	0,70	4,2	4,3	3,5	2,4	2,8	2,8	1306	1328	1379	2271	2488	2318	170	535	678	1086	1131	1103
Média	23,2	0,73	4,1	4,2	5,9	4,2	3,3	2,8	1412	1270	861	1336	1816	1856	163	577	408	672	846	988
DP	1,5	0,03	0,6	1,0	2,1	1,4	1,1	0,4	195	288	352	593	726	698	23	236	175	289	373	357

SHAM			ITSVE						ITSVD						IVS					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	24	31	46	41	40	43	6	6	9	8	7	8	33	36	46	43	36	43
4	24,0	0,75	52	52	41	44	42	45	7	7	6	6	6	6	41	43	36	37	37	40
6	23,8	0,74	34	45	47	48	42	45	5	7	5	5	5	5	41	45	47	48	42	45
7	26,5	0,80	36	52	51	53	49	53	7	9	10	11	9	10	41	50	52	52	50	51
17	24,4	0,76	30	42	52	46	46	58	6	5	8	7	8	8	40	47	56	51	54	39
23	19,6	0,66	25	38	40	51	43	40	4	4	4	6	5	6	30	39	40	48	44	46
Média	24,3	0,75	34	43	46	47	44	47	6	6	7	7	7	7	38	43	46	47	44	44
DP	2,7	0,05	10	8	5	4	3	7	1	2	2	2	2	2	5	5	7	6	7	4

CH																				
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	29	23	31	32	28	29	5	11	13	16	15	17	33	24	47	42	33	28
5	23,0	0,73	25	14	16	14	10	12	4	7	7	8	5	5	33	21	19	16	12	16
8	21,3	0,69	37	20	20	15	13	11	6	10	12	9	7	6	41	20	27	17	14	14
10	30,9	0,89	31	22	17	17	15	9	6	11	17	13	11	6	41	24	40	25	25	15
26	21,5	0,70	26	28	38	34	25	17	4	12	19	20	15	9	33	32	58	44	28	18
27	24,5	0,76	44	33	49	32	47	48	7	12	21	6	14	15	45	36	69	44	44	44
Média	24,4	0,76	32	23	29	24	23	21	5	11	15	12	11	10	38	26	43	31	26	23
DP	3,5	0,07	7	7	13	10	14	15	1	2	5	5	4	5	5	6	19	14	12	12

CHDEX																				
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	30	18	23	14	15	9	4	9	13	11	12	7	33	20	32	22	23	14
12	23,6	0,74	42	23	54	22	16	20	7	13	29	12	7	10	48	31	76	30	22	20
15	23,6	0,74	34	30	43	36	23	22	6	11	18	15	8	10	32	39	54	41	29	33
16	22,5	0,72	33	43	47	33	29	8	4	14	23	19	14	7	41	43	65	38	28	19
18	25,6	0,78	42	22	21	20	16	10	6	12	10	11	9	6	38	28	28	24	16	11
22	21,6	0,70	45	29	22	20	27	26	5	11	9	8	11	11	48	29	26	20	22	23
Média	23,2	0,73	38	28	35	24	21	16	5	12	17	13	10	9	40	32	47	29	23	20
DP	1,5	0,03	6	9	15	8	6	8	1	2	8	4	3	2	7	8	21	9	5	8

SHAM			IVDF						IVSF					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	104	114	121	120	124	131	79	78	81	78	82	89
4	24,0	0,75	134	142	141	141	141	141	93	102	110	105	100	99
6	23,8	0,74	157	173	168	151	142	157	124	125	119	107	94	99
7	26,5	0,80	137	159	154	149	161	160	96	112	107	102	114	99
17	24,4	0,76	184	173	170	180	174	200	140	118	119	118	85	79
23	19,6	0,66	123	161	163	165	168	171	158	121	122	122	124	129
Média	24,3	0,75	140	154	153	151	152	160	115	109	110	105	100	99
DP	2,7	0,05	28	23	19	21	19	24	31	17	15	15	16	17

CH														
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	133	126	162	157	152	154	98	147	117	108	116	124
5	23,0	0,73	121	139	153	151	148	150	86	124	133	138	135	112
8	21,3	0,69	156	183	232	219	201	193	107	148	198	198	183	178
10	30,9	0,89	162	181	189	190	200	168	119	161	155	165	172	144
26	21,5	0,70	150	155	180	156	130	112	112	127	119	107	100	91
27	24,5	0,76	169	176	229	194	188	178	121	148	170	142	147	133
Média	24,4	0,76	149	160	191	178	170	159	107	143	149	143	142	130
DP	3,5	0,07	18	24	33	27	30	28	13	14	32	35	32	30

CHDEX														
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	160	154	179	170	154	152	115	142	144	132	129	144
12	23,6	0,74	175	195	215	236	175	189	108	167	135	92	139	166
15	23,6	0,74	148	155	175	162	144	141	98	122	132	125	113	111
16	22,5	0,72	154	172	191	138	124	79	117	134	134	105	94	144
18	25,6	0,78	159	212	241	195	190	132	122	191	208	169	177	122
22	21,6	0,70	163	235	243	195	206	201	117	214	214	171	183	176
Média	23,2	0,73	160	187	207	183	166	149	113	162	161	132	139	144
DP	1,5	0,03	9	33	30	34	30	44	9	36	39	32	35	25

SHAM			COMPLACÊNCIA ESTÁTICA						Ppico						Ppausa					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	20,4	20,2	19,3	19,9	18,5	20,3	17	17	17	17	18	17	16	16	17	17	18	17
4	24,0	0,75	18,4	16,8	17,5	17,5	16,4	16,9	17	18	19	19	19	19	17	18	18	18	19	19
6	23,8	0,74	20,1	17,6	17,5	17,3	16,6	18,3	16	18	19	19	20	19	15	18	18	18	19	18
7	26,5	0,80	22,8	23,1	23,2	24,5	24,3	23,4	16	16	16	17	17	17	15	15	15	15	15	15
17	24,4	0,76	19,3	19,5	21,2	17,8	17,9	18,1	16	17	16	17	17	18	16	16	15	17	17	17
23	19,6	0,66	18,1	16,3	19,1	17,0	17,2	16,9	15	16	16	17	16	16	15	16	15	16	16	16
Média	24,3	0,75	19,8	18,9	19,6	19,0	18,5	19,0	16	17	17	18	18	18	16	17	16	17	17	17
DP	2,7	0,05	1,7	2,5	2,2	2,9	3,0	2,5	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1

CH			COMPLACÊNCIA ESTÁTICA						Ppico						Ppausa					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	21,4	17,1	16,8	15,7	13,8	13,2	15	18	18	20	21	22	15	18	18	19	21	22
5	23,0	0,73	25,3	20,7	18,7	17,1	15,9	16,2	14	15	16	18	18	18	13	15	16	17	18	18
8	21,3	0,69	19,5	15,2	14,0	12,3	11,9	12,4	15	18	20	22	23	22	15	18	19	21	22	21
10	30,9	0,89	23,8	16,6	15,4	12,8	12,2	11,3	17	21	21	26	27	29	16	20	21	26	27	29
26	21,5	0,70	23,1	17,0	11,7	10,1	10,3	10,5	14	17	21	23	24	24	13	16	21	23	24	24
27	24,5	0,76	23,8	17,8	17,4	14,1	12,2	13,1	16	19	19	23	24	23	14	17	17	20	22	21
Média	24,4	0,76	22,8	17,4	15,7	13,7	12,7	12,8	15	18	19	22	23	23	14	17	19	21	22	23
DP	3,5	0,07	2,0	1,8	2,5	2,5	1,9	2,0	1	2	2	3	3	4	1	2	2	3	3	4

CHDEX			COMPLACÊNCIA ESTÁTICA						Ppico						Ppausa					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	19,4	13,2	10,4	9,9	9,7	9,0	15	20	24	25	25	27	15	20	24	25	25	27
12	23,6	0,74	26,2	18,0	12,9	11,7	13,2	11,9	15	17	22	24	23	22	14	16	21	24	22	22
15	23,6	0,74	20,3	19,3	17,7	17,8	17,7	17,7	15	17	17	17	17	18	15	16	17	17	17	17
16	22,5	0,72	17,8	19,2	14,5	11,8	10,8	8,6	14	17	21	22	24	26	13	15	20	22	24	26
18	25,6	0,78	22,8	20,6	19,0	17,7	16,1	15,9	15	18	18	19	20	19	15	16	17	18	19	19
22	21,6	0,70	24,3	17,6	15,9	16,0	14,8	13,7	14	17	17	18	18	19	13	16	17	17	18	19
Média	23,2	0,73	21,8	18,0	15,1	14,1	13,7	12,8	15	18	20	21	21	22	14	17	19	21	21	22
DP	1,5	0,03	3,2	2,6	3,1	3,5	3,1	3,6	1	1	3	3	3	4	1	2	3	4	3	4

SHAM			Pmédia						EtCO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	8	8	8	8	8	8	41	44	44	41	44	44
4	24,0	0,75	8	8	8	8	8	8	40	43	42	42	43	42
6	23,8	0,74	8	8	8	8	8	8	48	41	42	42	42	43
7	26,5	0,80	8	8	8	8	8	8	40	42	45	43	43	43
17	24,4	0,76	7	8	8	8	8	8	41	40	43	42	42	41
23	19,6	0,66	8	8	7	8	8	8	37	38	35	39	42	41
Média	24,3	0,75	8	8	8	8	8	8	41	41	42	42	43	42
DP	2,7	0,05	0	0	0	0	0	0	4	2	4	1	1	1

CH			Pmédia						EtCO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	8	8	8	8	9	9	37	42	45	44	44	45
5	23,0	0,73	7	7	8	8	8	8	35	45	47	46	47	46
8	21,3	0,69	8	8	9	9	9	9	42	43	43	42	38	35
10	30,9	0,89	8	9	9	10	10	10	33	43	45	44	44	38
26	21,5	0,70	7	8	9	9	9	9	46	47	44	46	35	37
27	24,5	0,76	8	9	9	9	10	10	44	46	47	42	43	44
Média	24,4	0,76	8	8	9	9	9	9	40	44	45	44	42	41
DP	3,5	0,07	1	1	1	1	1	1	5	2	2	2	4	5

CHDEX			Pmédia						EtCO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	8	8	9	9	9	10	40	47	46	46	45	40
12	23,6	0,74	7	8	8	9	9	9	37	44	44	41	38	40
15	23,6	0,74	8	8	8	8	8	8	43	43	41	38	39	39
16	22,5	0,72	7	8	9	9	9	9	42	44	42	43	43	43
18	25,6	0,78	7	8	8	8	9	8	41	45	41	38	41	39
22	21,6	0,70	7	8	8	8	8	8	45	50	45	40	40	41
Média	23,2	0,73	7	8	8	9	9	9	41	46	43	41	41	40
DP	1,5	0,03	1	0	1	1	1	1	3	3	2	3	3	2

SHAM			ICEVAP						IVSIT					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	9,3	9,2	11,0	10,8	10,5	11,4	536	601	595	517	614	596
4	24,0	0,75	10,3	10,8	11,0	10,9	10,6	10,7	681	671	689	675	684	632
6	23,8	0,74	12,8	11,9	14,2	12,7	15,0	15,6	641	755	655	811	680	596
7	26,5	0,80	13,9	14,0	4,2	15,3	15,0	15,5	722	784	759	837	788	792
17	24,4	0,76	9,3	12,0	8,3	10,3	11,5	9,0	839	632	1093	1053	747	893
23	19,6	0,66	11,7	12,9	13,5	12,1	14,7	14,7	598	664	618	703	659	639
Média	24,3	0,75	11,2	11,8	10,4	12,0	12,9	12,8	670	685	735	766	695	691
DP	2,7	0,05	1,9	1,7	3,7	1,8	2,2	2,8	105	71	185	181	63	123

CH														
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	9,7	14,4	12,2	13,1	13,0	13,8	540	548	675	655	571	538
5	23,0	0,73	10,4	12,0	12,6	12,4	11,4	10,3	526	426	433	411	468	481
8	21,3	0,69	11,4	8,0	11,8	11,9	12,0	12,1	609	872	538	451	441	543
10	30,9	0,89	11,9	27,8	14,0	16,0	17,3	16,9	517	522	599	489	533	381
26	21,5	0,70	11,0	6,0	16,7	17,1	17,8	16,3	541	1124	724	637	540	564
27	24,5	0,76	9,9	12,8	14,4	13,2	13,4	13,8	822	675	794	686	715	701
Média	24,4	0,76	10,7	13,5	13,6	14,0	14,2	13,9	593	695	627	555	545	535
DP	3,5	0,07	0,9	7,7	1,8	2,1	2,7	2,5	117	261	131	118	96	105

CHDEX														
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	11,7	14,0	14,2	14,0	10,9	12,0	600	532	575	539	804	486
12	23,6	0,74	12,1	15,5	10,0	15,8	14,8	14,7	643	564	1349	588	547	690
15	23,6	0,74	12,1	10,3	13,6	13,7	13,4	14,1	589	959	641	597	561	565
16	22,5	0,72	19,8	15,8	16,9	23,8	23,4	24,6	789	669	746	567	938	761
18	25,6	0,78	14,7	16,7	11,8	19,8	22,4	25,5	718	627	977	670	563	356
22	21,6	0,70	7,5	12,1	10,2	12,3	14,0	11,7	1021	654	691	491	501	594
Média	23,2	0,73	13,0	14,1	12,8	16,6	16,5	17,1	727	668	830	575	652	575
DP	1,5	0,03	4,1	2,5	2,6	4,4	5,1	6,3	163	152	289	60	176	144

SHAM			IVDFG						VVS					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	428	481	477	415	491	478	8	8	8	6	5	6
4	24,0	0,75	545	537	552	540	548	505	5	5	8	11	6	8
6	23,8	0,74	512	604	526	650	545	477	7	8	7	7	10	11
7	26,5	0,80	578	627	608	670	630	634	12	8	6	7	7	6
17	24,4	0,76	672	505	875	842	599	716	12	10	7	6	7	8
23	19,6	0,66	479	530	494	562	529	512	12	10	7	5	9	7
Média	24,3	0,75	536	547	589	613	557	554	9	8	7	7	7	8
DP	2,7	0,05	85	57	148	144	50	99	3	2	1	2	2	2

CH														
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	432	439	540	525	457	430	9	6	7	5	7	9
5	23,0	0,73	421	341	347	330	375	385	9	6	5	7	7	12
8	21,3	0,69	487	699	430	361	352	435	6	10	6	10	8	9
10	30,9	0,89	413	418	480	392	427	306	9	11	6	8	8	12
26	21,5	0,70	433	900	580	510	433	451	15	8	8	7	9	8
27	24,5	0,76	658	542	636	549	572	561	7	4	7	4	3	4
Média	24,4	0,76	474	557	502	445	436	428	9	8	7	7	7	9
DP	3,5	0,07	94	209	105	94	77	84	3	3	1	2	2	3

CHDEX														
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	480	425	461	432	643	390	8	7	6	10	9	8
12	23,6	0,74	515	451	1079	471	439	553	3	4	7	8	10	10
15	23,6	0,74	472	769	514	478	449	453	7	7	7	8	9	9
16	22,5	0,72	632	536	597	454	750	610	8	6	4	5	6	13
18	25,6	0,78	575	501	782	537	451	285	9	5	6	7	10	7
22	21,6	0,70	817	524	554	394	401	476	8	11	7	8	7	7
Média	23,2	0,73	582	534	665	461	522	461	7	7	6	8	9	9
DP	1,5	0,03	130	123	231	48	140	116	2	2	1	2	2	2

SHAM			COMPLACÊNCIA ESTÁTICA						Ppico						Ppausa					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	20,4	20,2	19,3	19,9	18,5	20,3	17	17	17	17	18	17	16	16	17	17	18	17
4	24,0	0,75	18,4	16,8	17,5	17,5	16,4	16,9	17	18	19	19	19	19	17	18	18	18	19	19
6	23,8	0,74	20,1	17,6	17,5	17,3	16,6	18,3	16	18	19	19	20	19	15	18	18	18	19	18
7	26,5	0,80	22,8	23,1	23,2	24,5	24,3	23,4	16	16	16	17	17	17	15	15	15	15	15	15
17	24,4	0,76	19,3	19,5	21,2	17,8	17,9	18,1	16	17	16	17	17	18	16	16	15	17	17	17
23	19,6	0,66	18,1	16,3	19,1	17,0	17,2	16,9	15	16	16	17	16	16	15	16	15	16	16	16
Média	24,3	0,75	19,8	18,9	19,6	19,0	18,5	19,0	16	17	17	18	18	18	16	17	16	17	17	17
DP	2,7	0,05	1,7	2,5	2,2	2,9	3,0	2,5	1	1	1	1	1	1	1	1	2	1	2	1

CH			COMPLACÊNCIA ESTÁTICA						Ppico						Ppausa					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	21,4	17,1	16,8	15,7	13,8	13,2	15	18	18	20	21	22	15	18	18	19	21	22
5	23,0	0,73	25,3	20,7	18,7	17,1	15,9	16,2	14	15	16	18	18	18	13	15	16	17	18	18
8	21,3	0,69	19,5	15,2	14,0	12,3	11,9	12,4	15	18	20	22	23	22	15	18	19	21	22	21
10	30,9	0,89	23,8	16,6	15,4	12,8	12,2	11,3	17	21	21	26	27	29	16	20	21	26	27	29
26	21,5	0,70	23,1	17,0	11,7	10,1	10,3	10,5	14	17	21	23	24	24	13	16	21	23	24	24
27	24,5	0,76	23,8	17,8	17,4	14,1	12,2	13,1	16	19	19	23	24	23	14	17	17	20	22	21
Média	24,4	0,76	22,8	17,4	15,7	13,7	12,7	12,8	15	18	19	22	23	23	14	17	19	21	22	23
DP	3,5	0,07	2,0	1,8	2,5	2,5	1,9	2,0	1	2	2	3	3	4	1	2	2	3	3	4

CHDEX			COMPLACÊNCIA ESTÁTICA						Ppico						Ppausa					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	19,4	13,2	10,4	9,9	9,7	9,0	15	20	24	25	25	27	15	20	24	25	25	27
12	23,6	0,74	26,2	18,0	12,9	11,7	13,2	11,9	15	17	22	24	23	22	14	16	21	24	22	22
15	23,6	0,74	20,3	19,3	17,7	17,8	17,7	17,7	15	17	17	17	17	18	15	16	17	17	17	17
16	22,5	0,72	17,8	19,2	14,5	11,8	10,8	8,6	14	17	21	22	24	26	13	15	20	22	24	26
18	25,6	0,78	22,8	20,6	19,0	17,7	16,1	15,9	15	18	18	19	20	19	15	16	17	18	19	19
22	21,6	0,70	24,3	17,6	15,9	16,0	14,8	13,7	14	17	17	18	18	19	13	16	17	17	18	19
Média	23,2	0,73	21,8	18,0	15,1	14,1	13,7	12,8	15	18	20	21	21	22	14	17	19	21	21	22
DP	1,5	0,03	3,2	2,6	3,1	3,5	3,1	3,6	1	1	3	3	3	4	1	2	3	4	3	4

SHAM			Pmédia						EtCO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	8	8	8	8	8	8	41	44	44	41	44	44
4	24,0	0,75	8	8	8	8	8	8	40	43	42	42	43	42
6	23,8	0,74	8	8	8	8	8	8	48	41	42	42	42	43
7	26,5	0,80	8	8	8	8	8	8	40	42	45	43	43	43
17	24,4	0,76	7	8	8	8	8	8	41	40	43	42	42	41
23	19,6	0,66	8	8	7	8	8	8	37	38	35	39	42	41
Média	24,3	0,75	8	8	8	8	8	8	41	41	42	42	43	42
DP	2,7	0,05	0	0	0	0	0	0	4	2	4	1	1	1

CH			Pmédia						EtCO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	8	8	8	8	9	9	37	42	45	44	44	45
5	23,0	0,73	7	7	8	8	8	8	35	45	47	46	47	46
8	21,3	0,69	8	8	9	9	9	9	42	43	43	42	38	35
10	30,9	0,89	8	9	9	10	10	10	33	43	45	44	44	38
26	21,5	0,70	7	8	9	9	9	9	46	47	44	46	35	37
27	24,5	0,76	8	9	9	9	10	10	44	46	47	42	43	44
Média	24,4	0,76	8	8	9	9	9	9	40	44	45	44	42	41
DP	3,5	0,07	1	1	1	1	1	1	5	2	2	2	4	5

CHDEX			Pmédia						EtCO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	8	8	9	9	9	10	40	47	46	46	45	40
12	23,6	0,74	7	8	8	9	9	9	37	44	44	41	38	40
15	23,6	0,74	8	8	8	8	8	8	43	43	41	38	39	39
16	22,5	0,72	7	8	9	9	9	9	42	44	42	43	43	43
18	25,6	0,78	7	8	8	8	9	8	41	45	41	38	41	39
22	21,6	0,70	7	8	8	8	8	8	45	50	45	40	40	41
Média	23,2	0,73	7	8	8	9	9	9	41	46	43	41	41	40
DP	1,5	0,03	1	0	1	1	1	1	3	3	2	3	3	2

SHAM			pH						PaCO ₂						PO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	7,406	7,422	7,444	7,435	7,444	7,443	42,1	41,8	43,1	45,6	43,1	42,1	227,8	207,8	210,9	202,5	203,7	197,7
4	24,0	0,75	7,450	7,433	7,437	7,443	7,430	7,429	38,9	42,8	43,3	42,9	42,7	44,8	190,2	176,1	168,8	179,5	188,8	183,9
6	23,8	0,74	7,353	7,443	7,443	7,437	7,431	7,454	48,9	40,4	41,6	43,3	38,7	39,7	220,5	272,1	224,9	226,7	205,9	221,9
7	26,5	0,80	7,444	7,474	7,457	7,482	7,470	7,465	40,4	38,2	39,5	37,5	39,2	42,2	247,4	239,6	229,8	226,0	225,4	220,0
17	24,4	0,76	7,450	7,472	7,477	7,471	7,466	7,455	40,4	38,9	39,2	39,8	40,1	36,7	224,1	231,9	229,9	211,2	218,4	210,9
23	19,6	0,66	7,481	7,450	7,460	7,447	7,438	7,439	35,4	37,5	39,6	41,7	43,0	44,0	207,7	209,1	213,1	209,7	205,8	199,7
Média	24,3	0,75	7,431	7,449	7,453	7,453	7,447	7,448	41,0	39,9	41,1	41,8	41,1	41,6	219,6	222,8	212,9	209,3	208,0	205,7
DP	2,7	0,05	0,045	0,021	0,015	0,019	0,017	0,013	4,5	2,1	1,9	2,8	2,0	3,0	19,3	32,8	23,1	17,4	12,7	14,6

CH

ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	7,473	7,376	7,364	7,368	7,359	7,361	34,1	40,3	43,8	42,7	47,5	47,1	219,5	138,9	133,0	103,4	73,7	72,2
5	23,0	0,73	7,485	7,317	7,320	7,329	7,349	7,359	33,4	48,1	43,7	45,5	42,3	40,5	239,4	179,8	179,4	147,0	184,5	196,2
8	21,3	0,69	7,428	7,293	7,336	7,305	7,328	7,402	40,2	51,2	44,6	45,0	38,0	34,6	206,4	205,8	183,0	144,0	188,4	212,6
10	30,9	0,89	7,551	7,407	7,347	7,317	7,275	7,272	31,7	42,4	44,5	42,3	47,8	43,5	225,1	126,5	81,1	76,1	69,4	100,6
26	21,5	0,70	7,356	7,270	7,259	7,273	7,277	7,229	42,2	49,5	47,2	46,7	45,6	49,6	234,5	144,7	96,8	90,3	69,9	66,3
27	24,5	0,76	7,511	7,425	7,428	7,452	7,461	7,446	39,8	45,6	42,9	38,5	38,6	44,0	243,0	205,3	223,7	231,6	219,2	201,0
Média	24,4	0,76	7,467	7,348	7,342	7,341	7,342	7,345	36,9	46,2	44,5	43,5	43,3	43,2	228,0	166,8	149,5	132,1	134,2	141,5
DP	3,5	0,07	0,068	0,064	0,055	0,063	0,068	0,081	4,3	4,2	1,5	3,0	4,3	5,3	13,7	34,8	55,2	56,5	70,3	68,9

CHDEX

ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	7,489	7,294	7,260	7,267	7,169	7,124	37,9	50,3	55,7	54,4	52,7	55,2	244,6	91,4	110,1	73,3	72,0	78,5
12	23,6	0,74	7,436	7,394	7,345	7,371	7,381	7,352	43,3	41,2	47,5	39,3	37,4	42,7	249,8	176,5	85,6	93,5	137,9	101,8
15	23,6	0,74	7,387	7,366	7,346	7,396	7,391	7,391	41,6	38,3	37,5	36,7	35,9	38,5	241,7	224,3	173,0	246,7	238,4	242,8
16	22,5	0,72	7,474	7,388	7,359	7,329	7,257	7,114	38,9	47,4	45,8	48,1	56,4	63,3	220,2	141,4	83,2	58,7	60,2	85,4
18	25,6	0,78	7,483	7,299	7,378	7,370	7,315	7,322	37,4	53,8	41,5	45,3	48,1	51,9	223,2	101,7	135,8	72,8	98,3	77,9
22	21,6	0,70	7,451	7,322	7,364	7,423	7,423	7,436	41,3	48,7	44,4	38,3	39,7	41,8	219,9	192,8	219,5	216,0	205,1	202,6
Média	23,2	0,73	7,453	7,344	7,342	7,359	7,323	7,290	40,1	46,6	45,4	43,7	45,0	48,9	233,2	154,7	134,5	126,8	135,3	131,5
DP	1,5	0,03	0,038	0,045	0,042	0,055	0,096	0,138	2,3	5,8	6,2	6,8	8,6	9,5	13,6	52,5	53,5	82,3	72,8	72,3

SHAM		SaO ₂								Bicarbonato					K+					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	99,6	99,6	99,6	99,6	99,6	99,5	26,0	26,8	29,0	30,1	28,9	28,1	3,9	4,1	4,3	4,3	4,6	4,7
4	24,0	0,75	99,5	99,4	99,3	99,4	99,5	99,4	26,7	27,9	28,3	28,4	27,2	28,5	4,1	4,3	4,5	4,4	4,3	4,7
6	23,8	0,74	99,6	99,8	99,6	99,6	99,6	99,6	26,5	27,3	27,9	28,5	25,0	27,1	3,7	4,0	3,8	4,0	3,5	4,2
7	26,5	0,80	99,7	99,7	99,7	99,7	99,7	99,6	27,1	27,8	27,6	27,6	27,9	29,6	3,5	3,8	3,7	3,9	4,3	4,8
17	24,4	0,76	99,7	99,7	99,7	99,6	99,6	99,6	27,9	28,2	28,6	28,5	28,2	25,2	3,8	3,9	3,9	4,1	4,2	3,9
23	19,6	0,66	99,6	99,6	99,6	99,6	99,6	99,5	26,1	25,7	27,7	28,2	28,3	28,9	3,4	3,4	3,7	3,8	3,8	4,2
Média	24,3	0,75	99,6	99,6	99,6	99,6	99,6	99,5	26,7	27,3	28,2	28,6	27,6	27,9	3,7	3,9	4,0	4,1	4,1	4,4
DP	2,7	0,05	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,1	0,7	0,9	0,5	0,8	1,4	1,6	0,3	0,3	0,3	0,2	0,4	0,4

CH		SaO ₂								Bicarbonato					K+					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	99,7	98,9	98,7	97,4	92,6	92,0	25,6	23,6	24,6	23,4	24,8	24,4	4,1	4,3	4,0	4,1	4,5	4,7
5	23,0	0,73	99,7	99,3	99,3	98,7	99,3	99,5	25,1	23,4	21,5	22,6	22,2	21,8	3,0	3,1	3,1	3,9	3,9	3,9
8	21,3	0,69	99,6	99,4	99,3	98,7	99,4	99,6	26,0	23,5	22,9	21,2	19,1	20,9	3,8	4,3	4,1	4,7	4,8	6,1
10	30,9	0,89	99,7	98,6	95,0	93,3	90,1	96,2	27,9	26,0	23,6	20,8	21,2	19,0	3,7	3,6	3,2	3,2	3,7	3,8
26	21,5	0,70	99,6	98,8	96,7	95,6	91,2	89,3	22,7	22,0	20,7	20,8	20,5	20,0	3,4	3,4	3,3	4,4	4,5	4,9
27	24,5	0,76	99,7	99,6	99,6	99,7	99,6	99,6	31,3	29,2	27,9	26,5	27,1	29,7	3,7	3,5	3,2	3,4	3,5	4,5
Média	24,4	0,76	99,7	99,1	98,1	97,2	95,4	96,0	26,4	24,6	23,5	22,6	22,5	22,6	3,6	3,7	3,5	4,0	4,2	4,7
DP	3,5	0,07	0,1	0,4	1,8	2,4	4,5	4,5	2,9	2,6	2,6	2,2	3,0	3,9	0,4	0,5	0,4	0,6	0,5	0,8

CHDEX		SaO ₂								Bicarbonato					K+					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	99,7	95,4	97,2	90,5	87,8	88,5	28,4	23,3	23,9	23,4	18,0	16,8	3,8	3,8	4,3	4,8	3,8	5,3
12	23,6	0,74	99,7	99,4	95,4	96,5	98,8	97,1	28,6	24,4	25,0	21,9	21,4	22,8	4,4	4,3	4,4	3,7	4,9	4,9
15	23,6	0,74	99,7	99,6	99,3	99,7	99,7	99,7	24,2	20,9	19,8	21,8	21,0	22,6	3,4	3,4	3,4	4,2	4,3	5,1
16	22,5	0,72	99,6	98,9	95,3	87,2	84,2	91,2	29,6	27,6	25,0	24,4	23,8	19,0	3,5	4,6	3,5	4,0	4,7	5,7
18	25,6	0,78	99,7	96,4	98,8	93,8	96,6	93,0	27,5	25,1	24,0	25,6	23,5	25,6	3,3	3,5	3,0	3,6	3,9	5,0
22	21,6	0,70	99,6	99,4	99,6	99,6	99,6	99,6	28,3	23,9	24,4	24,4	25,3	27,5	3,7	3,9	3,8	4,3	5,1	6,5
Média	23,2	0,73	99,7	98,2	97,6	94,6	94,5	94,9	27,8	24,2	23,7	23,6	22,2	22,4	3,7	3,9	3,7	4,1	4,5	5,4
DP	1,5	0,03	0,1	1,8	1,9	5,0	6,7	4,7	1,9	2,2	2,0	1,5	2,6	4,0	0,4	0,5	0,5	0,4	0,5	0,6

SHAM			Na+						Lactato					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	141	141	139	138	139	141	2,6	1,7	1,5	1,6	1,4	1,4
4	24,0	0,75	140	138	136	138	139	135	2,3	1,6	1,4	1,3	0,9	1,0
6	23,8	0,74	142	139	138	137	144	136	1,5	1,3	1,1	1,0	0,7	0,7
7	26,5	0,80	141	141	140	139	138	135	1,0	1,0	0,9	1,0	1,1	1,1
17	24,4	0,76	138	138	137	137	135	138	1,8	1,3	1,0	0,9	0,8	0,8
23	19,6	0,66	144	145	140	141	139	136	2,1	1,5	1,4	1,4	1,3	1,2
Média	24,3	0,75	141	140	138	138	139	137	1,9	1,4	1,2	1,2	1,0	1,0
DP	2,7	0,05	2	3	2	2	3	2	0,6	0,3	0,2	0,3	0,3	0,3

CH														
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	145	150	141	143	140	139	1,3	1,5	2,5	3,4	3,0	2,6
5	23,0	0,73	143	143	142	140	144	143	1,3	3,7	3,7	2,7	1,7	1,2
8	21,3	0,69	140	140	139	136	141	136	1,8	2,7	3,7	5,2	4,9	3,7
10	30,9	0,89	143	144	146	147	141	144	1,3	2,0	3,6	4,1	5,5	5,2
26	21,5	0,70	150	147	148	141	143	141	1,9	3,7	4,2	5,6	4,9	5,4
27	24,5	0,76	143	140	143	143	145	136	2,0	2,0	3,6	2,7	2,4	2,4
Média	24,4	0,76	144	144	143	142	142	140	1,6	2,6	3,6	4,0	3,7	3,4
DP	3,5	0,07	3	4	3	4	2	3	0,3	0,9	0,6	1,2	1,6	1,7

CHDEX														
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	138	138	134	137	143	134	1,2	3,1	5,1	4,9	6,3	8,8
12	23,6	0,74	138	140	140	144	135	140	1,8	2,2	3,0	2,4	3,6	2,9
15	23,6	0,74	144	149	143	142	140	135	2,1	2,6	4,2	3,6	3,4	3,1
16	22,5	0,72	143	128	138	138	133	135	1,1	1,8	3,8	3,7	4,8	8,2
18	25,6	0,78	141	140	141	137	136	132	2,3	3,9	4,6	3,8	4,0	4,4
22	21,6	0,70	145	143	142	142	141	136	1,8	4,6	5,6	4,1	3,4	2,9
Média	23,2	0,73	142	140	140	140	138	135	1,7	3,0	4,4	3,8	4,3	5,1
DP	1,5	0,03	3	7	3	3	4	3	0,5	1,1	0,9	0,8	1,1	2,7

SHAM			PvO ₂						SvO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	47,1	46,9	47,7	43,9	45,4	42,8	81,3	82,1	81,8	78,7	79,5	76,3
4	24,0	0,75	44,2	46,6	46,5	46,7	46,8	46,4	80,4	80,0	78,7	78,1	76,9	76,1
6	23,8	0,74	41,5	53,7	49,2	45,3	44,1	44,9	73,5	87,4	82,8	78,1	75,9	77,8
7	26,5	0,80	41,7	41,8	45,7	44,9	47,8	46,1	74,5	78,9	82,3	80,7	81,2	80,0
17	24,4	0,76	42,7	43,6	44,8	45	44,4	44,9	79,6	81,2	81,2	80,1	78,5	79,5
23	19,6	0,66	45,9	46,6	49,5	47,3	48,4	47,2	82,1	83,2	84,8	81,9	81,4	79,3
Média	24,3	0,75	43,9	46,5	47,2	45,5	46,2	45,4	78,6	82,1	81,9	79,6	78,9	78,2
DP	2,7	0,05	2,3	4,1	1,9	1,3	1,8	1,5	3,6	3,0	2,0	1,6	2,2	1,7

CH			PvO ₂						SvO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	39,2	43,7	51,5	54,3	48,6	47,9	78,4	78,7	84,9	84,4	77,4	75,9
5	23,0	0,73	36,7	49,1	44,3	39,7	41,5	33,6	73,5	75,2	69,0	57,6	65,0	63,1
8	21,3	0,69	43,4	47,4	50,3	46	40,7	37,2	76,9	70,4	78,3	69,9	64,1	63,1
10	30,9	0,89	44,8	47,9	49	46,2	47,6	43,5	85,3	81,2	80,7	75,7	74,4	67,2
26	21,5	0,70	53,6	54,4	62,8	60,8	47,6	45,2	81,8	82,5	88,7	87,0	75,6	71,4
27	24,5	0,76	44,1	53,1	58,7	55,4	55,4	55,5	82,3	85,8	89,9	89,0	88,9	88,3
Média	24,4	0,76	43,6	49,3	52,8	50,4	46,9	43,8	79,7	79,0	81,9	77,3	74,2	71,5
DP	3,5	0,07	5,8	3,9	6,8	7,7	5,4	7,8	4,3	5,5	7,7	12,1	9,1	9,6

CHDEX			PvO ₂						SvO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	38,5	38,7	48,5	45,3	49,7	46,9	73,9	59,9	74,8	68,2	69,7	59,9
12	23,6	0,74	37,8	42,3	50,1	47,5	36,9	39,7	72,5	72,4	80,0	77,5	63,0	65,8
15	23,6	0,74	56,0	56,2	62,6	43,6	41,5	41,0	86,4	83,2	88,8	73,4	69,5	69,3
16	22,5	0,72	35,8	43,3	45,2	39,1	36,8	23,0	65,9	74,6	78,2	66,3	53,4	18,0
18	25,6	0,78	40,9	41,7	40,1	33,7	31,9	32,3	73,3	62,2	72,2	59,3	49,5	45,4
22	21,6	0,70	41,2	49,3	43,4	35,3	39,2	38,0	75,3	75,1	71,2	61,4	70,0	68,4
Média	23,2	0,73	41,7	45,3	48,3	40,8	39,3	36,8	74,6	71,2	77,5	67,7	62,5	54,5
DP	1,5	0,03	7,3	6,4	7,9	5,6	6,0	8,2	6,7	8,7	6,5	6,9	9,0	19,9

SHAM			CaO ₂						CvO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	12,02	12,02	12,02	12,02	12,02	11,12	9,81	9,90	9,87	9,49	9,59	8,52
4	24,0	0,75	12,01	12,44	12,42	12,44	12,01	11,99	9,70	10,01	9,84	9,77	9,28	9,18
6	23,8	0,74	12,46	12,04	12,02	12,02	11,13	10,24	9,19	10,54	9,99	9,42	8,48	7,99
7	26,5	0,80	10,70	10,25	10,69	10,69	11,59	10,68	7,99	8,11	8,82	8,65	9,43	8,58
17	24,4	0,76	12,03	11,59	11,14	10,24	10,24	10,24	9,60	9,43	9,07	8,23	8,07	8,17
23	19,6	0,66	12,02	12,02	11,13	11,57	11,13	11,56	9,90	10,04	9,47	9,51	9,09	9,21
Média	24,3	0,75	11,87	11,73	11,57	11,50	11,35	10,97	9,36	9,67	9,51	9,18	8,99	8,61
DP	2,7	0,05	0,60	0,77	0,67	0,86	0,67	0,72	0,72	0,84	0,48	0,60	0,59	0,50

CH														
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	12,92	15,47	12,79	12,18	13,65	14,38	10,16	12,30	11,00	10,56	11,41	11,87
5	23,0	0,73	11,59	12,87	11,54	13,67	11,98	12,45	8,54	9,74	8,01	7,98	7,84	7,89
8	21,3	0,69	11,13	15,99	12,87	14,99	14,66	16,02	8,59	11,32	10,14	10,62	9,45	10,15
10	30,9	0,89	13,81	15,42	12,31	12,92	12,88	15,04	11,81	12,70	10,45	10,48	10,64	10,51
26	21,5	0,70	12,02	15,01	11,67	13,67	13,85	14,76	9,87	12,53	10,70	12,44	11,48	11,80
27	24,5	0,76	13,81	17,36	14,69	14,26	15,58	17,36	11,40	14,95	13,25	12,72	13,90	15,38
Média	24,4	0,76	12,55	15,35	12,64	13,62	13,77	15,00	10,06	12,26	10,59	10,80	10,79	11,27
DP	3,5	0,07	1,15	1,46	1,14	0,98	1,27	1,65	1,37	1,72	1,68	1,71	2,05	2,48

CHDEX														
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	13,81	13,21	11,73	11,73	12,55	13,44	10,23	8,30	9,02	8,84	9,96	9,10
12	23,6	0,74	10,25	12,88	12,36	12,07	12,80	13,01	7,45	9,38	10,36	9,69	8,16	8,82
15	23,6	0,74	9,80	12,91	9,76	12,03	11,14	12,03	8,49	10,78	8,73	8,85	7,76	8,36
16	22,5	0,72	10,24	13,70	11,50	11,69	13,54	14,67	6,77	10,33	9,43	8,89	8,59	2,90
18	25,6	0,78	11,14	13,35	10,60	12,57	15,54	17,45	8,19	8,61	7,74	7,95	7,96	8,52
22	21,6	0,70	11,57	15,99	14,24	14,24	15,13	16,47	8,75	12,08	10,18	8,78	10,63	11,31
Média	23,2	0,73	11,14	13,67	11,70	12,39	13,45	14,51	8,31	9,91	9,24	8,83	8,84	8,17
DP	1,5	0,03	1,46	1,17	1,54	0,96	1,66	2,10	1,19	1,43	0,97	0,55	1,18	2,80

SHAM			IDO ₂						IVO ₂						TEO ₂ %					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	549	564	653	608	534	522	101	99	117	128	108	122	18	18	18	21	20	23
4	24,0	0,75	528	564	480	514	496	528	102	110	100	110	113	124	19	20	21	21	23	23
6	23,8	0,74	421	439	471	471	376	346	110	55	80	102	90	76	26	12	17	22	24	22
7	26,5	0,80	535	525	709	695	710	694	135	110	124	133	132	137	25	21	17	19	19	20
17	24,4	0,76	554	579	586	485	485	539	112	108	109	95	103	109	20	19	19	20	21	20
23	19,6	0,66	419	492	472	509	455	473	74	81	70	91	83	96	18	16	15	18	18	20
Média	24,3	0,75	501	527	562	547	509	517	106	94	100	110	105	111	21	18	18	20	21	22
DP	2,7	0,05	63	54	103	87	112	113	20	22	21	17	17	22	4	3	2	2	2	2

CH																				
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	386	603	731	775	691	710	83	123	102	104	114	124	21	20	14	13	16	18
5	23,0	0,73	333	388	348	375	246	307	88	94	106	156	85	112	26	24	31	42	35	37
8	21,3	0,69	435	487	559	456	319	325	99	142	118	133	113	119	23	29	21	29	36	37
10	30,9	0,89	590	572	691	610	535	439	85	101	104	115	93	132	14	18	15	19	17	30
26	21,5	0,70	464	515	1067	1054	554	422	83	85	88	95	95	85	18	17	8	9	17	20
27	24,5	0,76	618	891	1507	788	963	1051	108	124	147	85	104	119	17	14	10	11	11	11
Média	24,4	0,76	471	576	817	676	552	542	91	111	111	115	101	115	20	20	16	20	22	25
DP	3,5	0,07	112	171	412	249	260	288	10	22	20	26	12	17	4	6	8	13	10	11

CHDEX																				
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	428	409	628	528	583	398	111	152	145	130	120	128	26	37	23	25	21	32
12	23,6	0,74	402	435	1036	734	329	334	110	118	167	145	119	108	27	27	16	20	36	32
15	23,6	0,74	490	715	607	488	316	390	66	118	64	129	96	119	13	16	11	26	30	31
16	22,5	0,72	398	704	942	633	639	448	135	173	169	152	234	360	34	25	18	24	37	80
18	25,6	0,78	486	479	408	355	339	358	129	170	110	130	165	183	27	35	27	37	49	51
22	21,6	0,70	496	685	509	346	432	470	121	168	145	133	129	147	24	24	29	38	30	31
Média	23,2	0,73	450	571	688	514	440	400	112	150	133	136	144	174	25	28	21	28	34	43
DP	1,5	0,03	46	145	248	153	140	52	25	26	40	9	50	95	7	8	7	8	9	20

SHAM			CaO ₂						CvO ₂						IDO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
3	27,3	0,81	12,02	12,02	12,02	12,02	12,02	11,12	9,81	9,90	9,87	9,49	9,59	8,52	549	564	653	608	534	522
4	24,0	0,75	12,01	12,44	12,42	12,44	12,01	11,99	9,70	10,01	9,84	9,77	9,28	9,18	528	564	480	514	496	528
6	23,8	0,74	12,46	12,04	12,02	12,02	11,13	10,24	9,19	10,54	9,99	9,42	8,48	7,99	421	439	471	471	376	346
7	26,5	0,80	10,70	10,25	10,69	10,69	11,59	10,68	7,99	8,11	8,82	8,65	9,43	8,58	535	525	709	695	710	694
17	24,4	0,76	12,03	11,59	11,14	10,24	10,24	10,24	9,60	9,43	9,07	8,23	8,07	8,17	554	579	586	485	485	539
23	19,6	0,66	12,02	12,02	11,13	11,57	11,13	11,56	9,90	10,04	9,47	9,51	9,09	9,21	419	492	472	509	455	473
Média	24,3	0,75	11,87	11,73	11,57	11,50	11,35	10,97	9,36	9,67	9,51	9,18	8,99	8,61	501	527	562	547	509	517
DP	2,7	0,05	0,60	0,77	0,67	0,86	0,67	0,72	0,72	0,84	0,48	0,60	0,59	0,50	63	54	103	87	112	113

CH			CaO ₂						CvO ₂						IDO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
2	25,2	0,77	12,92	15,47	12,79	12,18	13,65	14,38	10,16	12,30	11,00	10,56	11,41	11,87	386	603	731	775	691	710
5	23,0	0,73	11,59	12,87	11,54	13,67	11,98	12,45	8,54	9,74	8,01	7,98	7,84	7,89	333	388	348	375	246	307
8	21,3	0,69	11,13	15,99	12,87	14,99	14,66	16,02	8,59	11,32	10,14	10,62	9,45	10,15	435	487	559	456	319	325
10	30,9	0,89	13,81	15,42	12,31	12,92	12,88	15,04	11,81	12,70	10,45	10,48	10,64	10,51	590	572	691	610	535	439
26	21,5	0,70	12,02	15,01	11,67	13,67	13,85	14,76	9,87	12,53	10,70	12,44	11,48	11,80	464	515	1067	1054	554	422
27	24,5	0,76	13,81	17,36	14,69	14,26	15,58	17,36	11,40	14,95	13,25	12,72	13,90	15,38	618	891	1507	788	963	1051
Média	24,4	0,76	12,55	15,35	12,64	13,62	13,77	15,00	10,06	12,26	10,59	10,80	10,79	11,27	471	576	817	676	552	542
DP	3,5	0,07	1,15	1,46	1,14	0,98	1,27	1,65	1,37	1,72	1,68	1,71	2,05	2,48	112	171	412	249	260	288

CHDEX			CaO ₂						CvO ₂						IDO ₂					
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240
11	22,0	0,71	13,81	13,21	11,73	11,73	12,55	13,44	10,23	8,30	9,02	8,84	9,96	9,10	428	409	628	528	583	398
12	23,6	0,74	10,25	12,88	12,36	12,07	12,80	13,01	7,45	9,38	10,36	9,69	8,16	8,82	402	435	1036	734	329	334
15	23,6	0,74	9,80	12,91	9,76	12,03	11,14	12,03	8,49	10,78	8,73	8,85	7,76	8,36	490	715	607	488	316	390
16	22,5	0,72	10,24	13,70	11,50	11,69	13,54	14,67	6,77	10,33	9,43	8,89	8,59	2,90	398	704	942	633	639	448
18	25,6	0,78	11,14	13,35	10,60	12,57	15,54	17,45	8,19	8,61	7,74	7,95	7,96	8,52	486	479	408	355	339	358
22	21,6	0,70	11,57	15,99	14,24	14,24	15,13	16,47	8,75	12,08	10,18	8,78	10,63	11,31	496	685	509	346	432	470
Média	23,2	0,73	11,14	13,67	11,70	12,39	13,45	14,51	8,31	9,91	9,24	8,83	8,84	8,17	450	571	688	514	440	400
DP	1,5	0,03	1,46	1,17	1,54	0,96	1,66	2,10	1,19	1,43	0,97	0,55	1,18	2,80	46	145	248	153	140	52

SHAM			IVO ₂						TEO ₂ %						DU	Fluido	NOR
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	Total	Total	Total
3	27,3	0,81	101	99	117	128	108	122	18	18	18	21	20	23	190	0	0,0
4	24,0	0,75	102	110	100	110	113	124	19	20	21	21	23	23	170	0	0,0
6	23,8	0,74	110	55	80	102	90	76	26	12	17	22	24	22	95	0	0,0
7	26,5	0,80	135	110	124	133	132	137	25	21	17	19	19	20	130	0	0,0
17	24,4	0,76	112	108	109	95	103	109	20	19	19	20	21	20	95	0	0,0
23	19,6	0,66	74	81	70	91	83	96	18	16	15	18	18	20	155	0	0,0
Média	24,3	0,75	106	94	100	110	105	111	21	18	18	20	21	22	139	0	0,0
DP	2,7	0,05	20	22	21	17	17	22	4	3	2	2	2	2	39	0	0,0

CH																	
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240			
2	25,2	0,77	83	123	102	104	114	124	21	20	14	13	16	18	155	1500	0,0
5	23,0	0,73	88	94	106	156	85	112	26	24	31	42	35	37	85	730	1,0
8	21,3	0,69	99	142	118	133	113	119	23	29	21	29	36	37	25	500	14,2
10	30,9	0,89	85	101	104	115	93	132	14	18	15	19	17	30	15	1800	227,0
26	21,5	0,70	83	85	88	95	95	85	18	17	8	9	17	20	35	2000	56,4
27	24,5	0,76	108	124	147	85	104	119	17	14	10	11	11	11	140	1250	3,3
Média	24,4	0,76	91	111	111	115	101	115	20	20	16	20	22	25	77	1297	50,3
DP	3,5	0,07	10	22	20	26	12	17	4	6	8	13	10	11	51	591	89,1

CHDEX																	
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240	TBASAL	T0	T60	T120	T180	T240			
11	22,0	0,71	111	152	145	130	120	128	26	37	23	25	21	32	20	2000	175,5
12	23,6	0,74	110	118	167	145	119	108	27	27	16	20	36	32	290	750	51,1
15	23,6	0,74	66	118	64	129	96	119	13	16	11	26	30	31	135	1000	0,0
16	22,5	0,72	135	173	169	152	234	360	34	25	18	24	37	80	30	1750	3,0
18	25,6	0,78	129	170	110	130	165	183	27	35	27	37	49	51	285	750	8,1
22	21,6	0,70	121	168	145	133	129	147	24	24	29	38	30	31	90	250	94,8
Média	23,2	0,73	112	150	133	136	144	174	25	28	21	28	34	43	142	1083	55,4
DP	1,5	0,03	25	26	40	9	50	95	7	8	7	8	9	20	120	665	69,3

SHAM			TNF- α				IL-1 β				IL-6				IL-10			
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T240	TBASAL	T0	T60	T240	TBASAL	T0	T60	T240	TBASAL	T0	T60	T240
3	27,3	0,81	133,32	181,08	149,64	91,01	0,00	0,00	0,00	0,00	22,91	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
4	24,0	0,75	109,58	83,61	91,01	88,75	0,00	0,00	0,00	15,26	0,00	0,00	0,00	0,00	20,35	0,00	0,00	0,00
6	23,8	0,74	78,96	166,95	87,62	48,30	0,00	110,37	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
7	26,5	0,80	0,00	372,14	217,44	0,00	52,97	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
17	24,4	0,76	103,14	176,87	208,32	140,30	14,50	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
23	19,6	0,66	0,00	159,31	138,32	18,12	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00	2,00	0,00	22,82	0,00	3,38	27,29
Média	24,3	0,75	70,83	190,00	148,72	64,42	11,25	18,39	0,00	2,54	3,82	0,00	0,33	0,00	7,20	0,00	0,56	4,55
DP	2,7	0,05	57,53	96,14	55,58	52,17	21,25	45,06	0,00	6,23	9,35	0,00	0,82	0,00	11,17	0,00	1,38	11,14

CH			TNF- α				IL-1 β				IL-6				IL-10			
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T240	TBASAL	T0	T60	T240	TBASAL	T0	T60	T240	TBASAL	T0	T60	T240
2	25,2	0,77	78,37	1678,51	1675,81	1669,84	0,00	0,00	0,00	281,89	0,00	49,53	1.289,68	1.405,36	0,00	64,78	11,95	20,35
5	23,0	0,73	37,91	1691,63	1683,82	1593,00	0,00	55,00	90,95	101,03	0,00	478,36	1.811,29	2.774,22	0,00	147,51	30,22	143,44
8	21,3	0,69	50,31	1658,21	1685,90	1677,09	0,00	22,70	236,60	1.137,98	0,00	144,15	2.032,51	2.602,69	0,00	94,43	63,25	44,64
10	30,9	0,89	187,60	1692,51	1683,69	1686,17	0,00	33,51	361,70	1.567,19	0,00	82,93	2.435,73	3.275,90	0,00	122,81	111,59	67,81
26	21,5	0,70	0,00	1688,09	1684,66	1682,71	0,00	2,22	82,66	1.045,81	0,00	266,74	2.543,59	2.866,09	0,00	90,07	31,01	26,57
27	24,5	0,76	0,00	1681,04	1670,57	1655,63	0,00	0,00	69,66	213,04	0,00	145,58	1.476,89	2.205,30	28,21	110,17	44,64	113,00
Média	24,4	0,76	59,03	1681,66	1680,74	1660,74	0,00	22,69	168,32	724,49	0,00	194,55	1.931,61	2.521,59	4,70	104,96	48,78	69,30
DP	3,5	0,07	69,85	12,80	6,13	34,91	0,00	22,89	127,59	605,07	0,00	157,60	504,41	648,70	11,52	28,65	35,18	49,47

CHDEX			TNF- α				IL-1 β				IL-6				IL-10			
ANIMAL	Peso	BSA	TBASAL	T0	T60	T240	TBASAL	T0	T60	T240	TBASAL	T0	T60	T240	TBASAL	T0	T60	T240
11	22,0	0,71	9,67	1677,66	1684,86	1662,26	0,00	3,78	239,55	1.537,95	16,54	60,27	1517,20	3238,12	0,00	90,07	30,70	46,22
12	23,6	0,74	77,78	1687,20	1687,41	1680,34	0,00	0,00	89,05	314,23	0,00	55,68	1253,90	2328,38	0,00	31,85	17,01	47,79
15	23,6	0,74	37,91	1688,44	1684,59	1575,34	0,00	10,72	0,00	81,37	0,00	165,38	925,84	88,89	0,00	115,82	20,35	11,95
16	22,5	0,72	65,09	1671,00	1685,48	1658,66	0,00	0,00	253,77	1.023,00	0,00	40,22	2155,39	3081,84	0,00	25,32	63,25	84,21
18	25,6	0,78	213,34	1690,61	1680,41	1657,07	0,00	0,00	81,37	796,77	0,00	193,27	1345,70	650,48	0,00	135,25	54,03	17,01
22	21,6	0,70	66,33	1683,55	1681,18	1620,81	0,00	21,20	94,75	125,10	0,00	1263,25	1904,98	852,51	0,00	116,91	28,59	24,29
Média	23,2	0,73	78,35	1683,08	1683,99	1642,41	0,00	5,95	126,42	646,40	2,76	296,34	1517,17	1706,70	0,00	85,87	35,66	38,58
DP	1,5	0,03	70,56	7,46	2,68	38,15	0,00	8,56	99,43	576,31	6,75	477,90	448,58	1347,98	0,00	46,69	18,74	26,85