

EDSON AUGUSTO RIBEIRO

**Ação da pentoxifilina na hemodinâmica regional,
sistêmica e efeito hepatoprotetor em animais
submetidos à manobra de Pringle**

Tese apresentada à Faculdade de Medicina
da Universidade de São Paulo para obtenção
do título de Doutor em Ciências

Área de concentração: Clínica Cirúrgica

Orientador: Prof. Dr. Nelson Fontana Margarido

**SÃO PAULO
2006**

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

Preparada pela Biblioteca da
Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo

©reprodução autorizada pelo autor

Ribeiro, Edson Augusto

Ação da pentoxifilina na hemodinâmica regional, sistêmica e efeito hepatoprotetor em animais submetidos à monobra de Pringle / Edson Augusto Ribeiro. -- São Paulo, 2006.

Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.
Departamento de Cirurgia.

Área de concentração: Clínica Cirúrgica.

Orientador: Nelson Fontana Margarido.

Descritores: 1.Fígado/cirurgia 2.Fluxo sanguíneo regional 3.Processos hemodinâmicos 4.Traumatismos por reperusão 5.Pentoxifilina 6.Cães

USP/FM/SBD-144/06

Mais do que responder perguntas, as pesquisas podem e devem indicar outras questões, às vezes, até maiores que as iniciais, esse é o caminho do novo, da descoberta, e o primeiro passo para quebra de paradigmas.

“A maior recompensa do nosso trabalho não é o que recebemos por ele, mas aquilo em que ele nos transforma”.

John Ruskin

Dedicatória

À minha Avó, a Madrinha, meu Anjo da Guarda que sempre me ilumina, me orienta e me protege em todos os meus passos.

Ao meu pai Edson, pela dedicação total a família, deixando de lado seus próprios sonhos para que os nossos se realizassem, exemplo de competência, sucesso e ética profissional.

À minha mãe Ida, que sempre foi e continua sendo mãe na essência da palavra, além de ser mulher, esposa e médica dedicada; pelo seu amor e empenho incondicional em nos educar, exemplo de disciplina e força de vontade.

À minha querida irmã Erika, que esteve comigo durante toda a minha caminhada, amiga, companheira, e incentivadora de sempre, exemplo de capacidade, inteligência e sucesso.

Ao meu irmão Evandro, parceiro e amigo de todos momentos, pela sua alegria e bondade que contagia e nos dá força, exemplo de correção e humildade.

À minha amada esposa Patrícia e seu filho Pedro, meus pilares de sustentação, meu porto seguro de todas as horas, pelo sacrifício de tantos momentos que me ausentei para realização da tese e pelo apoio irrestrito, essencial para a finalização deste trabalho.

AGRADECIMENTOS

Ao meu grande amigo Dr. Ruy Jorge Cruz Júnior, companheiro de residência médica, colega de plantão e incentivador da minha entrada na pós-graduação, que deu início a minha formação experimental e científica; a quem não tenho palavras para agradecer toda influência e ajuda na minha formação e, principalmente, a sua amizade.

Ao Professor Dr. Nelson Fontana Margarido, que me orientou com extrema competência, própria de quem detém profundo conhecimento do tema, e que me ajudou a decifrar a idéia central da minha pesquisa.

Ao Professor Dr. Luís Francisco Poli de Figueiredo que me recebeu prontamente, acreditou no projeto e me concedeu a oportunidade de iniciar a pesquisa, me ajudando nos experimentos e na análise inicial dos dados.

Ao Professor Dr. Maurício Rocha e Silva, por ter aberto as portas do seu renomado laboratório, de tanto prestígio e excelência, sem exigências e restrições.

Ao Professor Dr. Evandro Freire, que fez a análise das lâminas e avaliação dos dados histológicos da tese.

Ao Acadêmico Oliver Rojas Claros, que investiu seu tempo no nosso projeto e deixou outras tarefas importantes para me auxiliar nos experimentos.

A Sra Elenice França, técnica de laboratório, experiente e competente, que me acompanhou, ajudou e incentivou em todos os experimentos, e que se tornou minha amiga.

A Sra Eliete Barbosa, diretora; Sr Nelson Correia Jr., Sra Leonora Loppnow, Sr. Dario Ribeiro, Sr. Cristiano Correia, Sr. Marivaldo da Silva, e a todos os funcionários da Divisão de Experimentação do Instituto do Coração, pelo apoio e ajuda indispensáveis à realização desta tese.

Ao Sr. Euro de Barros Couto Jr., responsável pela análise estatística dos dados nesta pesquisa.

Ao meu amigo Dr. José Humberto Tavares Guerreiro Fregnani, pela sua competente revisão da parte estatística da tese, além de outras sugestões de grande valia.

Aos meus amigos Dr. Olimpio Daniel de Campos e Dr. Ricardo Rodrigues de Souza, que inúmeras vezes, como membros da nossa equipe, me ajudaram e me substituíram nas atividades médicas, nos momentos em que precisei me ausentar e dedicar-me à realização desta tese, minha eterna gratidão.

Aos meus grandes amigos Rogério dos Santos Ramos, Antônio Henrique Poletto e Ronaldo Elias Carnut Rego, e a todos os amigos, que com sua amizade me ajudaram e me deram força para vencer obstáculos e concluir mais uma importante etapa profissional, a todos meu enorme apreço.

A todos do Centro Brasileiro de Oncologia, Fundação Cristiano Varella, minha nova casa de exercício profissional, pelo apoio na fase final de conclusão do trabalho.

À Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, em especial ao Instituto do Coração e a Fundação E. J. Zerbini, ao Hospital do Câncer de São Paulo, a Irmandade da Santa Casa de Misericórdia de São Paulo e a Faculdade de Medicina da Universidade Federal Fluminense, instituições que me deram a formação e as condições necessárias para que eu chegasse até aqui, meu reconhecimento e gratidão.

A todos aqueles que de alguma forma contribuíram ou participaram deste projeto, citados aqui ou não, expresso o meu profundo agradecimento.

Esta tese está de acordo com as seguintes normas, em vigor no momento desta publicação:

Referências: adaptado de *International Committee of Medical Journals Editors* (Vancouver)

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e Documentação. *Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias*. Elaborado por Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria F. Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 2ª ed. São Paulo: Serviço de Biblioteca e Documentação; 2005.

Abreviaturas dos títulos dos periódicos de acordo com *List of Journals Indexed in Index Medicus*.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas e siglas	
Lista de figuras	
Lista de quadros	
Lista de gráficos	
Lista de tabelas	
Resumo	
Summary	

1	INTRODUÇÃO.....	001
2	OBJETIVOS	007
3	REVISÃO DA LITERATURA	009
4	MÉTODOS	021
4.1	Amostra	022
4.2	Estudo piloto	023
4.3	Preparação experimental.....	024
4.3.1	Anestesia e medidas gerais.....	024
4.3.2	Acesso vascular.....	025
4.3.3	Laparotomia.....	028
4.4	Medidas pressóricas e de fluxos.....	030
4.5	Tonometria gástrica.....	031
4.6	Preparo para o clampeamento do pedículo hepático (manobra de Pringle) e sistema de circulação extra-corpórea com bomba	032
4.7	Período de exclusão	034
4.8	Período de reperfusão	035
4.9	Momentos experimentais	035
4.10	Variáveis estudadas.....	038
4.10.1	Medidas hemodinâmicas e de fluxo regional.....	038
4.10.2	Variáveis gasométricas.....	040
4.10.3	Medidas de transporte do oxigênio	040
4.10.4	Variáveis obtidas através da tonometria gástrica	042
4.10.5	Variáveis enzimáticas	042
4.10.6	Variáveis histopatológicas.....	043
4.11	Grupos experimentais.....	045
4.12	Metodologia estatística	046
5	RESULTADOS	047
5.1	Peso.....	048
5.2	Variáveis sistêmicas.....	049
5.2.1	Pressão arterial média.....	049
5.2.2	Pressão média da artéria pulmonar	050
5.2.3	Débito cardíaco	051
5.2.4	Índice cardíaco.....	052
5.2.5	Pressão de capilar pulmonar e pressão de átrio direito	053
5.2.6	Índice da resistência vascular sistêmica.....	054
5.2.7	Índice da resistência vascular pulmonar.....	055

5.2.8	Saturação venosa mista de oxigênio	055
5.2.9	Temperatura central.....	055
5.3	Variáveis regionais	057
5.3.1	Fluxo da veia porta	057
5.3.2	Índice de fluxo de veia porta	058
5.3.3	Fluxo da artéria hepática.....	059
5.3.4	Fluxo hepático total.....	060
5.4	Enzimas hepáticas	062
5.5	Metabolismo de O ₂	065
5.5.1	Sistêmico.....	065
5.5.2	Regional	068
5.6	Variáveis gasométricas.....	070
5.7	Análise histológica.....	070
6	DISCUSSÃO	073
6.1	Modelo experimental.....	074
6.1.1	Escolha do animal de experimentação e as condições a que o mesmo foi submetido.....	075
6.1.2	Manobra de Pringle	076
6.1.3	Dose, momento e via administração da pentoxifilina	077
6.2	Variáveis hemodinâmicas sistêmicas	079
6.3	Variáveis hemodinâmicas regionais	080
6.4	Enzimas hepáticas	084
6.5	Metabolismo de oxigênio.....	085
6.6	Variáveis histológicas	087
6.7	Perspectivas	087
7	CONCLUSÕES.....	089
8	ANEXOS	091
9	REFERÊNCIAS	119

LISTA DE ABREVIATURAS E SIGLAS

AMPc	Adenosina monofosfato cíclico
ATP	Adenosina trifosfato
BL	Basal
CaO ₂	Conteúdo de oxigênio arterial
CAPPesq	Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa
CO ₂	Dióxido de carbono
COBEA	Colégio Brasileiro de Experimentação Animal
CpO ₂	Conteúdo de oxigênio portal
CT	Grupo controle
CvO ₂	Conteúdo de oxigênio sangue venoso misto
DC	Débito cardíaco
dina.s/cm5.m2	Dina.segundo/centímetro5.metro2
DO ₂	Oferta sistêmica de oxigênio
EB	Excesso de base
FAH	Fluxo da artéria
FC	Frequência cardíaca
FVP	Fluxo da veia porta
H ₂ O ₂	Peróxido de hidrogênio
Hba	Taxas de hemoglobina arterial
Hbp	Taxas de hemoglobina portal
Hbv	Taxas de hemoglobina venosa mista
HCO ₃	Bicarbonato de sódio
IC	Índice cardíaco
IFVP	Índice de fluxo da veia porta
IRVP	Índice de resistência vascular pulmonar
IRVS	Índice de resistência vascular sistêmica
kg	Quilograma
L/min/m ²	Litros por minuto por metro quadrado
LDH	Lactato desidrogenase
m	Metro
mcg/kg/min	micrograma por quilo por minuto
meq/kg/peso	miliequivalentes por quilo por peso
mg	Miligrama
mg/kg	Miligrama por quilo

mL	Mililitro
mL/dl	Mililitro por decilitro
mm	Milímetro
mmHg	Milímetro de mercúrio
O ₂	Radicais livres ânion superóxido
OH	Hidroxila
PAD	Pressão do átrio direito
PAM	Pressão arterial média
PaO ₂	Pressão parcial de oxigênio nos sangues arterial
PAP	Pressão de artéria pulmonar
PC	Peso corpóreo
PCO ₂ -gap	Gradiente da pressão parcial de dióxido de carbono regional e arterial
PCP	Pressão capilar pulmonar
PGE ₂	Nível tecidual hepático de prostaglandina E2
PH	Grupo pentoxifilina intra-hepático
PO ₂	Pressão parcial de oxigênio
PpO ₂	Pressão parcial de oxigênio nos sangues portal
PrCO ₂	Pressão parcial de CO ₂ da mucosa gástrica
PS	Grupo pentoxifilina sistêmico
PvO ₂	Pressão parcial de oxigênio no sangue venoso misto
PVP	Pressão da veia porta
R60	120 minutos de reperfusão
SaO ₂	Conteúdo do oxigênio saturações arterial
SaO ₂	Conteúdo do oxigênio saturações portal
SC	Superfície corpórea
SvO ₂	Conteúdo do oxigênio saturações venosa mista
TE _E O ₂	Taxas de extração de oxigênio esplâncnica
TEO ₂	Taxa de extração de oxigênio
TE _S O ₂	Taxas de extração de oxigênio sistêmica
TGO	Trasnaminase glutâmico oxalacética
TGO/AST	Aspartato aminotransferase
TGP	Trasnaminase glutâmico pirúvica
TGP/ALT	Alanina aminotransferase
TNFa	Fator de necrose neural

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 -	Eventos fisiopatológicos da lesão de isquemia e reperfusão hepática.....	012
Figura 2 -	Artéria e veia femoral direita cateterizadas.....	025
Figura 3 -	Veia femoral esquerda canulada.....	026
Figura 4 -	Dissecção da veia jugular interna direita.....	027
Figura 5 -	Monitor de débito cardíaco.....	027
Figura 6 -	Laparotomia mediana e exposição da cavidade abdominal.....	028
Figura 7 -	Colocação da cânula de perfusão na veia esplênica.....	029
Figura 8 -	Posicionamento do transdutor ao redor da veia porta.....	030
Figura 9 -	Fluxômetro ultrassônico T206 small animal blood flowmeter.....	030
Figura 10 -	Software específico para aquisição de dados.....	031
Figura 11 -	Sonda de tonometria gástrica e monitor e tonometria TONOCAP®.....	032
Figura 12 -	Manobra de Pringle e sistema de circulação extra-corpórea com bomba.....	033
Figura 13 -	Bomba tipo rolete.....	033
Figura 14 -	Esquema do experimento.....	036
Figura 15 -	Resumo da metodologia utilizada.....	037
Figura 16 -	Variáveis laboratoriais e suas respectivas unidades.....	040

LISTA DE QUADROS

Quadro 1 - Variáveis utilizadas.....	038
Quadro 2 - Escore utilizado para avaliação das variáveis histológicas.....	044
Quadro 3 - Avaliação histológica do fígado.....	071
Quadro 4 - Avaliação histológica do pulmão.....	072

LISTA DE GRÁFICO

Gráfico 1 -	Variação da pressão arterial média (mmHg) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8).....	050
Gráfico 2 -	Variação da pressão média da artéria pulmonar (mmHg) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8)	051
Gráfico 3 -	Variação do débito cardíaco (mL/min) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH16 (n=8) e PS (n=8).....	052
Gráfico 4 -	Variação do índice de resistência vascular sistêmica (dina.s/cm ⁵ m ²) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH16 (n=8) e PS (n=8)	054
Gráfico 5 -	Comportamento da Temperatura (°C) ao longo do experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8).....	056
Gráfico 6 -	Variação do índice de fluxo da veia porta (mL/min) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8)	057
Gráfico 7 -	Variação do fluxo da artéria hepática (mL/min) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8)	059
Gráfico 8 -	Variação do fluxo hepático total (%) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8)	061
Gráfico 9 -	Variação da TGP, (U/L) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8), #p<0,05 e * p=0,058	062
Gráfico 10 -	Variação do TGO, (U/L) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8), #p<0,05 e * p=0,058 e ⁻ p=0,046	063
Gráfico 11 -	Variação da LDH, (U/L) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8), #p<0,05	063
Gráfico 12 -	Variação da taxa de extração sistêmica de oxigênio (%) durante o experimento, nos grupos CT(n=8), PH (n=8) e PS (n=8), ⁻ p<0,05 e *p<0,05	066
Gráfico 13 -	Variação da oferta sistêmica de oxigênio (mL/min) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8), *p<0,05	067
Gráfico 14 -	Variação da taxa de extração esplâncnica de oxigênio (%) durante o experimento, nos grupos CT(n=8), PH (n=8) e PS (n=8), ⁻ p<0,05	069

Gráfico 15 - Variação da oferta esplâncnica de oxigênio (mL/min) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8), $\bar{p} < 0,05$ 070

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 -	Tabela das médias e erro padrão da média da DO_2 , VO_2 $TEsO_2$ nos momentos BL, P45, R15, R60 e R120, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8), $\bar{p}<0,05$ e $*p<0,05$ 065
Tabela 2 -	Tabela das médias e erro padrão da média da DOe_2 , VOe_2 $TEeO_2$ nos momentos BL, P45, R15, R60 e R120, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8)..... 068

RESUMO

Ribeiro EA. *Ação da pentoxifilina na hemodinâmica regional, sistêmica e efeito hepatoprotetor em animais submetidos à manobra de Pringle* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

A Manobra de Pringle é tempo cirúrgico fundamental, e de uso rotineiro em cirurgia hepática, tanto no trauma, como nas ressecções eletivas e nos transplantes. Têm como principal objetivo minimizar o sangramento intra-operatório, não obstante, leve, invariavelmente, à isquemia hepática transitória, à congestão vascular, e à isquemia do território esplâncnico, promovendo distúrbios hemodinâmicos indesejáveis. Algumas drogas têm sido testadas no sentido de minimizar a lesão de isquemia e reperfusão induzida pela Manobra de Pringle. A pentoxifilina tem demonstrado efeitos benéficos contra a lesão de isquemia e reperfusão no fígado. Atua, principalmente, na microcirculação, e também tem ação imunomoduladora. Assim, os objetivos dessa pesquisa foram: comparar os efeitos do uso da pentoxifilina por via portal ou periférica sobre a hemodinâmica regional e sistêmica, bem como a eventual ação hepatoprotetora na lesão de isquemia e reperfusão induzida pela manobra de Pringle. Vinte e quatro cães adultos, machos, e sem raça definida, foram anestesiados com sevoflurano e submetidos à ventilação mecânica. Para adequada descompressão do território esplâncnico, e com o objetivo de conseguir uma isquemia hepática isolada e prolongada, utilizamos derivação venosa extra-corpórea espleno-femural com bomba ativa tipo rolete. A veia pancreatoduodenal foi canulada e posicionado cateter na veia porta para perfusão normotérmica do fígado, utilizando-se bomba de infusão contínua. As variáveis hemodinâmicas foram obtidas através de cateteres posicionados na veia porta, artéria femoral direita, e cateter de Swan-Ganz na artéria pulmonar. As avaliações de perfusão esplâncnica foram realizadas com fluxômetro ultra-sônico na artéria hepática e na veia porta e tonometria a gás. Após 45 minutos de isquemia hepática, obtida pelo clampeamento do pedículo hepático, o fluxo hepático foi restabelecido e os animais observados por mais 120 minutos. Os animais foram divididos em três grupos experimentais: controle (n=8), perfusão do fígado com 500 mL de soro fisiológico a 0,9% durante os 45 minutos de isquemia; grupo pentoxifilina intra-hepático n=8, perfusão hepática com solução de pentoxifilina 50mg/Kg diluída em 500 mL de soro fisiológico a 0,9%; e grupo pentoxifilina sistêmica n=8 perfusão hepática com 500mL de soro fisiológico 0,9% e pentoxifilina 50mg/Kg via sistêmica administrada por veia periférica dissecada no membro superior esquerdo. Foram analisadas variáveis hemodinâmicas sistêmicas e esplâncnicas, gasométricas, tonometria gástrica, metabolismo de oxigênio, enzimas hepáticas e estudo histológico. O grupo pentoxifilina sistêmica apresentou melhora significativa do débito e índice cardíaco aos 60 minutos de reperfusão, em relação ao grupo controle. O fluxo venoso portal e o índice de fluxo de veia porta apresentaram melhora significativa no grupo pentoxifilina sistêmica, em

relação ao grupo controle, após 45 minutos de reperfusão, permanecendo assim até o final do experimento. O grupo pentoxifilina intra-hepático também demonstrou melhora do fluxo venoso portal, porém sem alcançar significância estatística. Nos grupos tratados com pentoxifilina, os níveis séricos das enzimas hepáticas (TGO, TGP e LDH) também foram menores do que no grupo controle, ficando próximo à significância estatística. Assim, nas condições da presente pesquisa, pode-se concluir que a administração de pentoxifilina determinou melhora do fluxo venoso portal, quer pela via sistêmica, quer pela via portal. A administração da pentoxifilina pela via sistêmica promoveu melhora estatisticamente significativa do fluxo venoso portal, do débito e do índice cardíaco, em relação ao grupo controle. Finalmente, a administração da pentoxifilina na vigência da manobra de Pringle sugere efeito hepatoprotetor.

SUMMARY

Ribeiro EA. *Hemodynamic and hepatoprotective effects of pentoxifylline in animals subjected to Pringle's Maneuver* [thesis]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2006.

Portal triad occlusion (Pringle maneuver) is currently used during most hepatic resections for trauma or malignancies in order to decrease intraoperative bleeding. However this maneuver is associated with hepatic ischemia and splanchnic congestion. In this setting, many drugs have been tested to decrease the ischemia-reperfusion injury induced by this maneuver. Pentoxifylline, a methylxanthine derivative, has been shown to have beneficial effects on intestinal microvascular blood flow as well as hepatic blood flow during shock and resuscitation. The beneficial effects of pentoxifylline can be associated to the inhibition of inflammatory cytokines, such as TNF- α and IL-6. Our objective was evaluated the potential systemic and regional benefits of intraportal or systemic infusion of pentoxifylline during an experimental model of normothermic hepatic ischemia. Twenty four dogs were evaluated in this study. They were anesthetized with sevoflurane and subjected to mechanical ventilation. During hepatic ischemia period we used an active spleno-femoral. A catheter placed, trough the pancreatoduodenal vein, was used to perform hepatic perfusion. Systemic hemodynamics were evaluated through a Swan-Ganz and arterial catheters. Gastric mucosal pCO₂ (gas tonometry), portal vein and hepatic artery blood flow (ultrasonic flowprobes), systemic and regional O₂-derived variables, as well as liver enzymes (ALT, AST, DHL) were evaluated throughout the protocol. The animals were subjected to 45 minutes of ischemia. Previously to the Pringle maneuver the animals were randomized in three experimental groups: **control** (n=8), hepatic perfusion with 500 ml of saline solution; **intraportal pentoxifylline** (n=8) hepatic perfusion with saline solution + 50 mg/Kg of pentoxifylline; and **systemic pentoxifylline** (n=8) hepatic perfusion with 500 ml of saline solution and intravenous infusion of 50 mg/Kg of pentoxifylline (brachial vein). After hepatic ischemia period the animals were followed for an additional 120 minutes. Systemic infusion of pentoxifylline improved significantly cardiac output, as well as portal vein blood flow when compared with control group. Intraportal infusion of pentoxifylline presented a partial increase of portal vein blood flow. In both groups treated with pentoxifylline, there was a significant decrease in markers of hepatic cell injury during the reperfusion period when compared with control group. We conclude that systemic or intraportal infusion of pentoxifylline improves portal vein blood flow, after 45 minutes of hepatic ischemia. Systemic infusion of pentoxifylline promotes a significant improvement in cardiac output when compared with control group. Our findings suggested that regional or systemic infusion of pentoxifylline minimize the deleterious effects of Pringle's maneuver

1 INTRODUÇÃO

O fígado é órgão ímpar, altamente vascularizado por dupla irrigação (arterial e venosa), e responsável por inúmeras funções orgânicas vitais. Devido a sua complexidade anatômica e funcional, muito tempo se passou até que as bases da cirurgia hepática fossem alcançadas. Não obstante aos avanços obtidos, o fígado ainda representa desafio para os cirurgiões.

Fortner e Blungart, 2001 revisando a história destacam que pertence a Carl Von Langebuch o mérito da primeira ressecção hepática realizada com sucesso, em 13 de janeiro de 1887, na Alemanha. Também em 1887, Elder relatou 66% de mortalidade nos pacientes com trauma hepático, marcando, assim, o início da difusão da cirurgia hepática. Apenas em 1952, Lortat-Jacob e Robert realizaram a primeira hepatectomia direita regradada ao dissecar e isolar os vasos no hilo hepático e as veias hepáticas, além da descrição técnica da secção e tratamento do parênquima. Essa padronização técnica marcou o início da cirurgia hepática moderna e é utilizada até hoje. Assim, até a primeira metade do século XX, devido à falta de adequado conhecimento da Anatomia e Fisiologia do fígado, a cirurgia hepática tinha campo de atuação restrito e consistia apenas em pequenas ressecções de tumores periféricos e pediculados, drenagem de abscessos, e controle das lesões traumáticas. Apenas os cirurgiões mais corajosos e

ousados se aventuravam em procedimentos cirúrgicos no fígado, porém, sem embasamento científico. Devido à falta de conhecimento, sua complexa estrutura anatômica, multiplicidade das funções no metabolismo, e, principalmente, as hemorragias intra-operatórias, as taxas de morbimortalidade da cirurgia hepática eram proibitivas. Com isso, por muito tempo e ainda hoje, o fígado continua sendo grande desafio para os cirurgiões.

A partir da segunda metade do século XX, os estudos pioneiros de Couinaud (1957), seguidos por Goldsmith e Woodburne (1964), sobre a anatomia cirúrgica do fígado, estabeleceram as bases da segmentação hepática estabelecendo planos anatômicos intra-hepáticos avasculares, o que permitiu, posteriormente, a padronização das ressecções hepáticas (Bismuth, 1982). Na década de 60, no Brasil com os trabalhos de Bacchella e Machado, 2004, e nos EUA com Starzl e colaboradores (Starzl *et al.*, 1963, 1967 e 1968) teve início à era do transplante hepático. Avanços na técnica cirúrgica, no campo da imunologia e da hepatologia, propiciaram a aplicação clínica do transplante hepático. Hoje, o transplante hepático é modalidade terapêutica já com prática e experiência clínica comprovada e padronizada, quanto as suas indicações, contra-indicações, e complicações. Assim, por meio do adequado conhecimento anatômico do fígado, dos avanços da técnica cirúrgica, inicialmente com as hepatectomias e, posteriormente, com os transplantes hepáticos, aliados aos avanços no entendimento da fisiologia e metabolismo do fígado, melhora no preparo pré-operatório, anestesia e cuidados pós-operatórios, todo esse conjunto resultou em grande progresso

da cirurgia hepática. De tal modo que, atualmente, a mortalidade de uma hepatectomia eletiva varia em torno de 2% (Makuuchi *et al.*, 1987 e 1989; Fong *et al.*, 1999). Essa segurança e experiência adquiridas permitiram aos cirurgiões ampliar as indicações e estender as cirurgias, como nas grandes ressecções hepáticas (mais de 70% do parênquima), com ou sem ressecções vasculares associadas (Fortner *et al.*, 1974; Nakagohri *et al.*, 2000). Finalmente, os cirurgiões conquistaram as bases e dos conhecimentos anatômicos e fisiológicos necessários para iniciar uma nova era na cirurgia hepática, cujas barreiras e os limites ainda estão sendo continuamente superados.

O sangramento intra-operatório continua sendo fator limitante nas intervenções cirúrgicas sobre o fígado. A manobra de exclusão vascular hepática total (Offenstadt *et al.*, 1978; Heaney *et al.*, 1966; Huguet *et al.*, 1978a e 1978b; Bismuth *et al.*, 1989) consiste na colocação de pinças vasculares na veia cava inferior proximal e distalmente a desembocadura das veias hepáticas, e no pedículo hepático, excluindo o fígado da circulação. A utilização dessa manobra varia de acordo com a experiência de cada Serviço. Atualmente, tem indicação rotineira apenas nas ressecções hepáticas maiores, as quais envolvem a veia cava inferior e as veias hepáticas, e que perfazem cerca de 2,6% a 11% de todas as hepatectomias (Belghiti *et al.*, 1996; Grazi *et al.*, 1997; Berney *et al.*, 1998) tendo maior aplicação clínica nos transplantes hepáticos. Já a manobra de interrupção do fluxo hepático aferente, arterial e venoso portal, (Pringle, 1908), seja através da técnica de torniquete ou da colocação de pinça vascular no pedículo

hepático, é utilizada de maneira mais rotineira na maioria das intervenções cirúrgicas no fígado. É tempo cirúrgico fundamental, seja no trauma hepático, nas ressecções eletivas, ou no transplante; e tem como objetivo principal minimizar a perda sangüínea, a qual altera de maneira significativa o prognóstico dos pacientes. Assim, as manobras de controle dos pedículos vasculares, apesar dos seus incontestáveis efeitos benéficos em minimizar o sangramento intra-operatório, têm efeitos deletérios, indesejáveis na hemodinâmica sistêmica e esplâncnica, além de causarem, invariavelmente, isquemia do fígado seguida de lesão de isquemia e reperfusão.

A despeito do fabuloso progresso descrito previamente, atualmente, o grande desafio a ser vencido é a manifestação da lesão hepática por isquemia e reperfusão, que representa hoje o maior obstáculo clínico e principal determinante de morbidade e mortalidade após cirurgia e transplante hepático. Inúmeros estudos buscam identificar quais são os eventos primordiais de lesão envolvidos que culminam em dano hepático e conseqüentemente, identificar estratégias apropriadas e medidas farmacológicas que protejam, minimizem, ou cessem os efeitos deletérios hepáticos e sistêmicos, obtendo-se assim melhores resultados, e ampliando nossos limites de atuação.

Pesquisas conduzidas na área de lesão tecidual por isquemia e reperfusão trouxeram avanços no tratamento e na prevenção desse tipo de lesão. Várias substâncias já foram testadas, em modelos experimentais de isquemia hepática, com o objetivo de atenuar o fenômeno da isquemia e reperfusão; dentre elas: inibidores da cicloxigenase 2 (Sunose *et al.*, 2001),

inibidores da fosfolipase A2 (Ogata *et al.*, 2001), prostaglandinas (Sato *et al.*, 2000), antioxidantes (Ykota *et al.*, 2000), inibidores dos receptores tipo I da angiotensina II (Masuko *et al.*, 2001), Lisinofilina um análogo da pentoxifilina (Wattanasirichaigoon *et al.*, 2000) entre outros.

A pentoxifilina tem múltiplos efeitos biológicos benéficos em variadas situações de isquemia, como nas doenças vasculares obstrutivas, sepse, choque hemorrágico (Cruz Junior *et al.*, 2006), e não hemorrágico, e, também, lesão de isquemia e reperfusão de órgãos. Os mecanismos envolvidos na sua ação protetora são vasodilatação (Adams *et al.*, 1995), aumento da flexibilidade de leucócitos, eritrócitos, além de inibição da agregação plaquetária e infiltração de neutrófilos (Ohshima *et al.*, 1981; Schroer *et al.*, 1985; Vadiiei *et al.*, 1989). Sabe-se, também, que a pentoxifilina possui ação imunomoduladora, inibindo a produção de citocinas inflamatórias (fator de necrose tumoral e interleucina 6), e que previne a formação de radicais livres pela inibição da ativação das células de Kupffer e de neutrófilos (Mandell, 1988; Kozaki *et al.*, 1995).

As alterações no leito vascular hepático (ativação de polimorfonucleares, células de Kupffer, liberação de citocinas, e produção de radicais livres) desencadeiam cascata de eventos inflamatórios que têm papel de destaque na fisiopatologia da lesão por isquemia e reperfusão hepática. Assim formulou-se a hipótese de que a administração de pentoxifilina via portal ou sistêmica, em cães submetidos à manobra de Pringle, poderia atenuar ou minimizar a lesão por isquemia e reperfusão, tendo em vista as propriedades da droga e os mecanismos de lesão expostos acima.

2 OBJETIVOS

Considerando as conseqüências deletérias da interrupção temporária do afluxo de sangue para o fígado, os objetivos desta pesquisa foram:

a) Comparar os efeitos do uso da pentoxifilina por via portal ou periférica sobre a hemodinâmica regional e sistêmica, na vigência da manobra de Pringle;

b) Verificar eventual ação hepatoprotetora da pentoxifilina na lesão de isquemia e reperfusão, induzida pela manobra de Pringle.

3 REVISÃO DA LITERATURA

A manobra de Pringle, descrita em 1908, ainda hoje, tem grande aplicabilidade clínica, e é tempo cirúrgico fundamental no trauma hepático, nas hepatectomias, e no transplante hepático. Apesar de minimizar o sangramento, tem como consequência, efeitos deletérios na hemodinâmica sistêmica e esplâncnica, além de, invariavelmente, causar lesão de isquemia e reperfusão hepática (Ribeiro *et al.*, 2005).

Ainda não há o perfeito entendimento dos eventos fisiopatológicos presentes na lesão de isquemia e reperfusão, mas alguns já foram elucidados. Sabe-se que existem vários mecanismos envolvidos, cada qual com contribuição específica na determinação da lesão. Após a interrupção do fluxo, estabelece-se a isquemia tecidual com consequente dano das células endoteliais dos sinusóides hepáticos levando à diminuição do fluxo sanguíneo e da oferta de oxigênio. Essa isquemia promove ativação do sistema complemento, e a ativação das células de Kupffer, sendo este o evento chave da lesão de isquemia e reperfusão hepática, que, por sua vez, recruta neutrófilos, os quais se aderem às células endoteliais na microcirculação, liberam mediadores inflamatórios (fator de necrose tumoral, interleucinas, moléculas de adesão celular), amplificadores da resposta inflamatória, culminando com a produção de radicais livres. Estes reagem,

através da peroxidação lipídica, com os fosfolípídeos da membrana celular, levando à morte celular (Jaeschke, 2003). Assim, a microcirculação é o alvo primário da isquemia e reperfusão, em que ocorrem os eventos da lesão. Outro autor já havia demonstrado que a ativação das células de Kupffer e o déficit de perfusão microcirculatória são pontos cruciais na determinação da lesão e disfunção do fígado (Vollmar *et al.*, 1994). Após injúria isquêmica, também ocorrem mudanças funcionais e estruturais no fígado. Existem dois importantes fatores causais que levam à lesão celular, ocasionado essas mudanças, uma das quais é a super produção de radicais livres ânion superóxido (O_2^-), peróxido de hidrogênio (H_2O_2), e hidroxila (OH), resultando em forte atividade, “stress” oxidativo. O segundo é o fenômeno de não reperfusão, causado pela adesividade de leucócitos e plaquetas na microcirculação, obstruindo e impedindo fluxo sanguíneo hepático, mesmo após restauração do fluxo portal (Jaeschke, 2003) (Figura 1).

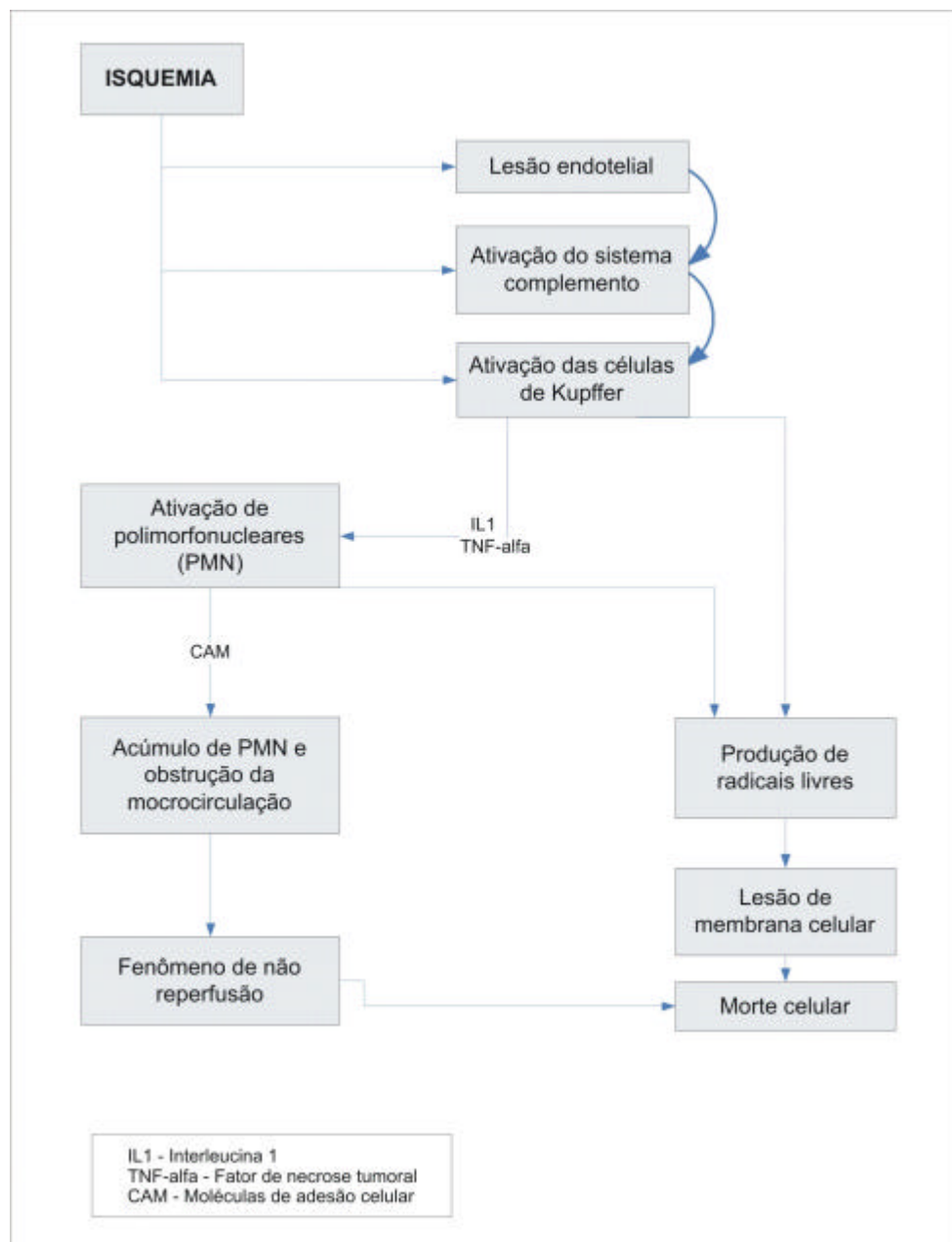


Figura 1 - Eventos fisiopatológicos da lesão de isquemia e reperfusão hepática

A pentoxifilina, derivada da metilxantina, inibe a enzima metilxantina fosfodiesterase, aumentando os níveis intracelulares de adenosina monofosfato cíclico (AMPc); tem várias propriedades farmacológicas que podem ser benéficas na atenuação dos efeitos da isquemia e reperfusão. Na prática clínica, tem sido utilizada, principalmente, no tratamento de doenças

vasculares obstrutivas crônicas (Porter e Bauer, 1982). Também foi demonstrado seu efeito benéfico na restauração do fluxo intestinal e hepático (Flynn *et al.*, 1991b; Cruz Junior *et al.* 2005b), além da proteção da função hepatocelular, após choque hemorrágico (Wang *et al.*, 1992 e 1993). Mostra propriedade vasodilatadora nos vasos periféricos, particularmente na microcirculação hepática (Marteau *et al.*, 1989), e tem ação homorreológica, alterando a deformabilidade dos eritrócitos, leucócitos, e plaquetas; com isso, diminui a viscosidade do sangue, com conseqüente melhora da microcirculação e oxigenação dos tecidos. Além dos efeitos vasculares, também tem sido motivo de inúmeros estudos sua ação imunomoduladora. Estudos experimentais mostram que a pentoxifilina bloqueia a liberação de fator de necrose tumoral pelas células de Kupffer (Kozaki *et al.*, 1995); melhora as reservas de adenosina trifosfato (ATP) no fígado, após isquemia hipotérmica do órgão (Ellermann *et al.*, 1991); e aumenta a sobrevida nos transplantes, quando é administrada combinadamente com a solução da Universidade de Wisconsin (Bachmann *et al.*, 1993). Outros autores também demonstraram que a pentoxifilina protege contra a isquemia quente (Fábia *et al.*, 1997; Vardareli *et al.*, 1998; Astarcioglu *et al.*, 2000).

Um dos primeiros trabalhos que analisou os efeitos da pentoxifilina na lesão de isquemia e reperfusão hepática pertence a Ellermann *et al.* (1991), os quais avaliaram, através de espectrofotometria e microscopia eletrônica, as mudanças bioenergéticas e estruturais em fígados de ratos submetidos à isquemia e tratados, ou não, previamente, com pentoxifilina. Demonstraram que o grupo pré-tratado apresentou melhor preservação da morfologia

celular, e também melhor recuperação dos níveis de ATP do que o grupo não tratado. Os autores especularam que o mecanismo de proteção contra lesão celular se daria pela melhora do fluxo da microcirculação, e que a melhor recuperação do ATP seria explicada pela diminuição da perda de precursores de ATP, pela inibição da desfosforilação do AMP cíclico, já que a pentoxifilina inibe a enzima fosfodiesterase responsável pela quebra do AMP cíclico.

Peng *et al.* (1995), utilizando modelo de transplante hepático em ratos, analisaram os resultados de animais pré-tratados, duas horas antes da cirurgia, com pentoxifilina na dose de 25 mg/kg, por via intra-peritoneal, e, posteriormente, com 25 mg duas vezes ao dia, durante cinco dias, comparando-os com grupos tratados somente com solução salina. Identificaram melhor sobrevida no grupo tratado (67% x 25%), menores níveis de enzimas hepáticas, e de necrose hepática, estatisticamente significativos, e uma menor, porém não estatisticamente significativa, infiltração de neutrófilos no pulmão.

Fabia *et al.* (1997) avaliaram os efeitos da pentoxifilina na isquemia quente em modelo experimental com porcos. A droga foi administrada via oral, na dose de 24 ou 50 mg/kg de peso no pré-operatório, ou por via endovenosa no intra-operatório, na dose de 50 mg/kg de peso. Foi realizada exclusão vascular total por quatro horas com derivação porto-jugular extracorpórea (passiva), para evitar-se isquemia intestinal. O tempo de reperfusão foi de duas horas e foram estudadas as seguintes variáveis: sobrevida, enzimas hepáticas, fluxo porta, fluxo artéria hepática, e alterações

histológicas. Comparados com o grupo controle, os grupos tratados apresentaram melhor sobrevida, e o grupo tratado pela via endovenosa também apresentou níveis marcadamente menores de enzimas hepáticas, e também menor grau de lesão histológica. Com relação aos fluxos de artéria hepática e veia porta, não houve melhora significativa desses parâmetros em ambos os grupos tratados.

Muller *et al.* (1997) avaliaram ratos submetidos à isquemia hepática de 20 minutos, reperfusão de 45 minutos, seguida de sobrevida de 72 horas, e analisaram, através da microscopia intravital, a perfusão sinusoidal e a aderência leucocitária na microcirculação, além de dosagem de transaminase glutâmica oxalacético (TGO), transaminase glutâmica piruvato (TGP) e lactato desidrogenase (LDH), e sobrevida em grupos tratados com pentoxifilina, via endovenosa (20 mg/kg), e não tratados (grupos controle e “sham”). Mostraram que, nos animais tratados, não houve proteção contra o fenômeno de não reperfusão e da manifestação da falência da microcirculação hepática pós-isquemia. Em contrapartida, demonstraram atenuação da resposta inflamatória, pela redução do acúmulo e da aderência de leucócitos no fígado, e em vênulas pós-sinusoidais, respectivamente. Também mostraram que os animais tratados tiveram melhor sobrevida e diminuição dos níveis de enzimas hepáticas.

Nishizawa *et al.* (1997) estudaram os efeitos do pré-tratamento com pentoxifilina em ratos doadores de fígado, e verificaram supressão significativa da lesão hepática após isquemia fria e isquemia quente, em modelo experimental de transplantes hepáticos em ratos. Os parâmetros

avaliados nesse estudo foram os níveis séricos de fator de necrose tumoral (TNF α), glutathion S-transferase-a e TGO, e foi demonstrado que a pentoxifilina tem potencial de proteção do fígado transplantado, nas fases de captação, preservação e reperfusão.

Demir e Inal-Erden (1998) testaram a pentoxifilina em associação com outras drogas. Esse estudo avaliou os efeitos da pentoxifilina isoladamente, e em associação com a N-acetilcisteína, em modelo de isquemia e reperfusão hepática em ratos, nos quais, após isquemia de trinta minutos, foram avaliados níveis séricos de TGP, glutathion e malonaldeído hepático, além das enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, glutathion redutase, e glutathion peroxidase), e não foi possível demonstrar qualquer benefício da droga no grupo tratado somente com a pentoxifilina.

Similarmente ao estudo anterior, Vardereli *et al.* (1998) estudaram os efeitos da pentoxifilina associada ou não com a vitamina E. Utilizando modelo experimental de ratos submetidos à isquemia de trinta minutos, os animais foram divididos em quatro grupos: grupo I (pentoxifilina 25mg/kg, intra-peritoneal, por sete dias), grupo II (pentoxifilina e vitamina E, 25mg/kg e 50mg/kg, intra-peritoneal, por sete dias respectivamente), Grupo III (igual volume de solução salina intra-peritoneal, por sete dias), e o grupo controle, o qual não recebeu tratamento. Os parâmetros avaliados foram: a atividade de malonaldeído e catalase em amostras de tecido hepático, níveis séricos de TGP, e análise histológica do fígado. Com relação ao TGP, não houve diferença, estatisticamente, entre os três grupos de estudo. No grupo I e II, houve menor atividade de malonaldeído e catalase e melhor resultado da

análise histológica, quando comparados com o grupo III. Não houve diferença significativa entre os grupos I e II. Esses resultados sugerem que o tratamento com pentoxifilina, associado ou não com a vitamina E, minimiza a lesão hepática causada pela isquemia e reperfusão, em ratos, e que a associação das substâncias obteve melhores resultados, porém sem diferença estatisticamente significativa.

Portakal e Inal-Erden, em 1999, avaliaram os efeitos do pré-tratamento com pentoxifilina e a coenzima Q10, na lesão de isquemia e reperfusão, em ratos. Foram estudados 20 minutos de reperfusão, após curto período (trinta minutos) de isquemia. As drogas foram administradas antes do experimento. O grupo C (controle) não foi submetido à isquemia; o grupo isquemia e reperfusão não recebeu tratamento; o grupo P recebeu pentoxifilina por via intra-peritoneal, na dose de 50mg/kg; e o grupo pentoxifilina e coenzima Q10 recebeu a pentoxifilina da mesma forma que no grupo anterior e a enzima Q10, na dose de 10 mg/kg, via intra-gástrica. Quando comparados com o grupo controle, o grupo submetido à isquemia e reperfusão mostrou aumento da TGP (lesão hepática), menor concentração hepática de glutathione (importante antioxidante intra-celular, o qual tem alta concentração no fígado), aumento de malonaldeído (indicador de peroxidação lipídica), e maior atividade das enzimas antioxidantes (superóxido dismutase, catalase, glutathione redutase, e glutathione peroxidase). Os animais tratados apenas com pentoxifilina não demonstraram melhora dos parâmetros, quando comparados com o grupo não tratado; já o grupo que recebeu associação de pentoxifilina e coenzima Q10 mostrou maior

concentração de glutathione e menor de malonaldeído no tecido hepático, além de menor atividade de enzimas antioxidativas, denotando menor “stress” oxidativo, e efeito citoprotetor, nesse último grupo.

Vajdová *et al.* (2000), no sentido de estudar a influência de endotoxinas derivadas do trato gastrointestinal em doadores de fígado, administraram lipopolissacarídeos de *Escherichia coli* duas horas antes da captação em ratos doadores. O objetivo foi avaliar se essa exposição agravava ou não as fases iniciais da lesão de isquemia e reperfusão hepática, se a ativação das células de Kupffer estaria envolvida nos mecanismos de lesão, e se a heparina e a pentoxifilina minimizariam a lesão de isquemia e reperfusão nesse cenário de exposição a endotoxinas. Os autores mostraram agravamento da lesão hepática, de forma dose dependente, com a injeção de lipopolissacarídeo, e que tanto a pentoxifilina, como a heparina, minimizaram a lesão hepática, sendo que a primeira diminuiu os níveis de LDH em 64%, aumentou o fluxo biliar em 33%, e aumentou a secreção de bromosulfadeído. Assim, recomendaram a utilização da pentoxifilina no transplante hepático e na isquemia quente.

Aslan *et al.* (2001) testaram os efeitos citoprotetores da pentoxifilina em ratos submetidos à isquemia hepática. Foram estudados dois grupos, um que recebeu pré-tratamento com pentoxifilina, e outro que recebeu placebo. As variáveis estudadas foram TGO, TGP, e nível tecidual hepático de prostaglandina E2 (PGE₂). A dosagem das enzimas hepáticas foi semelhante nos grupos, antes e logo após a isquemia, e já ao final da reperfusão, o grupo tratado com pentoxifilina mostrou dosagens

significativamente menores de TGO e TGP. Com relação a PGE₂, os animais que receberam pentoxifilina mostraram melhora significativa dos níveis teciduais, antes e logo após a isquemia, e também no final da reperfusão. Esses resultados levaram os autores a especularem que a concentração tecidual de PGE₂ teria papel importante no efeito citoprotetor da pentoxifilina, em ratos submetidos à isquemia quente.

Yildirim *et al.* (2002) testaram os efeitos da pentoxifilina injetada por via intravenosa isolada, ou associada ao alopurinol, em modelo experimental de ratos submetidos a 45 minutos de isquemia, através da colocação de pinça vascular no pedículo hepático. As enzimas hepáticas TGO, TGP e LDH foram os parâmetros de lesão hepática. Tanto o grupo tratado com as drogas isoladamente, como o grupo que recebeu ambas as drogas, exibiram níveis significativamente menores de TGO, TGP e LDH, porém a associação das duas drogas não resultou em melhora dos níveis enzimáticos, quando comparados com os grupos que receberam monoterapia. Não sendo observado, portanto, sinergismo entre a pentoxifilina e o alopurinol, na proteção contra a lesão de isquemia e reperfusão hepática em ratos.

A esteatose hepática moderada ou grave, em fígados transplantados, está associada à disfunção inicial do enxerto. Esses efeitos adversos têm sido estudados com o objetivo de adotar estratégias e tratamentos para minimizá-los. Arnault *et al.* (2003) avaliaram os efeitos deletérios da esteatose microvesicular na duração da preservação e na recuperação de fígados de ratos, e se a pentoxifilina tem efeito protetor. Avaliaram as enzimas hepáticas, resistência vascular, produção de bile, e grau de lesão

hepática, em estudo histológico pela hematoxilina-eosina. Somente nos fígados preservados por mais de 24 horas, a esteatose influenciou, negativamente, as variáveis estudadas. A pentoxifilina adicionada à solução de preservação (Solução da Universidade de Wisconsin), durante a isquemia hipotérmica e ao perfusato, no período de reperfusão, resultou em reversão dos efeitos negativos. Os autores recomendaram sua utilização em transplantes de modelos experimentais, e em humanos, além de novas investigações experimentais e clínicas.

4 MÉTODOS

Este estudo foi realizado no Serviço de Fisiologia Aplicada do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo - Laboratório do Prof. Dr. Maurício Rocha e Silva. Os animais foram manipulados de acordo com as diretrizes do Colégio Brasileiro de Experimentação Animal (COBEA, 2006). O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pela Comissão Científica e Comitê de Ética do Instituto do Coração (protocolo 2080/02/87) e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa - CAPPesq, da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (protocolo nº 810/02).

4.1 Amostra

Foram utilizados 24 cães adultos, machos, sem raça definida, com peso médio de 18 kg, peso mínimo de 15 kg e máximo de 24 kg, alojados no biotério do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Foi adotado período de jejum de 12 horas para alimentos sólidos, precedendo o experimento, tendo os animais livre acesso à água.

4.2 Estudo Piloto

Foi realizado estudo piloto com o objetivo de padronização da técnica operatória e do modelo experimental. Foram utilizados outros quinze cães machos alojados no biotério do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Esses animais foram utilizados somente no estudo piloto, portanto não fazem parte da casuística aqui apresentada. Foi adotado período de jejum de 12 horas para alimentos sólidos, precedendo o experimento, tendo os animais livre acesso à água. Nesta fase, foram determinados e padronizados: a técnica operatória, os acessos vasculares, métodos de monitorização hemodinâmica, reação bioquímica para dosagens das enzimas hepáticas, e tempo de isquemia hepática, além das doses das medicações, soluções, via e tempo de infusão; momento e as vias de administração da pentoxifilina, entre outros.

4.3 Preparação Experimental

4.3.1 Anestesia e medidas gerais

A indução anestésica foi realizada com a administração de 25 mg/kg de pentobarbital sódico¹. Para manutenção da anestesia inalatória, utilizamos sevoflurano², utilizando-se vaporizador calibrado na concentração de 1%, imediatamente após instalada ventilação mecânica artificial. Para relaxamento muscular, foi usado Vecuronio³ na dose de 0,1 mg/kg.

Os animais foram entubados por via oral, com sonda endotraqueal número 7, e fixados à mesa operatória em decúbito dorsal, sendo mantidos em ventilação mecânica⁴, com volume corrente de 15 mL/Kg de peso, fração inspirada de oxigênio de 100% e frequência respiratória de 14 movimentos por minuto.

A bexiga foi cateterizada com sonda uretral plástica número 8, sendo sua extremidade distal conectada a sistema coletor de urina⁵. Durante o preparo cirúrgico, a temperatura corpórea foi mantida entre 35°C e 36°C, com a utilização de um colchão térmico.

¹ Nembutal (R) - Cristália

² Sevocris (R) - Cristália ou Sevorane (R) - Abbott

³ Norcuron(R) - Organon

⁴ respirador Takaoka modelo 2600, São Paulo, SP, Brasil

⁵ Drenator, Embramed, São Paulo, SP, Brasil

4.3.2 Acesso vascular

Através de inguinotomia longitudinal, foi realizada a dissecação da veia femoral direita, e introduzido cateter de polietileno PE240 até a veia cava inferior, abaixo da emergência das veias renais. Este cateter foi utilizado para a infusão de soro glicofisiológico (com 2,5% de glicose), na dose de 20 mL/kg/h por hora em bomba de infusão contínua, durante todo o experimento. A artéria femoral direita foi dissecada, e foi introduzido cateter de polietileno PE240 para a coleta de amostras de sangue arterial, além de permitir a mensuração contínua da pressão arterial média (PAM) (Figura 2).



Figura 2 - Artéria e veia femoral direita cateterizadas

A veia femoral esquerda foi dissecada e reparada para, posteriormente, ser canulada e conectada ao sistema de circulação extracorpórea, com objetivo de receber o sangue derivado do sistema porta pela veia esplênica (Figura 3).



Figura 3 - Veia femoral esquerda canulada

Em seguida, foi realizada cervicotomia longitudinal ântero-lateral direita, dissecada a veia jugular interna direita, e foi introduzido cateter de Swan-Ganz 93A-131H-7F⁶ (Figura 4), cuja extremidade distal é posicionada na artéria pulmonar, através da análise das curvas de pressão. Este cateter foi utilizado para a mensuração das pressões da artéria pulmonar (PMAP), do capilar pulmonar (PCP), do átrio direito (PAD), e coleta de sangue venoso misto, para análise gasométrica da hemoglobina e do hematócrito. O mesmo cateter foi utilizado para a determinação do débito cardíaco (DC) pelo monitor de débito cardíaco COM-2⁷, utilizando-se a técnica de termodiluição (Ganz e Swan, 1972) (Figura 5).

⁶ Baxter Edwards Critical Care, Irvine, CA, EUA

⁷ Baxter Edwards Critical Care, Irvine, CA, EUA



Figura 4 - Dissecção da veia jugular interna direita

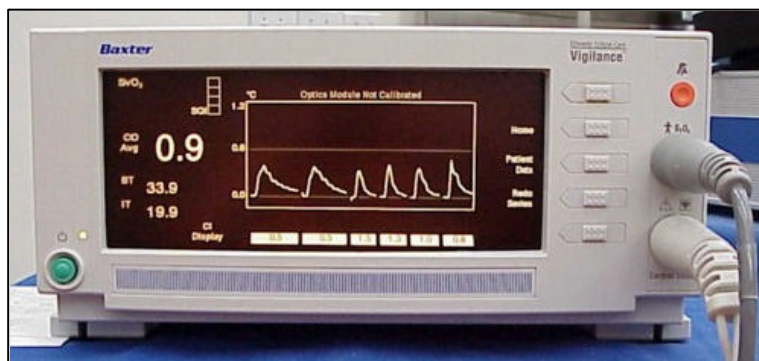


Figura 5 - Monitor de débito cardíaco

4.3.3 Laparotomia

O acesso à cavidade abdominal foi obtido através de incisão mediana, com hemostasia realizada com bisturi elétrico⁸ e ligadura de vasos maiores com fio de algodão 2-0. Após posicionamento de afastadores autoestáticos (Figura 6), foi realizada identificação e mobilização do baço para fora da cavidade. Neste momento, procedeu-se a ligadura dupla da artéria esplênica. A veia esplênica foi dissecada, e foi realizada a ligadura da sua porção distal com fio de algodão 2-0, seguida da esplenectomia. A porção proximal foi dissecada e reparada para que, no momento da instalação do sistema de circulação extra-corpórea, ela pudesse ser canulada e conectada ao sistema, para drenar o sangue do território venoso portal (Figura 7).

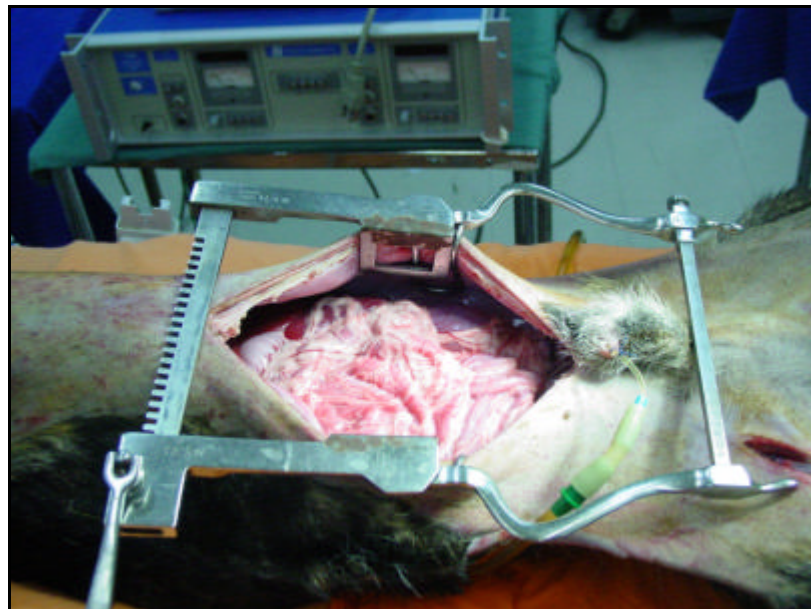


Figura 6 - Laparotomia mediana e exposição da cavidade abdominal

⁸ Valey-Lab

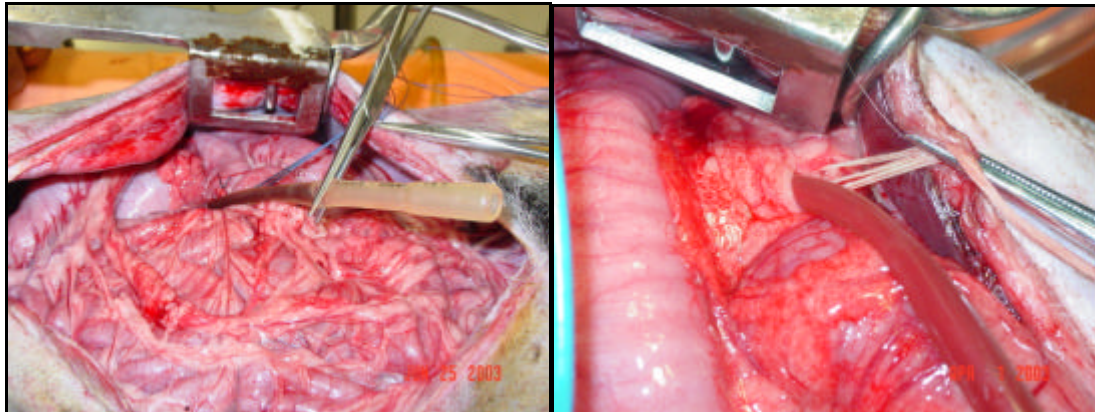


Figura 7 - Colocação da cânula de perfusão na veia esplênica

A artéria hepática foi dissecada, e foi posicionado ao seu redor um fluxômetro ultra-sônico⁹, o qual permitia a mensuração contínua do fluxo sanguíneo deste vaso¹⁰.

A veia porta foi dissecada próximo ao hilo, e foi posicionado ao seu redor um fluxômetro ultra-sônico, também para medir o fluxo neste vaso (Figura 8), o mesmo procedimento descrito para a artéria hepática. A veia pancreatoduodenal posterior superior é uma tributária regular da veia porta, pouco abaixo do hilo. Assim, através de incisão transversal na parede anterior dessa veia, foi realizada a introdução de cateter de polietileno multiperfurado PE240 até a veia porta. Este cateter permitiu a aferição da pressão da veia porta (PVP), coleta de amostras sanguíneas do sistema porta, e perfusão hepática, durante o tempo de clampeamento do pedículo hepático.

⁹ Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, EUA

¹⁰ T206 small animal blood flowmeter - Transonic Systems Inc., Ithaca, NY, EUA

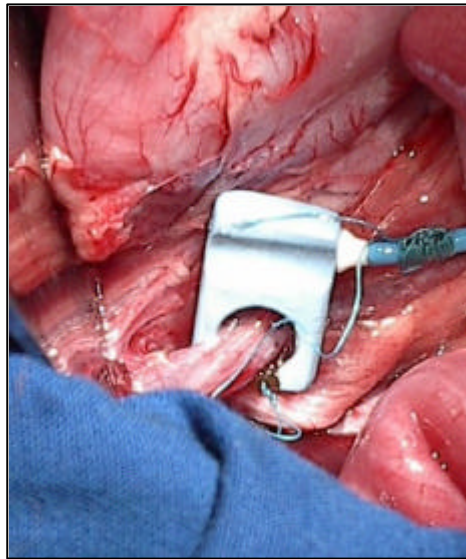


Figura 8 - Posicionamento do transdutor ao redor da veia porta

4.4 Medidas Pressóricas e de Fluxos

As mensurações pressóricas foram realizadas através da conexão dos respectivos cateteres a transdutores de pressão¹¹ (Figura 9), ligados em um sistema de aquisição de dados biológicos¹²(Figura 10). Os dados foram registrados em um computador por meio de software específico¹³.



Figura 9 - Fluxômetro ultrassônico T206 small animal blood flowmeter

¹¹ Transpac Disposable Transducer, Abbott, Chicago, IL, EUA

¹² Modelo MP 100, Biopac System Inc., Goleta, CA, EUA

¹³ AcqKnowledge, III MP 100 WSW, Biopac System Inc., Goleta, CA, EUA

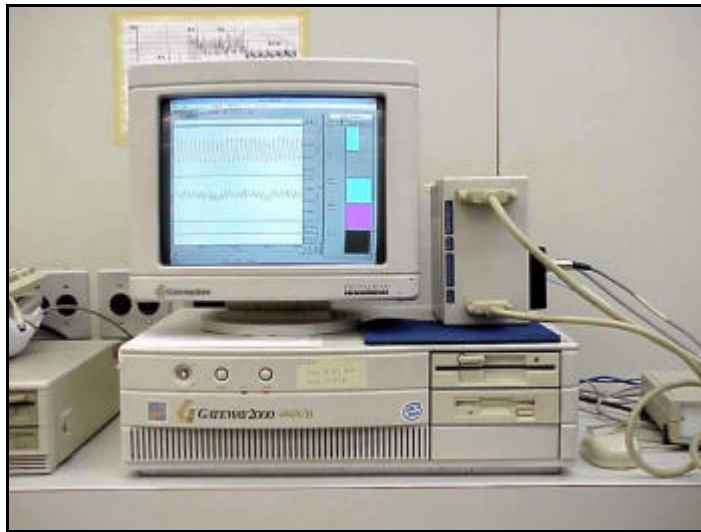


Figura 10 - Software específico para aquisição de dados

4.5 Tonometria Gástrica

Uma sonda de polietileno (1 m x 15 mm) foi introduzida por via oral até o posicionamento de sua extremidade distal no interior da câmara gástrica. Em seguida, foi realizada a lavagem do estômago com solução salina isotônica, aquecida para remoção de resíduos alimentares e muco.

Após a retirada desta sonda, foi introduzido, pela cavidade oral, cateter de tonometria TRIP[®] Tonometric Catheter - 16F¹⁴.

O cateter de tonometria foi posicionado na região do antro gástrico, próximo à grande curvatura, e sua posição confirmada por meio de palpação intra-operatória. Em seguida, este cateter, o qual apresenta em sua extremidade distal um balão de silicone permeável ao dióxido de carbono (CO₂), foi conectado a um sistema de leitura TONOCAP^{®15}, permitindo a mensuração da pressão parcial de CO₂ da mucosa gástrica (PrCO₂) (Figura 11).

¹⁴ Tonometrics Division, Helsinki, Finlândia

¹⁵ Datex-Engstrom Division, Helsinki, Finlândia

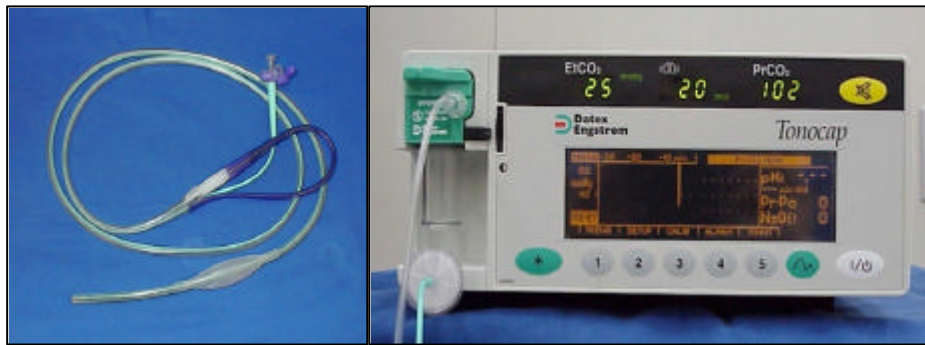


Figura 11 - Sonda de tonometria gástrica (esquerda) e monitor e tonometria TONOCAP[®] (direita)

4.6 Preparo para o Clampeamento do Pedículo Hepático (Manobra de Pringle) e Sistema de Circulação Extra-Corpórea com Bomba

Após a obtenção de todos os acessos vasculares, foi realizada liberação do fígado, e isolamento com fita cardíaca do ligamento hepatoduodenal (pedículo hepático). Trinta minutos após o final da preparação do animal, foram obtidas as medidas basais hemodinâmicas, a coleta das gasometrias arterial, venosa, e da veia porta. Foram realizadas as dosagens laboratoriais de TGO, TGP e LDH, do sangue arterial. Pouco antes da manobra de Pringle, foram posicionadas as cânulas venosas heparinizadas nas veias femoral esquerda e na veia esplênica, para posterior instalação do sistema de circulação extra-corpórea com bomba.

A manobra de Pringle foi realizada pela colocação de pinças vasculares na tríade portal (pedículo hepático). Logo após, foi conectado o sistema heparinizado de cânulas, de circulação extra-corpórea¹⁶ (Figura 12)

¹⁶ Braille Biomédica (R) (1/4` x 1/16` - 580 A)

com bomba tipo rolete¹⁷ (Figura 13), para drenagem de todo o território venoso porta, mantendo retorno venoso adequado e minimizando as repercussões hemodinâmicas nos animais.

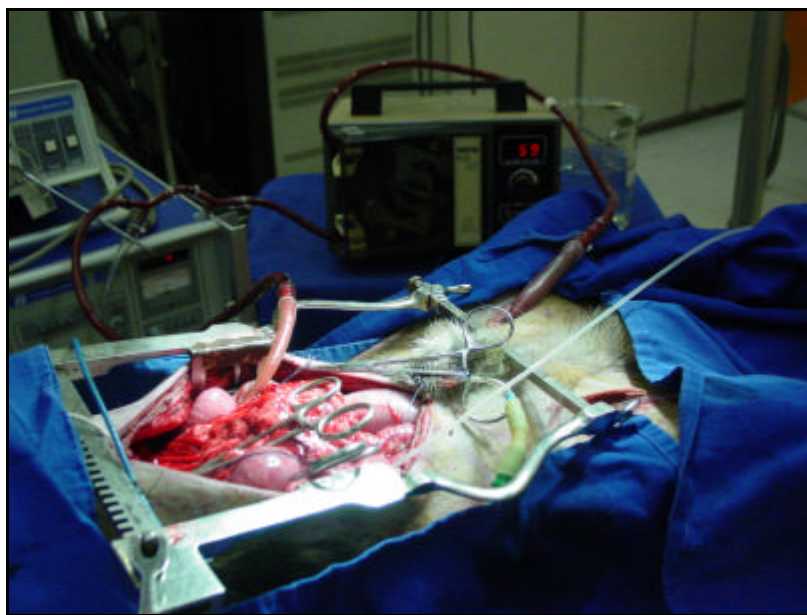


Figura 12 - Manobra de Pringle e sistema de circulação extra-corpórea com bomba



Figura 13 - Bomba tipo rolete

¹⁷ SARNS (R) Inc Ann Arbor Michigan – Roller Blood pump – 115 VAC , 50/60 Hz 0,4 AMP

As alças foram acomodadas dentro da cavidade abdominal, sendo a incisão cirúrgica coberta com compressa umidecida em soro fisiológico a 9%, à temperatura ambiente.

4.7 Período de Exclusão

A isquemia hepática pela manobra de Pringle foi mantida durante 45 minutos. As variáveis hemodinâmicas foram aferidas a cada 15 minutos, após o início da isquemia hepática (P15, P30 e P45, respectivamente). As coletas das gasometrias e das dosagens laboratoriais de TGO, TGP e LDH foram feitas aos 45 minutos de exclusão.

Cinco minutos antes da retirada das pinças (desclameamento do pedículo hepático) foram administrados 400mg de cloreto de cálcio, 2 meq/kg/peso de bicarbonato de sódio, 50 mL de manitol a 10%, e dopamina na dose de 5 mcg/kg/min, em bomba de infusão contínua.

4.8 Período de Reperusão

Após a retirada da pinça vascular da tríade portal, as variáveis foram avaliadas por período de 120 minutos de reperusão. As variáveis hemodinâmicas foram medidas a cada 15 minutos (R15, R30, R45, R60, R75, R90, R105 e R120), e a coleta de gasometrias e amostras de sangue da veia hepática aos 15, 60 e 120 minutos de reperusão (R15, R60 e R120).

Após 120 minutos de reperusão (R60), os animais foram sacrificados com injeção de 40 mg/kg de peso, de pentobarbital, seguida de 40 mL de solução de cloreto de potássio a 19,1%, através do cateter posicionado na veia cava inferior.

4.9 Momentos Experimentais

Foram estabelecidos os seguintes momentos experimentais (Figura 14):

- **BL** – Medida basal
- **P15, P30, P45** – a cada 15 minutos durante a manobra de Pringle.
- **R15, R30, R45, R60, R75, R90, R105, R120** – a cada 15 minutos durante o período de reperusão.

Mensurações hemodinâmicas de frequência cardíaca (FC), PAM, pressão arterial média (PAP), SVO_2 e do fluxo da artéria (FAH), fluxo da veia porta (FVP), foram realizadas, minuto a minuto, durante todo o experimento (BL, P15, P30, P45, R15, R30, R45, R60, R75; R90, R120). Outras variáveis hemodinâmicas (PCP, PVP, DC, PAD) são realizadas nos momentos experimentais pré-determinados: basal (BL), P45 (aos 45 minutos da

manobra de Pringle) e R15, R60 e R120 (aos 15, 60 e 120 minutos de reperfusão). A pressão da veia porta foi aferida nos momentos: BL, R15, R60, R120, pois no P45 a veia porta estava clampeada.

Amostras de sangue arterial, venoso misto, e da veia porta foram colhidas nos momentos **BL, P45, R15, R60, R120**, para dosagem de TGO, TGP, LDH, e para análise gasométrica [pH, pressão parcial do oxigênio (PO_2), pressão parcial de dióxido de carbônico (PCO_2), excesso de base (EB), bicarbonato de sódio (HCO_3), saturação de oxigênio] da hemoglobina e hematócrito.

Ao final do experimento, foi realizada biopsia hepática em cunha, no lobo esquerdo do fígado, e pulmonar em um dos segmentos do lobo inferior direito. Foi feita análise histológica dos tecidos, com relação ao infiltrado de células inflamatórias e lesão endotelial (microcirculação), e, principalmente, para graduação da lesão hepática, em cada grupo (Figuras 14 e 15).

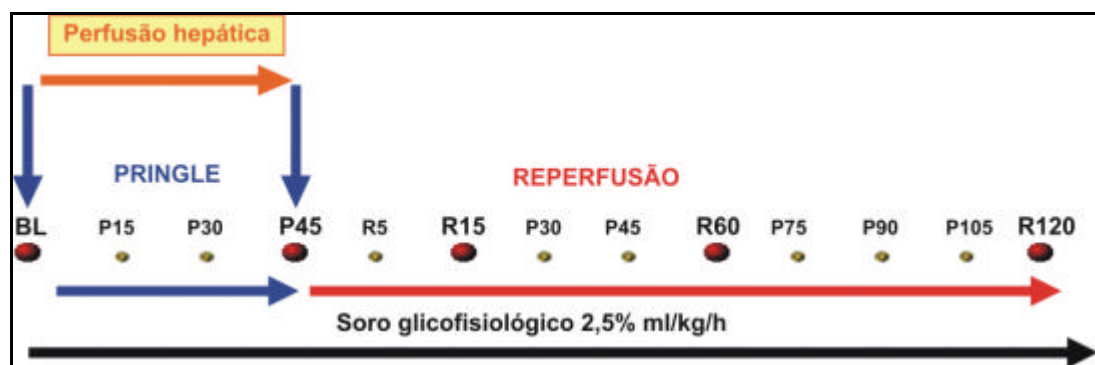


Figura 14 - Esquema do experimento

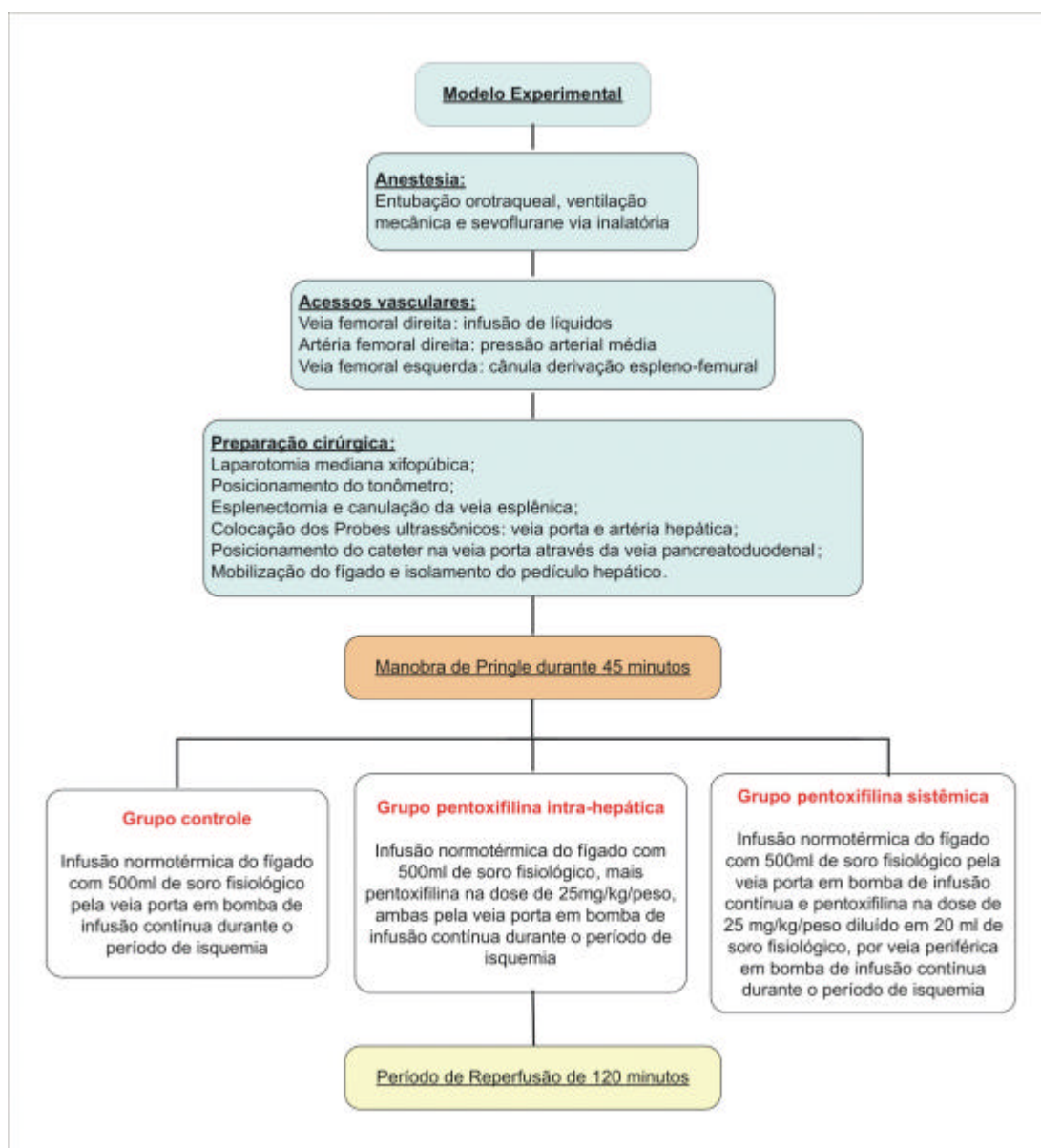


Figura 15 - Resumo da metodologia utilizada

4.10 Variáveis Estudadas

Foram realizadas avaliações das variáveis hemodinâmicas, laboratoriais, e de fluxo regional, conforme definidas a seguir no Quadro 1.

Quadro 1 - Variáveis utilizadas

Tipo de variáveis	Descrição
Hemodinâmicas	
Sistêmicas	PAP, PAM, DC, IC, Temperatura
Regionais	FAH, PVP, FVP
Gasométricas	pH, PO ₂ , PC O ₂ , BE, C O ₂ , Sat O ₂ , HCO ₃ , HB, HT
Enzimáticas	TGO, TGP, LDH
Tonometria gástrica	PrC O ₂ , PC O ₂ - gap, EtCO ₂
Metabolismo de O₂	D O ₂ , VO ₂ , TEe O ₂ , TEs O ₂
Histológicas	Congestão, hemorragia, exudação, lesão vascular, infiltração mononuclear, infiltração neutrofílica

4.10.1 Medidas hemodinâmicas e de fluxo regional

- Pressão arterial média e pressão da artéria pulmonar

A pressão arterial média e a pressão média da artéria pulmonar foram mensuradas continuamente, sendo os seus valores expressos em mmHg.

- Pressão capilar pulmonar e de átrio direito

A pressão capilar pulmonar e de átrio direito foram mensuradas nos diversos momentos experimentais, sendo os seus valores expressos em mmHg.

- Débito e índice cardíaco

O débito cardíaco foi obtido pela injeção em bolo de 3 mL de solução salina a 0,9%, à temperatura ambiente (23°C a 25°C), no final da expiração.

Cada registro resultou da média aritmética de três mensurações consecutivas, com variação menor do que 10% entre si, expresso em L/min.

O índice cardíaco (IC) foi calculado pela divisão do DC pela superfície corpórea (SC) do cão, expressa em litros por minuto por metro quadrado (L/min/m²). A superfície corpórea foi calculada a partir do peso corpóreo (PC) do animal, determinado em quilogramas (Guyton, 1993).

$$\text{IC} = \text{DC} / \text{SC}, \text{ onde,}$$

$$\text{SC} = 0,112 \text{ PC}^{(2/3)}$$

- Fluxo e índice de fluxo da veia porta

O fluxo da veia porta foi obtido de forma contínua por meio do posicionamento de fluxômetros ultra-sônicos ao redor destes vasos, sendo os seus valores expressos em mL/min.

O índice de fluxo da veia porta (IFVP) foi calculado pela divisão dos respectivos fluxos pela superfície corpórea, expressos em mL/min/m².

$$\text{IFVP} = \text{FVP} / \text{SC}$$

- Índices de resistência vascular sistêmica e pulmonar

Os índices de resistência vascular sistêmica e pulmonar (IRVS e IRVP) foram calculados pela diferença entre a PAM e a PAD, e a pressão de artéria pulmonar e a pressão capilar pulmonar, respectivamente, divididos pelo índice cardíaco e multiplicados por 79,92, que é uma constante de conversão de mmHg.min/L para dina.segundo/centímetro⁵.metro² (dina.s/cm⁵.m²).

$$\text{IRVS} = [(\text{PAM} - \text{PAD})/\text{IC}] \times 79,92$$

$$\text{IRVP} = [\text{PMAP} - \text{POAP}]/\text{IC} \times 79,92$$

4.10.2 Variáveis gasométricas

Dados gasométricos, de hemoglobina e hematócrito, pressão parcial de oxigênio e gás carbônico, saturação de oxigênio, excesso de bases, e bicarbonato de sódio foram obtidos no sangue coletado através do cateter posicionado na artéria pulmonar, aorta, e veia porta, e foram processados pelo analisador de gases sanguíneos Stat-Profile Ultra-C¹⁸. Os valores foram expressos como mostra a (Figura 16).

VARIÁVEL UNIDADE	
PCO ₂	mmHg
PO ₂	mmHg
SO ₂	%
HCO ₃	mmol/L
EB	mmol/L
Hemoglobina	g/dL
Hematócrito	%

Figura 16 - Variáveis laboratoriais e suas respectivas unidades

4.10.3 Medidas de transporte do oxigênio

- Conteúdo de oxigênio no sangue arterial, venoso misto e porta

O conteúdo de oxigênio arterial (CaO₂), portal (CpO₂), e do sangue venoso misto (CvO₂), expressos em mL/dl, foram obtidos pelas taxas de hemoglobina arterial (Hba), portal (Hbp), e venosa mista (Hbv), das saturações arterial (SaO₂), portal (SpO₂), e venosa mista de oxigênio (SvO₂); e da pressão parcial de oxigênio nos sangues arterial, portal, e venoso misto (PaO₂, PpO₂, PvO₂, respectivamente). Estes dados foram utilizados para cálculo da oferta, consumo, e taxas de extração sistêmica e esplâncnica de oxigênio.

¹⁸ Nova Biomedical, Waltham, MA, EUA

$$\text{CaO}_2 = (\text{Hba} \times \text{SaO}_2 \times 1,34) + (\text{PaO}_2 \times 0,0031)$$

$$\text{CpO}_2 = (\text{Hbp} \times \text{SpO}_2 \times 1,34) + (\text{PpO}_2 \times 0,0031)$$

$$\text{CvO}_2 = (\text{Hbv} \times \text{SvO}_2 \times 1,34) + (\text{PvO}_2 \times 0,0031)$$

Onde:

1,34 = Coeficiente de ligação do O₂ com a hemoglobina

0,0031 = Coeficiente de solubilidade de O₂ no plasma

- Oferta sistêmica de oxigênio

A oferta sistêmica de oxigênio (DO₂), expressa em mL/min, foi calculada a partir do DC e do CaO₂, utilizando-se a fórmula:

$$\text{DO}_2 = \text{DC} \times \text{CaO}_2 \times 10$$

- Taxas de extração sistêmica e esplâncnica de oxigênio

As taxas de extração de oxigênio sistêmica (TE_SO₂) e esplâncnica (TE_EO₂), expressas em percentagem (%), foram obtidas a partir do conteúdo de oxigênio nos sangues arterial, venoso misto, e portal, utilizando-se as seguintes fórmulas:

$$\text{TE}_S\text{O}_2 = [(\text{CaO}_2 - \text{CvO}_2) / \text{CaO}_2] \times 100$$

$$\text{TE}_E\text{O}_2 = [(\text{CaO}_2 - \text{CpO}_2) / \text{CaO}_2] \times 100$$

4.10.4 Variáveis obtidas através da tonometria gástrica

- Pressão parcial de dióxido de carbono regional

A pressão parcial de dióxido de carbono regional foi obtida, nos momentos experimentais, pela leitura no monitor de tonometria TONOCAP^{®19}.

- Gradiente da pressão parcial de dióxido de carbono regional e arterial (PCO₂-gap)

O PCO₂-gap foi obtido pela diferença entre a pressão parcial de dióxido de carbono regional e arterial, nos momentos do experimento, conforme a fórmula abaixo.

$$\text{PCO}_2\text{-gap} = \text{PrCO}_2 - \text{PaCO}_2$$

4.10.5 Variáveis enzimáticas

Através do cateter posicionado na artéria femoral foram coletadas amostras para determinação dos níveis séricos de TGO, TGP, LDH. Os dispositivos utilizados para dosar as enzimas hepáticas e a lactato desidrogenase foram COBAS INTEGRA 400/700/800²⁰ (ECCLS, 1989).

Para dosagem de LDH, foi utilizado o Método padrão otimizado, de acordo com a Deutsche Gesellschaft für Klinische Chemie. A enzima lactato desidrogenase catalisa a reação entre o piruvato e a NADH, para formar o L-lactato e NAD⁺. A taxa inicial de oxidação da NADH é diretamente proporcional à atividade catalítica da LDH, sendo determinada medindo-se a absorvância a 340 nm.

¹⁹ Datex-Engstrom Division, Helsinki, Finlândia

²⁰ Roche

As transaminases foram dosadas pelo método em conformidade com a Federação Internacional de Química Clínica, mas sem piridoxal-5`-fosfato. A Aspartato aminotransferase (TGO/AST) catalisa a transferência de um grupo amina entre o L-aspartato e o 2-oxoglutarato, dando origem a oxaloacetato e o L-glutamato. O oxaloacetato reage depois com o NADH, na presença de malato desidrogenase, para formar NAD⁺. A Alanina aminotransferase (TGP/ALT) catalisa a reação entre L-alanina e o 2-oxaglutarato. O piruvato formado é reduzido por NADH numa reação catalisada pela LDH, para formar L-lactato e NAD⁺. Assim, a taxa de oxidação do NADH é diretamente proporcional à atividade catalítica da AST e ALT, sendo determinada monitorizando-se a redução da absorvância a 340 nm.

4.10.6 Variáveis histopatológicas

Ao final do experimento, foi realizada biopsia hepática em cunha, no lobo esquerdo do fígado, e pulmonar em um dos segmentos do lobo inferior do pulmão direito para análise histológica dos tecidos. Para adequada avaliação do grau de lesão e inflamação intersticial nos órgãos, e comparação entre os grupos de estudo, utilizou-se um escore com seis parâmetros morfológicos: infiltração mononuclear, infiltração neutrofílica, exsudação, lesão vascular, congestão e hemorragia. Para cada um desses parâmetros, foi atribuída pontuação de 0 à 4, tanto para o fígado como para o pulmão de cada animal, em seguida, foram somados todos os pontos de cada um dos cinco parâmetros para obtenção de um valor total. Assim, o escore de lesão

poderia variar de zero a vinte e quatro pontos em cada um dos órgãos de cada um dos animais estudados (Quadro 2).

Quadro 2 - Escore utilizado para avaliação das variáveis histológicas

Parâmetros morfológicos	Pontuação
Infiltração nonuclear	0 a 4
Infiltração neutrofílica	0 a 4
Exudação	0 a 4
Lesão vascular	0 a 4
Congestão	0 a 4
Hemorragia	0 a 4
Total do escore	0 a 24

As lâminas foram preparadas no Laboratório de Anatomia Patológica do Incor chefiado, pela Dra. Maria de Lourdes Higuhi e coradas com hematoxilina e eosina. A análise histopatológica das lâminas foi realizada pelo Professor Evandro Freire, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.11 Grupos Experimentais

Trinta minutos após o término da preparação, os animais serão randomizados em três grupos experimentais: controle (CT) n = 8, perfusão do fígado com 500 mL de soro fisiológico a 0,9% (por 45 minutos); grupo pentoxifilina intra-hepático (PH) n = 8, perfusão hepática com solução de pentoxifilina 50mg/Kg diluída em 500 mL de soro fisiológico a 0,9%; e grupo pentoxifilina sistêmico (PS) n = 8 perfusão hepática apenas com 500 mL de soro fisiológico 0,9% e 25 mg/kg de pentoxifilina via sistêmica por veia periférica dissecada no membro superior esquerdo. A perfusão hepática foi realizada através de um cateter introduzido através da veia pancreatoduodenal superior, tributária da veia porta, e posicionado na porção proximal da veia porta. Foi iniciada junto com a manobra de Pringle, permanecendo durante os 45 minutos de isquemia, e finalizada com a retirada das pinças vasculares do pedículo hepático.

4.12 Metodologia Estatística

As variáveis foram caracterizadas através de médias, desvios-padrão e erro padrão da média. As médias foram avaliadas de forma longitudinal e transversal.

No estudo longitudinal, compararam-se as médias das variáveis estudadas nos momentos experimentais de avaliação em cada grupo através do teste não paramétrico de Friedman. Para a identificação de diferença entre os tempos experimentais (análise par a par) empregou-se o teste de Wilcoxon. Esta análise foi realizada separadamente para cada grupo estudado: CT, PH e PS.

Para comparação dos três grupos, concomitantemente, foi construído um estudo transversal por momento de observação. A análise de variância (ANOVA), realizada através de testes estatísticos, compara as médias dos três grupos, concomitantemente. Esta análise foi empregada separadamente em cada momento experimental. Havendo diferença estatisticamente significativa entre os grupos, aplicamos os testes post-hoc de Tuckey HSD ou Dunnett, para comparação dos grupos “par-a-par”. Assim, aplicamos o teste de homogeneidade de variâncias para definir o teste complementar, Tukey ou Dunnett. Se menor que 0,05 (5%), aplicaremos o teste de Dunnett, e se for maior, o teste de Tukey. O nível de significância adotado é de 5% (erro alfa), e todos os cálculos serão realizados por meio do sistema SPSS (Statistical Package for Social Sciences) versão 10.0 (Anderson e Finn, 1997).

5 RESULTADOS

Os resultados serão apresentados em gráficos e tabelas. Os dados individuais, bem como as médias e erro padrão da média, de todas as variáveis avaliadas, estão dispostos nos Anexos.

Afim de melhor organizar a apresentação dos dados obtidos, dividiremos a apresentação dos resultados em tópicos específicos.

5.1 Peso

a) Animais

O peso dos animais variou entre 15 e 24 kg (peso médio de 18 kg), não havendo diferença ($p = 0,560$) entre os grupos: CT ($17,3 \pm 0,8$ kg); grupo PH ($18,7 \pm 1$ kg); e grupo PS ($17,8 \pm 0,7$).

Os valores individuais do peso e da superfície corpórea de cada grupo encontram-se no Anexo A.

b) Fígado

A média do peso dos fígados foram semelhantes nos grupos ($p = 0,264$) CT (559 ± 34 g); grupo PH (554 ± 66 g); e grupo PS (461 ± 27 g).

Os valores individuais do peso do fígado, bem como as médias e erro padrão da média de cada grupo, encontram-se no Anexo B.

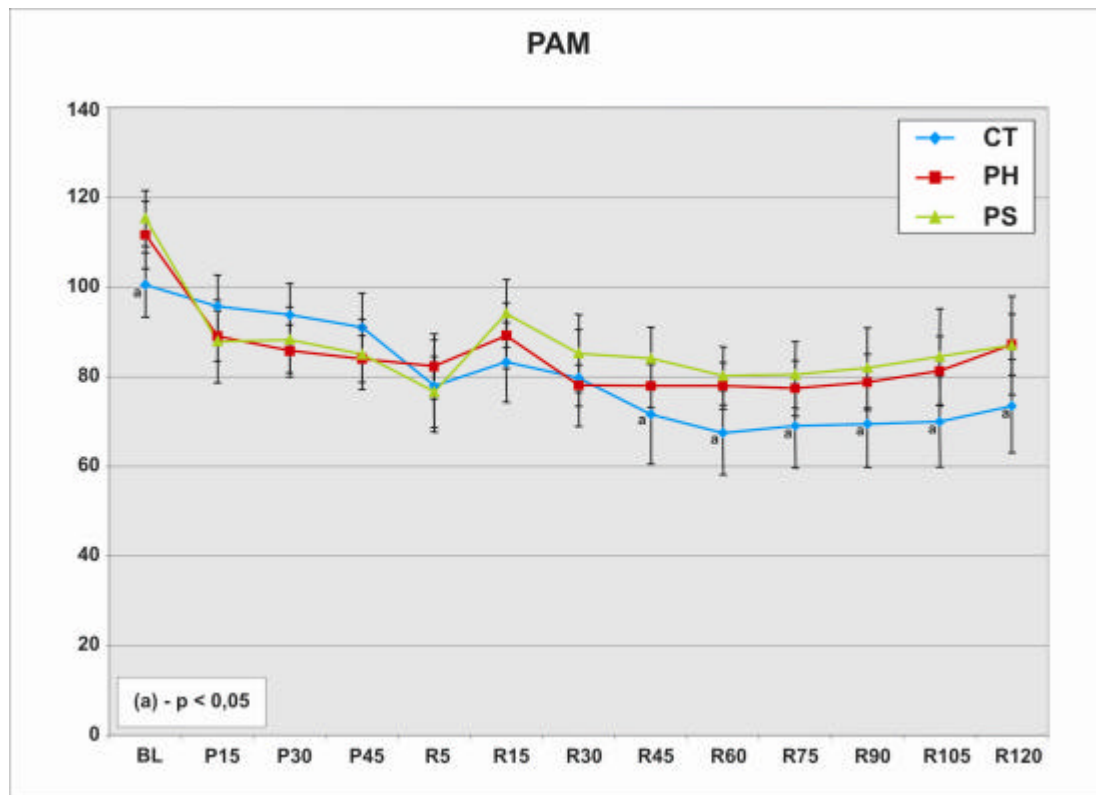
5.2 Variáveis Sistêmicas

5.2.1 Pressão arterial média

O Gráfico 1 ilustra o comportamento dos valores da média PAM, ao longo do tempo (média \pm EPM) por grupo (Anexo C).

Não encontramos diferença estatisticamente significativa da PAM entre os grupos estudados, em todos os momentos experimentais analisados. Nos três grupos, os valores médios da PAM oscilaram similarmente durante o período de isquemia, com tendência à queda, porém sem significância estatística. Houve recuperação discreta e fugaz da PAM no início do período de reperfusão nos três grupos. Nos grupos PS e PH houve tendência de recuperação, mas mantendo-se em patamares menores que os basais. No grupo CT observamos queda mais pronunciada da PAM, sendo que aos trinta minutos de reperfusão (R45), houve queda estatisticamente significativa ($p < 0,05$) da PAM no grupo controle mantendo-se com valores inferiores ao basal até término do experimento. O restabelecimento da PAM no período de reperfusão foi melhor nos grupos PH e PS, porém sem significância estatística.

Gráfico 1 - Variação da pressão arterial média (mmHg) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8)

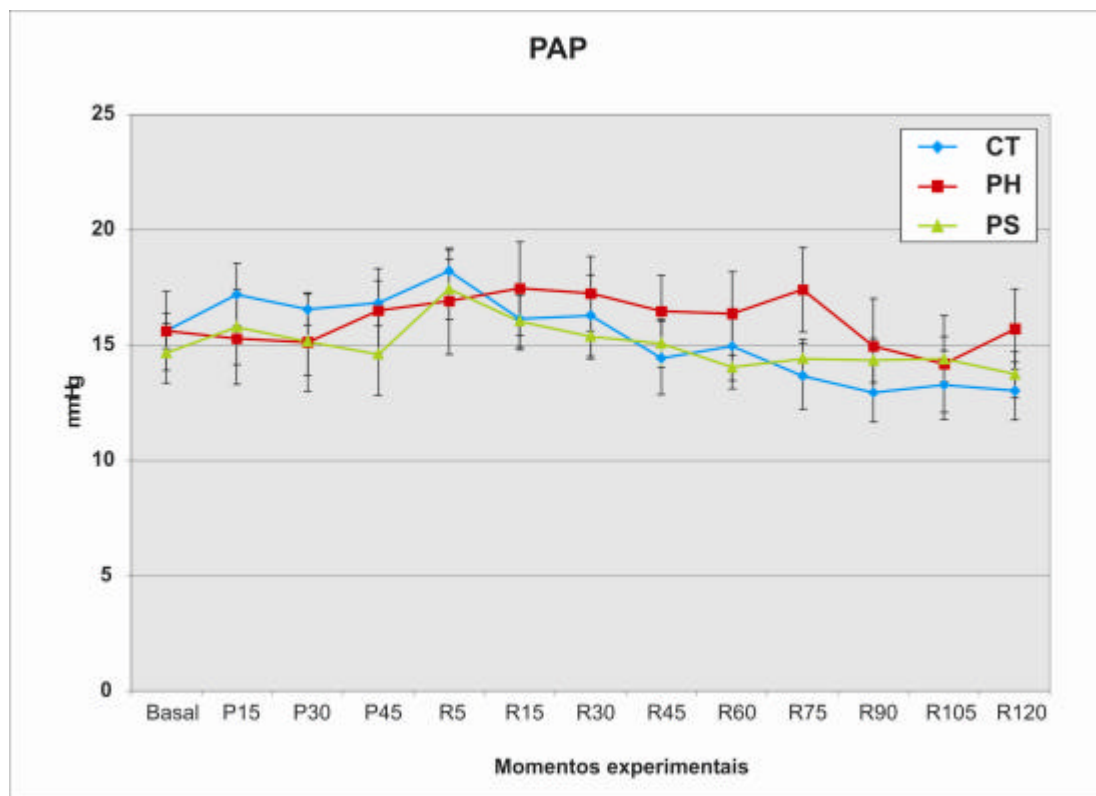


5.2.2 Pressão média da artéria pulmonar

O Gráfico 2 ilustra o comportamento da PAP ao longo do tempo (média \pm EPM), por grupo (Anexo D).

Ao longo do experimento, a PAP oscilou de maneira semelhante nos CT e PH grupos, tendendo à queda durante a reperfusão, principalmente no grupo CT. No grupo PS a PAP se manteve mais estável até os setenta e cinco minutos de reperfusão apresentando queda mais pronunciada e com leve recuperação nos quinze minutos finais. Não encontramos diferenças estatisticamente significativas da PAP entre os grupos estudados, em todos os momentos experimentais analisados.

Gráfico 2 - Variação da pressão média da artéria pulmonar (mmHg) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8)

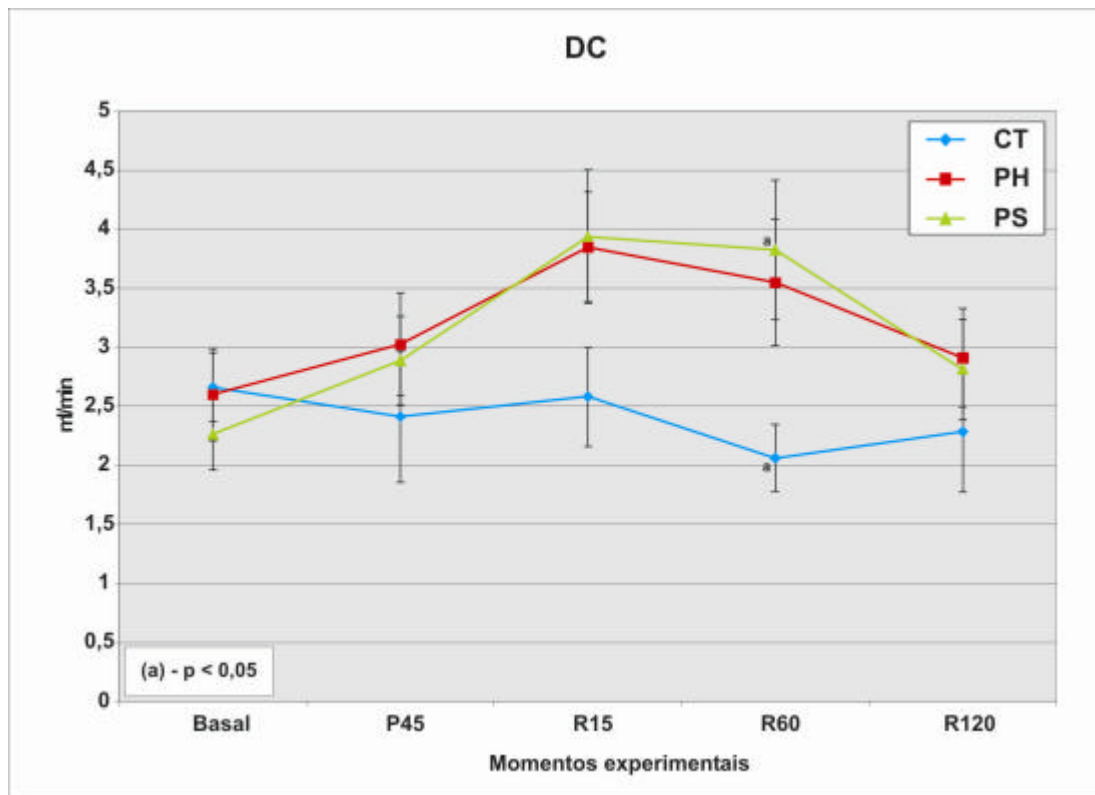


5.2.3 Débito cardíaco

O Gráfico 3 ilustra o comportamento do DC ao longo do tempo (média \pm EPM), por grupo (Anexo E).

No momento R60, ocorreu diferença estatisticamente significativa entre o grupo PS e CT ($p = 0,047$), e no restante dos momentos, houve melhora do débito cardíaco nos grupos PH e PS, porém, sem diferenças estatisticamente significativas entre os grupos.

Gráfico 3 - Variação do débito cardíaco (mL/min) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH16 (n=8) e PS (n=8)



5.2.4 Índice cardíaco

Os valores individuais do Índice Cardíaco, médias e erro padrão da média, estão apresentados no Anexo F.

No grupo controle, o IC apresentou queda logo após a manobra de Pringle, discreta recuperação na fase inicial da reperfusão, seguida de diminuição e estabilização em níveis inferiores aos basais ao final do experimento, porém, sem diferenças estatisticamente significativas durante o experimento.

No grupo PH, o IC teve elevação progressiva durante o período de isquemia, sendo que, ao final (P45), encontramos melhora significativa em relação ao basal ($p = 0,043$) do débito cardíaco. Na fase inicial de

reperfusão, o IC continuou em elevação até os quinze minutos de reperfusão permanecendo estável até os sessenta minutos de reperfusão (R60 X basal $p = 0,028$). Sendo que, após uma hora de reperfusão tivemos queda significativa (R120 x R60, $p = 0,043$) até o final do experimento, mas mantendo-se valores médios superiores ao valor basal.

O comportamento do IC, no grupo PS foi semelhante ao do grupo PH, com melhora progressiva, porém sem diferença estatisticamente significativa em relação ao valor basal durante o período de isquemia, e até a primeira hora de reperfusão, seguida, a partir daí, de queda não significativa até o término do experimento, porém, mantendo valores acima do valor basal.

Não houve diferença do IC no momento basal entre os grupos, o mesmo acontecendo durante a manobra de Pringle (P15, P30, P45), mas observamos ligeira melhora sem diferença estatisticamente significativa nos grupos tratados com pentoxifilina, e ao contrário, tendência à queda do IC no grupo controle. No período de reperfusão, somente aos 60 minutos (R60) encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos CT e PS ($p = 0,045$) e diferença próxima a significância estatística entre os grupos CT e PH.

5.2.5 Pressão de capilar pulmonar e pressão de átrio direito

Os valores individuais da PCP e PAD e as médias e erro padrão da média estão apresentados no Anexo G.

Em relação à PCP e PAD, não houve diferenças significativas entre os grupos.

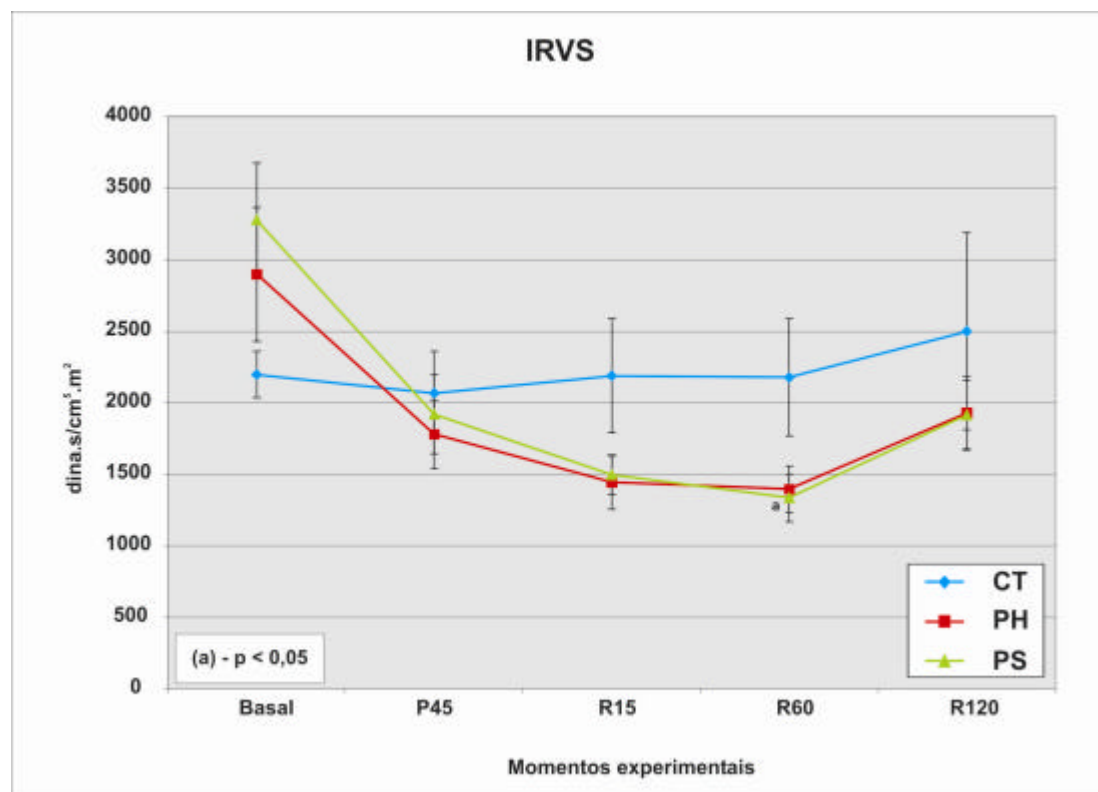
5.2.6 Índice da resistência vascular sistêmica

O Gráfico 4 ilustra o comportamento do IRVS ao longo do tempo (média \pm EPM), por grupo. Os valores individuais do IRVS, médias e erro padrão da média, estão apresentados no Anexo H.

Na análise longitudinal de cada grupo o IRVS mostrou diferença estatística no grupo PS ($p = 0,050$), e, nos demais grupos, não houve diferenças estatisticamente significativas.

Não houve diferenças estatisticamente significativas do IRVS nos momentos experimentais entre os grupos, apesar da diminuição dos valores médios dessa variável nos grupos tratados, em relação ao grupo controle.

Gráfico 4 - Variação do índice de resistência vascular sistêmica ($\text{dina.s/cm}^5 \cdot \text{m}^2$) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH16 (n=8) e PS (n=8)



5.2.7 Índice da resistência vascular pulmonar

Os valores individuais do IRVP, médias e erro padrão da média, estão apresentados no Anexo I.

Na análise longitudinal de cada grupo, não houve diferenças estatisticamente significativas do IRVP entre os momentos experimentais. No estudo transversal também não encontramos diferenças estatísticas da IRVP entre os grupos de estudo.

5.2.8 Saturação venosa mista de oxigênio

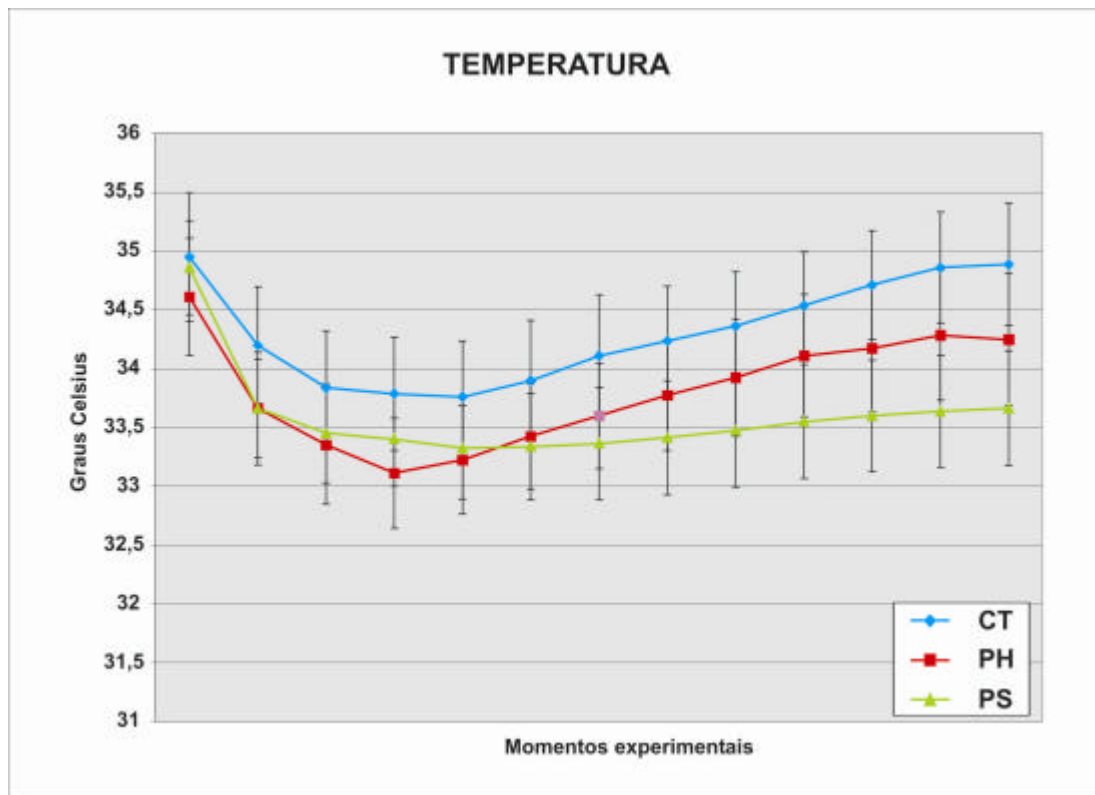
Os valores individuais da SVO_2 , médias e erro padrão da média, estão apresentados no Anexo J.

A SvO_2 não apresentou diferenças estatísticas entre os grupos de estudo, ao longo de todo o experimento.

5.2.9 Temperatura central

O Gráfico 5 ilustra o comportamento da temperatura ao longo do tempo (média \pm EPM), por grupo. Os valores individuais estão apresentados no Anexo K.

Gráfico 5 - Comportamento da Temperatura (°C) ao longo do experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8)



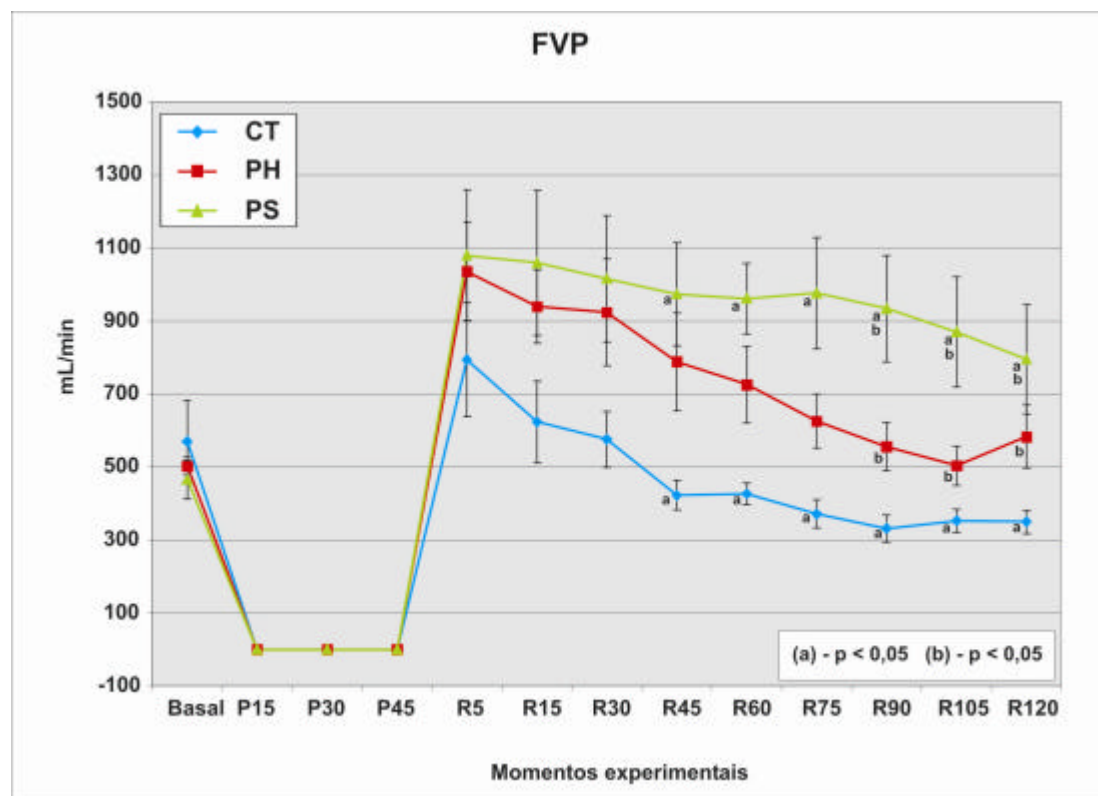
A temperatura oscilou de forma semelhante nos grupos. Houve queda da temperatura logo após a retirada da pinça do pedículo hepático, mantendo-se até o final da isquemia, e havendo elevação progressiva desde o início da reperusão até o final do experimento sem atingir os valores basais. Não houve diferenças significativas no grupo e entre os grupos, em todos os momentos analisados.

5.3 Variáveis Regionais

5.3.1 Fluxo da veia porta

O Gráfico 6 ilustra o comportamento do FVP ao longo do tempo (média \pm EPM), por grupo. Os valores individuais, bem como médias e erro padrão da média, estão apresentados no Anexo L.

Gráfico 6 - Variação do índice de fluxo da veia porta (mL/min) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8)



Os valores médios de fluxo da veia porta basal foram estatisticamente semelhante nos três grupos: CT (570 ± 112 mL/min), grupo PH (503 ± 24 mL/min), e grupo PS (466 ± 52 mL/min) ($p=0,527$).

Após a manobra de Pringle, houve interrupção completa do fluxo, nos três grupos. Logo após a retirada da pinça do pedículo hepático, os três

grupos mostraram recuperação do fluxo de veia porta acima dos valores basais. Já no início da reperfusão e durante a reperfusão, queda progressiva do fluxo, sendo discreta no grupo PS e mais acentuada nos grupos CT e PH.

Na comparação entre os grupos, encontramos diferença estatisticamente significativa entre os grupos PS e CT, nos seguintes momentos experimentais: R45 ($p = 0,014$), R60 ($p = 0,002$), R75 ($p = 0,001$), R90 ($p = 0,001$), R105 ($p = 0,004$), R120 ($p = 0,023$). Não houve diferença estatisticamente significativa entre os grupos CT e PH. Entre os grupos PS e PH, observamos diferenças estatisticamente significativas nos momentos R90 ($p = 0,028$) e R105 ($p = 0,037$).

5.3.2 Índice de fluxo de veia porta

Os valores individuais do IFVP, as médias e erro padrão da média, estão apresentados no Anexo M.

O comportamento longitudinal do IFVP, em cada grupo, acompanha o do fluxo da veia porta, ou seja, após a retirada da pinça do pedículo hepático, nos três grupos, houve aumento dos valores médios do IFVP acima dos valores basais. Já durante a reperfusão, queda progressiva do IFVP, sendo discreta no grupo PS e mais acentuada nos grupos CT e PH. No final do experimento (R120), apenas o grupo CT tinha IFVP inferior ao basal, sendo que os grupos PH e PS apresentavam valores acima dos basais.

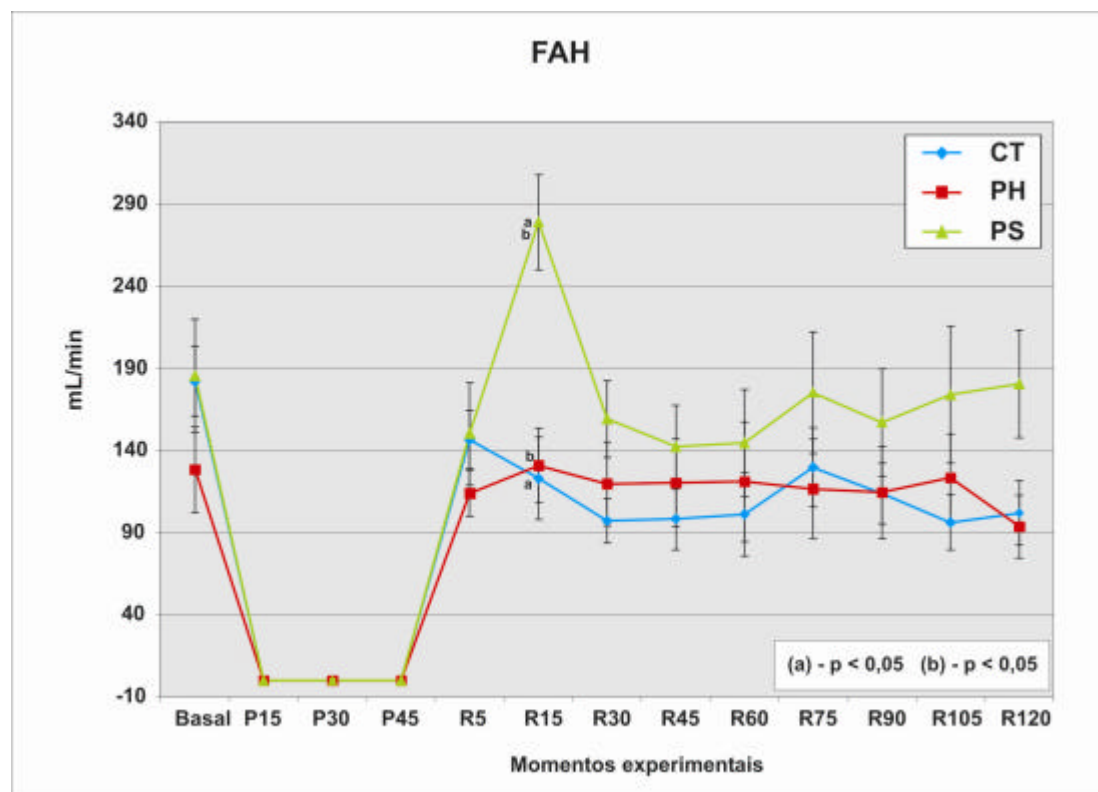
Nos três grupos, o aumento do IFVP foi estatisticamente significativo, quando comparados os momentos P45 e BL e R60 e P45 e entre R120 e P45 (grupo controle P45 e BL: $p = 0,018$, R60 e P45: $p = 0,018$, R120 e P45:

$p = 0,018$; no grupo PH P45 e BL: $p = 0,018$, R60 e P45: $p = 0,012$, R120 e P45: $p = 0,012$; no grupo PS P45 e BL: $p = 0,012$ e entre R60 e P45: $p = 0,012$, R120 e P45: $p = 0,012$). No grupo PH, encontramos tendência de diferença estatística entre os momentos R60 e BL ($p = 0,069$). O grupo PS apresentou diferença estatisticamente significativa entre os momentos R60 e BL ($p = 0,012$), e entre R120 e BL ($P = 0,036$).

5.3.3 Fluxo da artéria hepática

O Gráfico 7 ilustra o comportamento do FAH (mL/min) ao longo do tempo (média \pm EPM), por grupo. Os valores individuais estão apresentados no Anexo N.

Gráfico 7 - Variação do fluxo da artéria hepática (mL/min) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8)



Os valores médios de fluxo de artéria hepática basal foram estatisticamente semelhante nos três grupos: CT (183 ± 31 mL/min), grupo PH (113 ± 24 mL/min), e grupo PS (152 ± 36 mL/min) ($p = 0,394$).

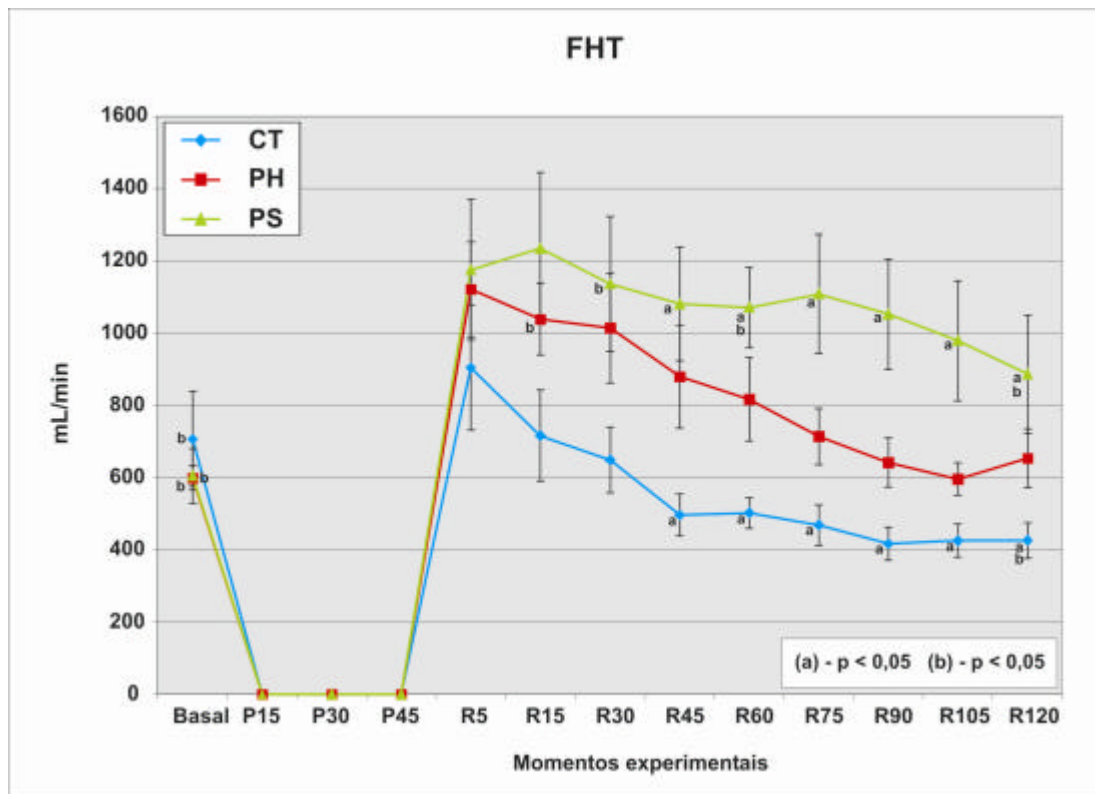
Após a liberação da manobra de Pringle, observamos elevação fugaz dos valores médios do fluxo da artéria hepática nos grupos PS e PH, principalmente no PS, seguida de diminuição até níveis próximos aos basais e com pequenas oscilações, até o final do experimento. O grupo CT, após a manobra de Pringle, apresentou diminuição do fluxo da artéria hepática em relação ao valor basal, mantendo níveis inferiores ao basal com poucas oscilações, até o final do experimento, mas sem mostrar diferenças estatisticamente significativas entre os momentos de avaliação.

Aos quinze minutos de reperfusão (R15), observamos diferença estatisticamente significativa do FAH entre os grupos PS e CT ($p = 0,008$), e entre os grupos PS e PH ($p = 0,011$).

5.3.4 Fluxo hepático total

O Gráfico 8 ilustra o comportamento do FHT (mL/min) ao longo do tempo (média \pm EPM), por grupo. Os valores individuais estão apresentados no Anexo O.

Gráfico 8 - Variação do fluxo hepático total (mL/min) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8)



Os valores médios basais do FHT foram semelhantes nos três grupos ($p = 0,383$). Durante o período de reperfusão, os grupos PH e PS tiveram melhor recuperação do FHT. O grupo PH apresentou aumento estatisticamente significativo aos 30 minutos de reperfusão em relação ao fluxo basal ($R30 \times BL: p = 0,012$). No grupo PS o FHT, quando comparado com o valor médio basal, apresentou aumento estatisticamente significativo aos 30, 60 e 120 minutos de reperfusão ($R30 \times BL: p = 0,025$, $R60 \times BL: p = 0,012$, $R120 \times BL: p = 0,012$). Assim, ao final do experimento (R120), ambos os grupos tratados (PS e PH) apresentaram valor médio de FHT superior ao basal. Em contrapartida, o grupo controle apresentou FHT superior ao basal somente durante os primeiros quinze minutos de reperfusão (R15), porém

sem significância estatística. Sendo que após o momento R15, houve queda progressiva até o momento R90, seguido de um platô até o momento R120. Ao final do experimento, o valor médio de FHT foi estatisticamente inferior ao basal (R120 x BL: $p = 0,025$) no grupo CT.

Na comparação entre os grupos, encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos PS e CT, nos seguintes momentos experimentais: R45 ($p = 0,004$), R60 ($p = 0,003$), R75 ($p = 0,012$), R90 ($p = 0,011$), R105 ($p = 0,014$) e R120 ($p = 0,023$).

5.4 Enzimas Hepáticas

Os Gráficos 9, 10 e 11 ilustram o comportamento das médias e erro padrão da média dos valores das enzimas (TGP, TGO e LDH) ao longo do tempo, por grupo. Os valores individuais, médias e erro padrão da média, estão apresentados no Anexo P.

Gráfico 9 - Variação da TGP, (U/L) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8), ^(a) $p < 0,05$ e ^(b) $p = 0,058$

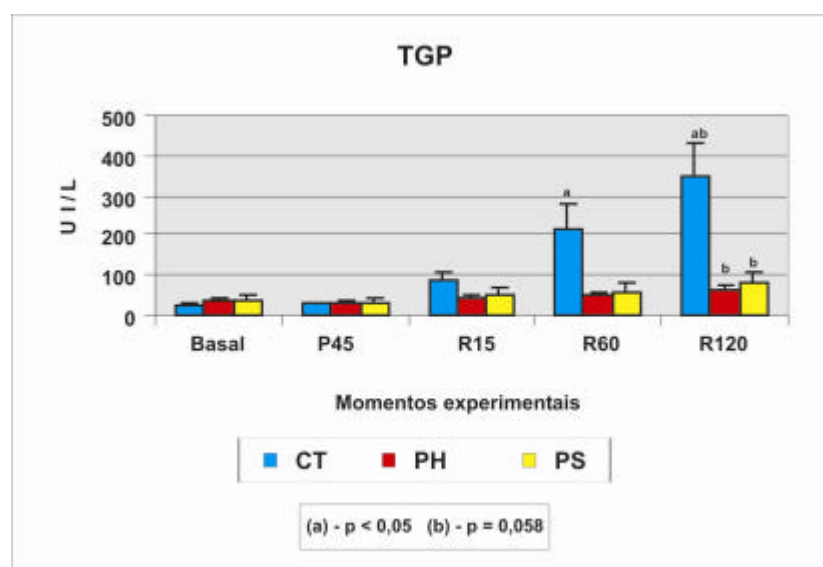


Gráfico 10 -Variação do TGO, (U/L) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8), ^(a)p<0,05 e ^(b)p=0,058 e ^(c)p=0,046

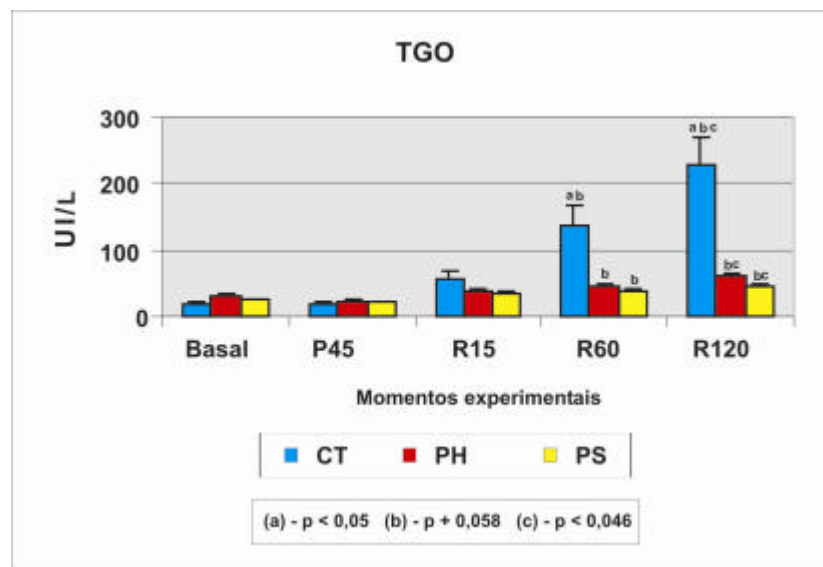
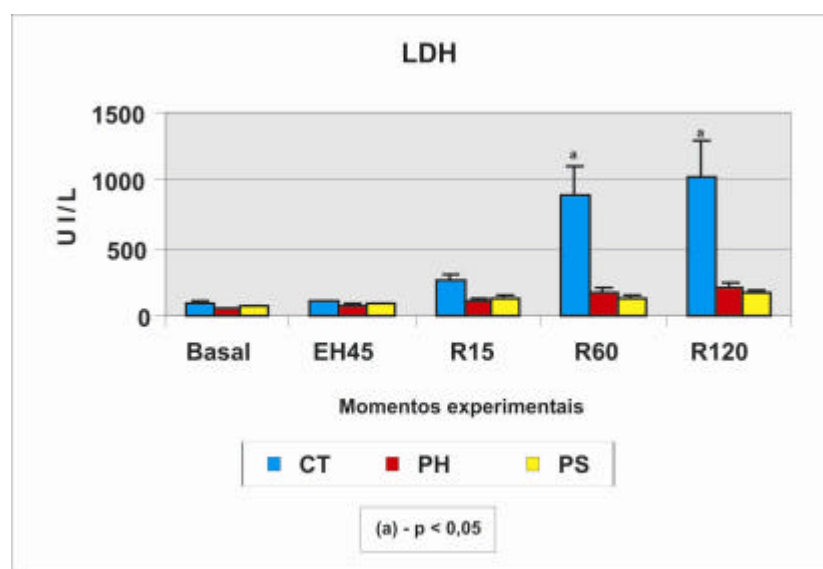


Gráfico 11 -Variação da LDH, (U/L) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8), ^(a)p<0,05



No grupo controle encontramos elevação estatisticamente significativa ($p < 0,05$) da TGP, TGO e LDH na fase final de reperfusão, aos 60 e 120 minutos (R60) e (R120). Nos grupos tratados PS e PH, encontramos elevação não estatisticamente significativa das enzimas também nas fases finais de reperfusão. O nível de TGP, ao final do experimento (R120), mostrou diferença com nível descritivo do teste (p) próximo do limite de significância estatística (ANOVA: $p = 0,058$), quando comparados os três grupos. Também aos cento e vinte minutos de reperfusão (R120), observamos diferença estatisticamente significativa (ANOVA: $p = 0,046$) da TGO entre os três grupos, e aos sessenta minutos de reperfusão (R60) diferença no limite da significância estatística entre os três grupos (ANOVA: $p = 0,058$).

5.5 Metabolismo de O₂

5.5.1 Sistêmico

As médias e erro padrão da média estão apresentados abaixo na Tabela 1.

Tabela 1 - Tabela das médias e erro padrão da média da DO₂, VO₂ TE_sO₂ nos momentos BL, P45, R15, R60 e R120, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8), ⁻ p<0,05 e *p<0,05

Oferta, consumo e taxa de extração de Oxigênio sistêmico						
	Grupos	BL	P45	R15	R60	R120
DO ₂	CT	483±76	449±58	367±40*	254±29*	211±61
	PH	454±39	496±62	580±76	479±62*	381±56
	PS	411±89	530±43	707±109*	578±83*	416±63
VO ₂	CT	10±3,1	12,8±7,8	4,7±0,8	6,9±0,5	7,5±2,1
	PH	8,5±2	8,5±2,1	8,1±0,6	7,7±1,2	8,8±1,8
	PS	6,8±0,3	7,7±1,6	10,5±2,9	6,5±1,1	8,4±1
TE _s O ₂	CT	16,9±2,9⁻	17,7±3,9	14,8±3,5	23,7±1,8⁻	33,9±2,4⁻ *
	PH	16,7±1,7	16,5±3,4	13,7±1,9	18±3,4	19,9±2,4*
	PS	15,3±1,5	14,2±2,2	18,8±4,5	14±20	20,6±2,9*

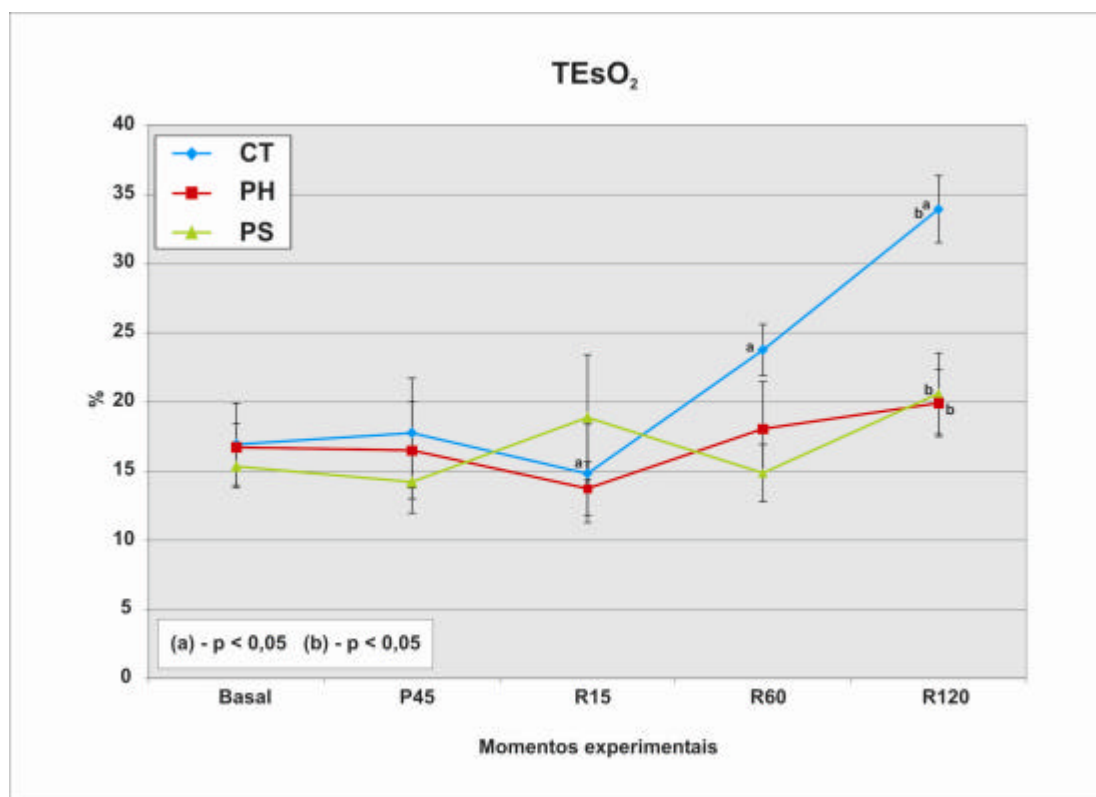
⁻ p<0,05 e *p<0,05

Encontramos diferenças estatisticamente significativas da DO₂, entre os grupos CT e PS, no momento R15 ($p = 0,042$), e no momento R60, encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os grupos PS e CT ($p = 0,022$), e entre os grupos PS e PH ($p = 0,019$).

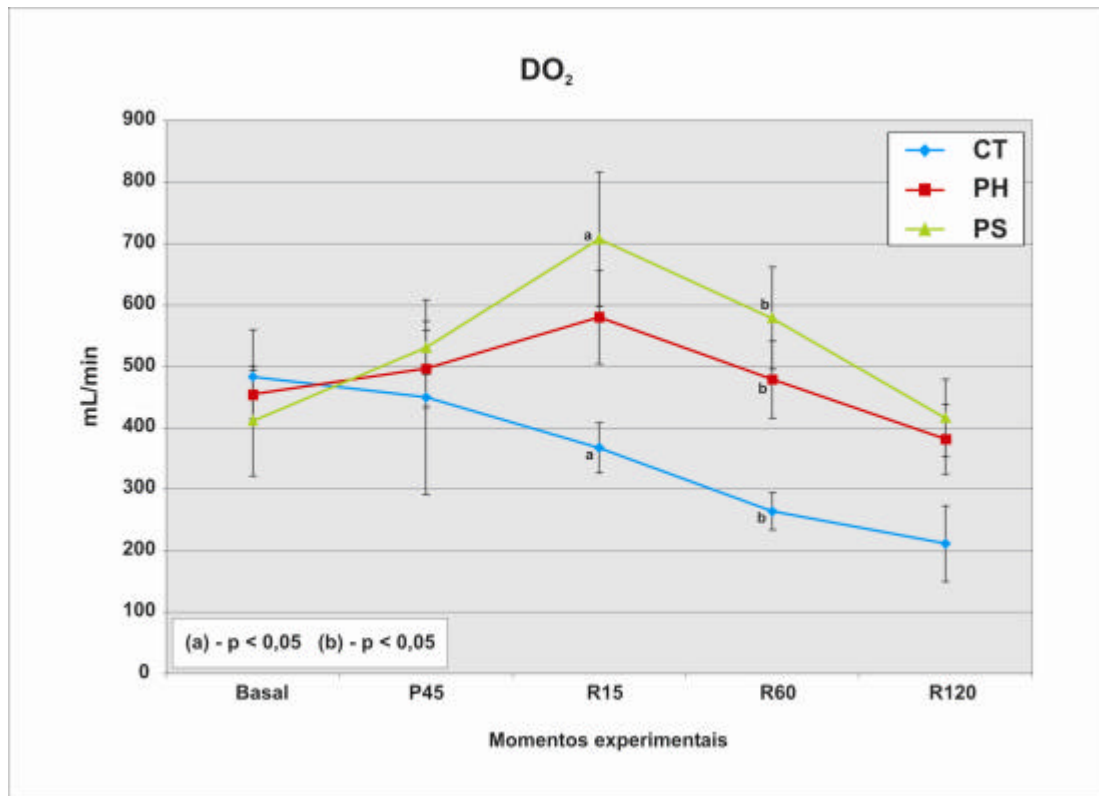
O grupo controle mostrou diferenças estatisticamente significativas ($p < 0,05$) da TE_sO₂ ao longo do experimento, entre os momentos: R120 x BL ($p = 0,028$), R60 x P45 ($p = 0,018$) e R120 x R60 ($p = 0,028$). Houve

diferença estatisticamente significativa da TE_{SO_2} entre os grupos PS e CT ($p = 0,010$) no momento R120, e entre os grupos e PS e PH ($p = 0,009$) também no momento R120 (Gráficos 12 e 13).

Gráfico 12 - Variação da taxa de extração sistêmica de oxigênio (%) durante o experimento, nos grupos CT(n=8), PH (n=8) e PS (n=8), ^(a) $p < 0,05$ e ^(b) $p < 0,05$



**Gráfico 13 -Variação da oferta sistêmica de oxigênio (mL/min) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8),
(a)p<0,05 e (b)p<0,05**



5.5.2 Regional

As médias e erro padrão da média estão apresentados na Tabela 2.

Tabela 2 - Tabela das médias e erro padrão da média da DO_{2E} , VO_{2E} , TE_{EO_2} nos momentos BL, P45, R15, R60 e R120, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8)

Oferta, consumo e taxa de extração de Oxigênio sistêmico						
	Grupos	BL	P45	R15	R60	R120
DO_2	CT	103±28⁻	0	85±55	71±48	54±39⁻
	PH	95±5	0	150±20	93±12	69±7
	PS	80±16	0	156±31	137±11	111±20
VO_2	CT	6,4±0,4	0	8,2±1,5	9,4±0,8	10±1,1
	PH	10±1,4	0	17,7±3,4	8,3±2,2	8,7±0,5
	PS	9±0,9	0	14,5±2,7	10,9±1,7	8,3±1,8
TE_{sO_2}	CT	80±16⁻	0	124±35	156±13⁻	192±13⁻
	PH	121±5	0	108±12	92±4	134±4
	PS	104±1,3	0	115±36	82±13	87±17

⁻ p<0,05 e *p<0,05

Encontramos diferença estatisticamente significativa da DO_{2E} no grupo controle, entre os momentos R120 e basal ($p < 0,05$).

Com relação a VO_{2E} , não encontramos diferenças estatisticamente significativas entre os momentos experimentais, em cada um dos grupos de estudo, e também entre os três grupos CT, PH e PS.

No grupo controle, encontramos diferenças estatisticamente significativas da TE_{EO_2} entre os momentos R60 e basal ($p < 0,05$), e R120 e basal ($p < 0,05$). Na comparação entre os três grupos, não observamos diferenças estatisticamente significativas da TE_{EO_2} , em nenhum momento experimental (Gráficos 14 e 15).

Gráfico 14 - Variação da taxa de extração esplâncnica de oxigênio (%) durante o experimento, nos grupos CT(n=8), PH (n=8) e PS (n=8),^(a)p<0,05

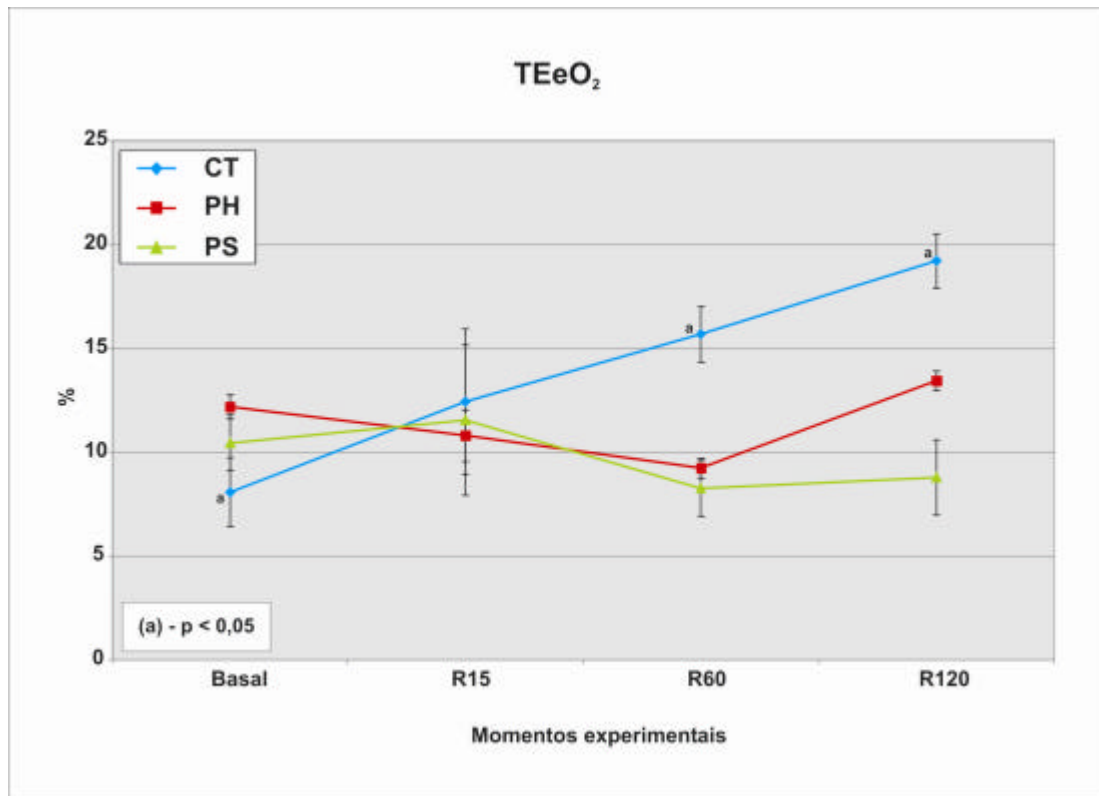
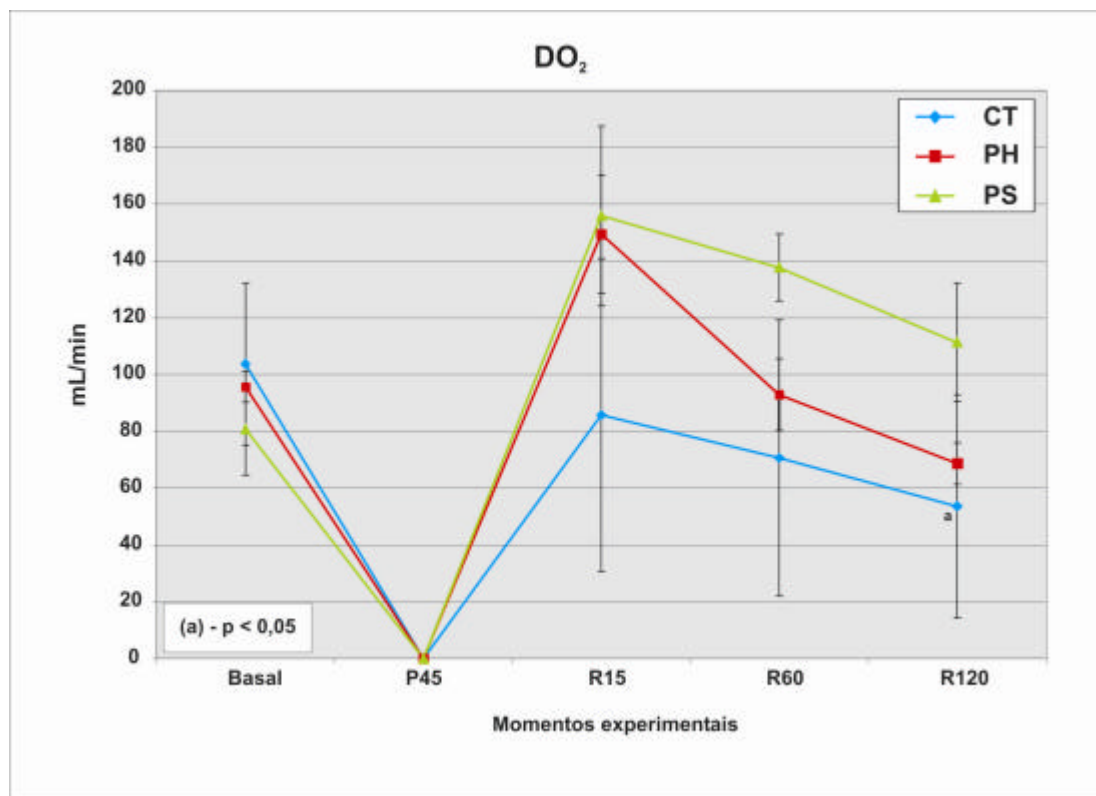


Gráfico 15 - Variação da oferta esplâncnica de oxigênio (mL/min) durante o experimento, nos grupos CT (n=8), PH (n=8) e PS (n=8), (a)p<0,05



5.6 Variáveis gasométricas

As variáveis gasométricas (SatO₂, PCO₂, PO₂, BE, HCO₃⁻, HB, HT) não apresentaram diferenças estatisticamente significativas entre os grupos, ao longo do experimento.

5.7 Análise Histológica

Os valores da graduação da análise histológica, as médias e erro padrão da média, estão apresentados nos Quadros 3 e 4.

A análise histológica do fígado e do pulmão foi realizada segundo o escore utilizado, levando-se em conta seis parâmetros morfológicos

(infiltração mononuclear, infiltração neutrofílica, exsudação, lesão vascular, congestão e hemorragia), não encontramos diferença estatisticamente significativa entre os três grupos de estudo.

Quadro 3 - Avaliação histológica do fígado

Grupo CT	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão
	1	2	3	4	5	6	7	8
Infiltração mononuclear	-	-	-	-	-	1	-	-
Infiltração neutrofílica	2	1	1	-	1	-	-	1
Exsudação	-	-	-	1	1	1	1	3
Lesão vascular	-	-	-	-	-	-	-	-
Congestão	1	2	3	3	2	2	3	2
Hemorragia	1	1	2	3	2	2	2	2
TOTAL	4	4	6	7	6	6	6	8
Grupo PH	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão
	1	2	3	4	5	6	7	8
Infiltração mononuclear	-	-	-	-	-	-	-	-
Infiltração neutrofílica	1	2	2	-	1	-	1	1
Exsudação	1	1	-	1	1	1	1	1
Lesão vascular	-	-	-	-	-	-	-	-
Congestão	3	2	1	2	3	2	2	2
Hemorragia	2	1	-	2	1	2	1	1
TOTAL	7	6	3	5	6	5	5	5
Grupo PS	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão
	1	2	3	4	5	6	7	8
Infiltração mononuclear	-	-	-	-	-	-	-	-
Infiltração neutrofílica	1	2	2	-	1	-	1	1
Exsudação	1	1	-	1	1	1	1	1
Lesão vascular	-	-	-	-	-	-	-	-
Congestão	3	2	1	2	3	2	2	2
Hemorragia	2	1	-	2	1	2	1	1
TOTAL	7	6	3	5	6	5	5	5

Quadro 4 - Avaliação histológica do pulmão

Grupo CT	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão
	1	2	3	4	5	6	7	8
Infiltração mononuclear	1	2	3	0	1	1	1	2
Infiltração neutrofílica	-	1	1	-	-	-	1	1
Exudação	-	-	-	-	-	-	-	-
Lesão vascular	-	-	-	-	-	-	-	-
Congestão	1	-	-	-	-	-	1	-
Hemorragia	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	2	3	4	-	1	1	3	3
Grupo PH	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão
	1	2	3	4	5	6	7	8
Infiltração mononuclear	2	1	1	2	1	0	2	2
Infiltração neutrofílica	1	-	-	2	1	-	2	2
Exudação	-	-	-	-	-	-	-	-
Lesão vascular	-	-	-	-	-	-	-	-
Congestão	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemorragia	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	3	1	1	4	2	-	4	4
Grupo PS	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão	Cão
	1	2	3	4	5	6	7	8
Infiltração mononuclear	3	2	1	0	2	0	1	3
Infiltração neutrofílica	1	1	1	-	1	-	1	1
Exudação	-	-	-	-	-	-	-	-
Lesão vascular	-	-	-	-	-	-	-	-
Congestão	-	-	-	-	-	-	-	-
Hemorragia	-	-	-	-	-	-	-	-
TOTAL	4	3	2	-	3	-	2	4

6 DISCUSSÃO

Dividiremos este capítulo em tópicos, para podermos contemplar os aspectos mais pertinentes do nosso estudo, e para compará-los com os existentes na literatura.

6.1 Modelo Experimental

Não encontramos na literatura trabalho com o mesmo modelo experimental do presente estudo. A maioria dos estudos de isquemia e reperfusão hepática o fizeram em animais de pequeno porte, e quando utilizaram cães ou outros animais de grande porte, a isquemia foi obtida por exclusão vascular total do fígado (Margarido, 1971; Takeuchi *et al.*, 1992; Ohya *et al.*, 1996; Fabia *et al.*, 1997).

Com relação aos trabalhos que estudaram, especificamente, pentoxifilina e reperfusão hepática, apenas o estudo de Fabia *et al.* (1997), utilizaram modelo experimental com animais de grande porte, no qual porcos foram submetidos a um período prolongado de quatro horas de exclusão hepática total com derivação extra-corpórea porto-fêmuro-jugular.

Também não encontramos estudos que analisam, concomitantemente, os efeitos hepatoprotetores, os efeitos hemodinâmicos regionais e

sistêmicos da pentoxifilina, bem como a comparação da ação da droga em relação às vias de administração portal e sistêmica.

Como o modelo experimental obtido foi uma mescla de vários outros estudos, e não encontramos outro similar na literatura, faremos a descrição de como definimos nosso modelo experimental e iremos salientar seus aspectos mais relevantes.

6.1.1 Escolha do animal de experimentação e as condições a que o mesmo foi submetido

A escolha de um animal de grande porte deu-se com o objetivo de melhor aproximar nossos resultados com aquilo que aconteceria na prática clínica e no homem. Com relação ao cão, especificamente, alguns fatores foram importantes. É animal de fácil obtenção e manipulação. Além disso, o fígado do cão é bastante sensível à injúria isquêmica, em relação a outros animais, como o porco, por exemplo, (Goodrich *et al.*, 1956), o que permitiria que os dados obtidos contribuíssem de maneira significativa para o esclarecimento das nossas dúvidas. O segundo motivo foi pelas próprias condições do serviço onde foi realizado, o Serviço de Fisiologia Aplicada do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, cuja tradição e linhas de pesquisas consagradas de experimentos utilizando cães, já vêm de longa data (Rocha e Silva *et al.*, 1986).

Nosso estudo é continuação das linhas de pesquisa do Serviço, como a avaliação das alterações hemodinâmicas sistêmicas e regionais em situações de choque (Rocha e Silva *et al.*, 2000; Poli de Figueiredo *et al.*, 2000; Cruz Junior *et al.*, 2005a), sepse (Garrido *et al.*, 2005) e, mais recentemente, na

exclusão hepática total (Cruz Junior *et al.*, 2003). Outras linhas de pesquisa do grupo avaliaram os efeitos de pentoxifilina na reposição volêmica, após choque hemorrágico (Cruz Junior *et al.*, 2005a), e avaliação da perfusão gastrointestinal através da tonometria gástrica (Poli de Figueiredo *et al.*, 2005). Aliamos a experiência do grupo com linha de pesquisa já bem definida quanto à avaliação da hemodinâmica regional e sistêmica em cães, e com as pesquisas que testaram pentoxifilina, para definirmos um modelo experimental de avaliação dos efeitos desse fármaco em cães submetidos à isquemia hepática.

6.1.2 Manobra de Pringle

Como a manobra de Pringle é eficaz em promover lesão isquêmica do fígado, é de fácil execução e tem maior aplicação clínica; optamos pela sua utilização no modelo experimental canino de isquemia hepática.

Esta manobra é bem tolerada em seres humanos submetidos à cirurgia hepática eletiva, com alterações hemodinâmicas mínimas (Delva *et al.*, 1987a e 1987b; Belghiti *et al.*, 1996). Este padrão difere daquele encontrado em cães, Raffucci e Wangenstein (1950) e Raffucci (1953), os quais verificaram que 20 minutos foi o período contínuo máximo de oclusão da artéria hepática e da veia porta tolerado por cães normais, sem demonstrar evidências de necrose hepática. Observou-se, também, necrose hepática, quando os períodos de anóxia hepática eram mais longos. Karácsony *et al.* (1972) relataram que a oclusão isolada da veia porta determinou redução de 45 a 50% do volume sanguíneo circulante e diminuição significativa das pressões arterial média e venosa central. Child

et al. (1950) atribuíram essa diferença entre cães e seres humanos a um maior número de colaterais venosas porto-sistêmicas no homem, facilitando o retorno venoso do sangue estagnado na circulação esplâncica e conseqüentemente, minimizando as alterações hemodinâmicas.

Assim, para conseguirmos um período de isquemia mais prolongado, de 45 minutos, semelhante ao que acontece na prática clínica, e excluirmos as influências da congestão e isquemia intestinal, utilizou-se derivação porto-sistêmica extra-corpórea espleno-femural ativa, com bomba tipo rolete, no modelo experimental (Ribeiro *et al.*, 2005), sendo possível o estudo da isquemia hepática isolada e prolongada em cães.

Detalhe importante na realização da manobra de Pringle no cão é a ligadura perdida da artéria pancreatoduodenal, que tem origem na artéria hepática própria, e, dependendo do posicionamento da pinça vascular no pedículo hepático, a artéria pancreatoduodenal poderá manter o fluxo da artéria hepática (Margarido, 1971).

6.1.3 Dose, momento e via administração da pentoxifilina

As doses da pentoxifilina testadas em situações de reposição volêmica, na vigência de choque hemorrágico, sepse, e na sua atividade imunomoduladora, variam de 25 a 50 mg/kg de peso (Wang *et al.*, 1993 e 1996, Waxman *et al.*, 1991). A maioria dos trabalhos, os quais estudaram os efeitos da pentoxifilina na isquemia e reperfusão hepática, e que servirão de base de comparação com nossos resultados, utilizaram dose que variou de 20 a 50 miligramas por quilograma de peso. (Peng *et al.*, 1995; Fabia *et al.*,

1997; Muller *et al.*, 1997; Nishizawa *et al.*, 1997; Demir e Inal-Erden, 1998; Vardareli *et al.*, 1998; Portakal e Inal-Erden, 1999; Aslan *et al.*, 2001; Yildirim *et al.*, 2002; Arnault *et al.*, 2003).

Com relação ao momento de administração da droga, ainda não se tem consenso do que é o mais adequado, alguns autores utilizaram a droga antes do insulto isquêmico, seja no período pré-operatório (Peng *et al.*, 1995; Nishizawa *et al.*, 1997; Vardareli *et al.*, 1998; Aslan *et al.*, 2001) ou no intra-operatório, minutos antes da isquemia (Demir e Inal-Erden, 1998; Portakal e Inal-Erden, 1999; Yildirim *et al.*, 2002), ou após a isquemia, pouco antes da reperfusão (Muller *et al.*, 1997), ou ainda tanto no pré-operatório quanto na fase de isquemia e reperfusão (Fabia *et al.*, 1997). Como acreditamos que logo após os primeiros minutos de isquemia, iniciam-se os eventos fisiopatológicos que determinam a lesão de isquemia e reperfusão, e com o intuito de inibir o início dessa cascata, a administração da pentoxifilina foi feita concomitantemente e durante todo o período de isquemia.

As vias de administração utilizadas variam desde a via oral (Fabia *et al.*, 1997), intra-peritoneal (Peng *et al.*, 1995; Nishizawa *et al.*, 1997; Demir e Inal-Erden, 1998; Vardareli *et al.*, 1998; Portakal e Inal-Erden, 1999) e endovenosa sistêmica (Fabia *et al.*, 1997; Muller *et al.*, 1997; Aslan *et al.*, 2001) não havendo na literatura relato sobre administração via veia porta. Optamos pela via endovenosa para que pudéssemos obter maior biodisponibilidade do fármaco durante o experimento e a via intra-hepática (via veia porta) foi avaliada, pois achávamos que o efeito local direto no parênquima hepático seria melhor que na administração via sistêmica.

6.2 Variáveis Hemodinâmicas Sistêmicas

A isquemia hepática isolada pode levar ao colapso cardiovascular, como foi recentemente descrito por Bedirli *et al.* (2004). Esses autores mostraram que, apesar da descompressão do território esplâncnico com do uso da derivação porto-sistêmica, dez por cento dos animais morreram refletindo os efeitos deletérios da isquemia isolada do fígado na circulação sistêmica. Pretto Jr. (1991), utilizando fígado e coração isolados, mostrou que corações perfundidos com efluxo venoso de fígados isquêmicos, apresentaram alteração da função miocárdica. Shorr (1950) isolou substância vasodilatadora após 30 minutos de isquemia hepática. Essa substância quando injetada em outro animal induziu a severa hipotensão, a qual foi resistente à reposição volêmica com cristalóides e sangue. Outros efeitos sistêmicos da manobra de Pringle são: perda de volume intravascular no território esplâncnico, lesão pancreática, produção de citocinas, radicais livres e endotoxinas.

Apesar de estudos demonstrarem os efeitos benéficos da pentoxifilina na circulação sistêmica após choque hemorrágico (Flynn *et al.*, 1991 a; Robinson *et al.*, 1996; Wang *et al.*, 1996) e sepse (Wang *et al.*, 1993), poucos estudos que empregaram a pentoxifilina na isquemia e reperfusão hepática analisaram essas variáveis sistêmicas. Constatamos que a pentoxifilina conferiu melhor recuperação da pressão arterial média no período de reperfusão, já que apenas o grupo controle apresentou queda significativa da pressão arterial média no período de reperfusão e os grupos tratados mostraram melhor recuperação da PAM.

Tanto o débito, quanto o índice cardíaco tiveram melhoras quando se utilizou a pentoxifilina. A diferença foi significativa quando comparamos o grupo PS e CT, já a diferença entre o grupo PH e CT não conseguiu atingir significância estatística talvez pela amostra reduzida ($n = 8$) em cada grupo. O melhor resultado no grupo PS em relação ao PH poderia ser explicado pela farmacocinética da droga, ou seja, como a pentoxifilina é metabolizada no fígado e tem efeito de primeira passagem, a biodisponibilidade da droga pode ter sido menor no grupo que recebeu a droga via portal (Rames *et al.*, 1990).

Com esses resultados, constatou-se que a pentoxifilina teve importante papel de proteção da circulação sistêmica, contra os efeitos deletérios causados pela isquemia hepática. Essa pesquisa não permite identificar os mecanismos pelos quais a pentoxifilina exerceu essa proteção. Especulou-se que possa ser devido aos seus já conhecidos efeitos na microcirculação e suas propriedades hemorreológicas.

6.3 Variáveis Hemodinâmicas Regionais

Pesquisas recentes (Glanemann *et al.*, 2005; Ogata *et al.*, 2005) tem demonstrado a importância da avaliação da hemodinâmica regional (fluxos de veia porta e veias hepáticas) nas hepatectomias maiores. O comprometimento da drenagem hepática é causado pela angulação das veias hepáticas decorrente da rotação do fígado remanescente, após hepatectomia direita, o que pode ser causa de déficits na regeneração e na função hepática pós operatória (Ogata *et al.*, 2005). Estudo realizado em ratos submetidos à ressecção de 90% do parênquima hepático, com tempo

de isquemia de trinta minutos, e com ou sem esplenectomia, mostrou diminuição do hiperfluxo venoso portal nos animais esplenectomizados, o que, segundo os autores, é causa de lesão hepática em remanescentes hepáticos após hepatectomias maiores. Nos animais não esplenectomizados o fluxo portal foi maior como também os níveis de TGP pós operatório.

Apesar do restabelecimento do fluxo hepático durante a reperfusão, sabe-se que, após breve período de recuperação, ocorre hipofluxo tecidual devido aos mecanismos de lesão de isquemia e reperfusão. O principal mecanismo é o fenômeno denominado de “no reflow” (Barroso-Aranda, *et al.*, 1988; Vollmar *et al.*, 1994), no qual, durante a fase de reperfusão, além da formação de radicais livres, ocorre a liberação de mediadores inflamatórios que promovem a ativação e a aderência de leucócitos nas paredes dos vasos, com obstrução e conseqüente comprometimento do fluxo na microcirculação, apesar do restabelecimento do fluxo em grandes vasos.

Uma limitação do trabalho é que não se avaliou a microcirculação hepática. Estudou-se apenas os fluxos de grandes vasos: artéria hepática e veia porta. Contudo, observou-se dados importantes, e que diferem da literatura pesquisada.

Nos cães que receberam a pentoxifilina, o fluxo venoso portal, logo depois de desfeita a manobra de Pringle, apresentou fluxo bem acima dos níveis basais. Esse aumento foi consistente e se manteve até o final do experimento. Porém o grupo que a recebeu pela via sistêmica apresentou maiores fluxos e menor tendência de queda, que ocorreu na última hora de reperfusão no grupo que recebeu a pentoxifilina por via portal. Nos dois grupos

tratados, os fluxos da veia porta foram maiores que o fluxo basal ao final do experimento. No grupo controle, a melhora de fluxo portal aconteceu somente logo após a retirada da pinça do pedículo hepático, e de maneira fugaz. A partir daí, houve queda progressiva até o final do experimento, sendo o fluxo da veia porta, ao final da reperfusão, era menor que o fluxo basal.

Como o índice de fluxo da veia porta e o fluxo hepático total são variáveis derivadas do fluxo de veia porta, esses parâmetros mantiveram o mesmo comportamento que o fluxo venoso portal, ou seja, apresentaram melhora nos grupos tratados e melhora significativa no grupo PS em relação ao grupo controle.

Fabia *et al.*, 1997, em modelo experimental com porcos submetidos a um período prolongado de quatro horas de exclusão hepática total com derivação porto-fêmuro-jugular, seguidos de duas horas de reperfusão, também avaliaram os efeitos da pentoxifilina no fluxo venoso portal, antes e depois da isquemia hepática. Utilizando a mesma metodologia para aferição do fluxo da veia porta, ou seja, fluxômetros ultrasônicos, não encontraram melhora significativa do fluxo venoso portal pós-isquemia nos animais que receberam a droga. A explicação para esses dados conflitantes com os do presente estudo, talvez possam ser explicados por vários fatores; diferenças entre os modelos experimentais, como animal de experimentação (porco), tipo de isquemia hepática (exclusão hepática total), e, principalmente, na diferença de administração da pentoxifilina. No nosso estudo, administrouse 25 mg/kg pelas vias sistêmica e portal, em bomba de infusão contínua durante os 45 minutos do período isquêmico. No estudo de Fabia *et al.*,

1997, a administração intravenosa foi na dose 25 mg/kg, 15 minutos antes da reperfusão, e, a seguir, infusão lenta na dose total de 50mg/kg, ou por via oral uma hora antes da cirurgia, na dose de 24 a 50 mg/kg. Pode ser que, na presente pesquisa, o esquema de administração da droga, numa fase mais precoce, logo após a colocação da pinça no pedículo hepático, de uma maneira mais contínua e já com dose máxima antes da reperfusão, todos esses fatores, possam explicar essas diferenças de resultados. Um aspecto semelhante entre os dois estudos foi que a pentoxifilina via sistêmica apresentou melhores resultados, o que talvez possa ser explicado pelo metabolismo hepático e efeito de primeira passagem da pentoxifilina.

Outro estudo (Muller *et al.*, 1997) analisou o fluxo portal em ratos tratados com pentoxifilina e submetidos à manobra de Pringle. Os autores não observaram melhora do fluxo venoso portal no grupo que recebeu pentoxifilina via intravenosa cinco minutos antes da reperfusão, na dose de 20 mg/kg. Aqui, as diferenças com o presente protocolo de estudo são ainda maiores, pois são animais de pequeno porte, o tempo de isquemia (30 minutos) e de reperfusão (45 minutos) foram menores, a dose de pentoxifilina foi menor e, finalmente, a aferição do fluxo venoso portal foi feita de maneira indireta; realizada com fluxometria com Doppler a Laser na parede intestinal. Assim não podemos fazer um paralelo de comparação confiável com esse estudo.

Como exposto anteriormente, nas hepatectomias maiores (ressecção de mais que 70% do fígado) o hiperfluxo portal mostrou-se deletério para o fígado em modelo animal, dado esse não avaliado em humanos até o

momento. Ainda não existem dados sobre a avaliação dos efeitos do fluxo venoso portal após ressecções hepáticas menores que 70% do parênquima. Assim, acreditamos que nas hêmihpatectomias, nas setorectomias e nas segmentectomias hepáticas, o aumento do fluxo venoso portal e fluxo hepático total, possam trazer benefícios e minimizar a lesão de isquemia e reperfusão decorrente a manobra de Pringle.

6.4 Enzimas Hepáticas

Os níveis séricos das enzimas hepáticas transaminase glutâmico pirúvica, transaminase glutâmico oxalacética, e lactato desidrogenase são parâmetros reconhecidos na literatura como indicadores de lesão hepática (Peng *et al.*, 1995; Fabia *et al.*, 1997; Nishizawa *et al.*, 1997; Demir e Inal-Erden, 1998; Vardereli *et al.*, 1998; Portakal e Inal-Erden, 1999, Aslan *et al.*, 2001, Yildirim *et al.*, 2002 e outros). Portanto, a maioria dos trabalhos que estudam isquemia e reperfusão hepática avaliam os níveis séricos dessas enzimas antes e após o período de isquemia. Alguns autores encontraram aumento dos níveis de TGP e TGO desde o início da reperfusão, provavelmente, porque, após restabelecimento do fluxo hepático, o efluente das veias hepáticas com níveis aumentados de transaminases hepáticas chegam à circulação sistêmica. Os níveis permanecem aumentados até o sexto dia de pós-operatório, com queda progressiva após (Margarido, 1971).

Como na maioria dos trabalhos que testaram a pentoxifilina na lesão de isquemia e reperfusão hepática (Peng *et al.*, 1995; Fabia *et al.*, 1997; Muller *et al.*, 1997 Nishizawa *et al.*, 1997; Vardereli *et al.*, 1998; Portakal e

Inal-Erden, 1999; Vajdová *et al.*, 2000; Aslan *et al.*, 2001; Yildirim *et al.*, 2002; Arnault *et al.*, 2003), o presente estudo também demonstrou que a pentoxifilina diminui os níveis de TGP, TGO e LDH pós-isquemia, demonstrando, assim, seu efeito hepatoprotetor. Apenas um dos estudos (Demir e Inal-Erden, 1998) não demonstrou melhora dos níveis de TGO e TGP, com a pentoxifilina administrada em ratos submetidos à isquemia hepática.

Acredita-se que os níveis enzimáticos de TGO, TGP e LDH analisados nesta pesquisa só não alcançaram maior significância estatística devido ao pequeno “n” da amostra, em cada grupo, bem como o alto grau de dispersão das variáveis em alguns animais e heterogeneidade da amostra.

6.5 Metabolismo de Oxigênio

Como esses dados são derivados, principalmente, das medidas de fluxo e conteúdos de oxigênio das gasometrias, eles refletem as condições hemodinâmicas, regional e sistêmica.

A manutenção de uma oferta de oxigênio adequada para o metabolismo celular é fundamental no paciente cirúrgico, a hipóxia tecidual é resultado de uma relação anormal entre a oferta e o consumo de oxigênio, é o principal fator envolvido no desenvolvimento de complicações pós-operatórias. Em condições normais, o VO_2 é independente da DO_2 e igual à demanda tecidual de oxigênio. Enquanto o aumento da demanda metabólica promove um aumento proporcional da DO_2 , quando por alguma razão cai a DO_2 sistêmica, o VO_2 se mantém estável às custas do aumento da taxa de extração de oxigênio (TEO_2) em uma ampla variação de DO_2 , sem

comprometimento do metabolismo celular. A vasodilatação e o recrutamento capilar são os principais mecanismos envolvidos no aumento da extração de oxigênio. Porém, quando a DO_2 cai abaixo de um valor crítico (DO_{2c}), o VO_2 começa a cair progressivamente, a TEO_2 atinge seu valor máximo, cessando o mecanismo compensatório, e iniciando-se então um desequilíbrio entre o consumo e a oferta de oxigênio, com instalação de hipóxia tecidual e comprometimento do metabolismo celular (Bakker *et al.*, 1995).

Esta interdependência DO_2/VO_2 têm sido interpretado como um déficit de oxigenação tecidual, onde se inicia metabolismo anaeróbio com hiperlactatemia e acidose tecidual. O déficit de oxigenação pode levar a dano tecidual direto, por exaustão de ATP e outros fosfatos de alta energia necessários para manutenção da integridade celular, ou indireto, durante a reperfusão, quando são gerados radicais livres (Rocha e Silva *et al.*, 2000; Poli de Figueiredo *et al.*, 2000; Cruz Júnior *et al.*, 2005b; Garrido *et al.*, 2005).

Os grupos tratados mostraram melhor oferta de O_2 , sem alterações nas taxas de extração e consumo de O_2 ; fato que ocorreu, principalmente, no grupo tratado pela via sistêmica. No grupo controle, observou-se um cenário de queda da oferta de O_2 compensada pelo aumento da taxa de extração de O_2 , porém sem atingir o DO_2 crítico já que o consumo de oxigênio manteve-se inalterado. Assim, ficou claro que, no grupo controle, aconteceu um desequilíbrio no metabolismo de oxigênio tanto no território sistêmico quanto no regional, provavelmente, devido à queda do débito cardíaco, e que o mecanismo compensatório de aumento da taxa de extração ainda foi capaz de manter o consumo de oxigênio.

Essas constatações corroboram resultados anteriores de que a pentoxifilina exerceu efeito benéfico na circulação sistêmica e regional de cães submetidos à manobra de Pringle.

6.6 Variáveis Histológicas

Acreditamos que as variáveis morfológicas analisadas pela histologia convencional, corada pela hematoxilina e eosina e avaliadas através do escore proposto, não demonstraram nenhuma diferença significativa entre os grupos, porque as biopsias foram feitas com apenas duas horas após o período de isquemia. Nessa fase as alterações são muito agudas e iniciais, talvez biopsias realizadas em fases mais tardias ou a utilização de outros métodos de avaliação tecidual como microscopia eletrônica ou testes de apoptose, poderiam mostrar alguma diferença (Clavien *et al.*, 2000).

6.7 Perspectivas

Acreditamos que o estudo teve suas limitações no esclarecimento de certas questões. Assim, novas pesquisas deverão dar continuidade a essa linha de investigação, e algumas das dúvidas que persistem poderão ser melhor estudadas e até elucidadas.

Uma pergunta que não conseguimos responder é se a pentoxifilina tem ação hepatoprotetora, direta ou indiretamente, pelos seus efeitos imunomoduladores ou hemodinâmicos ou ambos. Especulamos que o efeito hemodinâmico benéfico da pentoxifilina com conseqüente melhora do fluxo

hepático total, possam ter importante papel na minimização da lesão hepática, porém, esta pesquisa não pode confirmar essa hipótese, pois não avaliamos o perfil da resposta inflamatória em cada grupo e dessa forma, não podemos saber o qual foi o real papel dos outros efeitos da pentoxifilina, principalmente do seu efeito imunomodulador.

Para melhor avaliação da lesão hepática, dispomos, hoje, de instrumentos mais fidedignos e precisos. Pode-se avaliar as concentrações hepáticas e séricas de substâncias envolvidas no metabolismo dos radicais livres (Demir e Inal-Erden, 1998), bem como o grau de apoptose hepática (Clavien *et al.*, 2000). Com a microscopia intravital, podemos avaliar o que acontece, em tempo real, na microcirculação hepática, o que com certeza, nos ajudaria a responder algumas questões em aberto, já que é na microcirculação onde ocorrem os principais eventos biológicos responsáveis pela lesão hepática.

Esperamos que este estudo possa ter contribuído para o melhor entendimento da ação da pentoxifilina na lesão de isquemia e reperfusão hepática, e que pesquisas futuras, com modelos experimentais mais avançados, possam esclarecer muitas dúvidas que permanecem sem respostas.

7 CONCLUSÕES

Nas condições da presente pesquisa, podemos concluir:

a) A administração de pentoxifilina determinou melhora do fluxo venoso portal quer pela via sistêmica, quer pela via portal;

b) A administração da pentoxifilina pela via sistêmica, após a manobra de Pringle, promoveu melhora estatisticamente significativa do fluxo portal;

c) A utilização da pentoxifilina em animais submetidos à manobra de Pringle demonstrou melhora estatisticamente significativa do débito e do índice cardíaco, em relação ao grupo controle;

d) A administração da pentoxifilina, na vigência da manobra de Pringle, sugere efeito hepatoprotetor.

8 ANEXOS

Anexo A - Valores individuais do peso de cada animal em quilogramas

	Grupo CT				MD	dp	EPM				
PESO	18	21	18,2	20,3	16,3	15	15	15,2	17,375	2,388514	0,844467
SC	0,769248	0,852506	0,774936	0,833455	0,720018	0,681207	0,681207	0,687248	0,749978	0,068417	0,024189

	Grupo PH				MD	dp	EPM				
PESO	20	24	19	15	20	20,5	15,5	16	18,75	3,070598	1,08562
SC	0,825223	0,931878	0,797481	0,681207	0,825223	0,83892	0,696262	0,711156	0,788419	0,086089	0,030437

	Grupo PS				MD	dp	EPM				
PESO	17	21	18,5	20	16,5	15	19	16	17,875	2,083095	0,736485
SC	0,740487	0,852506	0,783428	0,825223	0,725895	0,681207	0,797481	0,711156	0,764673	0,059436	0,021014

Anexo B - Valores individuais do peso do fígado (mg)

	Grupo CT								MD	dp	EPM
Peso-fígado	607,4	545	663	698,3	551,8	543,7	429	434,4	559,075	96,71024	34,19223

	Grupo PH								MD	dp	EPM
Peso-fígado	379,1	847,6	700,1	379	750,3	556,4	373,6	451,8	554,7375	189,09	66,85342

	Grupo PS								MD	dp	EPM
Peso-fígado	484,1	523,2	578,8	478,5	466,7	326,5	445,5	386,1	461,175	77,97279	27,56755

Anexo C - Valores individuais da pressão da artéria pulmonar (mmHg)

PAM do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	139	118	85	98,8	108,3	81	93,1	81	100,525	20,38114	7,20582
P15	126	115	84	115	90,3	83,2	76,2	76	95,7125	19,83399	7,012373
P30	122	124	76	85,6	100,3	89,4	81,2	72	93,8125	19,95341	7,054594
P45	120	117	84	66,5	103,4	92,9	82	62	90,975	21,53275	7,612976
R5	117	127	70,7	56,2	65,5	82	54,8	50,5	77,9625	29,07443	10,27936
R15	110	128	73,8	62	91,6	81	63,2	56,5	83,2625	25,21717	8,915615
R30	123	124	70,7	58,1	94,2	68	46,2	54	79,775	30,50708	10,78588
R45	112	120	54,9	59,1	90,7	54,2	42,3	40	71,65	31,47439	11,12788
R60	87	115	66,1	63,7	83	41,5	45	38,9	67,525	26,43957	9,347799
R75	104,3	107	54,4	57	82,6	45,8	66,3	35	69,05	26,54839	9,386274
R90	97,4	114	56,7	63,2	85,7	44,9	62,1	32	69,5	27,49234	9,720009
R105	98,7	121	51,4	61,9	78,5	46,9	67,7	33,9	70	28,66212	10,13359
R120	103,4	125	53	63,3	84,5	55,6	69	34,3	73,5125	29,4445	10,4102

PAM do Grupo PH

	1	2	3	4	5	7	6	8	MD	dp	EPM
Basal	119	105	75,3	104	100,8	139	141	109	111,6375	21,42188	7,573778
P15	98,9	73,6	57,3	106	90,1	95,8	98,9	92	89,075	15,9619	5,643383
P30	92,3	61	60,7	105	84,7	97	95,3	90,3	85,7875	16,4451	5,81422
P45	94	64	64,3	105	75	93	89,7	87	84	14,79662	5,231396
R5	88,1	59,9	63,7	99,7	67	66	104	110	82,3	20,43135	7,223573
R15	107	76,8	71,2	104	67	66,7	105	116	89,2125	20,63495	7,295557
R30	94,5	82,3	74,2	99,7	72,5	72,3	66	63	78,0625	13,13544	4,64408
R45	85,5	71,7	81,6	101,7	72,3	78	53,2	80	78	13,74315	4,858939
R60	93,6	72,6	73,1	103,6	74,4	74,5	55	77	77,975	14,67308	5,187717
R75	66,2	89,9	75,8	111,9	77,2	77,2	54,2	67	77,425	17,40679	6,154231
R90	60,3	90,9	77	111,5	84,1	79,7	55,4	71,4	78,7875	17,69749	6,257009
R105	50,3	109,9	84,5	111,5	82,9	84,3	60,5	66,4	81,2875	21,93317	7,754548
R120	82,3	104	87,3	119,6	88	91,2	62,1	63	87,1875	19,2291	6,798514

PAM do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	93,5	93	126	139	112,3	103,5	121,2	134	115,3125	17,6532	6,241349
P15	99,7	88,5	47	114	85	65,7	75,1	128	87,875	26,0952	9,226045
P30	89,7	87	56	110	93	65,9	85,3	119,5	88,3	20,78502	7,348615
P45	99,8	93,2	45,5	100,9	80	67,7	76,9	116	85	22,20116	7,849295
R5	80,5	70,3	45,2	70,5	103	58,9	70,6	114	76,625	22,43427	7,931712
R15	94,5	125	73,2	107,8	98,3	62	78,7	113,5	94,125	21,51755	7,607603
R30	55,4	112	62,3	99,8	95,8	55	87,3	114,1	85,2125	24,51783	8,668363
R45	72	95	59,8	97,8	95,7	54,9	87	110,5	84,0875	19,76999	6,989749
R60	69	89	57,9	87,6	90,5	52,5	89,6	105,5	80,2	18,34884	6,487295
R75	74,9	94,4	57	83	88,7	47	84,9	113,5	80,425	20,97916	7,417252
R90	71,3	103,8	53	100,3	83,4	45,7	79	119,5	82	25,35609	8,964732
R105	63,3	121,8	53,8	107,4	84,5	44	78,4	122,3	84,4375	30,26997	10,70205
R120	77,8	129,3	55,2	94,7	89	42,5	78	129,3	86,975	31,16545	11,01865

Anexo D - Valores individuais da pressão arterial pulmonar (mmHg)

PAP do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	16,5	12,5	15,4	17,4	17,3	16,8	17,2	11,9	15,625	2,212788	0,782339
P15	18,1	13,9	13,6	24,6	19,5	19	14,7	14,2	17,2	3,839643	1,357519
P30	16,5	14	15,4	18,4	18	19,3	14,4	16,4	16,55	1,910871	0,675595
P45	12,8	14,9	17	20,5	19,2	19,6	14,3	16,3	16,825	2,762892	0,97683
R5	15,2	22,2	19,6	15,8	19,2	18,1	20,3	15,4	18,225	2,562783	0,906081
R15	14,7	22	17,2	9,6	12,8	18,8	15,7	18,4	16,15	3,85153	1,361722
R30	13,2	20,1	18,4	7,4	11,8	18,1	22,3	19,1	16,3	5	1,767767
R45	13,1	18	18,9	8,3	10,2	17,9	19	10,2	14,45	4,484577	1,585537
R60	11,6	20,4	20	15,8	9,7	17,9	10,5	13,8	14,9625	4,217968	1,491277
R75	12	17	19,7	13,4	8,8	17,9	9,7	10,9	13,675	4,059469	1,435239
R90	10,2	13,6	19,1	13,4	10,3	17,1	9,2	10,7	12,95	3,573314	1,263357
R105	10,3	16,5	20,2	12,4	9,3	17,2	8,6	11,7	13,275	4,200595	1,485135
R120	10,2	16	18,4	11,2	9,7	17,1	9,8	11,8	13,025	3,557989	1,257939

PAP do Grupo PH

	1	2	3	4	5	7	6	8	MD	dp	EPM
Basal	16	11,6	10,3	16,8	13,4	24	21	11,9	15,625	4,839348	1,710968
P15	12,4	11,6	10,1	19,1	12,4	21,5	24,7	10,6	15,3	5,61732	1,986023
P30	9,8	9,5	11,3	20,3	11	22,6	23,8	12,8	15,1375	6,03512	2,133737
P45	18,5	8,9	12,4	20,1	13,3	20,4	24,5	13,9	16,5	5,178803	1,830983
R5	18,6	11	12,2	17,3	14,4	16,1	31,7	14	16,9125	6,483922	2,292413
R15	19,6	10,9	12,3	22,2	14,4	17,2	28,2	14,9	17,4625	5,707623	2,01795
R30	17,7	19	12,8	21,4	12,3	17,9	24,7	12,2	17,25	4,570402	1,615881
R45	19,2	16,2	12,8	20,4	11	15,6	23,7	13	16,4875	4,333075	1,531973
R60	17	15	12,1	20,5	10,2	17,6	26	12,7	16,3875	5,117878	1,809443
R75	11,8	17,7	11,2	19,8	22	16,7	26,2	13,9	17,4125	5,168431	1,827316
R90	6,5	16	11,1	18,7	11,4	17,9	25,4	12,7	14,9625	5,818183	2,057038
R105	6	11,4	11,8	19,8	10,7	16,2	24,9	12,8	14,2	5,914872	2,091223
R120	12	15,1	11,7	20,5	12,5	16,2	25,4	12,3	15,7125	4,916862	1,738373

PAP do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	13,7	21	13,4	14	9,4	14,5	12,4	18,9	14,6625	3,662917	1,295037
P15	18,6	21,8	13,8	13,7	10	15,2	11,1	22,2	15,8	4,618287	1,632811
P30	14	14	17	16,9	10,5	15,8	10	23,1	15,1625	4,155869	1,469322
P45	14,8	18	9	17,1	8,5	16,3	10,4	22,8	14,6125	4,988397	1,763665
R5	11,3	17	18,6	23,3	13,2	18,4	18,4	19,3	17,4375	3,719807	1,31515
R15	11,1	17,2	17,7	20,4	11,9	18,2	16,6	15,3	16,05	3,166341	1,119471
R30	12	16	15,2	19,7	11,4	18	15,6	15,2	15,3875	2,759108	0,975492
R45	15,3	13,9	16,5	19,5	11,2	17,3	16	11	15,0875	2,939114	1,039134
R60	13,5	12,8	14,2	18,4	11,6	16,6	14,9	10,3	14,0375	2,621307	0,926772
R75	14,6	12,4	13,2	17,9	12,5	14,7	18,1	12	14,425	2,416461	0,854348
R90	15,7	13,9	12,3	18,5	11,7	15,1	16,9	10,7	14,35	2,695499	0,953003
R105	14,5	16,9	12,4	18,7	10,8	13,9	16,5	11,5	14,4	2,797448	0,989047
R120	15,8	12	12,5	18,8	11,7	13	15,8	10,3	13,7375	2,80812	0,99282

Anexo E - Valores individuais do débito cardíaco (mL/min)

DC do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	3,1	3,5	3,7	3	2,7	1,4	1,8	2,1	2,6625	0,822778	0,290896
P45	2,4	5,5	2,7	1,9	0	1,4	2,2	3,2	2,4125	1,576105	0,557237
R15	1,65	3,5	1,9	1,2	3	3,7	1,4	4,3	2,58125	1,186814	0,419602
R60	1,45	2,65	1,6	3,1	1,8	2,6	0,7	2,6	2,0625	0,803008	0,283906
R120		4,2	0,8	2,4	1,8	4,2	0,6	2	2,285714	1,455368	0,51455

DC do Grupo PH

	1	2	3	4	5	7	6	8	MD	dp	EPM
Basal	1,8	3,3	2,2	2,1	2	3,5	1,3	4,6	2,6	1,095445	0,387298
P45	2	4,6	2,6	2,1	2,3	3,5	2	5,1	3,025	1,234909	0,436606
R15	5,5	4,6	2,2	3,1	4,8	3,6	2	5	3,85	1,324495	0,46828
R60	3	4,6	2,3	3	5,2	3,4	1,2	5,7	3,55	1,519398	0,537188
R120	2,5	3,8	2,2	1,9	3,2	3,7	1,2	4,8	2,9125	1,176481	0,415949

DC do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	1,3	3,9	1,5	2,5	2,6	1,7	1,8	2,8	2,2625	0,860129	0,304101
P45	2,4	2,7	0,8	3,5	2,3	3,6	4	3,8	2,8875	1,064274	0,376278
R15	3	5,6	2,2	4	3,2	2,2	4,7	6,6	3,9375	1,599051	0,56535
R60	2,6	5	2,5	2,4	3,2	2,9	7	5	3,825	1,663688	0,588202
R120	1,9	4,2	1,8	2	2,6	1,9	5	3,1	2,8125	1,206456	0,426547

Anexo G - Valores individuais das PCP e PAD

Pressão capilar pulmonar (mmHg)

PCP do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	8,7	6	7,7	10,4	12	12,6	11,2	4,5	9,1375	2,918873	1,031978
P45	2,5	6	6,9	8,5	17,2	14,4	9,8	8	9,1625	4,686436	1,656905
R15	4,7	9	4,2	2,4	5,6	14,6	9,2	10,8	7,5625	4,048964	1,431525
R60	5,7	5,2	6,8	9	4	15,9	6,6	9,2	7,8	3,723669	1,316516
R120	5,7	5,3	7,6	7,3	3,5	14,8	3	7,8	6,875	3,676858	1,299966

PCP do Grupo PH

	1	2	3	4	5	7	6	8	MD	dp	EPM
Basal	10,8	4,9	5,3	8,3	9	8,9	15	6,9	8,6375	3,242546	1,146413
P45	12	3,5	9,5	8,3	9,5	8,4	18,1	8,3	9,7	4,140048	1,463728
R15	13,2	5,7	7,3	10,4	7,8	9,4	19,6	6,5	9,9875	4,563657	1,613496
R60	12,4	4,5	6,1	9,9	5,6	9,8	20,2	7,8	9,5375	5,039824	1,781847
R120	8,9	4,5	6,1	11,5	5,6	10,5	20,1	7,5	9,3375	4,97535	1,759052

PCP do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	6,6	14,2	4	8,1	3	6	8	11,2	7,6375	3,676154	1,299717
P45	5,6	5	3,5	4,6	3,3	8,8	8,5	12,3	6,45	3,135511	1,108571
R15	5,9	6	6,9	7,2	4,8	7,6	11,4		7,114286	2,110631	0,746221
R60	4,8	3	6	7,1	5,9	9	10,5		6,614286	2,525489	0,892895
R120	4,1	4	5,5	6,5	5,7	9,2	9,4		6,342857	2,205189	0,779652

Pressão de átrio direito (mmHg)

PAD do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	1,5	4,4	6	10,9	10	12,3	8	3	7,0125	3,915332	1,384279
P45	1,2	7,5	2,1	1,9	12	11	9	6,8	6,4375	4,249685	1,50249
R15	1,5	5,7	5	1,3	4,2	12,3	7,4	7,5	5,6125	3,573089	1,263278
R60	2,5	4,3	4,2	2,5	2,6	13,8	1,2	4	4,3875	3,950927	1,396864
R120	2,2	6,2	3,3	3,8	4	13,8	1,2	4,5	4,875	3,902655	1,379797

PAD do Grupo PH

	1	2	3	4	5	7	6	8	MD	dp	EPM
Basal	9,4	3,5	6,3	5,9	7,4	11,8	11,6	4	7,4875	3,188568	1,127329
P45	10	3,2	5,8	5,9	8,7	7,7	16,3	5,4	7,875	4,007047	1,416705
R15	12,8	3	5,4	8,4	5,7	9,3	16	6,1	8,3375	4,286836	1,515625
R60	9,7	3,5	5,3	8,3	4,1	9,2	18	6,3	8,05	4,629718	1,636852
R120	8	3,8	4,7	8,2	4,1	7	19	5,5	7,5375	4,932672	1,743963

PAD do Grupo OS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	6,5	13	4	4,3	0,9	4	7,9	9	6,2	3,750048	1,325842
P45		9,5	2,2	4	2,3	6,6	7	11	6,085714	3,432409	1,21354
R15	3	3,8	4	4,7	4	4,8	9,7	3,2	4,65	2,135416	0,754983
R60	2,4	2	4,2	5,5	4,3	4,9	8,6	2	4,2375	2,218711	0,784433
R120	3,2	2	4,4	4,6	4,1	6,8	7,6		4,671429	1,949969	0,689418

Anexo H - Valores individuais do índice de resistência vascular sistêmica (dina.s/cm⁵ m²)

IRVS do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	2725,981	2210,067	1320,754	1950,599	2094,97	2670,738	2573,118	2039,33	2198,194	464,3987	164,1898
P45	3042,195	1355,647	1876,362	2263,494		3183,893	1805,938	947,1119	2067,806	826,8141	292,3229
R15	4041,361	2379,323	2239,914	3367,502	1676,402	1010,55	2169,246	625,6621	2188,745	1131,045	399,8848
R60	3581,546	2844,44	2393,134	1314,287	2570,227	579,8411	3405,483	736,9946	2178,244	1164,813	411,8237
R120		1926,026	3842,933	1650,465	2573,424	541,6635	6150,084	818,0851	2500,383	1951,369	689,9131

IRVS do Grupo PH

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	4014,648	2288,533	1997,746	2542,449	3079,118	2433,989	5536,759	1297,232	2898,809	1327,126	469,2098
P45	2769,228	983,4469	1433,165	2568,366	1900,619	1632,227	2041,413	909,2978	1779,72	677,9937	239,707
R15	1129,27	1193,723	1905,097	1678,413	842,0321	1067,847	2475,282	1249,148	1442,601	539,1269	190,6101
R60	1843,954	1117,7	1877,654	1728,917	891,377	1286,275	1715,083	704,9052	1395,733	457,7972	161,8558
R120	1959,558	1961,956	2391,504	3191,054	1728,707	1524,087	1997,84	680,7894	1929,437	714,6977	252,6838

IRVS do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	3957,884	1396,756	5089,625	3552,524	2485,331	3185,494	4009,324	2537,103	3276,755	1138,878	402,6542
P45	2459,272	2110,847	3387	1825,43	1959,592	923,722	1113,092	1570,333	1918,661	779,7214	275,6732
R15	1803,794	1473,702	1968,342	1699,449	1709,362	1415,064	935,115	949,7684	1494,325	382,6125	135,2739
R60	1514,914	1184,798	1344,162	2255,492	1562,535	893,3292	737,0565	1176,404	1333,586	467,797	165,3912
R120	2322,055	2063,831	1766,072	2970,327	1894,117	1022,627	896,8431	2370,407	1913,285	693,2862	245,1137

Anexo I - Valores individuais do índice de resistência vascular pulmonar (dina.s/cm⁵ m²)

IRVP do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	154,6375	126,4563	128,7317	155,3378	112,9536	163,2766	181,4184	193,4749	152,0358	27,90129	9,864597
P45	263,7593	110,185	231,395	420,4633		202,1519	111,3249	142,4099	211,6699	109,5087	38,71717
R15	372,4756	252,9125	423,2395	399,4402	138,1018	61,78032	252,6899	97,04147	249,7102	140,7651	49,768
R60	250,0724	390,5645	510,3292	146,0319	182,2176	41,86578	303,2279	97,13969	240,1811	156,6076	55,36914
R120		173,4721	835,0841	108,1817	198,2016	29,80445	616,8226	109,8101	295,9109	305,21	107,908

IRVP do GrupoPH

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	190,476	151,0658	144,7642	220,2938	145,0548	288,9405	256,7276	61,77295	182,3869	72,42777	25,60708
P45	214,2855	87,34561	71,04581	305,8196	108,9344	229,6216	177,9978	62,40279	157,1816	88,35175	31,23706
R15	76,7232	84,11059	144,7642	207,1681	90,65925	145,1081	239,1846	95,47627	135,3993	60,67836	21,45304
R60	101,0988	169,8387	166,1641	192,3035	58,32623	153,6438	268,8509	48,85482	144,8851	73,09456	25,84283
R120	81,75816	207,5522	162,1359	257,8051	142,1702	103,1746	245,6741	56,83111	157,1377	75,04166	26,53123

IRVP do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	322,9998	118,7242	392,1515	155,6042	142,7838	272,1276	155,7019	156,2856	214,5473	100,9131	35,67818
P45	226,7064	327,8496	430,2194	235,4786	131,1439	113,3865	30,25571	157,0333	206,5092	127,5493	45,09549
R15	102,5107	136,1837	307,1979	217,5822	128,7007	262,2321	70,47244	131,7449	169,5781	83,12284	29,38836
R60	197,8942	133,46	205,2537	310,4393	103,3231	142,6324	40,03764	117,0721	156,2641	81,46536	28,80235
R120	364,1828	129,6987	243,3564	405,4941	133,8599	108,851	81,53119	188,826	206,975	120,9835	42,77412

Anexo J - Valores individuais da saturação venosa mista de oxigênio (mmHg)

SvO2 do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal		93	89	90	88	93	92	80	89,28571	4,535574	1,603567
P15		95	89	88	89	96	94	85	90,85714	4,140393	1,46385
P30		95	89	87	90	95	94	91	91,57143	3,154739	1,115369
P45		96	91	74	93	95	94	90	90,42857	7,54668	2,668154
R5		96	87	74	91	94	88	84	87,71429	7,319251	2,587746
R15		96	86	73	90	94	85	87	87,28571	7,521398	2,659216
R30		95	82	71	89	92	81	86	85,14286	8,029707	2,83893
R45		95	70	79	87	90	77	76	82	8,869423	3,135815
R60		95	78	87	85	88	75	88	85,14286	6,718843	2,37547
R75		95	70	85	80	90	77	87	83,42857	8,423324	2,978095
R90		94	65	84	83	89	71	85	81,57143	10,13011	3,581533
R105		96	63	80	87	89	69	78	80,28571	11,54288	4,081025
R120		95	65	80	88	89	64	79	80	11,91638	4,213075

SvO2 do Grupo PH

	1	2	3	4	5	7	6	8	MD	dp	EPM
Basal	94	90	61	89	88	95	83	91	86,375	10,90134	3,854207
P15	94	89	63	90	93	94	83	92	87,25	10,44373	3,692415
P30	95	92	38	89	95	95	87	95	85,75	19,54299	6,909491
P45	84	89	78	90	94	95	88	95	89,125	5,91457	2,091116
R5	97	92	60	91	94	74	90	95	86,625	12,87231	4,55105
R15	96	94	51	90	94	85	91	93	86,75	14,82999	5,243193
R30	96	94	51	89	95	89	85	87	85,75	14,58718	5,157346
R45	93	93	46	89	94	88	81	90	84,25	15,99777	5,656065
R60	94	93	40	89	95	88	80	90	83,625	18,24388	6,450187
R75	93	92	40	89	92	86	80	90	82,75	17,78242	6,287033
R90	88	91	40	89	88	81	79	88	80,5	16,87771	5,967172
R105	86	92	50	88	89	83	80	88	82	13,44831	4,754697
R120	90	88	40	89	90	86	75	88	80,75	17,17764	6,073214

SvO2 do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	70	88,3	89	92	96	84	89	93	87,6625	7,983722	2,822672
P15	86	88	92	93	97	77	87	95	89,375	6,345696	2,243542
P30	88	90	94	93	97	86	87	97	91,5	4,375255	1,546886
P45	92	91	91	93	97	90	87	97	92,25	3,412163	1,206382
R5	82	88	92	93	97	75	95	97	89,875	7,827379	2,767396
R15	80	91	95	94	97	71	93	97	89,75	9,331207	3,29908
R30	73	91	94	92	96	61	94	97	87,25	13,04662	4,612677
R45	84	91	95	91	96	70	95	97	89,875	9,046507	3,198423
R60	85	91	94	89	96	73	93	97	89,75	7,796519	2,756486
R75	84	90	94	90	96	67	95	97	89,125	9,891374	3,497129
R90	83	90	93	91	94	65	93	97	88,25	10,23649	3,619146
R105	81	91	93	90	93	64	93	97	87,75	10,64693	3,764259
R120	79	90	92	88	94	64	93	97	87,125	10,77613	3,809938

Anexo K - Valores individuais da temperatura (°C)

Temperatura do Grupo CP											
	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	35	34,5	37,3	37,3	34,7	33,7	33,7	33,4	34,95	1,551037	0,548374
P15	34,2	33,4	36,1	36,6	33,5	33,1	32,8	33,9	34,2	1,402039	0,495696
P30	34	33,1	35,9	36	33	32,9	32,6	33,2	33,8375	1,363753	0,482159
P45	33,9	32,9	35,8	36	33,2	32,7	32,6	33,2	33,7875	1,364276	0,482345
R5	34	33,2	35,6	36	33,3	32,8	32,5	32,7	33,7625	1,342639	0,474694
R15	34,1	33,3	35,9	36,3	33,5	32,8	32,6	32,7	33,9	1,447165	0,51165
R30	34,5	33,3	36,1	36,5	33,8	32,9	33	32,8	34,1125	1,463301	0,517355
R45	34,9	33,4	36,3	35,9	34,1	33,1	33	33,2	34,2375	1,313596	0,464426
R60	35,2	33,4	36,5	35,8	34,2	33,3	33	33,5	34,3625	1,31033	0,463272
R75	35,5	33,3	36,6	35,8	34,5	33,4	33,2	34	34,5375	1,291663	0,456672
R90	35,9	33,3	36,8	35,8	34,6	33,6	33,4	34,3	34,7125	1,31414	0,464619
R105	36,3	33,3	36,9	35,8	34,9	33,8	33,6	34,3	34,8625	1,340509	0,473941
R120	36,6	33,2	37,1	35,8	34,8	33,5	33,7	34,4	34,8875	1,468174	0,519078

Temperatura do Grupo PH											
	1	2	3	4	5	7	6	8	MD	dp	EPM
Basal	33,4	35,9	33,3	36,1	34,6	35,4	35,8	32,4	34,6125	1,413645	0,499799
P15	32,7	35,3	32,7	34,7	33,4	34,6	34,6	31,3	33,6625	1,363753	0,482159
P30	32,5	35	32,2	34,3	33	34,5	34,4	30,9	33,35	1,425282	0,503913
P45	32,3	34,4	32,4	34,4	32,4	34,2	34	30,8	33,1125	1,326044	0,468827
R5	32,6	34,5	32,4	34,4	33	34,2	34	30,7	33,225	1,312304	0,46397
R15	32,6	34,9	32,7	34,3	33,2	34,1	34,5	31,1	33,425	1,265758	0,447513
R30	32,6	35,1	33	34,4	33,5	34,1	34,8	31,3	33,6	1,267168	0,448011
R45	32,6	35,3	33,2	34,5	33,7	34,3	35,2	31,4	33,775	1,337108	0,472739
R60	32,5	35,5	33,8	34,5	33,8	34,4	35,5	31,4	33,925	1,411939	0,499196
R75	32,5	35,8	34,1	34,7	34	34,6	35,7	31,5	34,1125	1,482698	0,524213
R90	32,4	35,7	34,2	34,7	34,3	34,9	35,8	31,4	34,175	1,541567	0,545026
R105	32,7	36,1	34,1	35	34,4	34,5	36	31,5	34,2875	1,563364	0,552733
R120	32,4	36,1	34,2	35	34,5	34,2	36	31,6	34,25	1,583847	0,559974

Temperatura do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	35,7	36,4	33,8	35,2	33,6	33,7	34,4	36,1	34,8625	1,133815	0,400864
P15	34	35,4	32,5	34,3	32,5	32,2	33,5	34,9	33,6625	1,191563	0,421281
P30	33,9	34,7	32,2	33,9	32,2	32,1	33,4	35,2	33,45	1,194033	0,422154
P45	33,9	34,6	32,2	33,7	32,3	32	33,5	35	33,4	1,131371	0,4
R5	34	34,7	31,7	33,5	32,4	32	33,3	35	33,325	1,220948	0,43167
R15	34,1	34,8	31,5	33,5	32,4	32	33,4	35	33,3375	1,28501	0,45432
R30	34,1	34,8	31,5	33,7	32,5	31,7	33,5	35,1	33,3625	1,349008	0,476946
R45	34,2	34,9	31,5	33,7	32,5	31,7	33,7	35,1	33,4125	1,376785	0,486767
R60	34,2	34,9	31,7	33,9	32,5	31,7	33,7	35,2	33,475	1,363556	0,48209
R75	34,5	34,9	31,7	34	32,6	31,7	33,9	35,1	33,55	1,373213	0,485504
R90	34,6	34,9	31,9	33,7	32,8	31,7	34	35,2	33,6	1,33951	0,473588
R105	34,8	34,9	31,9	33,7	32,9	31,7	34	35,2	33,6375	1,354292	0,478815
R120	34,9	34,9	31,9	33,8	32,8	31,7	34,1	35,2	33,6625	1,380411	0,488049

Anexo L - Valores individuais do fluxo de veia porta (mL/min)

FVP do Grupo CT											
	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	790	745	1200	445	293	401	289	399	570,25	317,3645	112,2053
P15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R5	1556	1150	970	167	917	613	539	445	794,625	441,7818	156,1934
R15	975	1095	450	159	810	633	371	500	624,125	317,4913	112,2501
R30	634	821	410	179	635	814	447	670	576,25	218,4868	77,24676
R45	463	590	380	314	450	566	325	293	422,625	113,9548	40,28911
R60	417	429	431	510	501	511	335	280	426,75	84,18814	29,765
R75	365	510	305	501	305	481	275	230	371,5	110,9466	39,22554
R90	308	336	292	517	336	441	250	175	331,875	106,6951	37,72241
R105	319	532	337	389	358	386	248	258	353,375	89,37232	31,59789
R120	331	511	315	320	340	455	228	300	350	90,17127	31,88036

FVP do Grupo PH											
	1	2	3	4	5	7	6	8	MD	dp	EPM
Basal	552	436	440	502	649	479	470	494	502,75	69,6127	24,61181
P15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R5	1075	1301	589	359	1269	980	1485	1232	1036,25	383,0937	135,4441
R15	1089	1205	610	640	1223	790	1280	687	940,5	286,2372	101,2001
R30	1764	1183	570	669	1082	940	611	580	924,875	414,822	146,6617
R45	1565	899	505	611	985	860	411	480	789,5	379,5554	134,1931
R60	1029	843	345	648	1113	940	383	510	726,375	296,7952	104,933
R75	662	872	393	430	888	813	411	544	626,625	210,8066	74,53138
R90	854	650	387	319	725	620	399	497	556,375	186,3774	65,89438
R105	378	478	410	417	675	803	461	410	504	152,2611	53,83241
R120	910	446	417	354	786	922	399	433	583,375	244,4176	86,41468

FVP do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	358	710	494	511	489	240	342	583	465,875	148,6505	52,5559
P15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R5	513	860	314	1230	1276	1055	1619	1782	1081,125	507,3039	179,359
R15	500	609	299	1178	999	1536	1910	1450	1060,125	562,5126	198,8782
R30	289	804	889	899	915	1000	1992	1345	1016,625	489,1044	172,9245
R45	480	950	956	579	889	968	1782	1190	974,25	397,805	140,6453
R60	681	1025	1011	630	745	1129	1468	1010	962,375	274,8693	97,18097
R75	738	1136	861	654	610	899	1964	955	977,125	433,5259	153,2745
R90	670	1085	835	859	517	815	1866	830	934,625	409,7752	144,8774
R105	680	1060	889	550	487	640	1824	835	870,625	428,6004	151,5331
R120	642	960	809	464	435	580	1754	725	796,125	424,3965	150,0468

Anexo M - Valores individuais do índice do fluxo de veia porta (mL/min)

IFVP do Grupo PH											
	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	1026,977	873,8939	1548,516	533,9222	406,9345	588,6613	424,2472	580,5761	747,966	388,1998	137,2493
P15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R5	2023,407	1349,765	1251,774	200,3719	1273,579	899,8733	791,2426	647,5101	1054,69	547,8874	193,7075
R15	1267,88	1285,211	580,7201	190,7733	1124,972	929,233	544,6215	727,5394	831,3688	388,8605	137,4829
R30	824,4473	963,615	529,1005	214,7699	881,9224	1194,938	656,1882	974,9028	779,9855	305,6617	108,0677
R45	602,0806	692,4883	490,3859	376,7473	624,9844	830,8781	477,0943	426,3381	565,1246	151,1283	53,43192
R60	542,2627	503,5211	556,2008	611,9143	695,8159	750,1391	491,7742	407,4221	569,8813	112,1011	39,63371
R75	474,6424	598,5915	393,5992	601,1158	423,6005	706,0996	403,6952	334,6681	492,0016	128,9076	45,57573
R90	400,5202	394,3662	376,8228	620,3132	466,655	647,3803	366,9956	254,6388	440,9615	132,8498	46,96948
R105	414,8244	624,4131	434,8948	466,7347	497,2098	566,6413	364,0597	375,4103	468,0235	91,30014	32,27947
R120	430,4291	599,7653	406,5041	383,9462	472,2104	667,9321	334,7	436,5236	466,5014	112,3468	39,7206

IFVP do Grupo PS											
	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	668,9101	467,8726	551,7372	736,9277	786,454	570,9721	675,0336	694,644	644,0689	105,5214	37,30746
P15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R5	1303,03	1397,422	739,0213	527,1659	1538,182	1169,451	2133,621	1732,771	1317,583	517,547	182,9805
R15	1320	1294,307	765,3701	939,7944	1482,424	942,7208	1839,08	966,2447	1193,743	356,2928	125,9685
R30	2138,182	1270,677	715,1819	982,3789	1311,515	1121,718	877,8736	815,7525	1154,16	450,516	159,2815
R45	1896,97	965,6284	633,6261	897,21	1193,939	1026,253	590,5172	675,1055	984,9062	424,305	150,0145
R60	1247,273	905,478	432,8733	951,5419	1349,091	1121,718	550,2874	717,2996	909,4453	326,7368	115,5189
R75	802,4242	936,6273	493,0991	631,4244	1076,364	970,1671	590,5172	765,1195	783,2178	203,3502	71,89514
R90	1035,152	698,174	485,5709	468,4288	878,7879	739,8568	573,2759	699,0155	697,2827	193,2761	68,33342
R105	458,1818	513,4264	514,4291	612,3348	818,1818	958,2339	662,3563	576,6526	639,2246	170,3532	60,22897
R120	1103,03	479,0548	523,212	519,8238	952,7273	1100,239	573,2759	609,0014	732,5455	271,2131	95,88831

IFVP do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	483,7838	833,3333	630,9068	619,3939	674,4828	352,4229	429,1092	819,8566	605,4112	174,614	61,73539
P15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R5	693,2432	1009,39	401,0217	1490,909	1760	1549,192	2031,368	2505,977	1430,138	699,4595	247,2963
R15	675,6757	714,7887	381,8646	1427,879	1377,931	2255,507	2396,487	2039,094	1408,653	771,3387	272,7094
R30	390,5405	943,662	1135,377	1089,697	1262,069	1468,429	2499,373	1891,436	1335,073	636,2478	224,9476
R45	648,6486	1115,023	1220,945	701,8182	1226,207	1421,439	2235,885	1673,464	1280,429	514,7856	182,0042
R60	920,2703	1203,052	1291,188	763,6364	1027,586	1657,856	1841,907	1420,335	1265,729	366,9128	129,7233
R75	997,2973	1333,333	1099,617	792,7273	841,3793	1320,117	2464,241	1342,99	1273,963	528,1826	186,7408
R90	905,4054	1273,474	1066,411	1041,212	713,1034	1196,769	2341,28	1167,206	1213,108	489,1017	172,9236
R105	918,9189	1244,131	1135,377	666,6667	671,7241	939,7944	2288,582	1174,237	1129,929	515,8561	182,3827
R120	867,5676	1126,761	1033,206	562,4242	600	851,6887	2200,753	1019,547	1032,743	512,9453	181,3536

Anexo N - Valores individuais do fluxo da artéria hepática (mL/min)

FAH do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	255	97	230	325	134	209	168	47	183,125	90,04037	31,83408
P15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R5	155	173	98	150	100	229	125	125	147,1429	45,76545	16,18053
R15	126	103	38	64	91	251	130	130	114,7143	68,42445	24,19169
R30	130	104	40	114	74	145	91	91	99,71429	35,33985	12,49452
R45	50	140	54	226	49	165	133	133	116,7143	68,37571	24,17447
R60	50	239	48	301	62	108	101	101	129,8571	100,1622	35,4127
R75	85	249	89	275	64	133	160	160	150,7143	82,8185	29,28076
R90	81	206	74	331	71	139	113	113	145	94,85955	33,53791
R105	78	166	49	340	45	127	113	113	131,1429	101,7962	35,99041
R120	71	136	48	372	55	189	114	114	140,7143	113,5513	40,14646

FAH do Grupo PH

	1	2	3	4	5	7	6	8	MD	dp	EPM
Basal	109	246	125	178	57	98	41	56	113,75	69,55317	24,59076
P15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R5	64	180	124	120	115	213	213	82	128,2857	52,26444	18,47827
R15	132	94	112	245	147	69	69	57	122,2857	62,94366	22,25395
R30	112	82	97	259	119	43	43	50	108,8571	72,24825	25,54361
R45	106	164	76	251	79	39	39	47	108,8571	75,20068	26,58746
R60	115	193	33	291	53	39	39	42	109,4286	98,75535	34,91529
R75	124	151	39	267	43	36	36	77	105,2857	84,1283	29,74385
R90	102	152	36	255	64	35	35	79	103,2857	78,22556	27,65691
R105	211	147	30	205	61	49	49	87	112,8571	74,82074	26,45313
R120	88	129	30	181	55	38	38	80	85,85714	53,71973	18,99279

FAH do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	33	226	125	71	69	108	300	285	152,125	103,7475	36,6803
P15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R5	33	120	101	55	191	20	283	57	107,5	89,82841	31,75914
R15	30	263	289	53	171	20	273	400	187,375	141,2667	49,9453
R30	27	175	210	56	134	70	115	252	129,875	78,59014	27,78581
R45	30	95	240	50	104	90	95	230	116,75	77,29489	27,32787
R60	25	50	229	35	170	75	74	270	116	94,14578	33,28556
R75	35	105	247	30	135	80	130	355	139,625	110,6783	39,1307
R90	20	79	223	25	98	95	134	315	123,625	100,3849	35,49142
R105	29	70	233	25	79	74	133	352	124,375	113,5227	40,13635
R120	27	75	235	30	80	54	127	281	113,625	95,31892	33,70033

Anexo O - Valores individuais do fluxo hepático total (mL/min)

FHT do Grupo CT											
	1	2	3	4	5	6	7	8 MD	dp	EPM	
Basal	1045	842	1430	770	427	610	457	446	753,375	350,5897	123,9522
P15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R5	1711	1323	1068	317	1017	842	664	445	923,375	459,8394	162,5778
R15	1101	1198	488	223	901	884	501	500	724,5	344,4113	121,7678
R30	764	925	450	293	709	959	538	670	663,5	228,8225	80,90095
R45	513	730	434	540	499	731	458	293	524,75	147,4059	52,11586
R60	467	668	479	811	563	619	436	280	540,375	162,1551	57,33048
R75	450	759	394	776	369	614	435	230	503,375	194,2693	68,68456
R90	389	542	366	848	407	580	363	175	458,75	199,6338	70,5812
R105	397	698	386	729	403	513	361	258	468,125	166,7268	58,94684
R120	402	647	363	692	395	644	342	300	473,125	159,3706	56,34601

FHT do Grupo PH											
	1	2	3	4	5	7	6	8 MD	dp	EPM	
Basal	661	682	565	680	706	577	511	550	616,5	73,75442	26,07612
P15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R5	1139	1481	713	479	1384	980	1698	1314	1148,5	407,3836	144,0319
R15	1221	1299	722	885	1370	790	1349	744	1047,5	287,6104	101,6856
R30	1876	1265	667	928	1201	940	654	630	1020,125	422,7547	149,4664
R45	1671	1063	581	862	1064	860	450	527	884,75	395,0551	139,6731
R60	1144	1036	378	939	1166	940	422	552	822,125	321,9283	113,8188
R75	786	1023	432	697	931	813	447	621	718,75	212,8465	75,25261
R90	956	802	423	574	789	620	434	576	646,75	187,5837	66,32085
R105	589	625	440	622	736	803	510	497	602,75	122,5815	43,33909
R120	998	575	447	535	841	922	437	513	658,5	225,2579	79,64071

FHT do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8 MD	dp	EPM	
Basal	391	936	619	582	558	348	642	868	618	204,7737	72.39845
P15	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P30	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
P45	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
R5	546	980	415	1285	1467	1075	1902	1839	1188,625	545,9683	193,029
R15	530	872	588	1231	1170	1556	2183	1850	1247,5	589,2324	208,3251
R30	316	979	1099	955	1049	1070	2107	1597	1146,5	520,6567	184,08
R45	510	1045	1196	629	993	1058	1877	1420	1091	431,091	152,4137
R60	706	1075	1240	665	915	1204	1542	1280	1078,375	300,8915	106,3812
R75	773	1241	1108	684	745	979	2094	1310	1116,75	458,3335	162,0454
R90	690	1164	1058	884	615	910	2000	1145	1058,25	429,2887	151,7765
R105	709	1130	1122	575	566	714	1957	1187	995	465,6578	164,6349
R120	669	1035	1044	494	515	634	1881	1006	909,75	454,9687	160,8557

Anexo P - Valores individuais das enzimas hepáticas (U/L)

TGP do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	35	36	9	24	11	28	15	146	38	44,83621	15,85199
P45	40	33	9	19	8	18	9	125	32,625	39,11499	13,82924
R15	160	33	115	78	14	27	28	115	71,25	53,87751	19,04858
R60	451	35	436	126	15	27	39	191	165	181,9553	64,3309
R120	557	41	626	257	15	31	62	228	227,125	243,2468	86,00071

TGO do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	23	25	12	24	8	15	18	211	42	68,55238	24,23693
P45	27	24	10	22	7	12	14	80	24,5	23,53113	8,319512
R15	81	24	66	80	11	16	32	70	47,5	29,62624	10,47446
R60	237	27	221	169	13	19	52	109	105,875	92,38033	32,66138
R120	268	32	350	316	15	22	77	121	150,125	139,4801	49,31366

DHL do Grupo CT

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	48	61	93	76	59	54	69	233	86,625	60,78754	21,49164
P45	108	106	54	111	74	64	95	177	98,625	38,26202	13,52767
R15	240	116	400	459	100	94	142	182	216,625	140,6362	49,72242
R60	415	161	1221	1588	123	117	218	325	521	563,3028	199,1576
R120	330	141	1587	1734	128	120	238	447	590,625	670,8885	237,1949

TGP do grupo PH

	1	2	3	4	5	6	7	MD	dp	EPM
Basal	20	23	36	81	18	35	25	44	20,54785	7,264763
P45	15	18	26	81	14	24	14	38	22,63215	8,001674
R15	15	55	38	99	21	51	24	45	26,72612	9,449112
R60	13	77	52	106	26	59	30	34	49,625	30,58916
R120	14	118	58	115	50	87	32	53	65,875	37,59725

TGO do Grupo PH

	1	2	3	4	5	6	7	MD	dp	EPM
Basal	9	24	29	42	28	30	16	43	11,62433	4,109821
PS45	9	18	20	42	22	21	11	37	11,55113	4,083941
R15	9	40	29	56	24	41	20	43	32,75	15,04042
R60	13	58	38	63	27	49	44	35	40,875	16,34833
R120	12	89	41	67	37	69	57	59	53,875	23,52772

DHL do Grupo PH

	1	2	3	4	5	6	7	MD	dp	EPM
Basal	62	49	60	151	111	68	59	54	76,75	35,5839
P45	94	69	56	150	112	70	95	63	88,625	31,24986
R15	99	150	82	202	148	129	134	85	128,625	39,99978
R60	146	179	121	221	183	157	378	91	184,5	87,6845
R120	152	218	120	228	225	180	445	107	209,375	106,105

TGP do Grupo OS

	1	2	3	4	5	8	7	8	MD	dp	EPM
Basal	39	31	128	35	18	8	70	19	43,5	38,9175	13,75941
P45	34	32	98	28	12	6	39	16	33,125	28,65279	10,13029
R15		153	93	31	11	7	45	14	50,57143	54,01807	19,09827
R60	37	193	104	32	11	8	39	17	55,125	63,40671	22,41766
R120	39	201	132	47	10	8	36	19	61,5	68,7833	24,31857

TGO do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	18	30	72	26	13	13	24	15	26,375	19,4858	6,889271
PS45	18	32	56	23	10	13	16	13	22,625	15,17458	5,365024
R15		112	52	23	12	14	22	12	35,28571	36,58194	12,93367
R60	20	139	61	24	11	16	22	15	38,5	43,50041	15,37972
R120	22	163	77	32	12	16	27	16	45,625	51,73818	18,29221

DHL do Grupo PS

	1	2	3	4	5	6	7	8	MD	dp	EPM
Basal	49	55	95	106	44	44	99	54	68,25	26,75684	9,459972
P45	77	76	136	127	57	64	97	81	89,375	28,64032	10,12588
R15		288	147	130	62	67	129	87	130	77,13192	27,27025
R60	105	304	186	127	67	84	150	92	139,375	76,7853	27,1477
R120	125	357	251	166	86	89	189	103	170,75	94,13782	33,28274

9 REFERÊNCIAS

Adams JG Jr, Dhar A, Shukla SD, Silver D. Effect of pentoxifylline on tissue injury and platelet-activating factor production during ischemia-reperfusion injury. *J Vasc Surg.* 1995; 21(5):742-8. Arnault I, Bao YM, Sebah M, Anjo A, Dimicoli JL, Lemoine A, Delvart V, Adam R. Beneficial effect of pentoxifylline on microvesicular steatotic livers submitted to a prolonged cold ischemia. *Transplantation.* 2003; 76(1):77-83.

Anderson TW e Finn JD. *The new statistical analysis of data.* New York: Springer, 1997.

Aslan A, Karaguzel G, Celik M, Uysal N, Yucel G, Melikoglu M. Pentoxifylline contributes to the hepatic cytoprotective process in rats undergoing hepatic ischemia and reperfusion injury. *Eur Surg Res.* 2001; 33(4):285-90.

Astarcioğlu H, Karademir S, Unek T, Ozer E, Menekay S, Coker A, Astarcioğlu I. Beneficial effects of pentoxifylline pretreatment in non-heart-beating donors in rats. *Transplantation.* 2000; 69(1):93-8.

Bacchella T, Machado MC. The first clinical liver transplantation of Brazil revisited. *Transplant Proc.* 2004; 36(4):929-30.

Bachmann S, Caldwell-Kenkel JC, Currin RT, Tanaka Y, Takei Y, Marzi I, Thurman RG, Lemasters JJ. Ultrastructural correlates of liver graft failure from storage injury: studies of graft protection by Carolina rinse solution and pentoxifylline. *Transplant Proc.* 1993; 25(1 Pt 2):1620-4.

Bakker FC, Wille F, Patka P, Haarman HJ. Surgical treatment of liver injury with an absorbable mesh: an experimental study. *J Trauma.* 1995; 38(6):891-4.

Barroso-Aranda, J.; Schmid-Schonbein, G.W.; Zweifach, B.W.; Engler, R.L.. Granulocytes and no-reflow phenomenon in irreversible hemorrhagic shock. *Circ. Res.* 1988; 63(2):437-47.

Bedirli A, Sakrak O, Soyuer I, Muhtaroglu S. Portosystemic shunt prevents apoptosis in rat intestinal mucosa caused by total. Hepatic ischemia. *Eur Surg Res.* 2004; 36(5):293-9.

Belghiti J, Noum R, Zante E, Ballet T, Sauvanet A. Portal triad clamping or hepatic vascular exclusion for major liver resection. *Ann. Surg.* 1996; 224(2):155-61.

Berney T, Mentha G, Morel P. Total vascular exclusion of the liver for the resection of lesions in contact with the vena cava or hepatic veins. *Br.J. Surg.* 1998; 85:485-8.

Bismuth H, Castaing D, Garden OJ. Major hepatic resection under total vascular exclusion. *Ann Surg.* 1989; 210(1):13-9.

Bismuth H. Surgical anatomy and anatomical surgery of the liver. *World J Surg.* 1982; 6:3-9.

Child CG, Milnes RF, Holswade GR, Gore AL. Sudden and complete occlusion of the portal vein in the *Macaca mulatta* monkey. *Ann Surg.* 1950; 132(3):475-95.

Clavien PA, Yadav S, Sindram D, Bentley RC. Protective effects of ischemic preconditioning for liver resection performed under inflow occlusion in humans. *Ann Surg.* 2000; 232(2):155-62.

COBEA - Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. Disponível em <<http://www.cobea.org.br>>. Acesso em 29 Mar 2005.

Couinaud C. Le foie. *Etudes anatomiques et chirurgicales*. Paris: Masson, 1957.

Cruz Junior RJ, MM Yada-Langui, AG Garrido, LF Poli de Figueiredo, M Rocha e Silva. Efeitos da hemorragia e da reposição volêmica com solução salina hipertônica a 7,5% no fluxo sanguíneo esplâncnico e na perfusão da mucosa gastrintestinal. *Acta Cirúrgica Brasileira [in press]*. 2005b

Cruz Junior RJ, MM Yada-Langui, S Sinasaki, LF Poli de Figueiredo, M Rocha e Silva. Synergistic effects of pentoxifylline on systemic and regional perfusion after hemorrhage and hypertonic resuscitation. *Anesthesia and Analgesia. [in press]*. 2005a.

Cruz Junior RJ, Poli de Figueiredo LF, Braz JLM, Diniz EP, Rocha e Silva M. Systemic and regional effects of supraceliac aortic occlusion during experimental hepatic vascular exclusion. *Am J Surg.* 2003; 185:388-93.

Cruz Junior RJ, Poli de Figueiredo LF, Braz JLM, Lagoa C, Rocha e Silva M. Splanchnic blood flow, oxygen metabolism and PCO₂-gap after aortic occlusion during hemorrhagic shock. *Shock.* 2006; 13:41.

Delva E, Camus Y, Paugan C, Parc R, Huguet C, Lienhart A. Hemodynamic effects of portal triad clamping in humans. *Anesth Analg.* 1987a; 66:864-8.

Delva E, Nordlinger B, Parc R, Lienhart A, Hannoun L, Huguet C. Hepatic vascular exclusion (HVE) for major liver resections. *Int Surg.* 1987b; 72:78-81.

Demir S, InalErden M. Pentoxifylline and N-acetylcysteine in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Clin Chim Acta.* 1998; 275(2):127-35.

ECCLS. Determination of the catalytic activity concentration in serum of L-aspartate aminotransferase (EC 2.6.1.1, ASAT) *Klin Chem Mitt* .1989; 20:198-204

Ellermann J, David H, Luning M, Gewiese B, Stiller D, Romer T, Plotz M, Wolf KJ. Effect of pentoxiphylline on the recovery of the preserved rat liver: ³¹P NMR and ultrastructural studies. *NMR Biomed.* 1991; 4(6):286-93.

Fabia R, Travis DL, Levy MF, Husberg BS, Goldstein RM, Klintmalm GB. Effect of pentoxifylline on hepatic ischemia and reperfusion injury. *Surgery*. 1997; 121(5):520-5.

Flynn WJ, Cryer G, Garrison RN. Pentoxifylin but not saralasin restores hepatic blood flow after resuscitation from hemorrhagic shock. *J Surg Res*. 1991b; (50):616-21.

Flynn WJ, Cryer G, Garrison RN. Pentoxifylline restores intestinal microvascular blood flow during resuscitated hemorrhagic shock. *Surgery*. 1991a; (110):350-6.

Fong J, Fortner J, Sun RL, Brennan MF, Blumgart LH. Clinical score for predicting recurrence after hepatic resection for metastatic colorectal cancer. Analysis of 1001 consecutive cases. *Ann Surg*. 1999; 3:309-21.

Fortner JG, Blumgart HL. A historic perspective of liver surgery for tumors at the end of the millennium. *J Am Coll Surg*. 2001; 193(2): 210-22.

Fortner JG; Shiu MH; Kinne DW; Kim DK; Castro EB; Watson RC; Howland WS; Beattie EJ. Major hepatic resections using vascular isolation and hypothermic perfusion. *Ann Surg*. 1974; 180(4):644-52.

Ganz W, Swan HJ. Measurement of blood flow by thermodilution. *Am J Cardiol*. 1972; 29(2):241-6.

Garrido AG, Poli de Figueiredo LF, Cruz Junior RJ, Silva E, Rocha e Silva M. Short lasting systemic and regional benefits of early crystalloid infusion after intravenous live *E. coli* infusion in dogs. *Braz J Med Biol Res.*2005; 38(6):873-84.

Glanemann M, Eipel C, Nussler AK, Vollmar B, Neuhaus P. Hyperperfusion syndrome in small-for-size livers. *Eur Surg Res.* 2005; 37(6):335-41.

Goldsmith NA, Woodburne RT. Surgical anatomy. In: Schwartz SI (ed). *Surgical diseases of the liver.* New York: McGraw-Hill; 1964:1.

Goodrich EO Jr, Welch HF, Nelson JA, Beecher TS, Welch CS. Homotransplantation of the canine liver. *Surgery.* 1956; 39(2):244-51.

Grazzi GL, Maziotti A, Jovine E, Pierangeli F, Ercolani G, Gallucci A, Cavallari A. Total vascular exclusion of the liver during hepatic surgery. Selective use, extensive use, or abuse? *Arch Surg.* 1997; 132:1104-9.

Guyton RA, Schonberger JP, Everts PA, Jett GK, Gray LA Jr, Gielchinsky I, Raess DH, Vlahakes GJ, Woolley SR, Gangahar DM, et al. Postcardiotomy shock: clinical evaluation of the BVS 5000 Biventricular Support System. *Ann Thorac Surg.* 1993; 56(2):346-56.

Heaney JP, Stanton WK, Halbert DS, Seidel J, Vice T. An improved technic for vascular isolation of the liver: experimental study and case reports. *Ann Surg.*, 1966; 163(2):237-41.

Huguet C, Nordlinger B, Bloch P, Conard J. Tolerance of the liver to prolonged normothermic ischemia. *Arch Surg*. 1978a; 113:1448-51.

Huguet C, Nordlinger B, Galopin JJ, Bloch P. Normothermic hepatic vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol Obstet*. 1978b; 147:689-93.

Jaeschke H. Molecular mechanisms of hepatic ischemia-reperfusion injury and preconditioning. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*. 2003; 284(1):G15-26.

Karácsonyi S, Faller J, Simo G, Szecseny A, Zsigmond G, Kerényi I, Kokas P. Circulatory changes in the anhepatic phase of experimental liver transplantation. *Acta Chir Acad Sci Hung*. 1972; 13(2):141-51.

Kozaki K, Egawa H, Bermudes L, Feduska NJ, So S, Esquivel CO. Pentoxifylline inhibits production of superoxide anion and tumor necrosis factor by Kupffer cells in rat liver preservation. *Transplant Proc*. 1993; 25(6):3025-6.

LF Poli de Figueiredo, RJ Cruz Junior, MM Yada-Langui, E Silva, M Rocha e Silva. Sustained gastric mucosal acidosis despite rapid global and regional hemodynamic restoration after hemorrhage and resuscitation with blood or hypertonic/ hyperoncotic infusion. *J Invest Surg*. 2005; 18:257-64.

Makuuchi M, Mori T, Guvém P, Yamazaki S, Hasegawa H. Safety of hemihepatic vascular occlusion during resection of the liver. *Surg Gynecol Obstet*. 1987; 164:155-8.

Makuuchi M, Takayama T, Gunvén P, Kosuge T, Yamazaki S, Hasegawa H. Restrictive versus liberal blood transfusion policy for hepatectomies in cirrhotic patients. *World J. Surg.* 1989; 13(5):644-8

Mandell GL. ARDS, neutrophils, and pentoxifylline. *Am Rev Respir Dis.* 1988;138(5):1103-5.

Margarido NF. Aspectos funcionais e histológicos do fígado após isquemia. Estudo experimental no cão [tese]. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. São Paulo, 1971. 116p..

Marteau P, Ballet F, Chazouilleres O, Chretien Y, Rey C, Petit D, Poupon R. Effect of vasodilators on hepatic microcirculation in cirrhosis: a study in the isolated perfused rat liver. *Hepatology.* 1989; 9(6):820-3.

Masuko H, Jin MB, Horiuchi H, Suzuki T, Tanigushi M, et al. Protective effect of angiotensina II type I receptor antagonist, CV-11974 on ischemia and reperfusion injury of the liver. *Transplantation.* 2001; (71):1035-9.

Muller JM, Vollmar B, Menger MD. Pentoxifylline reduces venular leukocyte adherence ("reflow paradox") but not microvascular "no reflow" in hepatic ischemia/reperfusion. *J Surg Res.* 1997; 71(1):1-6.

Nakagohri T, Konishi M, Inoue K, Oda T, Kinoshita T. Extended right hepatic lobectomy with resection of the inferior vena cava and portal vein for intrahepatic cholangiocarcinoma. *J Hepatobiliary Pancreat Surg.* 2000; 7(6):599.

Nishizawa H, Egawa H, Inomata Y, Uemoto S, Asonuma K, Kiuchi T, Yamaoka Y, Tanaka K. Efficiency of pentoxifylline in donor pretreatment in rat liver transplantation. *J Surg Res.* 1997; 72(2):170-6.

Offenstadt G, Huget C, Gallot D, Bloch P. Hemodynamic monitoring during complete vascular exclusion for extensive hepatectomy. *Surg Gynecol Obstet.* 1978; 146:709-13.

Ogata K, Jin MB, Taniguchi M, Suzuki T, et al. Attenuation of ischemia and reperfusion injury of canine livers by inhibition of type II phospholipase A2 with LY329722. *Transplantation.* 2001; (71):1040-6.

Ogata S, Kianmanesh R, Belghiti J. Doppler assessment after right hepatectomy confirms the need to fix the remnant left liver in the anatomical position. *Br J Surg.* 2005; 92(5):592-5.

Ohshima N, Sato M. Effect of pentoxifylline on microvascular blood flow velocity. *Angiology.* 1981; 32(11):752-63.

Ohya T, Ohwada S, Kawashima Y. The effect of hypothermic perfusion with oxygenated perfluorochemical during in situ extended hepatectomy of canine liver. *J Am Coll Surg.* 1996; 182(3):219-25.

Peng XX, Currin RT, Thurman RG, Lemasters JJ. Protection by pentoxifylline against normothermic liver ischemia/reperfusion in rats. *Transplantation.* 1995; 59(11):1537-41.

Poli de Figueiredo LF, Cruz Junior RJ, Capone Neto A, Silva E, Lagoa CE, Rocha e Silva M. Persistent gastric mucosal acidosis cannot be adequately predicted by global and splanchnic oxygen-derived variables following hemorrhage and resuscitation. *Crit Care Med.* 2000; 27(12):154.

Portakal O, Inal-Erden M. Effects of pentoxifylline and coenzyme Q10 in hepatic ischemia/reperfusion injury. *Clin Biochem.* 1999; 32(6):461-6.

Porter JM, Bauer GM. Pharmacologic treatment of intermittent claudication. *Surgery.* 1982; 92(6):966-71.

Pretto Jr EA. Reperfusion injury of the liver. *Transplant Proc.* 1991; 23(3):1912-4.

Pringle JH. Notes on the arrest of hepatic hemorrhage due to trauma. *Ann Surg.* 1908; 48:541-9.

Raffucci FL, Wangenstein OH. Tolerance of dogs to occlusion of entire afferent vascular inflow to the liver. *Surg Forum.* 1950; 191-5.

Raffucci FL. The effects of temporary occlusion of the afferent hepatic circulation in dogs. *Surgery.* 1953; 33 (3):342-51.

Rames A, Poirier JM, Lecoz F, Midavaine M, Lecocq B, Grange JD, Poupon R, Cheymol G, Jaillon P. Pharmacokinetics of intravenous and oral pentoxifylline in healthy volunteers and in cirrhotic patients. *Clin Pharmacol Ther.* 1990; 47(3):354-9.

Ribeiro E, Cruz Junior RJ, Poli de Figueiredo LF, Reis M, Rojas O, Rocha e Silva M. Active spleno-femoral shunt avoids the splanchnic congestion during portal triad occlusion. *Transplantation Proceedings*. 2005; 37(5):2347-50.

Robinson DA, Wang P, Chaudry IH. Pentoxifylline restores the depressed cardiac performance after trauma-hemorrhage and resuscitation. *J Surg Res*. 1996; 66(1):51-6.

Rocha e Silva M, Negraes G, Soares A, Pontieri V, Loppnow L. Hypertonic resuscitation from severe hemorrhagic shock: patterns of regional circulation. *Circ Shock*. 1986; 19:165-75.

Rocha e Silva M, Poli de Figueiredo LF, Cruz Junior RJ, Yada-Langui MM, Sinosaki S. Hypertonic resuscitation in experimental controlled hemorrhage: NaCl 7.5% (4ml/Kg) or 3% (10ml/Kg)? *Crit Care Med*. 2000; 27(12):154.

Sato T, Asanuma Y, Hashimoto M, Heianna J, Kusano T, Kurokawa T, Yasui O, Koyama K. Efficacy of hepatic arterial infusion of prostaglandin E1 in the treatment of postoperative acute failure- Report of case. *Hepatogastroenterology*. 2000; (33):846-50.

Schroer RH. Antithrombotic potential of pentoxifylline. A hemorheologically active drug. *Angiology*. 1985; 36(6):387-98.

Shorr E, Baez S, Zweifach BW, Payne MA, Mazur A, Metz DB. The antidiuretic action of the hepatic vasodepressor ferritin (VDM) and its occurrence in conditions associated with antidiuresis in man. *Trans Assoc Am Physicians*. 1950; 63:39-50

Starzl TE, Brettschneider L, Groth CG. Liver transplantation. *Bull Soc Int Chir*. 1967; 26(5):474-88.

Starzl TE, Groth CG, Brettschneider L, et al. Orthotopic homotransplantations of the human *Liver Ann Surg*. 1968; 168:392-415.

Starzl TE, Marchioro TL, Vonkaulla KN, Hermann G, Brittain RS, Waddell WR. Homotransplantation of the liver in humans. *Surg Gynecol Obstet*. 1963; 117:659-76.

Sunose Y, Takeyoshi I, Ohwada S, et al. The effect of Cyclooxygenase-2 inhibitor FK 3311 on Ischemia-Reperfusion Injury in a Canine Total Hepatic Vascular Exclusion Model. *Am Coll Surg*. 2001; 192(1):55-62.

Takeuchi T, Egawa H, Yamaoka Y, Taki Y, Ueda J, Konishi Y, Yamamoto N, Kagawa R, Washida M, Okamoto R, Kumada K, Ozawa K. A prolongation of hepatic vascular exclusion by in situ hypothermic perfusion in dogs. *Arch Surg*. 1992;127:427-31.

Vadiei K, Brunner LJ, Luke DR. Effects of pentoxifylline in experimental acute renal failure. *Kidney Int*. 1989; 36(3):466-70.

Vajdová K, Smrekova R, Kukan M, Jakubovsky J, van Rooijen N, Horecky J, Lutterova M, Wsolova L. Endotoxin-induced aggravation of preservation-reperfusion injury of rat liver and its modulation. *J Hepatol.* 2000; 32(1):112-20.

Vardareli E, Saricam T, Koken T, Degirmenci I, Aral E, Erenoglu E. The effect of alpha-tocopherol and pentoxifylline on ischemia-reperfusion-induced liver injury in rats. *Hepatogastroenterology.* 1998; 45(23):1505-8.

Vollmar B, Glasz J, Leiderer R, Post S, Menger MD. Hepatic microcirculatory perfusion failure is a determinant of liver dysfunction in warm ischemia-reperfusion. *Am J Pathol.* 1994; 145(6):1421-31.

Wang P, Ba ZF, Morrison MH, Ayala A, Chaudry IH. Mechanism of the beneficial effects of pentoxifylline on hepatocellular function after trauma hemorrhage and resuscitation. *Surgery.* 1992; 12(2):451-7.

Wang P, Ba ZF, Zhou M, Tait SM, Chaudry IH. Pentoxifylline restores cardiac output and tissue perfusion after trauma-hemorrhage and decreases susceptibility to sepsis. *Surgery.* 1993; 114(2):352-8.

Wang P, Wood TJ, Ba ZF, Chaudry IH. Pentoxifylline maintains vascular endothelial cell function during hyperdynamic and hypodynamic sepsis. *Surgery.* 1996; 20(2):367-73.

Wattanasirichaigoon S, Menconi MJ, Fink MP. Lisofylline ameliorates intestinal and hepatic injury induced by hemorrhage and resuscitation in rats. *Crit Care Med.* 2000; 28(5):1540-9.

Waxman K, Clark L, Soliman MH, Parazin S. Pentoxifylline in resuscitation of experimental hemorrhagic shock. *Crit Care Med.* 1991; 19(5):728-31.

Yildirim S, Tok H, Koksall H, Erdem L, Baykan A. Allopurinol plus pentoxifylline in hepatic ischaemia/reperfusion injury. *Asian J Surg.* 2002; 25(2):149-53.

Ykota R, Fukai M, Shimamura T, Suzuki T, Watanabe Y, Nagashima K, Kishida A, Furukawa H, Hayashi T, Todo S. A novel hydroxyl radical scavenger, nicaraven, protects the liver from warm ischemia and reperfusion injury. *Surg.* 2000; 127(6):661-9.