RODRIGO RAMOS DE FREITAS

**Avaliação de alterações ocasionadas pela circulação
extracorpórea em cães: estudo clínico, laboratorial e anátomo-
histopatológico do coração e pulmões**

São Paulo
2004

RODRIGO RAMOS DE FREITAS

**Avaliação de alterações ocasionadas pela circulação
extracorpórea em cães: estudo clínico, laboratorial e anátomo-
histopatológico do coração e pulmões**

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

Departamento:

Cirurgia

Área de Concentração:

Cirurgia

Orientador:

Prof. Dr. Angelo João Stopiglia

São Paulo
2004

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

DADOS INTERNACIONAIS DE CATALOGAÇÃO-NA-PUBLICAÇÃO

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

T. 1431 FMVZ	<p>De Freitas, Rodrigo Ramos</p> <p>Avaliação de alterações ocasionadas pela circulação extracorpórea em cães: estudo clínico, laboratorial e anátomo-histopatológico do coração e pulmões / Rodrigo Ramos De Freitas. – São Paulo : R. R. Freitas, 2004.</p> <p>152 f. : il.</p> <p>Tese (doutorado) - Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia. Departamento de Cirurgia, 2004.</p> <p>Programa de Pós-graduação: Cirurgia.</p> <p>Área de concentração: Cirurgia.</p> <p>Orientador: Prof. Dr. Angelo João Stopiglia.</p> <p>1. Cães. 2. Cardiologia veterinária. 3. Cirurgia. 4. Circulação extracorpórea. I. Título.</p>
-----------------	---

UNIVERSIDADE DE SÃO PAULO
Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia
Cidade Universitária "Armando de Salles Oliveira"
Comissão Bioética

CERTIFICADO

Certificamos que o Projeto intitulado "Avaliação das possíveis alterações ocasionadas pela circulação extra-corpórea (CEC) em cães: Estudo clínico, laboratorial e anatomo-histopatológico", protocolo nº333/2003, utilizando 05 cães, sob a responsabilidade do Prof. Dr. Angelo João Stopiglia, 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 "Evaluation of possible alterations caused by Cardiopulmonary bypass in dogs: Clinical, laboratorial and anatomic-histopathological study" protocol number 333/2003, utilizing 05 dogs, under the responsibility of Prof. Dr. Angelo João Stopiglia, agree with Ethical Principles in Animal Research adopted by Bioethic Commission of the Faculty of Veterinary Medicine and Zootechny of University of São Paulo and was approved "ad referendum").

São Paulo, 01 de agosto de 2003

Profª Drª Júlia Maria Matera
Presidente da Comissão de Bioética
FMVZ/USP

FOLHA DE AVALIAÇÃO

Nome: DE FREITAS, Rodrigo Ramos

Título: Avaliação de alterações ocasionadas pela circulação extracorpórea em cães: Estudo clínico, laboratorial e anátomo-histopatológico do coração e pulmões.

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

Data: ____ / ____ / ____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____
Assinatura: _____

Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Assinatura: _____

Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Assinatura: _____

Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Assinatura: _____

Instituição: _____
Julgamento: _____

Prof. Dr. _____
Assinatura: _____

Instituição: _____
Julgamento: _____

À minha família, pela união, amor,
amizade e confiança entre todos.
Tenho orgulho das pessoas que a
compõem, da maneira como nos
relacionamos, das sementes que já
brotaram (André, Marcos e Lucas) e
das que em breve brotarão.

À Elisangela Aneli, pelo seu jeito de falar comigo, de olhar para mim, lidar comigo,..., pela sua existência. Tenho certeza do que digo, pois a sinto já como parte de mim, algo do qual não quero me distanciar. Mesmo que não tivesse, após todos esses anos, aprendido a operar o tórax de animais, eu faria tudo de novo, infinitas vezes, para te conhecer novamente, da mesma maneira.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Angelo João Stopiglia

- Por ter me orientado na Medicina Veterinária desde a graduação, fundando o Laboratório de Cirurgia Cardiorácica (LCCT) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, local onde foram realizados diversos trabalhos científicos, onde aprendi a operar o coração de animais e onde se formou o grupo que hoje integra o corpo de cirurgiões deste laboratório.
- Por ter domado meu ego e focado minhas energias, pertinente a qualquer jovem no início de sua carreira científica.
- Por ter muitas vezes me ensinado a ser tolerante e mostrado os diversos caminhos dentro da pesquisa científica.
- Pela amizade e confiança depositada durante todos esses anos.

À equipe de cirurgiões que integra o Laboratório de Cirurgia Cardiorácica (LCCT) da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo que muito me auxiliou durante todos esses anos em diversos projetos. Hoje sinto muito orgulho de constatar que essas pessoas, que deram no LCCT seus primeiros passos dentro da cirurgia, hoje já são grandes cirurgiões. Muito obrigado a vocês Edson, Gustavo, Daniel e Eduardo.

As médicas veterinárias Samantha e Larissa, pelo auxílio e suporte desde quando eram do programa de iniciação científica até hoje, já como pós-graduandas. Sem vocês nenhum dos projetos deste laboratório teriam alcançado os objetivos propostos.

Um especial agradecimento a médica veterinária Karina Lacava Kwasnicka, pelo auxílio na perfusão extracorpórea de todos os animais operados nesse laboratório. Sem seus conhecimentos técnicos e sua amizade, nada disso seria possível.

Ao Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, mais especificamente a Profa. Dra. Maria Lucia Zaidan Dagli e a médica veterinária Priscila Taboada da Silva, pela auxílio na realização de todo o estudo anátomo- histopatológico realizado nesta tese de doutorado.

À Prof. Dra. Denise Tabacchi Fantoni e sua assistente “Denisinha” pela colaboração durante todos esses anos. Sem o auxílio de vocês tanto no procedimento anestésico como no período pós operatório, muitos dos resultados obtidos até hoje na cirurgia cardíaca veterinária não teriam acontecido.

À Elza M. R. B. Faquim, da biblioteca da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, pelo auxílio na revisão da tese, para que esta respeitasse as diretrizes da pós-graduação.

À Fapesp, Braile Biomédica, Takaoka, Fundação Adib Jatene, dentre outros parceiros. Sem o auxílio técnico e financeiro de vocês, nada que ocorreu durante todos esses anos seria possível.

À todos que de maneira direta ou indireta me ajudaram não só na realização dessa tese de doutorado, mas em toda minha trajetória.

RESUMO

DE FREITAS, R. R. Avaliação de alterações ocasionadas pela circulação extracorpórea em cães: estudo clínico, laboratorial e anátomo-histopatológico do coração e pulmões: [Evaluation of alterations promoted by cardiopulmonary bypass in dogs: clinical, laboratorial and anatomic-histopathological study of the heart and lungs]. 2004. 152 f. Tese (Doutorado em Cirurgia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

A circulação extracorpórea (CEC) é atualmente técnica amplamente utilizada na rotina da cirurgia cardíaca humana. Entretanto, na medicina veterinária, ainda não é utilizada rotineiramente devido a alta mortalidade que ocasiona. O presente experimento utilizou cinco cães machos, SRD, em condições satisfatórias para a realização de pesquisa médica. Esses animais foram submetidos a toracotomia intercostal direita convencional e realizadas as mensurações e coletas padrão pertinentes do experimento (M0). Após isso, os animais foram conectados a máquina de circulação extracorpórea, onde permaneceram por um período de duas horas (M1), sendo então desconectados da mesma, permanecendo por uma hora em processo de reperfusão pós CEC (M2) para após sofrer eutanásia. Foram avaliados os seguintes parâmetros: paO_2 e p_vO_2 (oxigenação), $paCO_2$ e p_vCO_2 (ventilação), pH e HCO_3 (equilíbrio ácido-básico), Na, K e Ca ionizado (eletrólitos séricos), frequência cardíaca, frequência respiratória, temperatura retal, pressão arterial média, contagem de plaquetas, proteínas totais, glicose sérica, hematócrito, contagem de hemácias, avaliação anátomo-histopatológica do coração e pulmões. Foram observadas alterações significativas na oxigenação, ventilação, equilíbrio ácido-básico, eletrólito sérico potássio, frequência cardíaca, temperatura retal, contagem de plaquetas, proteínas totais, glicose sérica, hematócrito, contagem de hemácias e no exame histológico do coração e pulmões. Fundamentado nos resultados verificados, concluiu-se que a circulação extracorpórea por duas horas com reperfusão durante 1 hora determina, em cães, alterações clínicas, modificações de parâmetros sanguíneos e induz processos patológicos no coração e pulmões.

Palavras-Chave: Cães. Circulação extracorpórea. Cardiologia veterinária. Cirurgia.

ABSTRACT

DE FREITAS, R. R. Evaluation of alterations promoted by cardiopulmonary bypass in dogs: clinical, laboratorial and anatomic-histopathological study of the heart and lungs. [Avaliação de alterações ocasionadas pela circulação extracorpórea em cães: estudo clínico, laboratorial e anátomo-histopatológico do coração e pulmões]. 2004. 152 f. Tese (Doutorado em Cirurgia) – Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo, São Paulo, 2004.

Actually cardiopulmonary bypass is frequently used in human cardiac surgery routine. However, in veterinary medicine, that does not happened because the high mortality produced. The present study was performed in five males mongrel dogs, in good health conditions for experimental purposes. These animals were submitted to a convencional right intercostal thoracotomy and it was collected the data and materials that concerns to the experiment (M0). Then the animals were connected to the cardiopulmonary bypass machine for a period of two hours (M1), disconnected of the machine and kept alive for a one hour period of reperfusion (M2) before the euthanasia. It was evaluated the paO_2 e p_vO_2 (oxygenation), $paCO_2$ e p_vCO_2 (ventilation), pH e HCO_3 (acid-basic balance), Na, K e ionized Ca (serum electrolites), heart beats, respiratory movements, temperature, mean arterial pressure, platelets number, total protein dosage, serum glucose, hematocrit, red cells number, anatomic-histopathological evaluation of heart and lungs. It was observed significant alterations on the oxygenation, ventilation, acid-basic balance, potassium, heart beats, temperature, platelets number, total protein dosage, serum glucose, hematocrit, red cells number and at the anatomic-histopathological exam of the heart and lungs. Evaluating the results, it was concluded that the cardiopulmonary bypass in dogs for two hours and a reperfusion period of one hour produced clinical alterations, blood parameters modifications and pathological process in the heart and lungs.

Key words: Dogs. Cardiopulmonary bypass. Veterinary cardiology. Surgery.

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Aparelho de anestesia Shogum 2700 – Takaoka.	40
Figura 2a -	Aparelho de monitorização multiparamétrica HP M1205A/A30 – Hewlett Packard.	40
Figura 2b -	Módulos do aparelho de monitorização multiparamétrica HP M1205A/A30 - HewlettPackard.....	41
Figura 3 -	Aparelho de mensuração de eletrólitos séricos I-Stat.....	41
Figura 4 -	Aparelho de mensuração de gases sanguíneos e equilíbrio ácido-básico ABL - Radiometer.....	42
Figura 5 -	Aparelho de mensuração de tempo de coagulação ativada MCA 2000 – Fundação Adib Jatene.....	42
Figura 6 -	Aparelho de Circulação extracorpórea do tipo roller-pump – Braile Biomédica, onde pode-se observar os roletes, filtro arterial, reservatório venoso e oxigenador de membrana.....	44
Figura 7 -	Oxigenador de Membrana – Braile Biomédica do meio para a borda inferior e o reservatório venoso no canto superior direito.....	44
Figura 8 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 1, no momento M0, mostrando o tecido cardíaco sem alterações dignas de nota. (H&E, objetiva de 40X).....	88
Figura 9 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 1, no momento M1, mostrando o tecido cardíaco sem alterações dignas de nota. (H&E, objetiva de 40X).....	88
Figura 10 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 1 no momento M2, mostrando áreas focais de hemorragia com infiltrado inflamatório	

	neutrofílico e fibras cardíacas acidófilas, sugerindo degeneração (H&E, objetiva de 10X).....	89
Figura 11 -	Detalhe da fotomicrografia anterior, mostrando área de hemorragia com infiltrado inflamatório neutrofílico e fibras cardíacas em degeneração (H&E, objetiva de 20X).....	89
Figura 12 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 1 no momento M0, mostrando área com enfisema pulmonar. (H & E, objetiva de 10X).....	90
Figura 13 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 1 no tempo M0, mostrando pleuris aguda(H & E, objetiva de 20X).....	90
Figura 14 -	Fotomicrografia de corte histológico dos pulmões do cão 1 no momento M1, mostrando pleuris aguda. (H&E, objetiva de 20X).....	91
Figura 15 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 1 no momento M1, mostrando áreas focais com hemorragia, derrame de fibrina e infiltrado intersticial misto. (H&E, objetiva de 10X).....	91
Figura 16 -	Fotomicrografia de corte histológico dos pulmões do cão 1, no momento M2, mostrando áreas de atelectasia e infiltrado inflamatório intersticial (H&E, objetiva de 4X).....	92
Figura 17 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 1, momento M2, mostrando atelectasia, infiltrado inflamatório misto e congestão (H&E, objetiva de 20X).....	92
Figura 18 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 2, momento M0, mostrando o tecido cardíaco sem alterações microscópicas. (H&E, objetiva de 20X).....	93
Figura 19 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 2, momento M1, mostrando o tecido cardíaco dentro dos padrões da normalidade. (H&E, objetiva de 20X).....	93

Figura 20 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 2, momento M2, mostrando o tecido cardíaco dentro dos padrões da normalidade. (H&E, objetiva de 20X).....	94
Figura 21 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 2, momento M0, mostrando área com enfisema pulmonar. (H&E, objetiva de 4X).....	94
Figura 22 -	Fotomicrografia de corte histológico de pulmão do cão 2, momento M1, mostrando áreas de enfisema, infiltrado inflamatório peri bronquial e hipertrofia de músculo brônquico. (H&E, objetiva de 4X).....	95
Figura 23 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 2, momento M2, mostrando infiltrado inflamatório perivascular e antracose. (H&E, objetiva de 20X).....	95
Figura 24 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 2, momento M2, mostrando pleuris discreto(H&E, objetiva de 20X).....	96
Figura 25 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 3, momento M0, mostrando o tecido cardíaco sem alterações dignas de nota. (H&E, objetiva de 20X).....	96
Figura 26 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 3, momento M1, mostrando edema perinuclear na célula cardíaca. (H&E, objetiva de 20X).....	97
Figura 27 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 3, momento M2, mostrando edema perinuclear na célula cardíaca. (H&E, objetiva de 40X).....	97
Figura 28 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M0, mostrando enfisema pulmonar. (H&E, objetiva de 4X).....	98
Figura 29 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M1, mostrando pleuris aguda discreta. (H&E, objetiva de 20X).....	98

Figura 30 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M1, mostrando enfisema pulmonar (H&E, objetiva de 4X).99
Figura 31 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M1, mostrando presença de linfócitos e neutrófilos em brônquio. (H&E, objetiva de 20X).....99
Figura 32 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M2, mostrando extensas áreas de hemorragia, derrame de fibrina e colapso do parênquima pulmonar (H&E, objetiva de 4X).....100
Figura 33 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M2, mostrando focos de hemorragia, derrame de fibrina e infiltrado inflamatório misto discreto. (H&E, objetiva de 20X).....100
Figura 34 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M2, mostrando áreas de atelectasia e enfisema (H&E, objetiva de 4X).....101
Figura 35 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do animal 4, momento M0, mostrando o tecido cardíaco dentro dos padrões da normalidade (H&E, objetiva de 20X).....101
Figura 36 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 3, momento M1, mostrando o tecido cardíaco sem alterações dignas de nota. (H&E, objetiva de 20X).....102
Figura 37 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 4, momento M2, mostrando o tecido cardíaco sem alterações dignas de nota (H&E, objetiva de 10X).....102
Figura 38 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 4, momento M0, mostrando áreas focais de enfisema (H&E, objetiva de 4X).....103
Figura 39 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 4, momento M1, mostrando infiltrado inflamatório misto e pleuris (H&E, objetiva de 20X).....103

Figura 40 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 4, momento M2, mostrando pneumonia alveolar discreta com infiltrado inflamatório misto alveolar (H&E, objetiva de 10X).....	104
Figura 41 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 5, momento M0, mostrando o tecido cardíaco dentro dos padrões da normalidade (H&E, objetiva de 40X).....	104
Figura 42 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 5, momento M1, mostrando edema entre as fibras cardíacas e degeneração de fibras musculares. (H&E, objetiva de 10X).....	105
Figura 43 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 5, momento M1, mostrando degeneração de fibras cardíacas. (H&E, objetiva de 20X).....	105
Figura 44 -	Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 5, momento M2, mostrando edema entre as fibras cardíacas e degeneração de fibras musculares. (H&E, objetiva de 20X).....	106
Figura 45 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 5, momento M0, mostrando enfisema e áreas focais de atelectasia (H&E, objetiva de 0,5X).....	106
Figura 46 -	Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 5, momento M1, mostrando enfisema e atelectasia. (H&E, objetiva de 4X).....	107
Figura 47 -	Fotomicrografia do corte histológico do pulmão do cão 5, momento M2, mostrando pleuris acentuado, hemorragia com colapso do parênquima e congestão pulmonar. (H&E, objetiva de 10X).....	107
Figura 48 –	Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M0, mostrando fibras musculares bem preservadas com núcleo alongado, mitocôndrias em região peri-nuclear e também na periferia celular (Aumento de 7000 X)	109
Figura 49 –	Eletromicrografia de detalhe da figura 48, mostrando fibras musculares bem preservadas,com núcleo alongado (Aumento de 14000 X)	109

Figura 50 –	Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M0, mostrando mitocôndrias apresentando matriz eletrolúcida, com as cristas bem alongadas e bem definidas (Aumento de 42000 X)110
Figura 51 –	Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M1, mostrando aumento dos grânulos mitocondriais, sugestivos de depósito de cálcio e edema entre as miofibrilas, dissociando-as (Aumento de 7000 X).....110
Figura 52 –	Eletromicrografia de detalhe da figura 51, mostrando presença de figuras de mielina indicativas de degeneração de organelas e discreto edema perinuclear (Aumento de 14000 X)111
Figura 53 –	Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M1, mostrando o aumento da eletrodensidade da matriz mitocondrial com grânulos de cálcio (Aumento de 70000 X).111
Figura 54 –	Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M2, mostrando desorganização e redução do tamanho das miofibrilas além de fragmentação das mesmas (Aumento de 7000 X)112
Figura 55 –	Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M2, mostrando edema perinuclear bastante pronunciado e mitocôndrias com distribuição irregular (Aumento de 14000 X)112
Figura 56 –	Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M2, mostrando pronunciamento da eletrodensidade da matriz mitocondrial associado a presença de grânulos de cálcio (Aumento de 42000 X)113

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 -	Avaliação Histopatológica de fragmentos de coração de cães apenas anestesiados (M0) submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) (M1) e uma hora de reperfusão pós-CEC (M2)–84
Quadro 2 -	Avaliação Histopatológica de fragmentos dos pulmões de cães apenas anestesiados (M0), submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) (M1) e uma hora de reperfusão pós-CEC (M2)–.....86

LISTA DE TABELAS

Tabela 1a -	Avaliação da oxigenação: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO ₂) em mmHg de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –.....	54
Tabela 1b -	Avaliação da oxigenação: pressão parcial de oxigênio no sangue venoso (PvO ₂) em mmHg de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –.....	55
Tabela 2a -	Avaliação da ventilação: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO ₂) em mmHg de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –	57
Tabela 2b -	Avaliação da ventilação: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso (PvCO ₂) mmHg de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –	58
Tabela 3a -	Avaliação do equilíbrio ácido-básico: pH no sangue arterial de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –.....	60
Tabela 3b -	Avaliação do equilíbrio ácido-básico: bicarbonato (HCO ₃) no sangue arterial em mmol/L de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –.....	61
Tabela 4a -	Avaliação dos eletrólitos séricos: Sódio (Na) no sangue venoso em mEq/dl de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –	63
Tabela 4b -	Avaliação dos eletrólitos séricos: Potássio (K) no sangue venoso em mEq/dl de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –	64
Tabela 4c -	Avaliação dos eletrólitos séricos: Cálcio Ionizado(Ca) no sangue venoso em mmol/L de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –	65

Tabela 5 -	Avaliação da frequência cardíaca: frequência cardíaca em bpm (batimentos por minuto) de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –67
Tabela 6 -	Avaliação da frequência respiratória: frequência respiratória em mpm (movimentos por minuto) de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –69
Tabela 7 -	Avaliação da temperatura retal: temperatura retal em °C (grau Celsius) de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –70
Tabela 8 -	Avaliação da pressão arterial média: pressão arterial média em mmHg de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –72
Tabela 9 -	Avaliação da contagem de plaquetas: contagem de plaquetas por mm ³ de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –73
Tabela 10 -	Avaliação da dosagem de proteínas totais: proteínas totais em g/dl de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –75
Tabela 11 -	Avaliação da dosagem de glicose sérica: glicose sérica em mg/dl de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –77
Tabela 12 -	Avaliação do Hematócrito: hematócrito em % de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –79
Tabela 13 -	Avaliação da Contagem de Hemácias: contagem de hemácias em milhões/mm ³ de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –81

SUMÁRIO

1	INTRODUÇÃO	26
2	REVISÃO DA LITERATURA	27
3	OBJETIVO	37
4	MATERIAL E MÉTODO	38
4.1	ANIMAIS	38
4.2	PROCEDIMENTO ANESTÉSICO	39
4.3	PROCEDIMENTO CIRÚRGICO	42
4.4	AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS	46
4.4.1	AVALIAÇÃO DA OXIGENAÇÃO	46
4.4.2	AVALIAÇÃO DA VENTILAÇÃO	46
4.4.3	AVALIAÇÃO DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO	47
4.4.4	AVALIAÇÃO DOS ELETRÓLITOS SÉRICOS (NA, K E CA IONIZADO)	47
4.4.5	AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (BPM)	47
4.4.6	AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (MPM)	47
4.4.7	TEMPERATURA RETAL (°C)	48
4.4.8	PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA	48
4.4.9	CONTAGEM DE PLAQUETAS	48
4.4.10	DOSAGEM DE PROTEÍNAS TOTAIS	48
4.4.11	DOSAGEM DE GLICOSE SÉRICA	49
4.4.12	HEMATÓCRITO	49
4.4.13	CONTAGEM DE HEMÁCIAS	49
4.4.14	AVALIAÇÃO ANÁTOMO-HISTOPATOLÓGICA	50

4.4.14.1 AVALIAÇÃO ANÁTOMO-PATOLÓGICA	50
4.4.14.2 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	50
4.5. ANÁLISE ESTATÍSTICA	52
5 RESULTADOS	53
5.1 AVALIAÇÃO DA OXIGENAÇÃO	54
5.2 AVALIAÇÃO DA VENTILAÇÃO	57
5.3 AVALIAÇÃO DO EQUILÍBRIO ÁCIDO-BÁSICO	60
5.4 AVALIAÇÃO DOS ELETRÓLITOS SÉRICOS (NA, K E CA IONIZADO)	63
5.5 AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA CARDÍACA (BPM)	67
5.6 AVALIAÇÃO DA FREQUÊNCIA RESPIRATÓRIA (MPM)	69
5.7 AVALIAÇÃO DA TEMPERATURA RETAL (°C)	70
5.8 AVALIAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL MÉDIA	72
5.9 AVALIAÇÃO DA CONTAGEM DE PLAQUETAS	73
5.10 AVALIAÇÃO DA DOSAGEM DE PROTEÍNAS TOTAIS	75
5.11 AVALIAÇÃO DA DOSAGEM DE GLICOSE SÉRICA	77
5.12 AVALIAÇÃO DO HEMATÓCRITO	79
5.13 AVALIAÇÃO DA CONTAGEM DE HEMÁCIAS	81
5.14. AVALIAÇÃO ANÁTOMO-HISTOPATOLÓGICA	83
5.14.1 AVALIAÇÃO ANÁTOMO-PATOLÓGICA	83
5.14.2 AVALIAÇÃO HISTOPATOLÓGICA	84
6 DISCUSSÃO	114
6.1 CONSIDERAÇÕES GERAIS	114
6.2 AVALIAÇÃO DOS RESULTADOS	116
6.3 CONSIDERAÇÕES FINAIS	124

7	CONCLUSÃO	125
	REFERÊNCIAS	126
	APÊNDICE	131

PRÓLOGO

Ao observar-se o desenvolvimento da cirurgia cardíaca veterinária em São Paulo, tendo como base a história da cirurgia cardíaca veterinária na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, esta teve seu início na década de 70, quando médicos e pesquisadores da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FM-USP), dentre os quais destacam-se o Prof. Otoni Moreira Gomes e o Dr. Alfredo Fiorelli, ministravam treinamento aos professores do departamento de cirurgia. Esse treinamento destinava-se a demonstrar técnicas de cirurgia cardíaca humana, como revascularização de miocárdio com a artéria torácica interna, visando adquirir conhecimentos para serem aplicados na espécie canina.

Após esse período, pequeno avanço ocorreu, principalmente devido ao alto custos dos equipamentos necessários para a realização das cirurgias cardíacas, e aos métodos de diagnóstico disponíveis na época, que não detectavam muitas das afecções cardíacas dos animais domésticos.

Em 1996, o Prof. Dr. Angelo João Stopiglia demonstrou interesse em montar um laboratório de cirurgia cardíaca, visando a pesquisa e posteriormente a aplicação prática das técnicas adaptadas, e algumas elaboradas para aplicação em animais, vale dizer cães. Como seu colaborador, desde a época da iniciação científica durante a graduação, me vi interessado pelo assunto, e me dispus a procurar informações a respeito, e principalmente procurar uma instituição onde pudesse aprender as técnicas empregadas na cirurgia cardíaca humana, já que era sabido na época, que nenhuma instituição veterinária no Brasil possuía algum serviço ou laboratório de pesquisa nessa área.

Após alguns contatos, o cirurgião vascular Milton Bechara me apresentou o Prof. Dr. Fabio Biscegli Jatene, na época chefe do Serviço de Cirurgia Cardiotorácica do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (INCOR-FM-USP), que prontamente me recebeu, e se dispôs a colaborar na criação do Laboratório de Cirurgia Cardiotorácica da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (LCCT-FMVZ-USP). Passaram-se então alguns anos de treinamento no INCOR-FM-USP, e com o desenvolvimento de projetos de pesquisa financiados pela Fapesp, primeiramente projetos voltados ao estudo das técnicas de toracotomias e parada circulatória temporária, foi possível realizar cirurgias extra-cavitárias com uma excelente taxa de sucesso. A mesma história ocorrida na medicina humana, relatada pelo Prof. Zerbini no prefácio do livro de Clínica Cirúrgica “Alípio Corrêa Neto”, agora repetia-se na medicina veterinária, porém de uma maneira muito mais rápida, por tratar-se principalmente de adaptações de técnicas cirúrgicas.

Desde então, em conjunto com o Serviço de anestesia chefiado pela Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni, em cooperação com o Prof. Dr. José Otávio Auler Jr., cirurgias como a correção da persistência do ducto arterioso, correção cirúrgica paliativa da tetralogia de fallot, correção da comunicação inter-atrial, tratamento cirúrgico das bradiarritmias, dentre outras, foram realizadas com ótimos resultados nos animais doentes. Porém foi possível perceber que a cirurgia cardíaca veterinária naquele momento, além de necessitar de um treinamento aprimorado, de uma equipe constante e experiente, de equipamentos extremamente sofisticados, necessitava indubitavelmente da utilização da circulação extracorpórea, porque muitas das afecções que acometem os cães ainda não eram passíveis de tratamento, uma vez que o cirurgião necessitaria de mais tempo, para intervir cirurgicamente no interior do coração, do que os cinco minutos possíveis através da técnica do “inflow-occlusion”.

Foi quando adquiriu-se a máquina de circulação extracorpórea com o auxílio de outro projeto financiado pela Fapesp, e uma das pós-graduandas do Prof. Stopiglia, Karina Lacava Kwasnicka, se dispôs a realizar o curso de perfusionista oferecido pelo serviço de perfusão do INCOR-FM-USP.

Criada a equipe que iria trabalhar em conjunto nessa nova etapa da cirurgia cardíaca veterinária, constataram-se vários problemas quando do uso da circulação extracorpórea no cão. Esse foi um dos principais motivos que fez nossa equipe desenvolver dois trabalhos principais com esse aparelho: o primeiro que visou demonstrar o funcionamento da máquina de extracorpórea no cão e as variações das técnicas de perfusão, que culminou na dissertação de mestrado da Karina Lacava Kwasnicka; e este trabalho que é apresentado como tese de doutorado.

1 INTRODUÇÃO

A realização de cirurgias torácicas até o início da década de 70, principalmente as cardíacas, constituíam-se em procedimentos excepcionalmente realizados em Medicina Veterinária e, quando utilizados, com prognóstico altamente desfavorável. À partir da década de 80, observou-se em todo o mundo um interesse maior na área veterinária sobre as possíveis correções cirúrgicas que poderiam ser realizadas em processos patológicos sediados no coração. Isso ocorreu, principalmente, pelo fato dos métodos de diagnóstico terem evoluído adequadamente, e mais acessíveis de serem utilizados do que anteriormente na clínica de pequenos animais, haja vista os exames eletrocardiográficos e ecocardiográficos. Devido aos altos custos, atualmente a cirurgia cardíaca veterinária é realidade principalmente em Hospitais Veterinários de renomadas faculdades, como por exemplo o “Veterinary Teaching Hospital” da “Michigan State University” e o da “Colorado State University”, serviços esses chefiados pelo Dr. George Eyster e pelo Dr. Christopher Orton, respectivamente. Mesmo assim, os resultados obtidos nesses centros não são muito animadores, principalmente nas cirurgias que necessitam do uso da circulação extracorpórea, objeto desse estudo.

Muito há o que se estudar na cirurgia cardíaca veterinária, não só sobre a circulação extracorpórea, mas sobre outros assuntos que porventura nem sequer foram pensados em medicina veterinária, mais especificamente no cão, como por exemplo, qual a melhor técnica de cardioplegia visando um pós-operatório sem grandes problemas, técnicas de inserção de próteses valvares, substituição valvar ou valvoplastia, dentre outros. Porém nada disso poderá ser realizado sem o domínio da aplicação das técnicas de circulação extracorpórea no cão. Uma vez dominada esta técnica, o horizonte da cirurgia cardíaca veterinária se abrirá, e muito poderá ser feito pelos animais que sofrem de afecções cardíacas.

2 REVISÃO DA LITERATURA

Devido a ótima adaptação da espécie humana à circulação extracorpórea, poucas modificações ocorreram na técnica de perfusão do organismo. As máquinas evoluíram, foram desenvolvidos novos modelos de oxigenadores, porém o princípio continua o mesmo desde 1950, e que muitas vezes dá-se o nome do sistema de circulação extracorpórea: sistema coração-pulmão artificial (KURUSZ, 2003).

A máquina extracorpórea utilizada em animais atualmente é a mesma que a usada no homem, sem qualquer modificação, o que por vezes pode ocasionar alguns dos problemas encontrados quando do uso da circulação extracorpórea no cão, como por exemplo, a hemólise. Também o material utilizado na implantação da circulação extracorpórea atualmente na espécie humana é adequado para a utilização em Medicina Veterinária, mais especificamente em cães (HOLMBERG, 1998).

Kirklin e Kirklin (1990) relataram a necessidade de uma equipe treinada para a realização de cirurgias cardíacas, principalmente as que necessitam da utilização da circulação extracorpórea. Os mesmos autores relataram que parte deste treinamento necessário na formação de equipe apta a trabalhar com a técnica de circulação extracorpórea deve ser realizado em cães antes de sua aplicação em humanos, primeiramente pela facilidade de encontrá-los nos meios urbanos, além de já serem muito usados na pesquisa científica básica, mais especificamente na medicina humana.

No ano de 2003, alguns trabalhos se destacaram nessa área, como o de Koike et al. (2003), que pesquisaram o transplante cardíaco, separando os cães utilizados na pesquisa em dois grupos; o primeiro grupo no qual se fazia somente o resfriamento dos corações, e o segundo grupo onde se perfundia os corações com a utilização de solução cardioplégica

previamente ao resfriamento. Esse estudo foi realizado de forma aguda, sem que os animais fossem desconectados da circulação extracorpórea.

Outro trabalho que utilizou cães foi o de Cakir et al. (2003), que verificaram a relação entre a administração de nitroprussiato de sódio e a ocorrência de lesões no parênquima pulmonar. O grupo de animais que recebeu a droga nitroprussiato de sódio mostrou estatisticamente um menor número de neutrófilos agregados no parênquima pulmonar do que o grupo que não recebeu a droga. Esse experimento também ocorreu com base em uma avaliação aguda, sem que os animais fossem desconectados da circulação extracorpórea.

Seguindo essa mesma idéia de utilizar cães como animais de experimento, Behringer et al. (2003) realizaram estudo sobre o efeito da hipotermia profunda na circulação extracorpórea com o objetivo de avaliar a proteção cerebral. Foram avaliados 27 animais separados em três grupos, cujas temperaturas foram reduzidas a 20°C, 15°C e 10°C, respectivamente grupos I, II e III. Permaneceram nessas condições por até 120 minutos, sendo então os órgãos reperfundidos com o auxílio da máquina de circulação extracorpórea. Foi observado que a hipotermia profunda protege o cérebro dos cães por até 90 minutos, sendo necessário então usarem-se outros métodos que auxiliem a preservação desse órgão.

Spackman et al. (1985) realizaram estudo em cães onde compararam a solução cardioplégica cristalóide com a sangüínea. Como conclusão, verificaram não existir estatisticamente diferenças sob o ponto de vista de preservação do músculo cardíaco.

Outro experimento em cães, realizado em 1982 por Shiang et al. (1982), avaliou o uso de “prime”(solução de início do sistema de circulação extracorpórea) não sangüíneo na máquina de circulação extracorpórea. Esses pesquisadores observaram que não houve problemas quando do uso de “prime” não sangüíneo, principalmente no que concerne a lesão no cérebro.

Provavelmente o primeiro trabalho a respeito de circulação extracorpórea publicado em uma revista veterinária foi o de Pullen; Gourley e Rhode Jr (1973), onde foi comparado o uso de oxigenadores de bolha com circulação cruzada em cães. Nesse trabalho foi concluído que o oxigenador de bolhas é perfeitamente viável para ser utilizado na espécie canina, e portanto, provavelmente na espécie humana.

Diversos estudos relataram a ocorrência de alterações hematológicas após a circulação extracorpórea (CEC), sendo a hemólise uma das alterações mais significativas. Na maioria das vezes, a hemólise registrada em CEC não está associada só à ação da bomba arterial ou ao processo de oxigenação do sangue no oxigenador (GUYTON; WILLIAMS; HATCHER, 1990; MARQUES et al., 1995; SANT'ANA ; LUCCHESI, 1994), mas também a pressões negativas elevadas durante a aspiração do sangue, as quais ocasionam violenta turbulência e espumação do mesmo, e ao trauma nos tubos de cloreto de polivinila (PVC). Feerick et al. (1994) relataram em cães a ocorrência de hemólise decorrente, dentre outros fatores, da circulação do sangue em superfícies sintéticas utilizadas durante o procedimento de circulação extracorpórea, diferente do leito normal de circulação do sangue, ou seja, o endotélio vascular.

Além disso, a ação de lisossomas teciduais e a deterioração do sangue depositado na cavidade pleural ou pericárdica por tempo prolongado, também podem contribuir para a taxa de hemólise. O “trauma” sanguíneo promovido por uma bomba pode ser estimado através da quantidade de hemoglobina liberada no plasma durante um número fixo de circunvoluções da bomba (SANT'ANA; LUCCHESI, 1994).

Quando é utilizado sangue integral como solução de partida ou “prime”, ocorre um acréscimo na capacidade de transporte do oxigênio devido a presença de hemácias. Entretanto, pode ocorrer um aumento da viscosidade sanguínea, e conseqüentemente, um aumento na intensidade de hemólise durante a CEC. Se forem utilizadas soluções cristalóides,

haverá uma redução na incidência de hemólise e hemoglobinúria devido a redução da viscosidade do sangue (GORDON et al., 1975; HOLMBERG, 1998; SANT'ANA; LUCCHESI, 1994), além de um aumento da perfusão da microcirculação (HOLMBERG, 1998; SANT'ANA; LUCCHESI, 1994) e aumento da diurese. O uso de soluções cristalóides ainda pode contribuir para a redução dos distúrbios de coagulação, do sangramento pós-operatório e da incidência de dano renal, cerebral e pulmonar (SANT'ANA; LUCCHESI, 1994). Em contrapartida, estas soluções provocam queda do hematócrito (GORDON et al., 1975; GUYTON; WILLIAMS; HATCHER, 1990; KIRKLIN e KIRKLIN, 1990), sendo este o motivo que limita a utilização da hemodiluição, já que existe um valor mínimo do hematócrito que precisa ser respeitado, para permitir um mínimo transporte de oxigênio pela hemácias (SANT'ANA; LUCCHESI, 1994). Diante destes fatos, se for utilizada uma solução cristalóide como solução de partida, haverá a necessidade de realizar a hemoconcentração ou a reposição de hemácias no final do procedimento (GUYTON; WILLIAMS; HATCHER, 1990; SANT'ANA; LUCCHESI, 1994). A hemodiluição ainda implica em redução do poder oncolítico, exceto se albumina ou manitol forem adicionados à solução de partida (KIRKLIN e KIRKLIN, 1990; SANT'ANA e LUCCHESI, 1994).

Durante a aplicação da CEC, ocorre a liberação de fragmentos teciduais e de eritrócitos, de agregados plaquetários e leucocitários, microbolhas gasosas, silicone, e gordura, que podem levar à oclusão microvascular e resultar em danos a órgãos vitais (FEERICK et al., 1994; HOLMBERG, 1998; MARQUES et al., 1995; SANT'ANA; LUCCHESI, 1994). Estes danos podem ser evitados com a colocação de filtros no sistema de CEC, que procuram retirar tanto êmbolos maiores, através do filtro colocado no reservatório de cardiectomia, quanto microêmbolos, através da colocação de filtros acessórios em outras porções do sistema (SANT'ANA; LUCCHESI, 1994).

A função plaquetária diminui devido à hemodiluição e à hipóxia. O traumatismo decorrente da passagem do sangue pelos túbulos do sistema de CEC pode levar a agregações plaquetárias e consequentemente à trombocitopenia (OEVEREN et al., 1985). Também podem ocorrer alterações nos fatores de coagulação, o que predispõe a hemorragias (KIRKLIN e KIRKLIN, 1990; MARQUES et al., 1995; OEVEREN et al., 1985 ;).

Durante a CEC pode ocorrer ativação do complemento (KEARNS et al., 1999; OEVEREN et al., 1985) e liberação de cortisol, provocando uma redução na ativação de linfócitos T e conseqüente imunossupressão, sendo que esta pode ser agravada se ocorrer hipertermia durante o procedimento (KEARNS et al., 1999).

Também podem ocorrer alterações hidro-eletrolíticas, sendo a hipocalemia a alteração mais comumente observada (HOLMBERG, 1998), devido ao aumento da perda urinária deste íon (SANT'ANA; LUCCHESI, 1994). Embora a fração ionizada do cálcio diminua em menor proporção, a adição eventual de sangue citratado pode implicar em maior redução na concentração deste íon, determinando comprometimento da contratilidade miocárdica e hipotensão arterial (SANT'ANA; LUCCHESI, 1994), sendo sua suplementação necessária no período pós-operatório (HOLMBERG, 1998).

A liberação de epinefrina pelas adrenais e de norepinefrina pelas terminações nervosas ocasiona vasoconstrição na musculatura esquelética, o que resulta em hipóxia muscular, liberação de ácido láctico e acidose metabólica sistêmica (HOLMBERG, 1998; KIRKLIN; KIRKLIN, 1990).

Guyton; Willians e Hatcher (1990) e Sant'ana e Lucchese (1994) afirmaram que a circulação extracorpórea ocasiona descargas de adrenalina, que diretamente aumentam a frequência cardíaca, e indiretamente provocam vasoconstrição periférica, levando a um maior volume de sangue chegando ao coração, o que segundo a lei de Frank-Starling leva a um aumento da frequência cardíaca.

O tempo prolongado de CEC pode levar ao seqüestro de leucócitos e plaquetas pelos pulmões, principalmente após a retirada da pinça da aorta e o pré-aquecimento. Estes eventos podem levar a danos na microvasculatura, tanto pela liberação de enzimas lisossomais dos neutrófilos (GUYTON; WILLIAMS; HATCHER, 1990; MAYERS et al., 1996), quanto pela indução da liberação de serotonina induzida pelas plaquetas, o que colabora ainda mais para o desenvolvimento do processo inflamatório e de danos teciduais da microvasculatura pulmonar (GUYTON; WILLIAMS; HATCHER, 1990).

Bandali; Belanger e Wittnich (2003) relataram que em crianças é comum ocorrer hiperglicemia em procedimentos que necessitem de circulação extracorpórea. Eles relacionaram a hiperglicemia a casos onde ocorreu a ventilação de pacientes com altos níveis de oxigênio (hiperoxigenação), o que ocasionou aumento do glucagon e diminuição da insulina circulante.

Okano et al. (2002) relataram em humanos diminuição da circulação sangüínea do fígado e do pâncreas durante o procedimento de circulação extracorpórea, o que acarretou hiperglicemia devido a baixas taxas de insulina; fato este também observado quatro anos antes por Wang et al. (1998), que verificaram alterações fisiopatológicas importantes derivadas de uma diminuição da função pancreática, principalmente devido a diminuição das taxas de insulina circulante.

Sandstrom et al. (1999) afirmaram relação na espécie humana da infusão de grandes quantidades de soluções à base de lactato, muito usadas no prime de cirurgias cardíacas que necessitem de circulação extracorpórea, com a hiperglicemia. Eles relataram que em pacientes onde foi usada tal solução, os níveis de glicose no sangue aumentaram significativamente mais do que em pacientes que não a usaram.

Braden et al. (1998) relataram na espécie humana fatores hormonais e metabólicos como os principais na ocorrência de hiperglicemia quando do uso da circulação

extracorpórea; porém também dependendo da quantidade de glicose administrada durante o procedimento, sendo que esta é reabsorvida pelos rins, mantendo os níveis de glicose altos.

Dobbs e Cobanoglu (1997) em avaliação realizada em crianças, e Feerick et al. (1995) em cães, enalteceram a importância que deve ser dada a mensuração dos níveis de glicose durante todo o procedimento de circulação extracorpórea. Afirmaram que o seu controle deve ser feito através da infusão de insulina, principalmente em crianças, como frisou Dobbs e Cobanoglu (1997) em seu trabalho.

Foi verificado que o seqüestro de leucócitos pelos pulmões pode levar à redução de até 60% dos leucócitos circulantes (BANDO et al., 1990), sendo os neutrófilos os mais afetados (OEVEREN et al., 1985). Através da colocação de um filtro mecânico no sistema de CEC, verificou-se que quanto menor for a taxa de leucócitos circulantes, menor será a injúria pulmonar, e, conseqüentemente a ocorrência de agregação leucocitária intravascular, edema e vasoconstrição pulmonar (BANDO et al., 1990; JOHNSON et al., 1994). Além disso a depleção leucocitária pode melhorar a oxigenação sistêmica depois da CEC (JOHNSON et al., 1994). Em contrapartida, o uso destes filtros pode levar à trombocitopenia (BANDO et al., 1990; SHERIDAN et al., 1991).

A síndrome da angústia respiratória aguda (SARA) que ocorre após a CEC é uma das principais causas de morte dos pacientes submetidos a este processo (HOLMBERG, 1998; JOHNSON et al., 1994; NIEMAN et al., 1999). O edema pulmonar pode ser decorrente de baixas pressões oncóticas ou do aumento da pressão no átrio esquerdo. Pode ainda ocorrer atelectasia, hemorragia alveolar e perivascular (HOLMBERG, 1998).

Após a reperfusão pulmonar, ocorre a liberação de muitos agentes tóxicos, como radicais livres, leucotrienos e elastase, devido a ativação dos neutrófilos sequestrados nos pulmões durante a CEC (LIU et al., 2000). A avaliação histológica dos pulmões revelou que ocorre agregação leucocitária, hemorragia perivascular, e injúria focal alveolar (BANDO et

al., 1990). Entretanto Johnson et al. (1994), não detectou infiltração de granulócitos em lobos pulmonares, mesmo quando hemorragia pulmonar estava presente.

O endotélio miocárdico pode ser exposto à aderência leucocitária, à agregação plaquetária, à ativação de neutrófilos, e, conseqüentemente, à liberação de radicais livres durante o decorrer da CEC. Todos estes fatores levam à injúria endotelial, o que reduz a produção endógena de óxido nítrico. Este age como vasodilatador coronariano e pode proteger o miocárdio das lesões descritas acima. (FEERICK et al., 1994; NAKAMURA et al., 2000; RONSON et al., 1999). Além disso, o uso de pentoxifiline pode reduzir os riscos de injúria à microvasculatura endotelial causada pela isquemia e reperfusão miocárdica durante e após a CEC (ULUS et al., 2000).

A análise histopatológica do coração sugere a hipótese de que haja aderência de leucócitos no endotélio de arteríolas, capilares e vênulas durante o processo de isquemia e reperfusão, e que a inibição da função dos neutrófilos previne os danos às células endoteliais coronarianas (SHERIDAN et al., 1991). A microscopia eletrônica também revelou aumento das mitocôndrias e laceração das miofibrilas, assim como edema intracelular uma hora após reperfusão (KAWAI et al., 1992).

A porcentagem de animais afetados pela disfunção do sistema nervoso central aumenta proporcionalmente à duração da CEC. Gases ou matéria particulada existentes no interior da linha arterial podem alcançar o sistema nervoso, resultando em infarto ou em acidente vascular cerebral (HOLMBERG, 1998). No exame histopatológico foi encontrado gliose, perda neuronal e vacuolização focal nestas áreas cerebrais acometidas pelos microêmbolos, o que também foi verificado na espécie humana por Moody et al. (1995).

O fluxo sanguíneo durante a CEC fica reduzido em toda a circulação esplâncnica (LEE; NEYA; VLAHAKES 1998). A redução da perfusão renal pode resultar em anúria pós-operatória. O uso de manitol como pré-medicação, ou como parte da solução de partida,

ajudará na manutenção do fluxo sanguíneo renal e promoverá a diurese. Contudo, é necessário cuidado porque o manitol pode produzir diatése hemorrágica pós-operatória, que é frequentemente incontrolável (HOLMBERG, 1998).

A hemodiluição, além de causar uma queda da pressão arterial (GORDON et al., 1975), causa um decréscimo na oxigenação intestinal e hepática. Pode ocorrer ainda uma pequena vasoconstrição na artéria hepática, reduzindo ainda mais o fornecimento de oxigênio ao fígado, o que pode levar à hiperbilirrubinemia e à formação de microêmbolos e radicais livres que acentuam o dano hepático (MATHIE, 1993). Além disso, a injúria microvascular causada no intestino pode levar ao aumento da permeabilidade às proteínas e à água, levando ao edema e à disfunção intestinal (COX JR; ALLEN; BRENNAN, 1999; LEE; NEYA; VLAHAKES, 1998), sendo estas alterações associadas a alta mortalidade pós-operatória (LEE; NEYA; VLAHAKES, 1998). Após biópsia hepática, grandes quantidades de eritrócitos deformados processados pelo sistema mononuclear fagocitário, foram encontradas quando por microscopia eletrônica (SHIMONO et al., 1994).

Cox Jr; Allen e Brennan (1999) verificaram na espécie humana que a pressão venosa central, a pressão da artéria pulmonar, e a pressão dos capilares pulmonares, não apresentaram alterações significativas durante a CEC. Entretanto o pH arterial aumentou substancialmente após o início da mesma, causando um decréscimo abrupto na PaCO_2 , sendo que este fato pode ser correlacionado à eficiência dos oxigenadores de membrana em remover o CO_2 .

O controle da temperatura corporal do paciente é importante durante a CEC, já que temperaturas corporais em torno de 28°C diminuem as demandas metabólicas normais pelo oxigênio em até 50%, diminuindo os riscos de hipóxia tecidual. Sempre quando necessário, o perfusionista (operador da máquina de circulação extracorpórea) inicia o aquecimento em procedimentos que exijam normotermia, ou o resfriamento em casos de hipotermia, sendo este últimos usualmente utilizado (HOLMBERG, 1998; SANT'ANA; LUCCHESI, 1994).

Apesar de todos esses distúrbios demonstrados nos trabalhos supra citados, alguns cirurgiões veterinários já utilizam a circulação extracorpórea na sua rotina cirúrgica. Klement et al. (1987b) relataram cirurgia de substituição da valva mitral em nove cães, cujos pesos variaram de 25 a 45 kg. Os resultados obtidos mostraram-se satisfatórios, com uma mortalidade intra-operatória de 22%. A conclusão destes autores foi de que a circulação extracorpórea em cães de raças grandes é viável em medicina veterinária. Nesse mesmo ano de 1987, esse mesmo grupo de pesquisadores (KLEMENT et al., 1987a) avaliaram a técnica de circulação extracorpórea utilizada nos cães, e qual manejo pós-operatório seria necessário para o sucesso cirúrgico total. Concluíram que a circulação extracorpórea é exeqüível em cães, porém a equipe deve estar atenta as variações fisiológicas que esse procedimento ocasiona no organismo.

Orton et al. (2001) realizaram cirurgia de correção total da tetralogia de fallot com excelente resultado tanto no pós-operatório imediato como no tardio. Já Martin et al. (2002) relataram cirurgia de correção de dupla via de saída do ventrículo direito, porém com mal resultado quanto a sobrevida do paciente a longo prazo.

Brouman et al. (2003) realizaram o que provavelmente foi o primeiro trabalho de circulação extracorpórea em gatos. Para isso foram utilizados seis gatos machos, e os pesquisadores verificaram diversas variações nos parâmetros fisiológicos desses animais, sendo que as principais diferenças encontradas foram a diminuição das células vermelhas, das células brancas, das plaquetas e de proteínas totais.

3 OBJETIVO

O trabalho tem como objetivo estudar as alterações provocadas pela circulação extracorpórea em cães (*Canis familiaris*), constatadas por meio de avaliação clínica, laboratorial e anátomo-histopatológica.

4 MATERIAL E MÉTODO

4.1 Animais

O projeto foi previamente aprovado (protocolo 333/2003) pela Comissão de Bioética da FMVZ-USP. Foram utilizados neste experimento cinco cães, adultos, sem raça definida ou mestiços, machos, pesando entre 15 e 20 quilos. Esses cães foram fornecidos pelo Centro de Controle de Zoonoses de cidades pertencentes a Grande São Paulo, e logo após sua chegada, foram alojados no canil do Laboratório de Cirurgia Cardiorácica do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (LCCT-FMVZ-USP).

Para que fosse assegurada a existência de estado de saúde adequado dos animais, previamente à realização das cirurgias, estes foram submetidos a exame clínico detalhado, avaliações hematológica, de função renal, hepática, contagem de plaquetas e tempo de coagulação ativada, cujos resultados foram arquivados junto das fichas dos cães. O preparo pré-operatório dos cães constituiu de vermifugação¹, banho para limpeza e a eliminação de ectoparasitas², administração de penicilina G benzatina³ vinte dias antes da cirurgia, na dose de 40.000UI/kg por via intramuscular (IM), e jejum de 12 horas para comida e oito horas para água.

Os procedimentos de preparo pré-anestésico e cirúrgicos foram realizados no Centro Cirúrgico do referido Laboratório.

¹ Drontal – Bayer

² Triatox - Coopers

³ Benzetacil - Wyeth

4.2 Procedimento anestésico

A medicação pré-anestésica constou de sulfato de morfina⁴ (0,1 mg/kg) administrada por via intramuscular (IM).

A indução da anestesia foi obtida através da utilização de propofol⁵ (5,0 mg/kg), e o animal foi intubado com sonda de Magill de diâmetro adequado à traquéia tão logo o plano anestésico atingido permitisse.

Quanto à manutenção da anestesia, foi utilizado isoflurano⁶ em oxigênio a 100% em aparelho de circuito fechado⁷ (Figura 1) de modo a manter o animal no 3º plano do III estágio de anestesia, até que o procedimento cirúrgico necessário ao preparo do cão para a instalação da circulação extracorpórea estivesse terminado. A partir de então, a anestesia foi mantida com a administração intravenosa de citrato de fentanila⁸, na dose de 0,05mg/kg. O bloqueio neuromuscular foi obtido pela utilização de brometo de pancurônio⁹ (0,06mg/kg IV). No decorrer da cirurgia, realizou-se infusão de fluido do tipo Ringer lactato¹⁰ e, no desmame da circulação extracorpórea, de drogas vasoativas tais como dopamina¹¹, nitroprussiato¹² e nitroglicerina¹³. As duas veias cefálicas foram cateterizadas para permitir a infusão de fármacos e fluidos. A artéria femoral direita foi cateterizada através de punção direta com cateter intravenoso 22G¹⁴ permitindo a colheita de sangue para mensuração de parâmetros de gases, eletrólitos e mensuração da pressão arterial.

⁴ Dimorf - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

⁵ Propofol - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

⁶ Isoflurane - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

⁷ Shogum 2700 – Takaoka (Processo Fapesp no. 00/00192-7)

⁸ Fentanil - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

⁹ Pancuron - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

¹⁰ Ringer Lactato – Astra Química

¹¹ Dopamin - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

¹² Nipride – Biolab Farmacêutica Ltda.

¹³ Tridil - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

¹⁴ Jelco – Johnson&Johnson - USA

Figura 1 - Aparelho de anestesia Shogum 2700 – Takaoka

Os parâmetros de pressão foram acompanhados por meio de um monitor computadorizado¹⁵ (Figuras 2a e 2b), bem como a temperatura, o número de movimentos respiratórios e o padrão eletrocardiográfico.

Figura 2a - Aparelho de monitorização multiparamétrica HP M1205A/A30 – Hewlett Packard

¹⁵ HP M1205A/A30 – Hewlett Packard (Processo Fapesp no. 00/00192-7)

Figura 2b - Módulos do aparelho de monitorização multiparamétrica HP M1205A/A30 – Hewlett Packard

Antes, durante e ao final do experimento, foram realizados testes para se determinar os níveis séricos de eletrólitos (Na, K e Ca ionizado)¹⁶ em aparelho I-Stat (Figura 3), pH, bicarbonato e gases sanguíneos¹⁷ em aparelho de gasometria ABL-5 (Figura 4) e tempo de coagulação ativada¹⁸ em aparelho para este fim (Figura 5).

Figura 3 - Aparelho de mensuração de eletrólitos séricos I-Stat

¹⁶ I – Stat (Processo Fapesp no. 00/00192-7)

¹⁷ ABL5 – Radiometer (Processo Fapesp no. 1996/10508-4)

¹⁸ MCA 2000 – Fundação Adib Jatene (Processo Fapesp no. 00/00192-7)

Figura 4 - Aparelho de mensuração de gases sanguíneos e equilíbrio ácido-básico ABL5 – Radiometer

Figura 5 - Aparelho de mensuração de tempo de coagulação ativada MCA 2000 – Fundação Adib Jatene

4.3 Procedimento cirúrgico

A cavidade torácica foi abordada por meio de toracotomia intercostal direita convencional ao nível do 4º espaço intercostal, com a dissecação dos plano musculares até a exposição da pleura. Após a incisão desta, logo foi visibilizado o coração, procedendo-se,

então, a abertura longitudinal do pericárdio, ventralmente ao nervo frênico, e posterior confecção de berço pericárdico com fio de algodão 2-0¹⁹. Neste momento foram realizadas as primeiras coletas do experimento, vale dizer, do momento 0.

Após a realização do berço pericárdico, foi visibilizado e individualizado o átrio direito e sua respectiva aurícula. Esse procedimento visou a prepará-la para receber cânula de drenagem de tamanho ¼ de polegada²⁰ para a máquina de circulação extracorpórea.

A artéria femoral esquerda foi dissecada com o objetivo de se ter um segmento livre de artéria de aproximadamente dois centímetros, local onde posteriormente foi implantada a cânula arterial de tamanho 10 ou 12²¹ com o auxílio de dois torniquetes realizados com fitas cardíacas²², cânula esta que traz sangue oxigenado da máquina de circulação extracorpórea de volta ao sistema arterial do cão.

O anticoagulante utilizado foi a heparina sódica²³, sendo administrado na dosagem de 1mg/kg diretamente em uma das veias cefálicas já previamente cateterizadas, de forma a se manter o tempo de coagulação ativada acima de 480 segundos. Após a heparinização do animal, foi feita a introdução da cânula arterial e venosa na artéria femoral esquerda e na aurícula direita, respectivamente, a fim de possibilitar a instalação da circulação extracorpórea, a qual foi realizada por meio de um aparelho do tipo “roller pump”²⁴ (Figura 6) com oxigenador de membranas²⁵ (Figura 7), cujo circuito foi preenchido com Ringer Lactato⁸. O fluxo inicial da bomba foi de 150 a 180ml/kg/minuto, ajustado, a seguir, de modo a manter a pressão arterial média acima de 60mmHg., com os cães mantidos em normotermia (38°C).

¹⁹ Algofil 2-0 – Cirumédica Brasil

²⁰ Braile Biomédica – Cânulas de drenagem

²¹ Braile Biomédica – Cânulas arteriais

²² Ethicon – Johnson&Johnson - USA

²³ Heparin - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

²⁴ Modelo ECO 01 – Braile Biomédica (Processo Fapesp no. 00/00192-7)

²⁵ Braile Biomédica

Figura 6 – Aparelho de Circulação extracorpórea do tipo roller-pump – Braile Biomédica, onde pode-se observar os roletes, filtro arterial, reservatório venoso e oxigenador de membrana.

Figura 7 – Oxigenador de Membrana – Braile Biomédica do meio para a borda inferior e o reservatório venoso no canto superior direito

Após 120 minutos de duração do procedimento de circulação extracorpórea, esta foi interrompida e foram realizadas as coletas do experimento (momento 1). O volume residual existente no reservatório venoso da bomba de circulação extracorpórea foi reinfundido no animal conforme observava-se hipotensão por baixa volemia, procedimento este possibilitado

através de vasodilatação, que foi realizada através da infusão de nitroprussiato²⁶ e nitroglicerina²⁷.

Após 60 minutos do desmame da circulação extracorpórea, foram realizadas as últimas coletas do experimento, vale dizer momento 2, para que então se aprofundasse a anestesia, e logo em seguida fosse administrado cloreto de potássio intravenoso para a eutanásia dos animais.

²⁶ Nipride – Biolab Farmacêutica Ltda.

²⁷ Tridil - Cristália Produtos Químicos e Farmacêuticos Ltda.

4.4 Avaliação dos Resultados

As avaliações propostas foram feitas em três diferentes momentos, a saber:

M0: após a indução da anestesia e intubação do animal.

M1: imediatamente após o desmame da circulação extracorpórea

M2: uma hora após o desmame da circulação extracorpórea.

Os parâmetros analisados foram:

4.4.1 Avaliação da oxigenação

Avaliação da pressão parcial de oxigênio no sangue arterial e venoso (PaO_2 e PvO_2) em mmHg. Foi coletada amostra de 0,5 ml em seringa contendo heparina, sendo o sangue arterial coletado através de punção da artéria femoral direita, diretamente no cateter de pressão arterial invasiva. O sangue venoso foi coletado das veias cefálicas, e a avaliação tanto do sangue arterial quanto do venoso foi realizada por meio de analisador de gases sanguíneos¹⁴.

4.4.2 Avaliação da ventilação

Avaliação da pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial e venoso (PaCO_2 e PvCO_2) em mmHg. Para a coleta de amostra sanguínea, foram utilizados os mesmos procedimentos e aparelho descritos no item supra denominado “avaliação da oxigenação”.

4.4.3 Avaliação do equilíbrio ácido-básico

Avaliação do pH e bicarbonato plasmático no sangue arterial (pH e HCO_3). Esta avaliação foi feita com o auxílio do mesmo analisador de gases sanguíneos¹⁴ utilizado para a avaliação da oxigenação e da ventilação. Da mesma forma se procedeu a coleta de amostragem sanguínea, conforme descrito no item 4.4.1.

4.4.4 Avaliação dos eletrólitos séricos (Na, K e Ca ionizado)

Os eletrólitos foram mensurados através de analisador de eletrólitos¹³. Foi coletado 0,3 ml de sangue da veia cefálica em seringa contendo heparina.

4.4.5 Avaliação da frequência cardíaca (bpm)

A frequência cardíaca (FC) foi mensurada, durante a cirurgia, por monitor computadorizado¹².

4.4.6 Avaliação da frequência respiratória (mpm)

A frequência respiratória (FR) foi mensurada por meio de auscultação com estetoscópio²⁸ juntamente com observação no monitor computadorizado¹².

²⁸ Classic II – Litmann 3M do Brasil Ltda.

4.4.7 Temperatura retal (°C)

A temperatura do animal (TR) foi mensurada por termômetro digital²⁹ durante todo o experimento.

4.4.8 Pressão arterial média

Para a medida de pressão arterial média (PAM) em mmHg (PA), foi realizada cateterização da artéria femoral direita, sendo que os parâmetros foram acompanhados através de monitor computadorizado¹².

4.4.9 Contagem de Plaquetas

Foi realizada nos três momentos estabelecidos do experimento, com a finalidade de se acompanhar possíveis alterações, utilizando-se para isso de coleta sangüínea por via venosa.

4.4.10 Dosagem de Proteínas Totais

Foi realizada nos três momentos estabelecidos do experimento para que fosse possível acompanhar possíveis variações, utilizando-se para isso de coleta sangüínea por via venosa.

²⁹ Modelo AG100 – Braille Biomédica (Processo Fapesp no. 00/00192-7)

4.4.11 Dosagem de glicose sérica

Foi realizada nos três momentos preconizados do experimento para que se pudesse acompanhar possíveis variações, utilizando-se para isso de coleta sangüínea por via venosa.

4.4.12 Hematócrito

A mensuração do hematócrito dos animais utilizados nesse experimento foi realizada nos três momentos estabelecidos, para que se verificasse possíveis alterações, utilizando-se para isso de coleta sangüínea por via venosa e centrifugação desse sangue coletado em capilar de vidro, procedimento este realizado em centrífuga própria para trabalhar com capilares de vidro³⁰.

4.4.13 Contagem de Hemácias

A contagem de hemácias dos animais foi realizada nos três momentos estabelecidos do experimento para que se constatasse possíveis variações, utilizando-se para isso de coleta sangüínea por via venosa.

³⁰ Fanem – Centrífuga Micro-hematócrito

4.4.14. Avaliação anátomo-histopatológica

4.4.14.1 Avaliação anátomo-patológica

Foi realizado exame necroscópico nos cinco cães utilizados neste experimento logo após o procedimento de eutanásia dos animais. Este exame teve o intuito de se verificar as lesões macroscópicas, mais especificamente no coração e pulmão.

4.4.14.2 Avaliação histopatológica

Foram coletados nos três momentos estabelecidos fragmentos do coração (epicárdio, miocárdio e endocárdio) com o auxílio de pinça de biópsia; e do pulmão, com auxílio de pinça Satinsky³¹ e bisturi lâmina 11. O material coletado foi fixado em formaldeído à 10% por no máximo 24 horas ou em metacarn (fixador alcoólico constituído por 60% de metanol, 30% de clorofórmio e 10% de ácido acético glacial) por 8 horas. Após fixação, o material foi rotineiramente processado para desidratação, diafanização, inclusão em parafina, para posterior corte em micrótomo³² à uma espessura de 5 micras. Todos os fragmentos foram corados com hematoxilina e eosina para o exame histopatológico. Todo o processamento das lâminas bem como a leitura das mesmas, foi realizada no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo (VPT – FMVZ – USP).

Fragmentos adicionais dos três momentos avaliados foram colhidos, porém apenas de um animal, para exame ultraestrutural através de microscopia eletrônica. Esses foram recortados com 1mm de espessura, e fixados em glutaraldeído a 2% em tampão fosfato.

³¹ Quinelatto – Rio Claro - Brasil

³² Carl-Zeiss – micrótomo

Procedeu-se então o recorte do material delicadamente, deslizando-se duas lâminas uma sobre a outra, com a finalidade de obter fragmentos de no máximo 1 mm de espessura. Estes foram então mergulhados em fixador a 4°C, onde permaneceram por aproximadamente 48 horas. A pós-fixação foi feita com tetróxido de ósmio a 1 % durante 60 minutos; posteriormente os fragmentos foram tratados pelo acetato de uranila 0,5%, durante 1 noite em geladeira, desidratados em acetona e incluídos em Araldite 502. Destes blocos foram obtidos cortes semifinos (200 a 300 nm) em ultramicrotomo³³, e corados pelo azul de toluidina, nos quais se selecionou as áreas representativas para serem observadas ultra-estruturalmente. Os cortes ultrafinos (60-70 nm) foram contrastados com acetato de uranila a 2% e citrato de chumbo, colocados sobre grades metálicas apropriadas, e observados em microscópio eletrônico de transmissão Jeol³⁴. As eletromicrografias foram obtidas com câmera de 35 mm e filme Eastman FGRP³⁵. O processamento foi realizado no Laboratório de Microscopia Eletrônica do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP. Os cortes ultrafinos foram obtidos no Laboratório de Biologia Celular da Faculdade de Medicina da USP, onde o material (em telas de cobre) foi observado, tendo sido nesta mesma oportunidade obtidas as eletromicrografias do tecido cardíaco.

³³ MT -5000 Sorwall, DuPont Instruments, Newton, Connecticut - EUA

³⁴ Jeol Electronic Microscopes - Japan

³⁵ Kodak 5302 - USA

4.5 Análise Estatística

A análise estatística dos dados apurados foi realizada por análise de variância (ANOVA) para amostras paramétricas repetidas (repeated measures) e não repetidas (one way ANOVA), e por análise não paramétrica utilizando-se para isto o teste de Friedman. O grau de significância em todos os testes realizados foi $P \leq 0,05$. Para os cálculos estatísticos, foi utilizado o software GraphPad InStat. Todos os cálculos para a obtenção dos resultados numéricos necessários para as conclusões estatísticas encontram-se no tópico “Apêndice”.

5 RESULTADOS

Os resultados observados, para os parâmetros propostos, encontram-se separados em tópicos, tabelas e quadros. As unidades utilizadas foram abreviadas através de normas internacionais padronizadas, apresentadas em cada tabela. Algumas das tabelas foram divididas em **a** e **b**, porque referem-se a amostras de sangue arterial e venoso.

Já no tópico “Avaliação dos eletrólitos séricos”, a tabela foi dividida em três unidades: **a**, **b** e **c**, segundo os três eletrólitos avaliados, sódio (Na), potássio (K) e cálcio (Ca).

Os resultados da “avaliação histopatológica” foram discriminados em dois quadros, sendo o primeiro aquele que demonstra as observações constatadas no coração, e o segundo, as constatadas nos pulmões. Após a apresentação dos resultados, as observações foram melhor discriminadas por animal, onde foram ainda separadas por órgão, e dentro de cada órgão, o momento que estava sendo avaliado, sendo também ilustradas com as respectivas fotos, demonstrando assim os diversos tipos de lesão encontrados nos órgão estudados.

5.1 Avaliação da oxigenação(PaO₂ e PvO₂)

Tabela 1a - Avaliação da oxigenação: pressão parcial de oxigênio no sangue arterial (PaO₂) em mmHg de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	182	222	250	260	228	228,40	30,25
M1	58	66	81	70	93	73,60	13,65
M2	50	46	62	35	61	48,25	11,21
Média	96,67	111,33	131,00	121,67	127,33		
DP	74,01	96,36	103,49	121,07	88,64		

DP: Desvio Padrão

Os dados coletados referentes a pressão parcial de oxigênio no sangue arterial apresentaram como média para o cão 1 o valor de 96,67 mmHg, para o cão 2 (111,33 mmHg), para o cão 3 (131 mmHg), para o cão 4 (121,67 mmHg) e para o cão 5 (127,33 mmHg). Em todos os animais constatou-se individualmente queda dos valores entre M0 e M1, e entre M1 e M2. Como maior valor que se destacou na tabela observou-se o M0 do cão 4 , cujo valor foi de 260 mmHg; e como menor valor verificou-se o M2 desse mesmo cão, onde se constatou valor de 35 mmHg. Com isso, esse mesmo animal apresentou o maior desvio padrão, com valor de 121,07. Já, no cão 1, onde verificou-se o menor valor de DP (74,01), notou-se o menor valor em M0 (182 mmHg).

Analisando cada momento de mensuração, o M0 apresentou a maior média (228,40 mmHg) e o maior desvio padrão (30,25). O momento que apresentou a menor média foi o M2 (48,25 mmHg), que também apontou o menor desvio padrão (11,21). O M1 tem como média 73,60 mmHg e o valor de 13,65 para o desvio padrão.

Quando realizada análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre M0 com M1 e M0 com M2.

Tabela 1b - Avaliação da oxigenação: pressão parcial de oxigênio no sangue venoso (PvO₂) em mmHg de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	123	94	156	120	106	119,80	23,33
M1	59	65	46	47	47	52,80	8,67
M2	51	45	55	69	47	55,00	9,53
Média	77,67	68,00	85,67	78,67	66,67		
DP	39,46	24,64	61,08	37,45	34,06		

DP: Desvio Padrão

Os dados coletados referentes a pressão parcial de oxigênio no sangue venoso, quando realizada a análise de cada cão individualmente, apresentaram como média para o cão 1 (77,67 mmHg), para o cão 2 (68,00 mmHg), para o cão 3 (85,67 mmHg), para o cão 4 (78,67 mmHg) e para o cão 5 (66,67 mmHg). Em todos os animais foi observada queda dos valores entre M0 e M1, e entre M1 e M2. Como maior valor que se destacou nessa tabela observou-se o M0 do cão 3, cujo valor foi de 156 mmHg; e como menor valor constatou-se o M2 do cão 2, onde se verificou um valor de 45 mmHg. O cão 3 apresentou o maior desvio padrão, com valor de 61,08. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 2 (24,64).

Quando realizada a análise de cada momento de mensuração, o M0 apresentou a maior média (119,80 mmHg) e o maior desvio padrão (23,33). O momento que apresentou a menor

média foi o M1 (52,80 mmHg), que também apresentou o menor desvio padrão (8,67). O M2 teve como média 55 mmHg e o valor de 9,53 para o desvio padrão.

Na análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre M0 com M1 e M0 com M2.

5.2 Avaliação da ventilação (PaCO₂ e PvCO₂)

Tabela 2a - Avaliação da ventilação: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial (PaCO₂) em mmHg de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	26	35	22	37	53	34,60	12,01
M1	38	20	34	25	27	28,80	7,19
M2	115	113	106	123	126	114,25	8,02
Média	59,67	56,00	54,00	61,67	68,67		
DP	48,29	49,93	45,43	53,45	51,33		

DP: Desvio Padrão

Os dados coletados referentes a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial apresentaram como média para o cão 1 (59,67 mmHg), para o cão 2 (56,00 mmHg), para o cão 3 (54,00 mmHg), para o cão 4 (61,67 mmHg) e para o cão 5 (68,67 mmHg). Em todos os animais foi observado aumento dos valores entre M0 e M2, e entre M1 e M2. Como maior valor que se destacou nesse experimento constatou-se- o M2 do cão 5 , cujo valor foi de 126 mmHg; e como menor valor notou-se o M1 do cão 2, onde se verificou um valor de 20 mmHg. O cão 4 apresentou o maior desvio padrão, com valor de 53,45. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 3 (45,43).

Analisando cada momento de mensuração, o M2 apresentou a maior média (114,25 mmHg) e desvio padrão (8,02). O momento que apresentou a menor média foi o M1 (28,80 mmHg), que também apresentou o menor desvio padrão (7,19). O M0 teve como média 34,60 mmHg e o valor de 12,01 para o desvio padrão.

Na análise estatística de variância (ANOVA), quando da avaliação entre os momentos, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre M0 com M2 e M1 com M2.

Tabela 2b - Avaliação da ventilação: pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso (PvCO₂) mmHg de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	23	31	35	39	48	35,20	9,28
M1	36	32	44	42	37	38,20	4,82
M2	114	128	117	126	229	121,25	48,55
Média	57,67	63,67	65,33	69,00	104,67		
DP	49,22	55,72	44,97	49,39	107,82		

DP: Desvio Padrão

Os dados coletados referentes a pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso apresentaram como média para o cão 1 (57,67 mmHg), para o cão 2 (63,67 mmHg), para o cão 3 (65,33 mmHg), para o cão 4 (69,00 mmHg) e para o cão 5 (104,67 mmHg). Em todos os animais foi observado aumento dos valores entre M0 e M1, e entre M1 e M2, com exceção do cão 5, onde ocorreu uma diminuição do valor quando comparado o M0 com o M1. Como maior valor que se destacou nesse experimento notou-se o M2 do cão 5, cujo valor foi de 229 mmHg; e como menor valor o M0 do cão 1, onde se verificou um valor de 23 mmHg. O cão 5 apresentou o maior desvio padrão, com valor de 107,82. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 3 (44,97).

Quando realizada a análise de cada momento de mensuração, o M2 apresentou a maior média (121,25 mmHg) e o maior desvio padrão (48,55). O momento que apresentou a menor

média foi o M0 (35,20 mmHg), e desvio padrão de 9,28. O M1 teve como média 38,20 mmHg e o menor valor para o desvio padrão(4,82).

Na análise estatística de variância (ANOVA), foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre M0 com M2 .

5.3 Avaliação do equilíbrio ácido-básico (pH e HCO₃)

Tabela 3a - Avaliação do equilíbrio ácido-básico: pH no sangue arterial de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	7,50	7,31	7,47	7,39	7,32	7,40	0,09
M1	7,31	7,46	7,26	7,41	7,42	7,37	0,08
M2	6,90	6,96	6,91	6,92	6,71	6,92	0,10
Média	7,24	7,24	7,21	7,24	7,15		
DP	0,31	0,26	0,28	0,28	0,38		

DP: Desvio Padrão

Os dados coletados referentes ao equilíbrio ácido-básico, mais especificamente o pH no sangue arterial, apresentaram como média para o cão 1, cão 2 e cão 4 o valor de 7,24. Já para o para o cão 3, o valor constatado foi de 7,21, e para o cão 5 de 7,15. Em todos os animais foi observada diminuição dos valores entre M1 e M2. Como maior valor que se destacou nesse experimento notou-se o M0 do cão 1, cujo valor foi de 7,50; e como menor valor o M2 do cão 5, onde se verificou um valor de 6,71. O cão 5 apresentou o maior desvio padrão, com valor de 0,38. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 2 (0,26).

Quando avaliados os momentos isoladamente, o M0 apresentou a maior média (7,40) e desvio padrão de 0,09. O momento que apresentou a menor média foi o M2 (6,92), apresentando porém o maior desvio padrão (0,10). O M1 teve como média 7,37 e o menor valor para o desvio padrão (0,08).

Quando realizada análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre M0 com M2 e M1 com M2.

Tabela 3b - Avaliação do equilíbrio ácido-básico: bicarbonato (HCO_3) no sangue arterial em mmol/L de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	21	17	16	21	26	20,2	3,96
M1	21	18	18	22	27	21,2	3,70
M2	22	21	24	23	28	22,50	2,70
Média	21,33	18,67	19,33	22,00	27,00		
DP	0,58	2,08	4,16	1,00	1,00		

DP: Desvio Padrão

Os dados coletados referentes ao bicarbonato (HCO_3) no sangue arterial apresentaram como média para o cão 1 (21,33 mmol/L), para o cão 2 (18,67 mmol/L), para o cão 3 (19,33 mmol/L), para o cão 4 (22,00 mmol/L) e para o cão 5 (27,00 mmol/L). Em todos os animais foi observado aumento dos valores entre M0 e M1, com exceção do cão 1 que permaneceu com o mesmo valor. Também foi observado aumento desses valores entre M1 e M2, porém agora em todos os animais. Como maior valor que se destacou nesse experimento tem-se o M2 do cão 5, cujo valor foi de 28 mmol/L; e como menor valor notou o M0 do cão 3, onde se verificou um valor de 16 mmol/L. O cão 3 apresentou o maior desvio padrão, com valor de 4,16. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 1 (0,58).

Na avaliação dos momentos, o M2 apresentou a maior média (22,50 mmol/L) e o menor desvio padrão de 2,70. O momento que apresentou a menor média foi o M0 (20,20

mmol/L), apresentando porém o maior desvio padrão (3,96). O M1 teve como média 21,20 mmol/L e valor para desvio padrão de 3,70.

Quando realizada análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre M0 com M2.

5.4 Avaliação dos eletrólitos séricos (Na, K, Ca ionizado)

Tabela 4a - Avaliação dos eletrólitos séricos: Sódio (Na) no sangue venoso em mEq/dl de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	143	147	145	146	145	145,20	1,48
M1	146	144	145	147	147	145,80	1,30
M2	144	143	142	144	146	143,25	1,48
Média	144,33	144,67	144,00	145,67	146,00		
DP	1,53	2,08	1,73	1,53	1,00		

DP: Desvio Padrão

Os dados coletados referentes aos eletrólitos séricos, mais especificamente o sódio (Na) no sangue venoso, apresentaram como média para o cão 1 (144,33 mEq/dl), para o cão 2 (144,67 mEq/dl), para o cão 3 (144,00 mEq/dl), para o cão 4 (145,67 mEq/dl) e para o cão 5 (146,00 mEq/dl). Em todos os animais foi observada diminuição dos valores entre M1 e M2. Como maior valor que se constatou nesse experimento observou-se o M0 do cão 2, e o M1 dos cães 4 e 5, cujo valor foi o mesmo nos três animais, 147 mEq/dl; e como menor valor notou-se o M2 do cão 3, onde se verificou um valor de 142 mEq/dl. O cão 2 apresentou o maior desvio padrão, com valor de 2,08. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 1 e cão 4, ambos com o valor de 1,53.

Quando avaliados os momentos isoladamente, o M1 apresentou a maior média (145,80 mEq/dl) e desvio padrão de 1,30. O momento que apresentou a menor média foi o M2 (143,25 mEq/dl), apresentando porém maior desvio padrão (1,48). O M0 teve como média 145,20 mEq/dl e valor para o desvio padrão igual ao M2(1,48).

Na análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os momentos avaliados.

Tabela 4b - Avaliação dos eletrólitos séricos: Potássio (K) no sangue venoso em mEq/dl de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	3,8	3,7	3,9	3,7	3,8	3,78	0,08
M1	3,4	3,7	3,5	2,9	2,9	3,28	0,36
M2	2,6	2,8	2,5	2,6	2,4	2,63	0,15
Média	3,27	3,40	3,30	3,07	3,03		
DP	0,61	0,52	0,72	0,57	0,71		

DP: Desvio Padrão

Os dados coletados referentes aos eletrólitos séricos, mais especificamente o potássio (K) no sangue venoso, apresentaram como média para o cão 1 (3,27 mEq/dl), para o cão 2 (3,40 mEq/dl), para o cão 3 (3,30 mEq/dl), para o cão 4 (3,07 mEq/dl) e para o cão 5 (3,03 mEq/dl). Em todos os animais foi observada diminuição dos valores entre M0 e M1, e entre M1 e M2, com exceção do cão 2 entre o M0 e o M1, que permaneceu estável com valor de 3,7 mEq/dl. Como maior valor que se destacou nesse experimento constatou-se o M0 do cão 3, cujo valor foi de 3,9 mEq/dl; e como menor valor o M2 do cão 3, onde se verificou um valor de 2,5 mEq/dl. Frente a esses dados, o cão que apresentou o maior desvio padrão foi o de número 3, com valor de 0,72. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 2, com o valor de 0,52.

Na avaliação dos momentos, o M0 apresentou a maior média (3,78 mEq/dl) e o menor desvio padrão (0,08). O momento que apresentou a menor média foi o M2 (2,63 mEq/dl),

apresentando desvio padrão de 0,15. O M1 teve como média 3,28 mEq/dl e o maior valor para o desvio padrão (0,36).

Quando realizada análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre M0 com M2.

Tabela 4c - Avaliação dos eletrólitos séricos: Cálcio Ionizado(Ca) no sangue venoso em mmol/L de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	1,25	1,28	1,45	1,29	1,28	1,31	0,08
M1	1,23	1,29	1,50	1,25	1,24	1,30	0,11
M2	1,22	1,24	1,27	1,24	1,26	1,24	0,02
Média	1,23	1,27	1,41	1,26	1,26		
DP	0,02	0,03	0,12	0,03	0,02		

DP: Desvio Padrão

Os dados coletados referentes aos eletrólitos séricos, mais especificamente o cálcio (Ca) no sangue venoso, apresentaram como média para o cão 1 (1,23 mEq/dl), para o cão 2 (1,27 mEq/dl), para o cão 3 (1,41 mEq/dl), para o cão 4 e cão 5 (1,26 mEq/dl). Em todos os animais foi observada diminuição dos valores entre M1 e M2, com exceção do cão 5, onde foi verificado um aumento de 0,02 no valor encontrado em M1, ou seja, de 1,24 mEq/dl foi para 1,26 mEq/dl. Como maior valor que se destacou nesse experimento verificou-se o M1 do cão 3, cujo valor foi de 1,50 mEq/dl; e como menor valor notou-se o M2 do cão 1, onde se apontou um valor de 1,22 mEq/dl. Frente a esses dados, o cão que apresentou o maior desvio

padrão foi o de número 3, com valor de 0,12. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 1 e no cão 5, valor este de 0,02.

Quando avaliados os momentos isoladamente, o M0 apresentou a maior média (1,31 mEq/dl) e desvio padrão de 0,08. O momento que apresentou a menor média foi o M2 (1,24 mEq/dl), apresentando também o menor desvio padrão (0,02). O M1 teve como média 1,30 mEq/dl e o maior valor para o desvio padrão (0,11).

Na análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os momentos avaliados.

5.5 Avaliação da frequência cardíaca (FC)

Tabela 5 - Avaliação da frequência cardíaca: frequência cardíaca em bpm (batimentos por minuto) de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	96	107	111	93	77	96,80	13,35
M1	207	218	223	243	206	219,40	15,04
M2	200	203	205	179	194	196,75	10,47
Média	167,67	176,00	179,67	171,67	159,00		
DP	62,16	60,22	60,14	75,27	71,27		

DP: Desvio Padrão

bpm: batimentos por minuto

Os valores obtidos referentes a frequência cardíaca apresentaram como média para o cão 1 (167,67 bpm), para o cão 2 (176,00 bpm), para o cão 3 (179,67 bpm), para o cão 4 (171,67 bpm) e para o cão 5 (159 bpm). Em todos os animais foi observado aumento dos valores entre M0 e M1, e diminuição dos valores entre M1 e M2. Como maior valor que se destacou nesse experimento notou-se o M1 do cão 4, cujo valor foi de 243 bpm; e como menor valor o M0 do cão 4, onde se verificou um valor de 93 bpm. Frente a esses dados, o cão que apresentou o maior desvio padrão foi o de número 4, com valor de 75,27. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 3, com o valor de 60,14.

Na avaliação dos momentos, o M1 apresentou a maior média (219,40 bpm) e o maior desvio padrão (15,04). O momento que apresentou a menor média foi o M0 (96,80 bpm), apresentando desvio padrão de 13,35. O M2 teve como média 196,75 bpm e o menor valor para o desvio padrão (10,47).

Quando realizada análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre todos os momentos quando comparados entre si, vale dizer M0 com M1, M0 com M2 e M1 com M2.

5.6 Avaliação da frequência respiratória (FR)

Tabela 6 - Avaliação da frequência respiratória: frequência respiratória em mpm (movimentos por minuto) de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	19	20	20	20	20	19,80	0,45
M1	20	20	20	20	17	19,40	1,34
M2	20	20	20	20	20	20,00	0,00
Média	19,67	20,00	20,00	20,00	19,00		
DP	0,58	0,00	0,00	0,00	1,73		

DP: Desvio Padrão

mpm: movimentos por minuto

Os valores obtidos referentes a frequência respiratória apresentaram como média para o cão 1 (19,67 mpm), para o cão 2, cão 3 e cão 4 (20 mpm) e para o cão 5 (19 mpm). Em todos os animais foi observada manutenção dos valores (20 mpm), com exceção do M0 do cão 1 (19 mpm), e do M1 do cão 5 (17 mpm). Frente a essa pequena variação dos dados, o cão que apresentou o maior desvio padrão foi o de número 5, com valor de 1,73. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 2, 3 e 4, com valor nulo.

Quando realizada a análise de cada momento de mensuração, o M2 apresentou a maior média (20,00 mpm) e desvio padrão nulo. O momento que apresentou a menor média foi o M1 (19,40 mpm), apresentando porém o maior desvio padrão (1,34). O M0 teve como média 19,80 mpm e 0,45 como valor para o desvio padrão.

Na análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os momentos avaliados.

5.7 Avaliação da temperatura retal (TR)

Tabela 7 - Avaliação da temperatura retal: temperatura retal em °C (grau Celsius) de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	37,0	37,1	37,5	37,6	37,5	37,34	0,27
M1	38,3	38,1	38,5	38,4	38,2	38,30	0,16
M2	37,2	37,0	37,2	37,2	36,1	37,15	0,48
Média	37,50	37,40	37,73	37,73	37,27		
DP	0,70	0,61	0,68	0,61	1,07		

DP: Desvio Padrão

Os valores obtidos referentes a temperatura retal apresentaram como média para o cão 1 (37,50 °C), para o cão 2 (37,40 °C), para o cão 3 e 4 (37,73 °C) e para o cão 5 (37,27 °C). Em todos os animais foi observado aumento dos valores entre M0 e M1. Como maior valor que se destacou nesse experimento notou-se o M1 do cão 3, cujo valor foi de 38,5 °C; e como menor valor o M2 do cão 5, onde se verificou um valor de 36,1 °C. Frente a esses dados, o cão que apresentou o maior desvio padrão foi o de número 5, com valor de 1,07. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 2 e no cão 4, com o valor de 0,61.

Na avaliação dos momentos, o M1 apresentou a maior média (38,30 °C) e o menor desvio padrão (0,16). O momento que apresentou a menor média foi o M2 (37,15 °C), apresentando o maior desvio padrão (0,48). O M0 teve como média 37,34 °C e 0,27 como valor para o desvio padrão.

Quando realizada análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre M0 com M1 e M1 com M2.

5.8 Avaliação da pressão arterial média (PAM)

Tabela 8 - Avaliação da pressão arterial média: pressão arterial média em mmHg de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	87	85	90	89	110	92,20	10,13
M1	88	84	86	95	112	93,00	11,40
M2	80	88	81	120	115	92,25	19,23
Média	85,00	85,67	85,67	101,33	112,33		
DP	4,36	2,08	4,51	16,44	2,52		

DP: Desvio Padrão

Os valores obtidos referentes a pressão arterial média apresentaram como média para o cão 1 (85,00 mmHg), para o cão 2 e para o cão 3 (85,67 mmHg), para o cão 4 (101,33 mmHg) e para o cão 5 (112,33 mmHg). Como maior valor que se destacou nesse experimento verificou-se o M2 do cão 4, cujo valor foi de 120 mmHg; e como menor valor o M2 do cão 1, onde se verificou um valor de 80 mmHg. Frente a esses dados, o cão que apresentou o maior desvio padrão foi o de número 4, com valor de 16,44. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 2, com o valor de 2,08.

Na avaliação dos momentos, o M1 apresentou a maior média (93,00 mmHg) e desvio padrão de 11,40. O momento que apresentou a menor média foi o M0 (92,20 mmHg), apresentando também o menor desvio padrão (10,13). O M2 teve como média 92,25 mmHg e o maior valor para o desvio padrão (19,23).

Na análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, não foram verificadas diferenças estatisticamente significativas entre os momentos avaliados.

5.9 Avaliação da contagem de plaquetas

Tabela 9 - Avaliação da contagem de plaquetas: contagem de plaquetas por mm³ de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	230000	202000	291000	200000	215000	227600	37420,58
M1	79000	83000	136000	97000	78000	94600	24357,75
M2	80000	90000	140000	133000	80000	110750	29509,32
Média	129666,67	125000,00	189000,00	143333,33	124333,33		
DP	86892,65	66775,74	88357,23	52271,73	78526,00		

DP: Desvio Padrão

Os valores obtidos referentes a contagem de plaquetas apresentaram como média para o cão 1 (129666,67 /mm³), para o cão 2 (125000 /mm³), para o cão 3 (189000 /mm³), para o cão 4 (143333,33 /mm³) e para o cão 5 (124333,33 /mm³). Em todos os animais foi observada diminuição dos valores entre M0 e M1, e aumento dos valores entre M1 e M2. Como maior valor que se destacou nesse experimento verificou-se o M0 do cão 3, cujo valor foi de 291000 /mm³; e como menor valor o M1 do cão 5, onde se verificou um valor de 78000 /mm³. Frente a esses dados, o cão que apresentou o maior desvio padrão foi o de número 3, com valor de 88357,23. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 4, com o valor de 52271,73.

Quando realizada a análise de cada momento de mensuração, o M0 apresentou a maior média (227600 /mm³) e também o maior desvio padrão (37420,58). O momento que apresentou a menor média foi o M1 (94600 /mm³), apresentando também o menor desvio

padrão (24357,75). O M2 teve como média 110750 /mm³ e 29509,32 como valor para o desvio padrão.

Na análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre M0 com M1 e M0 com M2.

5.10 Avaliação da dosagem de proteínas totais

Tabela 10 - Avaliação da dosagem de proteínas totais: proteínas totais em g/dl de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	7,2	6,9	7,2	7,1	7,0	7,08	0,13
M1	3,7	2,2	1,4	3,2	1,4	2,38	1,04
M2	4,1	4,0	2,8	4	3,7	3,73	0,54
Média	5,00	4,37	3,80	4,77	4,03		
DP	1,92	2,37	3,03	2,06	2,81		

DP: Desvio Padrão

Os valores obtidos referentes a dosagem de proteínas totais apresentaram como média para o cão 1 (5 g/dl), para o cão 2 (4,37 g/dl), para o cão 3 (3,80 g/dl), para o cão 4 (4,77 g/dl) e para o cão 5 (4,03 g/dl). Em todos os animais foi observada diminuição dos valores entre M0 e M1, e aumento dos valores entre M1 e M2. Como maior valor que se destacou nesse experimento constatou-se o M0 do cão 1 e do cão 3, cujo valor foi de 7,2 g/dl; e como menor valor o M1 do cão 3 e do cão 5, onde se verificou um valor de 1,4 g/dl. Frente a esses dados, o cão que apresentou o maior desvio padrão foi o de número 3, com valor de 3,03. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 1, com o valor de 1,92.

Na avaliação dos momentos, o M0 apresentou a maior média (7,08 g/dl) e o menor desvio padrão de 0,13. O momento que apresentou a menor média foi o M1 (2,38 g/dl), apresentando porém o maior desvio padrão (1,04). O M2 teve como média 3,73 g/dl e o valor para o desvio padrão de 0,54.

Na análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre M0 com M1 e M0 com M2.

5.11 Avaliação da dosagem de glicose sérica

Tabela 11 - Avaliação da dosagem de glicose sérica: glicose sérica em mg/dl de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	99	90	95	71	88	88,6	10,74
M1	166	181	191	180	195	182,6	11,28
M2	140	153	160	165	175	154,50	13,13
Média	135,00	141,33	148,67	138,67	152,67		
DP	33,78	46,61	48,99	59,08	56,89		

DP: Desvio Padrão

Os valores obtidos referentes a dosagem de glicose sérica apresentaram como média para o cão 1 (135,00 mg/dl), para o cão 2 (141,33 mg/dl), para o cão 3 (148,67 mg/dl), para o cão 4 (138,67 mg/dl) e para o cão 5 (152,67 mg/dl). Em todos os animais foi observado aumento dos valores entre M0 e M1, e diminuição dos valores entre M1 e M2. Como maior valor que se constatou nesse experimento notou-se o M1 do cão 5, cujo valor foi de 195 mg/dl; e como menor valor o M0 do cão 4, onde se verificou um valor de 71 mg/dl. Frente a esses dados, o cão que apresentou o maior desvio padrão foi o de número 4, com valor de 59,08. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 1, com o valor de 33,78.

Quando realizada a análise de cada momento de mensuração, o M1 apresentou a maior média (182,60 mg/dl) e desvio padrão de 11,28. O momento que apresentou a menor média foi o M0 (88,60 mg/dl), apresentando também o menor desvio padrão (10,74). O M2 teve como média 154,50 mg/dl, e o maior valor para o desvio padrão (13,13).

Na análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre todos os momentos avaliados, vale dizer M0 com M1, M0 com M2 e M1 com M2.

5.12 Avaliação do Hematócrito

Tabela 12 - Avaliação do Hematócrito: hematócrito em % de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	43	44	46	49	45	45,40	2,30
M1	18	16	18	30	17	19,80	5,76
M2	23	21	22	36	24	25,50	6,14
Média	28,00	27,00	28,67	38,33	28,67		
DP	13,23	14,93	15,14	9,71	14,57		

DP: Desvio Padrão

Os valores obtidos referentes ao hematócrito apresentaram como média para o cão 1 (28 %), para o cão 2 (27 %), para o cão 3 (28,67 %), para o cão 4 (38,33 %) e para o cão 5 (28,67 %). Em todos os animais foi observada diminuição dos valores entre M0 e M1, e aumento dos valores entre M1 e M2. Como maior valor que se destacou nesse experimento notou-se o M0 do cão 4 cujo valor foi de 49 %; e como menor valor o M1 do cão 2, onde se verificou um valor de 16 %. Frente a esses dados, o cão que apresentou o maior desvio padrão foi o de número 3, com valor de 15,14. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 4, com o valor de 9,71.

Na avaliação dos momentos, o M0 apresentou a maior média (45,40 %) e o menor desvio padrão de 2,30. O momento que apresentou a menor média foi o M1 (19,80 %), apresentando desvio padrão de 5,76. O M2 teve como média 25,50 % e o maior valor para o desvio padrão (6,14).

Na análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente

significativas as diferenças entre todos os momentos avaliados, vale dizer M0 com M1, M0 com M2 e M1 com M2.

5.13 Avaliação da Contagem de Hemácias

Tabela 13 - Avaliação da Contagem de Hemácias: contagem de hemácias em milhões/mm³ de cães submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) e uma hora de reperfusão pós-CEC –

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	Média	DP
M0	6,3	6,4	6,7	7,8	6,5	6,74	0,61
M1	2,6	2,3	2,4	4,6	2,5	2,88	0,97
M2	3,3	3,1	3,2	5,5	3,5	3,78	1,01
Média	4,07	3,93	4,10	5,97	4,17		
DP	1,97	2,17	2,29	1,65	2,08		

DP: Desvio Padrão

Os valores obtidos referentes a contagem de hemácias apresentaram como média para o cão 1 (4,07 milhões/mm³), para o cão 2 (3,93 milhões/mm³), para o cão 3 (4,10 milhões/mm³), para o cão 4 (5,97 milhões/mm³) e para o cão 5 (4,17 milhões/mm³). Em todos os animais foi observada diminuição dos valores entre M0 e M1, e aumento dos valores entre M1 e M2. Como maior valor que se verificou nesse experimento notou-se o M0 do cão 4 cujo valor foi de 7,8 milhões/mm³; e como menor valor o M1 do cão 2 onde se verificou um valor de 2,3 milhões/mm³. Frente a esses dados, o cão que apresentou o maior desvio padrão foi o de número 3, com valor de 2,29. Já o menor valor de DP foi verificado no cão 4, com o valor de 1,65.

Na avaliação dos momentos, o M0 apresentou a maior média (6,74 milhões/mm³) e o menor desvio padrão (0,61). O momento que apresentou a menor média foi o M1 (2,88 milhões/mm³), apresentando desvio padrão de 0,97. O M2 teve como média 3,78 milhões/mm³ e o maior valor para o desvio padrão (1,01).

Quando realizada a análise estatística de variância (ANOVA) dos dados, foi verificado que os animais apresentaram padrão de curva populacional de normalidade, sendo estatisticamente significativas as diferenças entre todos os momentos avaliados, vale dizer M0 com M1, M0 com M2 e M1 com M2.

5.14 Avaliação anátomo-histopatológica

5.14.1 Avaliação anátomo-patológica

Imediatamente após a eutanásia, todos os animais foram submetidos a necrópsia completa no Serviço de Patologia Animal do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP.

Todas as lesões macroscópicas observadas no coração e nos pulmões foram registradas, e consistiram de:

- Coração: Não foram observadas lesões macroscópicas dignas de nota em epicárdio, miocárdio ou endocárdio.
- Pulmões: Em todos os animais do experimento, constatou-se a presença de congestão , sendo que o órgão apresentava-se com áreas avermelhadas. Discreto edema também foi observado. .

5.14.2 Avaliação Histopatológica

Fragmentos representativos do miocárdio e dos pulmões dos cães submetidos à circulação extracorpórea foram rotineiramente fixados, incluídos em parafina e os cortes histológicos de 5 µm foram examinados em microscópio de luz¹. Após a apresentação das lesões nos quadros, as fotomicrografias (Figs. 8 a 47) apresentam as lesões encontradas nos corações e pulmões avaliados.

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	% dos cães com alteração em M1 e/ou M2
Degeneração das Fibras Cardíacas (necrose)	M2				M1 e M2	40%
Edema entre as Fibras Cardíacas					M1 e M2	20%
Edema Perinuclear			M1 e M2			20%
Hemorragia	M2					20%
Infiltrado Inflamatório Neutrofílico (miocardite)	M2					20%
Pericardite Neutrofílica				M2		20%
Picnose Nuclear			M1 e M2		M1	40%
Fragmentos de miocárdio sem alterações histopatológicas dignas de nota	M0 e M1	M0, M1 e M2	M0	M0 e M1	M0	60%

Quadro 1 – Avaliação Histopatológica de fragmentos de coração de cães apenas anestesiados (M0) submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) (M1) e uma hora de perfusão pós-CEC (M2)–

¹ Olympus - Japan

Pelo quadro do exame histopatológico do coração, observa-se que nos animais apenas anestesiados(M0), ou seja, no início dos procedimentos cirúrgicos nenhum dos cães apresentou alterações no tecido cardíaco.

No tempo de 2 horas após a circulação extracorpórea (M1), os animais 3 e 5 apresentaram alterações em miocárdio, sendo estas representadas por edema perinuclear e picnose nuclear em fibras musculares cardíacas no animal 3, e degeneração e edema entre fibras cardíacas com picnose nuclear no animal 5.

Quando da avaliação do momento correspondente a 1 hora de reperfusão (M2), as lesões apresentadas pelos animais foram representadas por degeneração das fibras cardíacas, com perda de estriações das fibras musculares cardíacas, acidofilia e presença de núcleos picnóticos; além de hemorragia e infiltrado inflamatório neutrofílico no animal 1, edema perinuclear e picnose nuclear em fibras musculares cardíacas no animal 3, pericardite neutrofílica em fibras musculares cardíacas no animal 4 e degeneração e edema entre as fibras cardíacas no animal 5. O animal 2 não apresentou alterações histológicas no M2.

	Cão 1	Cão 2	Cão3	Cão4	Cão5	% dos cães com alteração em M1 e/ou M2
Enfisema	M0	M0, M1 e M2	M0, M1 e M2	M0	M0 e M1	60%
Pleuris	M0	M2	M1	M1	M2	80%
Hemorragia	M1		M2		M2	60%
Derrame de Fibrina	M1 e M2		M2			40%
Infiltrado Inflamatório Misto	M1 e M2		M2	M1 e M2		60%
Infiltrado Inflamatório Peri-Bronquial	M2	M1	M1			60%
Hipertrofia da musculatura lisa peri - Brônquica		M1				20%
Infiltrado Inflamatório Peri-Vascular		M2				20%
Colapso do Parênquima Pulmonar			M2		M2	40%
Pneumonia				M2		20%
Congestão Pulmonar					M2	20%

Quadro 2 – Avaliação Histopatológica de fragmentos dos pulmões de cães apenas anestesiados (M0), submetidos a duas horas de circulação extracorpórea (CEC) (M1) e uma hora de reperfusão pós-CEC (M2)–

No quadro que descreve os principais achados durante o exame histopatológico dos pulmões, observa-se que em todos os momentos avaliados (M0, M1 e M2) os animais apresentaram alterações.

Enfisema pulmonar foi constatado no M0 de todos os animais, no M1 do cão 2, 3 e 5 e no M2 do cão 2 e 3. Pleuris foi verificado no M0 do cão 1, no M1 do cão 3 e 4 e no M2 do cão 2 e 5.

Áreas de hemorragia foram constatadas no M1 do cão 1 e no M2 do cão 3 e 5. Derrame de fibrina foi diagnosticado no M1 do cão 1 e no M2 dos cães 2 e 3. Infiltrado inflamatório misto foi verificado no M1 dos cães 1 e 4 e no M2 dos cães 1, 3 e 4. Atelectasia foi notada no M0 do cão 5, no M1 do cão 5 e no M2 dos cães 1 e 3. Infiltrado inflamatório peri-bronquial foi constatado no M1 dos cães 2 e 3 e no M2 do cão 1. Hipertrofia do músculo brônquico foi notada no M1 do cão 2. Infiltrado inflamatório peri-vascular foi constatado no M2 do cão 2. Colapso do parênquima pulmonar foi notado no M2 dos cães 3 e 5. Pneumonia alveolar foi notada no M2 do cão 4 e Congestão pulmonar no M2 do cão 5.

Animal 1**Coração M0**

Figura 8 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 1, no momento M0, mostrando o tecido cardíaco sem alterações dignas de nota. (H&E, objetiva de 40X)

Coração M1

Figura 9 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 1, no momento M1, mostrando o tecido cardíaco sem alterações dignas de nota. (H&E, objetiva de 40X)

Coração M2

Figura 10 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 1 no momento M2, mostrando áreas focais de hemorragia com infiltrado inflamatório neutrofílico e fibras cardíacas acidófilas, sugerindo degeneração (H&E, objetiva de 10X)

Figura 11 - Detalhe da fotomicrografia anterior, mostrando área de hemorragia com infiltrado inflamatório neutrofílico e fibras cardíacas em degeneração (H&E, objetiva de 20X)

Pulmões M0

Figura 12 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 1 no momento M0, mostrando área com enfisema pulmonar. (H & E, objetiva de 10X)

Figura 13 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 1 no tempo M0, mostrando pleuritis aguda(H & E, objetiva de 20X)

Pulmões M1

Figura 14 - Fotomicrografia de corte histológico dos pulmões do cão 1 no momento M1, mostrando pleuris aguda. (H&E, objetiva de 20X)

Figura 15 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 1 no momento M1, mostrando áreas focais com hemorragia, derrame de fibrina e infiltrado intersticial misto. (H&E, objetiva de 10X)

Pulmões M2

Figura 16 - Fotomicrografia de corte histológico dos pulmões do cão 1, no momento M2, mostrando áreas de atelectasia e infiltrado inflamatório intersticial(H&E, objetiva de 4X)

Figura 17 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 1, momento M2, mostrando atelectasia, infiltrado inflamatório misto e congestão (H&E, objetiva de 20X)

Animal 2**Coração M0**

Figura 18 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 2, momento M0, mostrando o tecido cardíaco sem alterações microscópicas. (H&E, objetiva de 20X)

Coração M1

Figura 19 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 2, momento M1, mostrando o tecido cardíaco dentro dos padrões da normalidade. (H&E, objetiva de 20X)

Coração M2

Figura 20 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 2, momento M2, mostrando o tecido cardíaco dentro dos padrões da normalidade. (H&E, objetiva de 20X)

Pulmões M0

Figura 21 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 2, momento M0, mostrando área com enfisema pulmonar. (H&E, objetiva de 4X)

Pulmões M1

Figura 22 - Fotomicrografia de corte histológico de pulmão do cão 2, momento M1, mostrando áreas de enfisema, infiltrado inflamatório peri bronquial e hipertrofia de músculo brônquico. (H&E, objetiva de 4X)

Pulmões M2

Figura 23 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 2, momento M2, mostrando infiltrado inflamatório perivascular e antracose. (H&E, objetiva de 20X)

Figura 24 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 2, momento M2, mostrando pleuris discreto(H&E, objetiva de 20X).

Animal 3

Coração M0

Figura 25 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 3, momento M0, mostrando o tecido cardíaco sem alterações dignas de nota. (H&E, objetiva de 20X)

Coração M1

Figura 26 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 3, momento M1, mostrando edema perinuclear na célula cardíaca. (H&E, objetiva de 20X)

Coração M2

Figura 27 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 3, momento M2, mostrando edema perinuclear na célula cardíaca. (H&E, objetiva de 40X)

Pulmões M0

Figura 28 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M0, mostrando enfisema pulmonar. (H&E, objetiva de 4X)

Pulmões M1

Figura 29 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M1, mostrando pleuritis aguda discreta. (H&E, objetiva de 20X)

Figura 30 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M1, mostrando enfisema pulmonar (H&E, objetiva de 4X)

Figura 31 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M1, mostrando presença de linfócitos e neutrófilos em brônquio. (H&E, objetiva de 20X)

Pulmões M2

Figura 32 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M2, mostrando extensas áreas de hemorragia, derrame de fibrina e colapso do parênquima pulmonar (H&E, objetiva de 4X)

Figura 33 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M2, mostrando focos de hemorragia, derrame de fibrina e infiltrado inflamatório misto discreto. (H&E, objetiva de 20X)

Figura 34 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 3, momento M2, mostrando áreas de atelectasia e enfisema (H&E, objetiva de 4X)

Animal 4

Coração M0

Figura 35 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do animal 4, momento M0, mostrando o tecido cardíaco dentro dos padrões da normalidade. (H&E, objetiva de 20X)

Coração M1

Figura 36 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 3, momento M1, mostrando o tecido cardíaco sem alterações dignas de nota. (H&E, objetiva de 20X)

Coração M2

Figura 37 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 4, momento M2, mostrando o tecido cardíaco sem alterações dignas de nota (H&E, objetiva de 10X)

Pulmões M0

Figura 38 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 4, momento M0, mostrando áreas focais de enfisema (H&E, objetiva de 4X)

Pulmões M1

Figura 39 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 4, momento M1, mostrando infiltrado inflamatório misto e pleuris (H&E, objetiva de 20X)

Pulmões M2

Figura 40 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 4, momento M2, mostrando pneumonia alveolar discreta com infiltrado inflamatório misto alveolar (H&E, objetiva de 10X)

Animal 5

Coração M0

Figura 41 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 5, momento M0, mostrando o tecido cardíaco dentro dos padrões da normalidade. (H&E, objetiva de 40X)

Coração M1

Figura 42 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 5, momento M1, mostrando edema entre as fibras cardíacas e degeneração de fibras musculares. (H&E, objetiva de 10X)

Figura 43 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 5, momento M1, mostrando degeneração de fibras cardíacas. (H&E, objetiva de 20X)

Coração M2

Figura 44 - Fotomicrografia de corte histológico do miocárdio do cão 5, momento M2, mostrando edema entre as fibras cardíacas e degeneração de fibras musculares. (H&E, objetiva de 20X)

Pulmões M0

Figura 45 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 5, momento M0, mostrando enfisema e áreas focais de atelectasia (H&E, objetiva de 0,5X)

Pulmões M1

Figura 46 - Fotomicrografia de corte histológico do pulmão do cão 5, momento M1, mostrando enfisema e atelectasia. (H&E, objetiva de 4X)

Pulmões M2

Figura 47 - Fotomicrografia do corte histológico do pulmão do cão 5, momento M2, mostrando pleuritis acentuada, hemorragia com colapso do parênquima e congestão pulmonar. (H&E, objetiva de 10X)

Já as avaliações ultra-estruturais de somente um animal, com coletas realizadas nos três momentos avaliados, foram as seguintes:

Eletromiografias do músculo cardíaco no momento M0

Observam-se fibras musculares bem preservadas, com núcleo alongado, com mitocôndrias em região peri-nuclear e também na periferia celular, próximas à membrana, sendo observada uma mitocôndria em cada sarcômero. As mitocôndrias apresentam matriz eletrolúcida, com as cristas bem alongadas e bem definidas. Os filamentos encontram-se agrupados em miofilamentos delimitados por mitocôndrias dispostas em série. (Figs. 48, 49, e 50).

Eletromicrografias do músculo cardíaco no momento M1

Nestas fibras, observa-se aumento da eletrodensidade da matriz mitocondrial e aumento dos grânulos mitocondriais, sugestivos de depósito de cálcio. Presença de figuras de mielina indicativas de degeneração de organelas e discreto edema peri-nuclear. Observa-se, ainda, a presença de edema entre as miofibrilas, dissociando-as. (Figs. 51, 52, e 53).

Eletromicrografias do músculo cardíaco no momento M2

Neste tempo experimental, constata-se desorganização e redução do tamanho das miofibrilas além de fragmentação das mesmas. As mitocôndrias distribuem-se irregularmente. Além disso, há um pronunciamento da eletrodensidade da matriz mitocondrial, com presença de grânulos de cálcio. O edema perinuclear é bastante pronunciado. (Figs. 54, 55, e 56).

Exame Ultraestrutural – Coração - M0

Barra: 2 μ m

Figura 48 – Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M0, mostrando fibras musculares bem preservadas com núcleo alongado, mitocôndrias em região perinuclear e também na periferia celular (Aumento de 7000 X)

Barra: 1 μ m

Figura 49 – Eletromicrografia de detalhe da figura 48, mostrando fibras musculares bem preservadas, com núcleo alongado (Aumento de 14000 X)

Barra: 500nm

Figura 50 – Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M0, mostrando mitocôndrias apresentando matriz eletrolúcida, com as cristas bem alongadas e bem definidas (Aumento de 42000 X)

Exame Ultraestrutural – Coração – M1

Barra: 2µm

Figura 51 – Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M1, mostrando aumento dos grânulos mitocondriais, sugestivos de depósito de cálcio e edema entre as miofibrilas, dissociando-as (Aumento de 7000 X)

Barra: 1 μ m

Figura 52 – Eletromicrografia de detalhe da figura 51, mostrando presença de figuras de mielina indicativas de degeneração de organelas e discreto edema peri-nuclear (Aumento de 14000 X)

Barra: 200nm

Figura 53 – Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M1, mostrando o aumento da eletrodensidade da matriz mitocondrial com grânulos de cálcio (Aumento de 70000 X)

Exame Ultraestrutural – Coração – M2

Barra: 2 μ m

Figura 54 – Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M2, mostrando desorganização e redução do tamanho das miofibrilas além de fragmentação das mesmas (Aumento de 7000 X)

Barra: 1 μ m

Figura 55 – Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M2, mostrando edema perinuclear bastante pronunciado e mitocôndrias com distribuição irregular (Aumento de 14000 X)

Barra: 500nm

Figura 56 – Eletromicrografia do coração do cão 5, momento M2, mostrando pronunciamento da eletrodensidade da matriz mitocondrial associado a presença de grânulos de cálcio (Aumento de 42000 X)

6. DISCUSSÃO

Este tópico da presente tese de doutorado apresenta-se dividido em:

- Considerações Gerais: onde foram discutidos aspectos gerais do experimento realizado nesta tese, confrontando-os com os observados por diversos autores da literatura.
- Avaliação dos Resultados: onde foram confrontados os resultados encontrados neste trabalho de tese com a literatura pertinente.
- Considerações Finais: onde foi emitida opinião sobre os aspectos avaliados na tese, dando ênfase aos reputados como os mais importantes.

6.1 Considerações Gerais

A técnica utilizada para a implantação da circulação extracorpórea no cão mostrou-se segura e de fácil aplicação, indo ao encontro da literatura, onde Kurusz (2003) relatou que as máquinas de circulação extracorpórea evoluíram, porém os princípios continuam os mesmos desde 1950.

Assim como frisado por Guyton; Willians e Hatcher (1990) e corroborado por toda nossa equipe, o cirurgião que visa a trabalhar com a técnica de circulação extracorpórea necessita de conhecimentos de cirurgia geral e vascular, o qual sem tais conhecimentos, não estará apto para a correção de possíveis intercorrências que possam acontecer durante todo o procedimento.

A necessidade de uma equipe devidamente treinada e adaptada ao procedimento de circulação extracorpórea em cães também mostrou-se de importância ímpar para o sucesso cirúrgico, evitando assim problemas técnicos e não pertinentes ao procedimento propriamente

dito, como por exemplo as alterações fisiológicas que a circulação extracorpórea provoca no organismo, indo ao encontro do relatado por Kirklin e Kirklin (1990).

Outro aspecto importante a se salientar foi a facilidade de se trabalhar com cães como modelo experimental que visem estudar a circulação extracorpórea. Assim como relataram diversos autores (BEHRINGER et al., 2003; CAKIR et al., 2003; KEARNS et al., 1999; KOIKE et al., 2003; e SPACKMAN et al., 1985), o trabalho nessa espécie mostrou-se de fácil aplicação. Esses mesmos autores frisaram que os cuidados pré e pós-operatórios, essenciais para experimentos desse porte, devem ser efetuados de maneira adequada, o que é facilitado principalmente devido à sociabilidade desses animais. Porém, o pesquisador deve ficar atento quanto aos exames pré-operatórios que devem ser realizados nos cães que serão utilizados nos experimentos, uma vez que, por se tratarem na grande maioria das vezes de animais capturados nas ruas, podem ser portadores de doenças que ocasionam processos patológicos, os quais muitas vezes inviabilizam a utilização de tal animal no experimento.

As cânulas utilizadas nesta pesquisa, necessárias para drenar o sangue do cão via átrio direito e depois reinfundir o mesmo via artéria femoral, apesar de terem sido desenvolvidas para a espécie humana, mostraram-se exeqüíveis nos animais da espécie canina. O mesmo foi observado com o conjunto de tubos utilizados para conectar o animal a máquina de circulação extracorpórea. Esse mesmo aspecto foi salientado por Guyton; Willians e Hatcher (1990), quando descreveram os materiais utilizados na implantação da circulação extracorpórea no cão. Já Moody et al. (1995) relataram a alta incidência na formação de êmbolos por todo o sistema de tubos da máquina de circulação extracorpórea, fato este não observado neste experimento.

A utilização do “prime” não sangüíneo utilizado no presente experimento mostrou-se satisfatória, não ocasionando nenhum óbito decorrente deste procedimento, concordando com Shiang et al. (1982).

Apesar do trabalho pioneiro de Pullen; Gourley e Rhode (1973) que compararam os oxigenadores de bolha com os oxigenadores de membrana, e concluíram que os de membrana produziram menores alterações fisiológicas que os de bolha, julgamos que este fato não inviabilizaria o uso dos de bolha; constatou-se, contudo, que devido serem atualmente de mesmo custo, seria melhor trabalhar-se com os de membrana, minimizando os efeitos fisiológicos deletérios que os oxigenadores acarretam, concordando assim com os referidos autores.

6.2 Avaliação dos Resultados

A oxigenação durante e após a utilização da circulação extracorpórea mostrou-se nesse experimento significativamente reduzida (diminuição dos níveis de O₂ circulante tanto no sangue arterial como no venoso), principalmente devido a técnica de hemodiluição, fato esse que também foi observado pelos autores Gordon et al. (1975); Guyton; Willians e Hatcher (1990) e Kirklin e Kirklin (1990). A esse fator soma-se a hemólise que os oxigenadores de membrana ocasionam, corroborando assim com Guyton; Willians e Hatcher (1990); Marques et al. (1995); Pullen; Gourley e Rhode (1973) e Sant'ana e Lucchese (1994) a própria circulação do sangue em estruturas não fisiológicas, vale dizer os tubos que compõem o conjunto da circulação extracorpórea, provocam, assim, diminuição severa no número de hemácias circulante, e, conseqüentemente, diminuição no hematócrito, o que vai ao encontro do relatado por Feerick et al. (1994).

Também é importante ressaltar que a utilização de bomba arterial de roletes vem aumentar essa hemólise, principalmente pelo seu sistema de funcionamento, caracterizado pelo “esmagamento do sangue” contra as paredes do tubo, fato esse também relatado por Guyton; Willians e Hatcher (1990); Marques et al. (1995) e Sant'ana e Lucchese (1994). A

lesão pulmonar que a circulação extracorpórea acarreta, faz com que a hematose não ocorra de maneira eficiente no período pós- circulação extracorpórea imediato, provocando assim uma deficiente oxigenação do organismo como um todo, indo ao encontro do relatado por Holmberg (1998); Johnson et al. (1994) e Nieman et al. (1999).

Fatores como o seqüestro de leucócitos e plaquetas pelos pulmões durante o procedimento de circulação extracorpórea (MAYERS et al., 1996; BANDO et al., 1990) a síndrome da angústia respiratória que ocorre após tal procedimento verificada por Holmberg (1998); Johnson et al. (1994) e Nieman et al. (1999), e a liberação de radicais livres, leucotrienos e elastase devido a ativação de neutrófilos seqüestrados nos pulmões (LIU et al., 2000) provocam insuficiente ventilação pulmonar o que acarreta elevação dos índices de CO₂ tanto no sangue arterial quanto no venoso, fazendo com que concordemos com os autores supra citados. Entretanto, os dados observados nesse experimento nos faz ir de encontro ao observado por Cox Jr; Allen e Brennan (1999), que observaram decréscimo abrupto na pressão arterial de CO₂, fato este não constatado neste trabalho.

Já no que tange ao pH sangüíneo e bicarbonato, observamos diminuição progressiva do pH e um aumento significativo do bicarbonato em todos os animais quando comparamos as médias dos momentos avaliados, confrontando com o observado por Cox Jr; Allen e Brennan (1999), que relataram aumento progressivo do pH. Essa diminuição no pH sangüíneo deve-se principalmente a má ventilação pulmonar que a circulação extracorpórea ocasiona, provocando uma acidose ventilatória, apesar de não ser descartada a acidose metabólica decorrente de má perfusão tecidual, que provoca hipóxia muscular ,corroborando com as informações fornecidas por Guyton; Willians e Hatcher (1990); Kirklin e Kirklin (1990) e Sant'ana e Lucchese (1994).

A concentração do íon sódio no sangue permaneceu praticamente inalterada, principalmente pela infusão de solução fisiológica (NaCl 0,9%) durante todo o experimento, o

que repõe constantemente o sódio perdido pelo organismo principalmente na urina, concordando assim com Holmberg (1998) e Sant'ana e Lucchese (1994). Já o íon potássio sofreu decréscimo em todos os animais avaliados durante todos os momentos, com exceção do cão 2 entre o M0 e o M1, o que nos faz ir ao encontro do que relatou Holmberg (1998), informando sobre a necessidade da reposição desse íon durante o processo de circulação extracorpórea, principalmente pela sua grande perda na urina. O mesmo autor relatou que a diminuição do íon cálcio ocorre em menor proporção quando comparada ao íon potássio, fato este constatado pela nossa equipe, afirmando que a suplementação de tal íon só deve ser realizada no período pós operatório imediato e tardio, quando necessário.

Quanto a frequência cardíaca foi verificado uma grande aumento do M0 para o M1, e depois uma diminuição do M1 para o M2, porém ainda mantendo taxas elevadas. Isso se deve principalmente ao choque provocado pelo procedimento de circulação extracorpórea no organismo do cão, fazendo com que ocorram descargas de adrenalina, que diretamente aumentam a frequência cardíaca, e indiretamente provocam vasoconstrição periférica, levando a um maior volume de sangue chegando ao coração, o que segundo a lei de Frank-Starling leva a um aumento da frequência cardíaca, concordando assim com Guyton; Willians e Hatcher (1990) e Sant'ana e Lucchese (1994). Vale acrescentar o relatado por Holmberg (1998) e Kirklin e Kirklin (1990), que a liberação de epinefrina pelas adrenais e de norepinefrina pelas terminações nervosas ocasiona vasoconstrição na musculatura esquelética, o que também promove o aumento na frequência cardíaca, fato este observado em nosso experimento.

A avaliação da frequência respiratória não mostrou alterações, dado este esperado e compreensível pelo fato dos animais estarem em intubação oro-traqueal com ventilação controlada previamente ao procedimento de circulação extracorpórea e após este. Durante tal procedimento, a hematose ocorreu pela ação do oxigenador da máquina de circulação

extracorpórea, período esse que a ventilação dos pulmões foi cessada. Esse procedimento foi relatado por todos os autores que realizaram procedimentos de circulação extracorpórea, vale ressaltar Klement et al. (1987a) e Orton et al. (2001).

A aferição da temperatura pela via retal apresentou elevação entre o M0 e M1 e diminuição do M1 para o M2. Isso é esperado e corroborado pelos autores Holmberg (1998) e Sant'ana e Lucchese (1994). O aumento foi proporcionado pelo sistema de aquecimento da máquina de circulação extracorpórea, procedimento este usualmente utilizado em procedimentos de normotermia, o mesmo usado neste experimento. A diminuição da temperatura entre o M1 para o M2, ocasião em que o aquecimento pela máquina não mais estava acontecendo, explica-se pelo próprio ato da cirurgia de toracotomia, que pela grande exposição dos órgãos intra torácicos, principalmente os pulmões, faz com que haja expressiva troca de calor com o meio ambiente, diminuindo sensivelmente a temperatura do paciente, fato este ainda agravado em centro cirúrgicos com temperaturas baixas devido ao uso excessivo de ar condicionado.

A pressão arterial média permaneceu praticamente constante durante todos os momentos avaliados. Isso é explicado entre o M0 e o M1 pela manutenção dos mesmos valores de pressão observados no início do experimento através do uso da máquina de circulação extracorpórea, que através do aumento das circunvoluções do rolete arterial proporciona aumento da pressão arterial, quando diminuí-se essas circunvoluções, diminui-se conseqüentemente a pressão arterial. Já a manutenção praticamente desses mesmos valores entre o M1 e o M2 deu-se principalmente devido a manutenção da volemia inicial do animal do experimento, através da reposição gradual para o animal de experimento do volume residual que permaneceu no reservatório e tubos da máquina de circulação extracorpórea, procedimento esse normalmente utilizado no final da circulação extracorpórea e explicado detalhadamente por Kirklin e Kirklin (1990) e Klement et al. (1987b).

O número de plaquetas diminui significativamente no final do procedimento de circulação extracorpórea, vale dizer, a medida anotada no M1. Isso é explicado detalhadamente por Kirklin e Kirklin (1990); Marques et al. (1995) e Oeveren et al. (1985) e, que afirmaram que o traumatismo decorrente da passagem do sangue pelos túbulos do sistema de CEC pode levar a agregações plaquetárias e consequentemente à trombocitopenia. Destacaram também que podem ocorrer alterações nos fatores de coagulação, o que predispõe a hemorragias. Vale ainda ressaltar que segundo Oeveren et al. (1985) a função plaquetária diminui devido à hemodiluição e à hipóxia. Essa diminuição também foi observada por Brouman et al. (2003), que constataram em gatos esse mesmo acontecimento; e por Martin et al. (2002), que uma das explicações para o insucesso da correção cirúrgica da dupla via de saída do ventrículo direito foi a hemorragia ocorrida. O aumento do número de plaquetas no M2, apesar de ainda permanecer em níveis extremamente baixos, explica-se pela reposição do volume residual existente no reservatório e tubos da máquina de circulação extracorpórea, fato este que por si só elevaria os números de plaquetas.

Na dosagem das proteínas totais foi verificado uma diminuição importante e significativa desse valor. Esse mesmo aspecto foi observado por Brouman et al (2003); Holmberg (1998); Kirklin e Kirklin (1990) e Sant'ana e Lucchese (1994) o que é explicado pela hemodiluição sem a adição de componentes que evitem a redução do poder oncótico, cujos principais são albumina e manitol. Além disso, a hemodiluição provoca diminuição na oxigenação hepática e intestinal, levando a lesão desses órgãos, fato este observado por Gordon et al. (1975); Mathie et al. (1993) e Shimono et al. (1994). Com isso ocorre diminuição no fornecimento de proteínas plasmáticas para regular o equilíbrio osmótico no sangue por parte do fígado, e aumento da permeabilidade as proteínas no intestino, o que segundo relataram Lee et al (1998), acaba por agravar tal quadro de hipoproteinemia.

Os níveis de glicose mensurados nesse trabalho aumentaram significativamente entre o M0 e M1, permanecendo em níveis altos no M2. Tal fato é corroborado por diversos autores, que explicaram isto de diversas maneiras. Bandali; Belanger e Wittnich (2003) relataram que em crianças é comum ocorrer hiperglicemia em procedimentos que necessitem de circulação extracorpórea. Eles relataram casos onde ocorreu a ventilação de pacientes com altos níveis de oxigênio (hiperoxigenação), o que ocasionou aumento do glucagon e diminuição da insulina circulante, levando a hiperglicemia. Já Okano et al. (2002) relataram diminuição da circulação sangüínea do fígado e do pâncreas durante o procedimento de circulação extracorpórea, o que acarretou hiperglicemia devido a baixas taxas de insulina. O mesmo foi observado anteriormente por Wang et al. (1998), que verificaram alterações fisiopatológicas importantes derivadas de uma diminuição da função pancreática.

Sandstrom et al. (1999) alertaram para outro aspecto importante que pode ocasionar hiperglicemia: a infusão de grandes quantidades de soluções à base de lactato, muito usadas no prime de cirurgias cardíacas que necessitem de circulação extracorpórea. Esse fato também ocorreu em nosso experimento, uma vez que as soluções à base de lactato são as de escolha quando aplicamos técnicas de hemodiluição. Eles relataram que em pacientes onde foi usada tal solução, os níveis de glicose no sangue aumentaram significativamente mais do que em pacientes que não a usaram.

Braden et al. (1998) explicaram que a hiperglicemia ocorrida quando do uso da circulação extracorpórea deveu-se principalmente a fatores hormonais e metabólicos, dependendo também da quantidade de glicose administrada durante o procedimento, sendo que esta é reabsorvida pelos rins, mantendo os níveis de glicose altos. A importância que deve ser dada a mensuração dos níveis de glicose durante todo o procedimento de circulação extracorpórea, e seu controle através da infusão de insulina, foi salientada por Dobbs e Cobanoglu (1997) e Feerick et al. (1995), que relataram a necessidade de tal medida ser

realizada durante todo o processo, principalmente em crianças, como frisou Dobbs e Cobanoglu (1997) em seu trabalho. Obviamente são incontestáveis todas as explicações expostas acima, como já referido, porém cabe frisar que a má perfusão dos órgãos envolvidos no metabolismo e controle da glicose no sangue tem uma importância ímpar nessa explicação. Devido a má perfusão, principalmente do pâncreas e do fígado, é de se esperar aumento nos níveis de glicose no sangue, fato este associado a todos os outros já explicados pelos autores citados.

Quanto a avaliação nos diferentes momentos do hematócrito e do número de hemácias nos animais deste experimento, houve diminuição significativa destes valores entre M0 e M1, com recuperação branda entre M1 e M2, porém permanecendo ainda em níveis considerados baixos. Tal fato explica-se principalmente por dois episódios. Primeiro pelo próprio procedimento de hemodiluição, que provoca diminuição considerável no hematócrito, dado a grande quantidade de solução cristalóide infundida no paciente, fato este que vai ao encontro com o citado por diversos autores, tais como Gordon et al. (1975); Holmberg (1998); Sant'ana e Lucchese (1994) e Shiang et al. (1982). O outro fator seria a destruição das hemácias pela ação física da bomba arterial de rolete, explicado amiúde por Sant'ana e Lucchese (1994).

A recuperação branda apresentada pelos valores observados no M2 deveu-se a reposição volumétrica no final da circulação extracorpórea e o término da ação da bomba de rolete, o que eleva o número de hemácias; com manutenção da eliminação de urina, o que tende a aumentar o hematócrito.

Em relação aos resultados da avaliação histopatológica do coração, verificamos que nenhum animal apresentou lesão no M0, fato este que possibilitou que todos pudessem ser incluídos neste experimento. Já no M1, 40% apresentaram alterações no miocárdio diagnosticadas ao exame histopatológico, sendo esta determinada por edema perinuclear nas células cardíacas. No M2, 80% dos animais apresentaram lesão nas células cardíacas, sendo

estas principalmente representadas por hemorragia, áreas focais de infiltrado inflamatório neutrofílico intersticial, células musculares com citoplasma acidofílico, miocardite aguda, necrose de miocárdio, edema perinuclear e pericardite neutrofílica. Quanto a avaliação ultraestrutural realizada em apenas um caso, observamos um progresso do processo de lesão entre o M1 e o M2, tendo como lesões principais o edema perinuclear, dissociação das miofibrilas, aumento da eletrodensidade das mitocôndrias com a presença de grânulos de depósito de cálcio. Estes achados vêm corroborar com o observado por Feerick et al. (1994); Ulus et al. (2000); Ronson et al. (1999); Nakamura et al. (2000); Sheridan et al. (1991) e Kawai et al. (1992), tendo estes últimos realizado tal análise com técnicas de microscopia eletrônica.

Em relação a avaliação histopatológica dos pulmões, todos os animais apresentaram alterações no tecido pulmonar em todos os momentos avaliados. Porém no M0, por tratarem-se de lesões decorrentes do procedimento de ventilação controlada (enfisema grau leve), e pela exposição do órgão ao meio ambiente (pleuris grau leve), houve-se por bem utilizarem-se tais animais no experimento, ainda pelo fato de pesquisadores tais como Guyton; Willians e Hatcher (1990); Johnson et al. (1994) e Kirklin e Kirklin (1990) terem também descrito a ocorrência de tais achados na espécie humana. No M1 as alterações iniciais de enfisema permaneceram, sendo ainda encontradas áreas focais com hemorragia, derrame de fibrina e infiltrado inflamatório misto (intersticial e alveolar), inflamatório peri bronquial e hipertrofia de músculo brônquico e atelectasia.

Quando avaliado o M2, observamos as mesmas alterações descritas até aquele momento, porém em grau mais acentuado, apresentando ainda infiltrado inflamatório peri vascular, extensas áreas de hemorragia, colapso do parênquima pulmonar e congestão pulmonar. Tais observações foram também verificadas por autores como Bando et al. (1990) e Johnson et al. (1994) na espécie humana e Holmberg (1998) em cães, discordando do trabalho

de Johnson et al. (1994), apenas no que tange a existência de inflamação nos pulmões, fato este não observado por tais autores.

6.3 Considerações Finais

A hemólise constatada quando do uso da circulação extracorpórea por diversos autores (MARQUES et al., 1995; SANT'ANA e LUCCHESI, 1994 e GORDON et al., 1975) foi verificada também neste experimento, porém a diminuição do hematócrito nunca mostrou-se diferente do esperado em procedimentos de hemodiluição, o que fez com que não nos preocupássemos com tal parâmetro. Também vale salientar nesse mesmo aspecto ainda, a bomba arterial de rolete, o que segundo Guyton; Willians e Hatcher (1990) e Sant'ana e Lucchese (1994) aumentaria significativamente a hemólise, o mesmo pudemos constatar, mesmo com o rolete devidamente calibrado, causando assim grande destruição das hemácias. Também é importante salientar que neste experimento os aspiradores cirúrgicos que compõem a máquina de circulação extracorpórea não foram utilizados, contribuindo assim para a manutenção da hemólise observada, que provavelmente seria maior, indo neste aspecto ao encontro do apresentado pelos autores supra-mencionados em seus referidos trabalhos.

Por outro lado, apesar de constataremos e concordarmos com Holmberg (1998) e Sant'ana e Lucchese (1994), que a hemodiluição diminui a viscosidade sangüínea e conseqüentemente melhora a perfusão tecidual, acreditamos que essa diminuição da viscosidade sangüínea seja uma das principais causas do insucesso da utilização da técnica de circulação extracorpórea no cão. Assim como o verificado por Holmberg (1998) e Kirklin e Kirklin (1990), a redução do poder oncótico, provocada principalmente pela hemodiluição e pela redução da albumina provocam um quadro de edema em diversos órgãos, principalmente os pulmões, quadro esse que dificulta e muito o sucesso em tal procedimento.

Os exames histopatológicos assim como o exame ultraestrutural, mesmo que de apenas um caso, vêm corroborar com a idéia de que a redução do poder oncótico possa ser o principal problema no procedimento de extracorpórea em cães. Estudos futuros devem ser realizados para se constatar individualmente o grau de importância de cada uma das variáveis estudadas nesta tese, determinando os limites de cada uma dessas variações, estabelecendo assim protocolos paramétricos para o procedimento de circulação extracorpórea em cães. Portanto, vale ressaltar que é necessária a reposição de elementos sangüíneos ao final do procedimento de extracorpórea, vale dizer hemácias, proteínas e plaquetas, fator esse que pelo ponto de vista deste grupo de pesquisa, torna-se essencial para o sucesso de tal procedimento.

7. CONCLUSÃO

O presente estudo demonstrou que o procedimento de circulação extracorpórea por duas horas com reperfusão durante 1 hora determina, em cães, alterações clínicas, modificações de parâmetros sanguíneos e induz processos patológicos no coração e pulmões.

REFERÊNCIAS

- BANDALI, K. S.; BELANGER, M. P.; WITTNICH, C. Does hyperoxia affect glucose regulation and transport in the newborn? **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 126, n. 6, p. 1730-1735, 2003.
- BANDO, K.; PILLAI, R.; CAMERON, D. E.; BRAWN, J. D.; WINKELSTEIN, J. A.; HUTCHINS, G. M.; REITZ, B. A.; BAUMGARTNER, W. A. Leukocyte depletion ameliorates free radical-mediated lung injury after cardiopulmonary bypass. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 99, n. 5, p. 873-877, 1990.
- BEHRINGER, W.; SAFAR, P.; WU, X.; KENTNER, R.; RADOVSKY, A.; KOCHANKEK, P.M.; DIXON, C. E.; TISHERMAN, S. A. Survival without brain damage after clinical death of 60-120 minutes in dogs using suspended animation by profound hypothermia. **Critical Care Medicine**, v. 31, n. 5, p. 1523-1531, 2003.
- BRADEN, H.; CHEEMA-DHADLI, S.; MAZER, C. D.; McKNIGHT D. J.; SINGER, W.; HALPERIN, M. L. Hyperglycemia during normothermic cardiopulmonary bypass: the role of the kidney. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 65, n. 6, p. 1588-1593, 1998.
- BROURMAN, J. D.; SCHERTEL, E. R.; HOLT, D. W.; OLSHOVE, V. A. Cardiopulmonary bypass in the cat. **Veterinary Surgery**, v. 31, n. 5, p. 412-417, 2003.
- CAKIR, O.; ORUC, A.; EREN, S.; BUYUKBAYRAM, H.; ERDINC, L.; EREN, N. Does sodium nitroprusside reduce lung injury under cardiopulmonary bypass. **European Journal of Cardiothoracic Surgery**, v. 23, n. 6, p. 1040-1045, 2003.
- COX, JR, C. S.; ALLEN, S. J.; BRENNAN, N. Analysis of intestinal microvascular permeability associated with cardiopulmonary bypass. **Journal of Surgical Research**, v. 83, n. 1, p. 19-26, 1999.
- DOOBS, J.L.; COBANOGLU, A. Glucose management in the infant under six kilograms. **Perfusion**, v. 12, n. 5, p. 303-308, 1997.
- FEERICK, A.E.; JOHNSTON, W.E.; JENKINS, L.W.; LIN, C.Y.; MACKEY, J.H.; PROUGH, D.S. Hyperglycemia during hypothermic canine cardiopulmonary bypass increases cerebral lactate. **Anesthesiology**, v. 82, n. 2, p. 512-520, 1995.

FEERICK, A. E.; JOHNSTON, W. E.; STEINSLAND, O.; LIN, C.; WANG, Y.; UCHIDA, T.; PROUGH, D. S. Cardiopulmonary bypass impairs vascular endothelial relaxation: effects of gaseous microemboli in dogs. **American Journal of Physiology**, v. 267, n. 36, p. 1174-1182, 1994.

GORDON, R. J.; RAVIN, M.; RAWITSCHER, R. E.; DAICOFF, G. R. Changes in arterial pressure, viscosity, and resistance during cardiopulmonary bypass. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 69, n. 4, p. 552-561, 1975.

GUYTON, R. A.; WILLIAMS, W. H.; HATCHER, JR, C. R. Techniques of cardiopulmonary bypass. In: HURST, J. W. et al. **The Heart**, 7.ed., Filadélfia: Mcgrow-Hill inc, 1990, p. 2194-2200.

HOLMBERG, D. L. Auxílio circulatório extracorpóreo. In : SLATTER, D. **Manual de cirurgia de pequenos animais**, 2.ed., São Paulo: Editora Manole, 1998, p.1105-1110.

JOHNSON, D.; THOMSON, D.; HURST, T.; PRASAD, K.; WILSON, T.; MURPHY, F.; SAXENA, A.; MAYERS, I. Neutrophil-mediated acute lung injury after extracorporeal perfusion. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 107, n. 5, p. 1193-1202, 1994.

KAWAI, T.; WADA, Y.; KAWACHI, H.; OHGA, K.; OKA, T.; YASUDA, M.; YOSHIKAWA, T. Metabolism of Ca^{+2} in myocytes and peroxidation products in ischemia-reperfusion injury under extracorporeal circulation. **Nippon Kyobu Geba Gakkai Zasshi**, v. 40, n. 11, p. 2040 - 2047, 1992.

KEARNS, R. J.; RINGLER, S.; KRAKOWKA, S.; TALLMAN, R.; SITES, J. OGLESBEE, M. J. The effects of extracorporeal whole body hyperthermia on the functional and phenotypic features of canine peripheral blood mononuclear cells (PBMC). **Clinical and Experimental Immunology**, v. 116, n. 1, p. 188-192, 1999.

KIRKLIN, J. K.; KIRKLIN, J. W. Cardiopulmonary bypass for cardiac surgery. In: SABISTON, JR, D. C.; SPENCER, F. C. **Surgery of the chest**, 5.ed., Minnessota: W. B. Saunders Company, 1990, p.1107-1125.

KLEMENT, P; FEINDEL, C. M.; SCULLY, H. E.; MESHER, E.; KLEMENT, G.; DEL NIDO, P.; WILSON, G. J. Mitral valve replacement in dogs. Surgical technique and postoperative management. **Veterinary Surgery**, v. 16, n. 3, p. 231-237, 1987b.

- KLEMENT, P.; KLEMENT, G.; DEL NIDO, P.; WILSON, G. J.; MICKLEBOROUGH, L. Technique and postoperative management for successful cardiopulmonary bypass and open-heart surgery in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 190, n. 7, p. 869-874, 1987a.
- KOIKE, N.; TAKEYOSHI, I.; OHKI, S.; TSUTSUMI, H.; MATSUMOTO, K.; MORISHITA, Y. The effect of short-term coronary perfusion using a perfusion apparatus on canine heart transplantation from non-heart-beating donors. **Journal of heart and lung transplantation**, v. 22, n. 7, p. 810-817, 2003.
- KURUSZ, M. Early techniques of extracorporeal circulation. **Perfusion**, v. 18, n. 3, p. 191-200, 2003.
- LEE, R.; NEYA, K.; VLAHAKES, G. J. Effects of cardiopulmonary bypass and calcium administration on the splanchnic circulation. **Journal of Investigative Surgery**, v. 11, n. 4, p. 251-258, 1998.
- LIU, Y.; WANG, Q.; ZHU, X.; LIU, D.; PAN, S.; RUAN, Y.; LI, Y. Pulmonary artery perfusion with protective solution reduces lung injury after cardiopulmonary bypass. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 69, n. 5, p. 1402-1407, 2000.
- MARQUES, E.; OSHIRO, M. S.; CESTARI, I. A.; HAYASHIDA, S. A.; LEIRNER, A. A. Extracorporeal circulation with autogenous oxygenation: hemodynamic and gasometric parameters. **Artificial Organs**, v. 19, n. 5, p. 470-474, 1995.
- MARTIN, J. M.; ORTON, E. C.; BOON, J. A.; MAMA, K. R.; GAYNOR, J. S.; BRIGHT, J. M. Surgical correction of double-chambered right ventricle in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 220, n. 6, p. 770-774, 2002.
- MATHIE, R. T. Hepatic blood flow during cardiopulmonary bypass. **Critical Care Medicine**, v. 21, n. 2, p. 72-76, 1993.
- MAYERS, I.; HURST, T.; JOHNSON, D.; CUJEC, B.; ANG, L. C.; THOMSON, D.; FOX, J. A.; BLANK, G. S.; SAXENA, A.; RICHARDSON, J. S. Anti-CD18 antibodies improve cardiac function following cardiopulmonary bypass in dogs. **Journal of Critical Care**, v. 11, n. 4, p. 189-196, 1996.
- MOODY, D. M.; BROWN, W. R.; CHALLA, V. R.; STUMP, D. A.; REBOUSSIN, D. M.; LEGAULT, C. Brain microemboli associated with cardiopulmonary bypass: a histologic and magnetic resonance imaging study. **Annals of Thoracic Surgery**, v. 59, n. 5, p. 1304-1307, 1995.

- NAKAMURA, N.; THOURANI, V. H.; RONSON, R. S.; VELEZ, D. A.; MA, X.; KATZMARK, S.; ROBINSON, J.; SCHMARKEY, L. S.; ZHAO, Z. Q.; WANG, N. P.; GUYTON, R. A.; VINTEN-JOHANSEN, J. Glutathione reverses endothelial damage from peroxynitrite, the byproduct of nitric oxide degradation, in crystalloid cardioplegia. **Circulation**, v. 102, n. 19, p. 332-338, 2000. supplement 3.
- NIEMAN, G.; SEARLES, B.; CARNEY, D.; McCANN, U.; SCHILLER, H.; LUTZ, C.; LINCK, C.; GATTO, L. A.; HODELL, M.; PICONE, A. Systemic inflammation induced by cardiopulmonary bypass: a review of pathogenesis and treatment. **Journal of Extra-Corpororeal Technology**, v. 31, n. 4, p. 202-210, 1999.
- OEVEREN, W. V.; KAZATCHKINE, M. D.; DESCAMPS- LATSCHA, B.; MALLET, F.; FISCHER, E.; CARPENTIER, A.; WILDEVUUR, C. R. H. Deleterious effects of cardiopulmonary bypass: a prospective study of bubble versus membrane oxygenation. **Journal of Thoracic and Cardiovascular Surgery**, v. 89, n.8, p. 888-899, 1985.
- OKANO, N.; MIYOSHI, S.; OWADA, R.; FUJITA, N.; KADOI, Y.; SAITO, S.; GOTO, F.; MORITA, T. Impairment of hepatosplanchnic oxygenation and increase of serum hyaluronate during normothermic and mild hypothermic cardiopulmonary bypass. **Anesthesia Analgesia**, v. 95, n. 2, p. 278-286, 2002.
- ORTON, E. C.; MAMA, K. R.; HELLYER, P.; HACKETT, T. B. Open surgical repair of tetralogy of fallot in dogs. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 219, n. 8, p. 1089-1093, 2001.
- PULLEN, C. M.; GOURLEY, I. M.; RHODE, JR. E. A. Cardiopulmonary bypass techniques in dogs: comparative study of donor circulation and bubble oxygenation. **Journal of American Veterinary Medical Association**, v. 163, n. 1, p. 58-63, 1973.
- RONSON, R. S.; THOURANI, V. H.; MA, X.; KATZMARK, S. R.; HAN, D.; ZHAO, Z.; NAKAMURA, M.; GUYTON, R. A.; VINTEN-JOHANSEN, J. Peroxynitrite, the breakdown product of nitric oxide, is beneficial in blood cardioplegia but injurious in crystalloid cardioplegia. **Circulation**, v. 100, n. 19, p. 384-391, 1999. supplement 2.
- SANDSTROM, K.; NILSSON, K.; ANDREASSON, S.; LARSSON, L. E. Open heart surgery; pump prime effects and cerebral arteriovenous differences in glucose, lactate and ketones. **Paediatric Anaesthesiology**. v. 9, n. 1, p. 53-59, 1999.
- SANT'ANA, J. R. M.; LUCCHESI, F. A. Circulação extracorpórea para cirurgia cardíaca. In: NESRALLA, I. **Cardiologia cirúrgica: perspectivas para o ano 2000**, 1.ed., São Paulo: Fundação editorial BYK, 1994, p. 244 – 263.

- SHERIDAN, F. M.; DAUBER, I. M.; McMURTRY, I. F.; LESNEFSKY, E. J.; HORWITZ, L. D. Role of leukocytes in coronary vascular endothelial injury due to ischemia and reperfusion. **Circulation Research**, v. 69, n. 6, p. 1566-1574, 1991.
- SHIANG, H. H.; CHEN, V. L.; MINDICH, B. P.; MITCHELL, B.; LITWAK, R. S. Use of nonblood priming for open-heart surgery in dogs. **American Journal of Veterinary Research**, v. 43, n. 10, p. 1830-1832, 1982.
- SHIMONO, T.; YADA, I.; KANAMORI, Y.; SATO, T.; KONDO, C.; TANAKA, K.; YUASA, H.; KUSAGAWA, M. Reticuloendothelial function following cardiopulmonary bypass: laboratory and electron microscopy findings. **Journal of Surgical Research**, v. 56, n. 5, p. 446-451, 1994.
- SPACKMAN, C. J.; CAYWOOD, D. D.; GANNON, P. G.; IRMITER, R. A.; LOUIS, C. F. Comparison of crystalloid and sanguineous cardioplegic solutions in the dog. **American Journal of Veterinary Research**, v. 46, n. 6, p. 1330-1334, 1985.
- ULUS, A. T.; AKSOYEK, A.; KATIRCIOGLU, S. F.; GOKCE, P.; KOC, B. Preservation of myocardial function by pentoxifylline cardioplegia during and after cardiopulmonary bypass. **Panminerva Medicine**, v. 42, n. 4, p. 253-256, 2000.
- WANG, D.; FENG, W.; WANG, C.; SHEN, W.; LU, S.; XIANG, L.; LI, C. The changes of pancreatic function after cardiopulmonary bypass. **Zhonghua Wai Ke Za Zhi**, v. 36, n. 12, p. 735-737, 1998.

APÊNDICE

Avaliação Estatística

Pressão parcial de oxigênio no sangue arterial

One-way Analysis of Variance (ANOVA)

The P value is < 0.0001 , considered extremely significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 3.773 then the P value is less than 0.05.

Mean

Comparison	Difference	q	P value
M0 vs M1	154.80	17.117 ***	P<0.001
M0 vs M2	177.60	19.638 ***	P<0.001
M1 vs M2	22.800	2.521 ns	P>0.05

Comparison	Difference	q	P value
M0 vs M1	154.80	17.117 ***	P<0.001
M0 vs M2	177.60	19.638 ***	P<0.001
M1 vs M2	22.800	2.521 ns	P>0.05

Mean 95% Confidence Interval

Difference	Difference	From	To
M0 - M1	154.80	120.68	188.92
M0 - M2	177.60	143.48	211.72
M1 - M2	22.800	-11.321	56.921

Difference	Difference	From	To
M0 - M1	154.80	120.68	188.92
M0 - M2	177.60	143.48	211.72
M1 - M2	22.800	-11.321	56.921

Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.

Bartlett statistic (corrected) = 4.179

The P value is 0.1238.

Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.

Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:

Group	KS	P Value	Passed normality test?
M0	0.2162	>0.10	Yes
M1	0.2040	>0.10	Yes
M2	0.2185	>0.10	Yes

Group	KS	P Value	Passed normality test?
M0	0.2162	>0.10	Yes
M1	0.2040	>0.10	Yes
M2	0.2185	>0.10	Yes

Intermediate calculations. ANOVA table

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatments (between columns)	2	93374	46687
Residuals (within columns)	12	4907.2	408.93
Total	14	98282	

$$F = 114.17 = (MS_{\text{Treatment}} / MS_{\text{Residual}})$$

Summary of Data

Number of Group	Standard Points	Standard Error of Mean	Deviation	Mean	Median
M0	5	228.40	30.246	13.526	228.00
M1	5	73.600	13.649	6.104	70.000
M2	5	50.800	11.212	5.014	50.000

95% Confidence Interval

Group	Minimum	Maximum	From	To
M0	182.00	260.00	190.85	265.95
M1	58.000	93.000	56.655	90.545
M2	35.000	62.000	36.881	64.719

Pressão parcial de oxigênio em sangue venoso

One-way Analysis of Variance (ANOVA)

The P value is < 0.0001 , considered extremely significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 3.773 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
M0 vs M1	67.000	9.737 ***	$P < 0.001$
M0 vs M2	66.400	9.650 ***	$P < 0.001$
M1 vs M2	-0.6000	0.08720 ns	$P > 0.05$

Mean 95% Confidence Interval

Difference	Difference From	To
M0 - M1	67.000	41.038 92.962
M0 - M2	66.400	40.438 92.362
M1 - M2	-0.6000	-26.562 25.362

Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.

Bartlett statistic (corrected) = 4.582

The P value is 0.1012.

Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.

Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:

Group	KS	P Value	Passed normality test?
M0	0.2454	>0.10	Yes
M1	0.3482	>0.10	Yes
M2	0.2333	>0.10	Yes

Intermediate calculations. ANOVA table

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatments (between columns)	2	14831	7415.3
Residuals (within columns)	12	2840.8	236.73
Total	14	17671	

$F = 31.323 = (MS_{\text{treatment}} / MS_{\text{residual}})$

Summary of Data

Group	Number of Points	Standard Mean	Standard Deviation	Error of Mean	Median
M0	5	119.80	23.328	10.433	120.00
M1	5	52.800	8.672	3.878	47.000
M2	5	53.400	9.529	4.261	51.000

95% Confidence Interval				
Group	Minimum	Maximum	From	To

M0	94.000	156.00	90.839	148.76
M1	46.000	65.000	42.034	63.566
M2	45.000	69.000	41.570	65.230

Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue arterial

One-way Analysis of Variance (ANOVA)

The P value is < 0.0001 , considered extremely significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 3.773 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
M0 vs M1	5.800	1.392 ns	$P > 0.05$
M0 vs M2	-82.000	19.684 ***	$P < 0.001$
M1 vs M2	-87.800	21.077 ***	$P < 0.001$

Difference	Mean Difference	95% Confidence Interval From	To
M0 - M1	5.800	-9.917	21.517
M0 - M2	-82.000	-97.717	-66.283
M1 - M2	-87.800	-103.52	-72.083

Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.

Bartlett statistic (corrected) = 1.112

The P value is 0.5736.

Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.

Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:

Group	KS	P Value	Passed normality test?
M0	0.2208	> 0.10	Yes
M1	0.1988	> 0.10	Yes
M2	0.1876	> 0.10	Yes

Intermediate calculations. ANOVA table

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatments (between columns)	2	24111	12055
Residuals (within columns)	12	1041.2	86.767
Total	14	25152	

$$F = 138.94 = (MS_{\text{treatment}} / MS_{\text{residual}})$$

Summary of Data

Group	Number of Points	Standard Mean	Standard Error of Deviation	Mean	Median
M0	5	34.600	12.012	5.372	35.000
M1	5	28.800	7.190	3.216	27.000
M2	5	116.60	8.019	3.586	115.00

Group	Minimum	Maximum	95% Confidence Interval From	To
M0	22.000	53.000	19.687	49.513
M1	20.000	38.000	19.874	37.726
M2	106.00	126.00	106.65	126.55

Pressão parcial de dióxido de carbono no sangue venoso

Friedman Test (Nonparametric Repeated Measures ANOVA)

The P value is 0.0085, considered very significant.

Variation among column medians is significantly greater than expected by chance.

The P value is exactly correct (no approximations).

Calculation detail

Group	Sum of Ranks
M0	6.000
M1	9.000
M2	15.000

Number of Rows = 5

Number of Columns = 3

Friedman Statistic $Fr = 8.400$

Dunn's Multiple Comparisons Test

If the difference between rank sum means is greater than 7.573 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Rank Sum Difference	P value
M0 vs. M1	-3.000 ns	$P > 0.05$
M0 vs. M2	-9.000 *	$P < 0.05$
M1 vs. M2	-6.000 ns	$P > 0.05$

Summary of Data

Group	Number of Points	Median	Minimum	Maximum
M0	5	35.000	23.000	48.000
M1	5	37.000	32.000	44.000
M2	5	126.00	114.00	229.00

pH no sanguine arterial

One-way Analysis of Variance (ANOVA)

The P value is < 0.0001 , considered extremely significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 3.773 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
M0 vs M1	0.02600	0.6515 ns	$P > 0.05$
M0 vs M2	0.5180	12.980 ***	$P < 0.001$
M1 vs M2	0.4920	12.328 ***	$P < 0.001$

Difference	Mean Difference	95% Confidence Interval From To
M0 - M1	0.02600	-0.1246 0.1766
M0 - M2	0.5180	0.3674 0.6686
M1 - M2	0.4920	0.3414 0.6426

Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.

Bartlett statistic (corrected) = 0.1043

The P value is 0.9492.

Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.

Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:

Group	KS	P Value	Passed normality test?
M0	0.2182	>0.10	Yes
M1	0.2755	>0.10	Yes
M2	0.3811	>0.10	Yes

Intermediate calculations. ANOVA table

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatments (between columns)	2	0.8518	0.4259
Residuals (within columns)	12	0.09556	0.007963
Total	14	0.9473	

$F = 53.481 = (MS_{\text{treatment}} / MS_{\text{residual}})$

Summary of Data

Group	Number of Points	Standard Mean	Standard Error of Deviation	Mean	Median
M0	5	7.398	0.08585	0.03839	7.390
M1	5	7.372	0.08349	0.03734	7.410
M2	5	6.880	0.09772	0.04370	6.910

Group	Minimum	Maximum	95% Confidence Interval From	To
M0	7.310	7.500	7.291	7.505
M1	7.260	7.460	7.268	7.476
M2	6.710	6.960	6.759	7.001

Bicarbonato de sódio no sangue arterial

Repeated Measures Analysis of Variance

The P value is 0.0175, considered significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 4.041 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
M0 vs M1	-1.000	1.513	ns P>0.05
M0 vs M2	-3.400	5.145 *	P<0.05
M1 vs M2	-2.400	3.632	ns P>0.05

Difference	Mean Difference	95% Confidence Interval From	To
M0 - M1	-1.000	-3.670	1.670
M0 - M2	-3.400	-6.070	-0.7297
M1 - M2	-2.400	-5.070	0.2703

Intermediate calculations. ANOVA Table:

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatment (between columns)	2	30.533	15.267
Individual (between rows)	4	129.33	32.333
Random (residual)	8	17.467	2.183
Total	14	177.33	

$$F = 6.992 = MS_{\text{treatment}} / MS_{\text{residual}}$$

Assumption test: Was the matching effective?

This test uses a second value of F and a different P value.

$$F = 14.809 = (MS_{\text{individual}} / MS_{\text{residual}})$$

The P value is 0.0009, considered extremely significant.

Effective matching (or blocking) results in significant variation among means. With these data, the matching appears to be effective.

Summary of Data

Group	Number of Points	Standard Mean	Standard Deviation	Error of Mean	Median
-------	------------------	---------------	--------------------	---------------	--------

M0	5	20.200	3.962	1.772	21.000
M1	5	21.200	3.701	1.655	21.000
M2	5	23.600	2.702	1.208	23.000

95% Confidence Interval				
Group	Minimum	Maximum	From	To
M0	16.000	26.000	15.281	25.119
M1	18.000	27.000	16.605	25.795
M2	21.000	28.000	20.246	26.954

Sódio

One-way Analysis of Variance (ANOVA)

The P value is 0.1161, considered not significant.

Variation among column means is not significantly greater than expected by chance.

Post tests

Post tests were not calculated because the P value was greater than 0.05.

Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.

Bartlett statistic (corrected) = 0.07735

The P value is 0.9621.

Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.

Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:

Group	KS	P Value	Passed normality test?
M0	0.2464	>0.10	Yes
M1	0.2213	>0.10	Yes
M2	0.2464	>0.10	Yes

Intermediate calculations. ANOVA table

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatments (between columns)	2	10.533	5.267
Residuals (within columns)	12	24.400	2.033

Total	14	34.933
-------	----	--------

$$F = 2.590 = (MS_{\text{treatment}} / MS_{\text{residual}})$$

Summary of Data

Group	Number of Points	Standard Mean	Standard Deviation	Error of Mean	Median
M0	5	145.20	1.483	0.6633	145.00
M1	5	145.80	1.304	0.5831	146.00
M2	5	143.80	1.483	0.6633	144.00

95% Confidence Interval				
Group	Minimum	Maximum	From	To
M0	143.00	147.00	143.36	147.04
M1	144.00	147.00	144.18	147.42
M2	142.00	146.00	141.96	145.64

Potássio

Friedman Test (Nonparametric Repeated Measures ANOVA)

The P value is 0.0083, considered very significant.

Variation among column medians is significantly greater than expected by chance.

The P value is approximate (from chi-square distribution) because at least one row has two or more identical values.

Calculation detail

Group	Sum of Ranks
M0	14.500
M1	10.500
M2	5.000

Number of Rows = 5

Number of Columns = 3

Friedman Statistic $Fr = 9.579$ (corrected for ties)

Dunn's Multiple Comparisons Test

If the difference between rank sum means is greater than 7.573 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Rank Sum Difference	P value
M0 vs. M1	4.000 ns	P>0.05
M0 vs. M2	9.500 **	P<0.01
M1 vs. M2	5.500 ns	P>0.05

The data contain ties, however, this post test does not correct for ties.

Summary of Data

Group	Number of Points	Median	Minimum	Maximum
M0	5	3.800	3.700	3.900
M1	5	3.400	2.900	3.700
M2	5	2.600	2.400	2.800

Cálculo ionizado

Repeated Measures Analysis of Variance

The P value is 0.1628, considered not significant.

Variation among column means is not significantly greater than expected by chance.

Post tests

Post tests were not calculated because the P value was greater than 0.05.

Intermediate calculations. ANOVA Table:

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatment (between columns)	2	0.01216	0.006080
Individual (between rows)	4	0.05683	0.01421
Random (residual)	8	0.02117	0.002647
Total	14	0.09016	

$$F = 2.297 = MS_{\text{Treatment}} / MS_{\text{residual}}$$

Assumption test: Was the matching effective?

This test uses a second value of F and a different P value.

$$F = 5.368 = (MS_{\text{individual}} / MS_{\text{residual}})$$

The P value is 0.0213, considered significant.

Effective matching (or blocking) results in significant variation among means. With these data, the matching appears to be effective.

Summary of Data

Group	Number of Points	Mean	Standard Deviation	Standard Error of Mean	Median
M0	5	1.310	0.07969	0.03564	1.280
M1	5	1.302	0.1130	0.05054	1.250
M2	5	1.246	0.01949	0.008718	1.240

Group	Minimum	Maximum	95% Confidence Interval From	To
M0	1.250	1.450	1.211	1.409
M1	1.230	1.500	1.162	1.442
M2	1.220	1.270	1.222	1.270

Frequência cardíaca

One-way Analysis of Variance (ANOVA)

The P value is < 0.0001 , considered extremely significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 3.773 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
M0 vs M1	-122.60	20.940	*** P<0.001
M0 vs M2	-99.400	16.977	*** P<0.001
M1 vs M2	23.200	3.962	* P<0.05

Difference	Mean Difference	95% Confidence Interval From	To
M0 - M1	-122.60	-144.69	-100.51
M0 - M2	-99.400	-121.49	-77.309
M1 - M2	23.200	1.109	45.291

Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.

Bartlett statistic (corrected) = 0.4661

The P value is 0.7921.

Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.

Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:

Group	KS	P Value	Passed normality test?
M0	0.1880	>0.10	Yes
M1	0.2054	>0.10	Yes
M2	0.2416	>0.10	Yes

Intermediate calculations. ANOVA table

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatments (between columns)	2	42416	21208
Residuals (within columns)	12	2056.8	171.40
Total	14	44472	

$$F = 123.73 = (MStreatment/MSresidual)$$

Summary of Data

Group	Number of Points	Standard Mean	Standard Deviation	Error of Mean	Median
M0	5	96.800	13.349	5.970	96.000
M1	5	219.40	15.043	6.728	218.00
M2	5	196.20	10.474	4.684	200.00

95% Confidence Interval				
Group	Minimum	Maximum	From	To
M0	77.000	111.00	80.227	113.37
M1	206.00	243.00	200.72	238.08
M2	179.00	205.00	183.20	209.20

Frequência respiratória

Friedman Test (Nonparametric Repeated Measures ANOVA)

The P value is 0.6065, considered not significant.

Variation among column medians is not significantly greater than expected by chance.

The P value is approximate (from chi-square distribution) because at least one row has two or more identical values.

Calculation detail

Group	Sum of Ranks
M0	9.500
M1	9.500
M2	11.000

Number of Rows = 5

Number of Columns = 3

Friedman Statistic Fr = 1.000 (corrected for ties)

Post tests were not calculated because the P value was greater than 0.05.

Summary of Data

Group	Number of Points	Median	Minimum	Maximum
M0	5	20.000	19.000	20.000
M1	5	20.000	17.000	20.000
M2	5	20.000	20.000	20.000

Temperatura retal

One-way Analysis of Variance (ANOVA)

The P value is < 0.0001, considered extremely significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 3.773 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
M0 vs M1	-0.9600	6.512	** P<0.01
M0 vs M2	0.4000	2.713	ns P>0.05
M1 vs M2	1.360	9.225	*** P<0.001

Difference	Mean Difference	95% Confidence Interval From	To
M0 - M1	-0.9600	-1.516	-0.4038
M0 - M2	0.4000	-0.1562	0.9562

M1 - M2 1.360 0.8038 1.916

Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.

Bartlett statistic (corrected) = 4.054

The P value is 0.1317.

Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.

Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:

Group	KS	P Value	Passed normality test?
M0	0.3231	>0.10	Yes
M1	0.1364	>0.10	Yes
M2	0.3500	>0.10	Yes

Intermediate calculations. ANOVA table

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatments (between columns)	2	4.885	2.443
Residuals (within columns)	12	1.304	0.1087
Total	14	6.189	

$F = 22.479 = (MS_{\text{Treatment}}/MS_{\text{Residual}})$

Summary of Data

Group	Number of Points	Standard Mean	Standard Deviation	Error of Mean	Median
M0	5	37.340	0.2702	0.1208	37.500
M1	5	38.300	0.1581	0.07071	38.300
M2	5	36.940	0.4775	0.2135	37.200

Group	Minimum	Maximum	95% Confidence Interval From	To
M0	37.000	37.600	37.005	37.675
M1	38.100	38.500	38.104	38.496
M2	36.100	37.200	36.347	37.533

Pressão arterial média

Repeated Measures Analysis of Variance

The P value is 0.6729, considered not significant.

Variation among column means is not significantly greater than expected by chance.

Post tests

Post tests were not calculated because the P value was greater than 0.05.

Intermediate calculations. ANOVA Table:

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatment (between columns)	2	60.400	30.200
Individual (between rows)	4	1829.3	457.33
Random (residual)	8	580.27	72.533
Total	14	2470.0	

$$F = 0.4164 = MS_{\text{Treatment}} / MS_{\text{residual}}$$

Assumption test: Was the matching effective?

This test uses a second value of F and a different P value.

$$F = 6.305 = (MS_{\text{individual}} / MS_{\text{residual}})$$

The P value is 0.0136, considered significant.

Effective matching (or blocking) results in significant variation among means. With these data, the matching appears to be effective.

Summary of Data

Group	Number of Points	Standard Mean	Standard Error of Deviation	Mean	Median
M0	5	92.200	10.134	4.532	89.000
M1	5	93.000	11.402	5.099	88.000
M2	5	96.800	19.228	8.599	88.000

Group	Minimum	Maximum	95% Confidence Interval From	To
M0	85.000	110.00	79.619	104.78
M1	84.000	112.00	78.845	107.15
M2	80.000	120.00	72.930	120.67

Contagem de plaquetas

Repeated Measures Analysis of Variance

The P value is < 0.0001 , considered extremely significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 4.041 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
M0 vs M1	133000	16.603	*** P<0.001
M0 vs M2	123000	15.355	*** P<0.001
M1 vs M2	-10000	1.248	ns P>0.05

Difference	Mean Difference	95% Confidence Interval From	To
M0 - M1	133000	100630	165370
M0 - M2	123000	90630	155370
M1 - M2	-10000	-42370	22370

Intermediate calculations. ANOVA Table:

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatment (between columns)	2	5.486E+10	2.743E+10
Individual (between rows)	4	8.891E+09	2.223E+09
Random (residual)	8	2.567E+09	3.208E+08
Total	14	6.632E+10	

$$F = 85.501 = \text{MStreatment} / \text{MSresidual}$$

Assumption test: Was the matching effective?

This test uses a second value of F and a different P value.

$$F = 6.928 = (\text{MSindividual} / \text{MSresidual})$$

The P value is 0.0103, considered significant.

Effective matching (or blocking) results in significant variation among means. With these data, the matching appears to be effective.

Summary of Data

Group	Number of Points	Standard Mean	Standard Error of Deviation	Mean	Median
M0	5	227600	37421	16735	215000
M1	5	94600	24358	10893	83000

M2 5 104600 29509 13197 90000

Group	95% Confidence Interval			
	Minimum	Maximum	From	To
M0	200000	291000	181144	274056
M1	78000	136000	64361	124839
M2	80000	140000	67965	141235

Proteínas totais

Friedman Test (Nonparametric Repeated Measures ANOVA)

The P value is 0.0008, considered extremely significant.
Variation among column medians is significantly greater than expected by chance.

The P value is exactly correct (no approximations).

Calculation detail

Group	Sum of Ranks
M0	15.000
M1	5.000
M2	10.000

Number of Rows = 5

Number of Columns = 3

Friedman Statistic Fr = 10.000

Dunn's Multiple Comparisons Test

If the difference between rank sum means is greater than 7.573 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Rank Sum Difference	P value
M0 vs. M1	10.000 **	P<0.01
M0 vs. M2	5.000 ns**	P>0.05
M1 vs. M2	-5.000 ns	P>0.05

Summary of Data

Group	Number of Points	Median	Minimum	Maximum

M0	5	7.100	6.900	7.200
M1	5	2.200	1.400	3.700
M2	5	4.000	2.800	4.100

Glicose sérica

One-way Analysis of Variance (ANOVA)

The P value is < 0.0001 , considered extremely significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 3.773 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
M0 vs M1	-94.000	17.873	*** P<0.001
M0 vs M2	-70.000	13.310	*** P<0.001
M1 vs M2	24.000	4.563	* P<0.05

Difference	Mean Difference	95% Confidence Interval From	To
M0 - M1	-94.000	-113.84	-74.157
M0 - M2	-70.000	-89.843	-50.157
M1 - M2	24.000	4.157	43.843

Assumption test: Are the standard deviations of the groups equal?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations with identical SDs. This assumption is tested using the method of Bartlett.

Bartlett statistic (corrected) = 0.1618

The P value is 0.9223.

Bartlett's test suggests that the differences among the SDs is not significant.

Assumption test: Are the data sampled from Gaussian distributions?

ANOVA assumes that the data are sampled from populations that follow Gaussian distributions. This assumption is tested using the method Kolmogorov and Smirnov:

Group	KS	P Value	Passed normality test?
M0	0.2777	>0.10	Yes
M1	0.2089	>0.10	Yes
M2	0.1425	>0.10	Yes

Intermediate calculations. ANOVA table

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatments (between columns)	2	23853	11927
Residuals (within columns)	12	1659.6	138.30
Total	14	25513	

$$F = 86.238 = (MS_{\text{Treatment}} / MS_{\text{Residual}})$$

Summary of Data

Group	Number of Points	Standard Mean	Standard Deviation	Error of Mean	Median
M0	5	88.600	10.738	4.802	90.000
M1	5	182.60	11.283	5.046	181.00
M2	5	158.60	13.126	5.870	160.00

95% Confidence Interval				
Group	Minimum	Maximum	From	To
M0	71.000	99.000	75.269	101.93
M1	166.00	195.00	168.59	196.61
M2	140.00	175.00	142.30	174.90

Hematócrito

Repeated Measures Analysis of Variance

The P value is < 0.0001 , considered extremely significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 4.041 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
M0 vs M1	25.600	23.600 ***	$P < 0.001$
M0 vs M2	20.200	18.622 ***	$P < 0.001$
M1 vs M2	-5.400	4.978 *	$P < 0.05$

Difference	Mean Difference	95% Confidence Interval From	To
M0 - M1	25.600	21.217	29.983
M0 - M2	20.200	15.817	24.583
M1 - M2	-5.400	-9.783	-1.017

Intermediate calculations. ANOVA Table:

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatment (between columns)	2	1820.9	910.47
Individual (between rows)	4	257.73	64.433
Random (residual)	8	47.067	5.883
Total	14	2125.7	

$$F = 154.75 = MS_{\text{Treatment}} / MS_{\text{Residual}}$$

Assumption test: Was the matching effective?

This test uses a second value of F and a different P value.

$$F = 10.952 = (MS_{\text{Individual}} / MS_{\text{Residual}})$$

The P value is 0.0025, considered very significant.

Effective matching (or blocking) results in significant variation among means. With these data, the matching appears to be effective.

Summary of Data

Group	Number of Points	Standard Mean	Standard Deviation	Error of Mean	Median
M0	5	45.400	2.302	1.030	45.000
M1	5	19.800	5.762	2.577	18.000
M2	5	25.200	6.140	2.746	23.000

95% Confidence Interval				
Group	Minimum	Maximum	From	To
M0	43.000	49.000	42.542	48.258
M1	16.000	30.000	12.647	26.953
M2	21.000	36.000	17.577	32.823

Contagem de hemácias

Repeated Measures Analysis of Variance

The P value is < 0.0001 , considered extremely significant.

Variation among column means is significantly greater than expected by chance.

Tukey-Kramer Multiple Comparisons Test

If the value of q is greater than 4.041 then the P value is less than 0.05.

Comparison	Mean Difference	q	P value
------------	-----------------	---	---------

M0 vs M1	3.860	33.304	***	P<0.001
M0 vs M2	3.020	26.056	***	P<0.001
M1 vs M2	-0.8400	7.247	**	P<0.01

Difference	Mean Difference	95% Confidence Interval	
		From	To
M0 - M1	3.860	3.392	4.328
M0 - M2	3.020	2.552	3.488
M1 - M2	-0.8400	-1.308	-0.3716

Intermediate calculations. ANOVA Table:

Source of variation	Degrees of freedom	Sum of squares	Mean square
Treatment (between columns)	2	41.209	20.605
Individual (between rows)	4	8.751	2.188
Random (residual)	8	0.5373	0.06717
Total	14	50.497	

$$F = 306.77 = MS_{\text{Treatment}} / MS_{\text{residual}}$$

Assumption test: Was the matching effective?

This test uses a second value of F and a different P value.

$$F = 32.571 = (MS_{\text{individual}} / MS_{\text{residual}})$$

The P value is < 0.0001, considered extremely significant.

Effective matching (or blocking) results in significant variation among means. With these data, the matching appears to be effective.

Summary of Data

Group	Number of Points	Standard Mean	Standard Deviation	Error of Mean	Median
M0	5	6.740	0.6107	0.2731	6.500
M1	5	2.880	0.9680	0.4329	2.500
M2	5	3.720	1.006	0.4499	3.300

Group	Minimum	Maximum	95% Confidence Interval From	To
M0	6.300	7.800	5.982	7.498
M1	2.300	4.600	1.678	4.082
M2	3.100	5.500	2.471	4.969