Clarita Bandeira Margarido

**Efeitos pulmonares da hemodiluição normovolêmica aguda
com hidroxietilamido ou ringer lactato em porcos**

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

Área de Concentração: Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. José Otavio Costa Auler Júnior

São Paulo

2005

FICHA CATALOGRÁFICA

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

©reprodução autorizada pelo autor

Margarido, Clarita Bandeira

**Efeitos pulmonares da hemodiluição normovolêmica aguda com
hidroxietilamido ou ringer lactato em porcos** / Clarita Bandeira Margarido. --
São Paulo, 2005.

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

Área de concentração: Anestesiologia.

Orientador: José Otavio Costa Auler Júnior.

Descritores: 1.HEMODILUIÇÃO/métodos 2.HIDRATAÇÃO/utilização
3.HETAMIDO 4.PULMÃO/anatomia & histologia 5.PULMÃO/fisiologia
6.PULMÃO/ultraestrutura 7.EXPERIMENTAÇÃO ANIMAL

USP/FM/SBD-272/05

Dedico este trabalho:

*Aos meus pais, Tania e Nelson,
pelo amor e solidez nos ensinamentos da vida,
sobretudo como exemplos.*

Agradecimentos

Ao Prof. Dr. José Otavio Costa Auler Jr. pela inestimável orientação deste estudo, pelo entusiasmo, apoio e confiança.

À Profa Dra. Denise Tabacchi Fantoni pelo precioso auxílio na execução deste trabalho.

Ao Prof. Dr. Antonio Carlos Pasqualucci, por realizar o estudo histopatológico e contribuir na revisão da tese enriquecendo esta pesquisa.

À Profa. Dra. Maria José Carvalho Carmona pelo incentivo e exemplo.

Ao Dr. Arnaldo Zanoto pela colaboração e orientação na análise estatística.

Aos amigos anesthesiologistas do Incor, Adilson de Oliveira Fraga, Ana Cristina Alliman Arashiro, Carlos Eduardo dos Santos Bernardes, Flávio Mauá Chaves Ferreira, Raquel Pei Chen Chan e todos demais colegas de equipe pelo carinho nos momentos difíceis deste trabalho.

Às amigas Aline Ambrósio, Cristina Marumo, Denise Aya Otsuki, Flávia Kitahara e Tatiana Intelizano pelo precioso auxílio na execução deste trabalho.

Ao Sr. Gilberto Nascimento pelo conhecimento, paciência e auxílio indispensáveis na execução prática da pesquisa no Laboratório de Anestesiologia Experimental LIM08.

Ao Laboratório de Patologia Cardiovascular (LIM 22), pela realização da análise microscópica.

À Sra. Maria Alice de França Rangel Rebello pela normatização da bibliografia.

À Srta. Valéria Vilhena Lombardi pela execução da ficha catalográfica.

Ao funcionário da Divisão de Anestesiologia do Incor, Marco Antonio Santos e seus colegas pela amizade que permitiu compatibilizar esta pesquisa com minhas atividades profissionais.

À Cláudia Alexandria Pereira, Gisele Hildebrando da Silva e Solange Barbosa dos Santos pela constante colaboração e dedicação no andamento deste projeto.

Aos meus queridos irmãos, Cintia, Carina e Nelson que sempre incentivaram minha carreira profissional.

Ao meu companheiro incansável de todos os momentos, José Edson Bacellar Júnior e a seus pais, José Edson Bacellar e Nely Robles Reis Bacellar pelo carinho e amizade.

Aos caros amigos Carla Baptista, Cassio Antonini, Gisele Jabur, Liliana Pereira, Marcela Marsaioli e Tatiana Santiago por estes anos de companheirismo e compreensão.

À Sra. Francisca Rodrigues da Silva pelas três décadas de atenção e carinho.

À Fundação de Amparo a Pesquisa do Estado de São Paulo pelo apoio financeiro imprescindível para a execução deste projeto e à Fundação E.J. Zerbini pelo patrocínio da divulgação internacional desta pesquisa.

SUMÁRIO

Resumo

Summary

1. Introdução	1
2. Objetivos.....	3
3. Revisão da literatura.....	4
4. Métodos	20
5. Resultados.....	36
6. Discussão	57
7. Conclusões.....	67
8. Anexos	68
9. Referências.....	83

Resumo

Margarido, C.B. Efeitos pulmonares da hemodiluição normovolêmica aguda com hidroxietilamido (200/0,5) ou Ringer lactato em porcos. São Paulo, 2005. Tese (doutorado) – Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Introdução: A hemodiluição normovolêmica aguda (HNA) é estratégia utilizada para diminuir a necessidade de transfusão em procedimentos cirúrgicos. O hematócrito alvo, a solução empregada e os riscos da HNA são controversos e, embora as ações sobre os sistemas nervoso e cardiocirculatório tenham sido extensamente pesquisados, há poucos estudos sobre implicações pulmonares da HNA. O objetivo deste estudo é avaliar os efeitos pulmonares da HNA comparando amido hidroxietílico e Ringer lactato. **Métodos:** Vinte e cinco porcos foram monitorizados e cateterizados. Utilizou-se anestesia intravenosa contínua com propofol, cetamina, fentanil e pancurônio. Após estabilização da anestesia, os animais foram randomizados: Grupo Controle (n=8), Grupo HES (amido hidroxietílico, n=7) e Grupo RL (Ringer lactato, n=10). Os animais dos grupos II e III foram submetidos a HNA até hematócrito pré-estabelecido de 15%. A retirada do sangue foi acompanhada da expansão plasmática com amido hidroxietílico ou Ringer lactato na proporção de 1:1 ou 3:1 respectivamente. Medidas de mecânica respiratória e oxigenação sangüínea foram realizadas antes da retirada de sangue (T0), ao término da hemodiluição (T1) e após uma e duas horas (T2 e T3). Ao final foram realizadas biópsias pulmonares. Os dados foram submetidos à análise de variância para medidas repetidas (ANOVA) seguidas pelo teste de Tukey. **Resultados:** Em relação aos parâmetros do grupo controle, não houve diferença significativa durante todo o procedimento. O grupo Ringer lactato demonstrou diminuição da complacência estática e aumento da diferença alvéolo-arterial de O₂ (DAa-O₂) em relação ao controle (*P<0,05).

		(T0)	(T1)	(T2)	(T3)
Complacência (ml/cmH ₂ O)	Controle	31,1 ± 6,7	32,2 ± 7,6	30,0 ± 6,5	29,1 ± 8,1
	HES	26,2 ± 6,9	22,8 ± 5,0*	24,6 ± 5,7	22,8 ± 6,3
	RL	29,6 ± 9,0	24,2 ± 8,6	19,6 ± 7,5*	18,0 ± 6,2*
DA-aO₂	Controle	70,0 ± 19,3	71,1 ± 19,8	71,2 ± 35,4	80,6 ± 25,0
	HES	75,8 ± 29,3	83,2 ± 31,2	84,2 ± 28,1	93,3 ± 26,5
	RL	62,7 ± 32,5	92,8 ± 30,4	104,2 ± 15,0*	96,1 ± 20,2

A análise histopatológica evidenciou atelectasias e alargamento da membrana basal na barreira alvéolo-capilar no grupo Ringer lactato. O grupo amido hidroxietílico apresentou comportamento semelhante ao grupo controle. **Conclusões:** O estudo sugere que na HNA acentuada, o amido hidroxietílico é superior na preservação estrutural do pulmão, evidenciado por manter a complacência pulmonar e a oxigenação, quando comparada à realizada com solução de Ringer lactato.

Summary

Margarido, C.B. Pulmonary effects of Acute Normovolemic Hemodilution (ANH) with hydroxyethyl starch (200/0,5) and lactated Ringer's in pigs. São Paulo, 2005. Doctoral thesis – School of Medicine of the São Paulo University

Introduction: Acute normovolemic hemodilution (ANH) is a common procedure to decrease the needs of blood transfusion during a variety of surgical procedures. There are controversies regarding ANH such as the target hematocrit, the solution to be used and its risks. Although its effects in heart and brain have been extensively studied; investigations concerning its pulmonary effects are lacking. The aim of this experiment was to compare the pulmonary effects of ANH with hydroxyethyl starch and lactated Ringer's. **Methods:** Twenty five pigs were instrumented for standard hemodynamic monitoring. Intravenous anesthesia consisted continuous infusion of propofol, ketamine, fentanyl and pancuronium. After anesthesia stabilization animals were randomized: Control group (n=8), HES group (hydroxyethyl starch, n=7) and LR group (lactated Ringer's, n=10). Animals of Control Group were anesthetized and observed. Group Animals of group HES and LR were submitted to ANH to reach a pre-established hematocrit around 15%. Blood withdrawal was accomplished simultaneously with plasma expansion performed with hydroxyethyl starch (1:1) or with lactated Ringer's (3:1). Pulmonary mechanics and oxygen transport and were measured before blood withdrawal (T0), at the end of hemodilution (T1), and one and two hours after the end of the hemodilution (T2, T3). Lungs biopsies were performed at the end. Data were submitted to analysis of Variance for repeated measures followed by the Tukey test. **Results:** In regard to all parameters of Control group, there were no significant differences during the whole procedure. The LR group demonstrated a decrease in compliance and an increased in (a-A)DO₂ (*P<0,05).

		(T0)	(T1)	(T2)	(T3)
Compliance (ml/cmH ₂ O)	Control	31,1 ± 6,7	32,2 ± 7,6	30,0 ± 6,5	29,1 ± 8,1
	HES	26,2 ± 6,9	22,8 ± 5,0*	24,6 ± 5,7	22,8 ± 6,3
	LR	29,6 ± 9,0	24,2 ± 8,6	19,6 ± 7,5*	18,0 ± 6,2*
(A-a) DO₂	Control	70,0 ± 19,3	71,1 ± 19,8	71,2 ± 35,4	80,6 ± 25,0
	HES	75,8 ± 29,3	83,2 ± 31,2	84,2 ± 28,1	93,3 ± 26,5
	LR	62,7 ± 32,5	92,8 ± 30,4	104,2 ± 15,0*	96,1 ± 20,2

Hystopathological lung analysis revealed moderate to serious collapses as well as basement membrane enlargement in group LR. The HES data were similar to that found in control group. **Conclusion:** These results suggest that in severe ANH, HES preserves pulmonary structure and seems to less interfere with pulmonary mechanics and oxygenation indexes when compared to lactated Ringer's.

1. INTRODUÇÃO

1 INTRODUÇÃO

Os procedimentos cirúrgicos de grande porte, que freqüentemente envolvem perdas sangüíneas significativas, requerem a instituição de medidas para a manutenção da homeostasia, com a restauração volêmica e garantia de transporte de oxigênio adequado aos tecidos (TRAYLOR e PEARL, 1996).

Estes objetivos são alcançados pela transfusão sangüínea e ou infusão de fluidos acelulares.

A transfusão sangüínea não é destituída de riscos, uma vez que possibilita a exposição a doenças transmissíveis (hepatites, SIDA), imunossupressão e lesões pulmonares (SPAHN e CASUTT, 2000).

Na dependência da quantidade de hemácias perdidas durante o procedimento cirúrgico, o emprego isolado de fluidos acelulares pode ser ineficaz, uma vez que não restaura o transporte de oxigênio (BOLDT, 2000).

Os riscos e o custo elevado das transfusões sangüíneas estimulam a busca incessante de alternativas como doação autóloga pré-operatória, emprego pré-operatório de eritropoítina, reaproveitamento trans-operatório de sangue, técnica anestésica (normotermia, hiperóxia, manutenção volêmica, hipotensão controlada), apurada técnica cirúrgica, aceitação de níveis inferiores de hemoglobina, transfusões baseadas na monitorização da

coagulação e uso de transportadores artificiais de oxigênio (SPAHN et al., 1994; SPAHN e CASUTT, 2000; TANAKA e TANAKA, 2003).

A hemodiluição normovolêmica aguda é outra opção para diminuir a necessidade de transfusão sangüínea em procedimentos cirúrgicos de grande porte (AULER JR, 2001). O prejuízo do transporte de oxigênio decorrente da anemia - quando da hemodiluição - é compensado pela diminuição da viscosidade sangüínea que gera aumento do retorno venoso e do volume sistólico, elevando o débito cardíaco (DOSS et al., 1995; GALLAGHER, 1995, e FANTONI, 2001).

Por outro lado, a literatura é controversa no tocante ao hematócrito alvo (VAN DER LINDEN et al., 1998), fluido mais apropriado (LANG et al., 2001), riscos (SPAHN e CASUTT, 2000), eficácia (WEISKOPF, 2001; HOHN et al., 2002; MATOT et al., 2002) e efeito dos anestésicos nos mecanismos compensatórios da HNA (ICKX et al., 2000). Embora, os efeitos da hemodiluição sobre o coração e o cérebro são amplamente estudados. (BRUDER et al., 1998, FRAGA, 2002; PAGNOCCA, 2002; OTSUKI, 2004), as pesquisas investigando as conseqüências pulmonares da hemodiluição são escassas (CHEN et al., 1993; DEEM et al., 1999a; LOER e PETERS, 2000 e REN et al., 2001). Por outro lado, os trabalhos sobre os efeitos de diversos fluidos sobre o pulmão são abundantes (RIZOLI, 2003).

Tendo em vista os aspectos pouco estudados em relação aos efeitos pulmonares da hemodiluição normovolêmica aguda com diferentes fluidos, a sua investigação é válida e necessita de desenvolvimentos e elucidações.

2. OBJETIVOS

2 OBJETIVOS

Os objetivos deste estudo experimental em porcos foram avaliar os efeitos da hemodiluição normovolêmica no sistema respiratório; comparando duas soluções: amido hidroxietílico a 6% (200/0,5) ou Ringer lactato; verificando a possível superioridade de uma das soluções sobre a função pulmonar (complacência e oxigenação) e preservação da estrutura pulmonar.

3. REVISÃO DA LITERATURA

3 REVISÃO DA LITERATURA

A hemodiluição constitui-se na retirada de parte do volume sangüíneo circulante, e manutenção volêmica pela infusão simultânea de fluidos acelulares: cristalóide ou colóide. O sangue coletado é estocado à temperatura ambiente na própria sala cirúrgica e reinfundido após cessar o período de maior sangramento ou quando necessário.

A quantidade de sangue a ser retirada na hemodiluição pode ser calculada por diferentes fórmulas. Em 1974, BOURKE e SMITH descreveram uma fórmula logarítmica considerando a concentração de hemoglobina inicial e aquela pretendida ao final da HNA.

Diante da dificuldade da utilização, na prática clínica, de fórmulas com função logarítmica, GROSS (1983) desenvolveu fórmula simplificada:

$$V = VES \times (H_i - H_d) / H_m$$

onde V = volume de sangue a ser retirado;

VES = volume estimado de sangue do paciente;

H_i = hematócrito inicial do paciente;

H_d = hematócrito desejado; e,

H_m = média entre H_i e H_d

O valor inicialmente calculado pela fórmula de GROSS (1983) deve ser constantemente reavaliado durante a hemodiluição, principalmente na presença de instabilidade hemodinâmica.

GALLAGHER (1995) informou que o tempo para a instalação da hemodiluição varia de 20 a 30 minutos, período no qual o hematócrito precisa ser verificado. Afirmou ainda, que o sangue coletado imediatamente antes da cirurgia não necessita de conservação durante as primeiras seis horas, permanecendo na própria sala de cirurgia, o que além de representar baixo custo, anula a possibilidade de acidentes de transfusão por troca inadvertida de bolsas de sangue. Quando da devolução de sangue coletado ao término da operação, a reinfusão fornece condições ideais para o transporte de oxigênio com elevação da taxa de hemoglobina, assim como plaquetas e fatores de coagulação, que constitui outra grande vantagem da hemodiluição (NINIKOSKI et al., 1981).

Segundo STEHLING e ZAUDER, 1991; NESS e colaboradores, 1992; e, KOCHAMBA e colaboradores, 1996, informaram que mesmo na vigência de intensa redução de hematócrito, requerendo administração de sangue homólogo nos períodos trans ou pós-operatório imediato, o volume total de sangue a ser transfundido é menor quando efetuada a hemodiluição. Nos pacientes hemodiluídos, quando ocorre hemorragia durante a cirurgia, a perda sangüínea se faz com menor quantidade de glóbulos vermelhos (NESS et al, 1992).

3.1 Mecanismos compensatórios da anemia na hemodiluição

VARAT e colaboradores, 1972 citaram que dentre os vários mecanismos compensatórios para evitar hipóxia tecidual durante a hemodiluição, destacam-se vasodilatação periférica, aumento do fluxo sanguíneo, aumento da taxa de extração de oxigênio do sangue e aumento do débito cardíaco.

Posteriormente, FAHMY e colaboradores (1980) e GALLAGHER em 1995, mostraram que a redução da viscosidade do sangue promove mudanças no fluxo sanguíneo no território venoso, gerando significativa elevação do retorno venoso e da pré-carga e, também, no território arterial determinando queda da pós-carga. Estas modificações elevam o volume sistólico baseado no mecanismo de Starling e, conseqüentemente o débito cardíaco. MARTIN e colaboradores (1987), destacaram a importância do decréscimo da viscosidade sanguínea durante a anemia decorrente da hemodiluição.

DOSS e colaboradores, 1995 estudaram mecanismos da vasodilatação durante a hemodiluição normovolêmica e destacaram a queda da resistência vascular sistêmica como conseqüência da liberação de óxido nítrico.

GALLAGHER (1995) demonstrou que a redistribuição do débito cardíaco e do transporte do oxigênio ocorre em favor de órgãos com baixa capacidade de aumentar a extração de oxigênio, ou seja, coração e cérebro.

A maior conseqüência fisiológica deletéria da queda dos níveis de hemoglobina é a redução da capacidade de transporte sanguíneo de oxigênio, o que destaca a fundamental importância dos mecanismos compensatórios na manutenção da oxigenação tecidual (MARGARIDO et al., 2003).

3.2 Influência da anestesia na fisiologia da hemodiluição

A anestesia pode não apenas influenciar, mas até mesmo bloquear a resposta cardiovascular associada a hemodiluição normovolêmica aguda. A maior parte dos agentes anestésicos diminui a contratilidade miocárdica e o retorno venoso prejudicando o mecanismo compensatório de elevação do débito cardíaco encontrado na hemodiluição (SCHOU et al., 1997; VAN DER LINDEN et al., 1998; FANTONI, 1999; FANTONI et al., 2005). ICKX e colaboradores, (2000) estudaram 40 pacientes submetidos a cirurgias abdominais de grande porte, randomizados para serem hemodiluídos acordados (n=20), ou sob anestesia balanceada com emprego de fentanil, isoflurano e óxido nítrico (n=20). A anestesia reduziu significativamente o aumento do débito cardíaco associado à hemodiluição. No grupo submetido a anestesia, o aumento do índice cardíaco foi menor e associado somente ao aumento do volume sistólico. O transporte de oxigênio diminuiu, contudo o consumo foi mantido às custas da elevação da taxa de extração de oxigênio pelos tecidos.

3.3 Contra-indicações da hemodiluição

Considerando-se os mecanismos compensatórios da HNA é fácil concluir que pacientes apresentando baixa reserva orgânica encontrarão dificuldades em manter aporte tecidual de oxigênio, sendo a mesma indesejável e possivelmente deletéria. As contra-indicações para o emprego

de hemodiluição normovolêmica aguda são (ICKX et al, 2000; MARGARIDO et al 2003):

- Angina instável
- Insuficiência cardíaca congestiva (New York Heart Association classes III e IV)
- Disfunção valvar
- Arritmias
- Hipertensão arterial descompensada
- Doença respiratória grave (pressão parcial de oxigênio arterial menor que 60 mmHg em ar ambiente)
- Diabetes mellitus descompensada
- Infecção aguda
- Coagulopatia
- Doença hepática
- Doença renal

3.4 Hematócrito alvo

NINIKOSKI e colaboradores (1981) estabeleceram hematócrito alvo de 33% em cirurgia de revascularização do miocárdio, enquanto que MATHRU e colaboradores (1991), para o mesmo procedimento, alcançaram hematócrito em torno de 15%.

O suprimento de oxigênio ao cérebro e miocárdio é mantido às expensas de diminuição da oferta para órgãos não vitais (CRYSTAL et al., 1988).

NELSON e colaboradores (1993) estudando pacientes com vasculopatia periférica em unidade de terapia intensiva, no período pós-operatório, verificaram maior incidência de isquemia miocárdica na vigência de valores de hematócrito inferiores a 28%.

Estudos envolvendo pacientes “Testemunhas de Jeová” são muito significativos para evolução da hemodiluição, uma vez que estes, por questões religiosas não aceitam a transfusão de sangue homólogo e, geralmente, aceitam e propagam a hemodiluição como técnica alternativa para poupar sangue. Em estudo multicêntrico envolvendo 4722 “Testemunhas de Jeová” foi demonstrada maior mortalidade em decorrência de anemia apenas quando os valores de hemoglobina foram iguais ou inferiores a 5 g.dL^{-1} (VIELE e WEISKPOF, 1994).

Sabe-se que mesmo na presença de valores de hematócrito de até 10%, a função cerebral e o metabolismo oxidativo permaneceram intactos. Entretanto, embora o aumento de fluxo sanguíneo cerebral compense satisfatoriamente a diminuição de conteúdo arterial de oxigênio, a vasodilatação secundária à anemia é prejudicial nos pacientes com hipertensão intracraniana (BAUER et al., 1996; MORIMOTO et al., 2001).

MONK e colaboradores em 1997, em pacientes submetidos a prostatectomia radical, estabeleceram hematócrito alvo de 28% e limite para a transfusão de 25%, não relatando efeitos deletérios da técnica.

FANTONI e colaboradores (1998) demonstraram que cães submetidos a hemodiluição normovolêmica aguda com valores de hematócrito da ordem de 22% (valores normais para cães estão entre 35% e 45%) preservaram a oferta de oxigênio aumentando o débito cardíaco em até duas vezes os valores pré-tratamento.

O hematócrito alvo ainda é controverso na literatura. Entretanto, sabe-se que sua eficácia está intimamente associada a níveis baixos (WEISKPOF, 2002) e, o valor a ser estabelecido depende dos antecedentes mórbidos do paciente e doença em questão (LEAL-NOVAL et al., 2003; MARGARIDO et al., 2003).

3.5 Monitorização na hemodiluição

A monitorização de parâmetros fisiológicos é de suma importância na hemodiluição e o principal objetivo é detectar precocemente indícios de má perfusão tecidual para intervenção profilática. O monitor ideal seria aquele que apontasse o risco de oferta de oxigênio inadequada antes mesmo da sua instalação. Esta busca é motivo de muitas investigações na atualidade e pesquisas têm apresentado diversas opções: cateter de artéria pulmonar, ecocardiografia (LICKER et al., 2004; OTSUKI, 2004) tonometria gástrica (CERNY e CVACHOVEC, 2000; OTSUKI, 2004) entre outros. Quanto ao valor adequado de hemoglobina, a monitorização contínua da oximetria venosa pode ser usada como uma forma de avaliar o equilíbrio do transporte de oxigênio sem determinações repetidas do débito cardíaco e dos gases

sangüíneos arteriais e venosos, constituindo um sistema de aviso precoce a eventos adversos. Diminuição na saturação venosa mista de oxigênio indica necessidade de se avaliar fatores como débito cardíaco, saturação arterial de oxigênio, concentração de hemoglobina e consumo de oxigênio, que são determinantes do equilíbrio da oxigenação tecidual (NELSON, 1992).

3.6 Eficácia e riscos da HNA

A hemodiluição normovolêmica aguda é um dos poucos procedimentos em Medicina que pode seguir um modelo matemático (BRECHER e ROSENFELD, 1994; WEISKOPF, 1995) e a sua eficácia depende de:

- 1) elevados hematócritos iniciais;
- 2) atingir baixos níveis de hematócrito após a hemodiluição (hematócrito alvo);
- 3) perda sangüínea significativa. Segundo WEISKOPF (2002) a perda sangüínea deve atingir ao menos 0,7 da volemia do paciente para que uma bolsa de sangue seja poupada, e;
- 4) a perda sangüínea deve apresentar ritmo significativo

O procedimento de hemodiluição ainda não é utilizado em larga escala, uma vez que sua eficácia e riscos permanecem conflitantes (GOODNOUGH, et al., 1994; MONK et al., 1997; BRYSON et al., 1998; MONK et al., 1999; MATOT et al., 2002; WEISKOPF et 2002).

Em 1998, BRYSON e colaboradores publicaram meta-análise que concluiu que a eficácia da hemodiluição normovolêmica não estava bem estabelecida naquela data.

No entanto, MATOT e colaboradores (2002) estudando 78 pacientes, ASA I e II, submetidos a grandes ressecções hepáticas, demonstraram que o grupo da hemodiluição apresentou número significativo maior de pacientes que não necessitaram transfusão de sangue.

As meta-análises a respeito da eficácia da hemodiluição apresentam resultados conflitantes. Em parte, isto se deve a grande heterogeneidade dos trabalhos: diferentes pacientes, procedimentos cirúrgicos diversos, protocolos de hemodiluição com diferentes níveis de hematócrito alvo, e tolerância à transfusão.

WEISKPOF (2002) discutiu que a controvérsia persiste devido à incerteza da eficácia e riscos associados à técnica de hemodiluição normovolêmica aguda. Além de incorrer riscos de não manutenção da normovolemia, existem dúvidas quanto à possibilidade da hemodiluição aumentar o sangramento pelo aumento de fluxo (diminuição da viscosidade sangüínea e elevação do débito cardíaco); diluição dos fatores de coagulação removidos juntamente com as hemácias e efeitos diretos dos fluidos empregados sobre a função plaquetária e do processo de coagulação como um todo.

3.7 Reposição volêmica

Controvérsias a respeito da comparação de cristalóide e colóide na reposição volêmica existem há mais de cinco décadas (TRAYLOR e PEARL, 1996).

Cristalóides atravessam as membranas vasculares com facilidade, distribuindo-se nos compartimentos vascular e intersticial, sendo necessária infusão de grandes volumes para se manter a normovolemia. O uso de cristalóides leva a diminuição importante da pressão osmótica facilitando a instalação de edema pulmonar e conseqüente prejuízo da oxigenação sangüínea (ORLINSKY et al., 2001). Causa também edema endotelial e dos glóbulos vermelhos, prejudicando o fluxo na microcirculação e diminuindo a superfície de troca.

Fato já extensivamente comprovado é a maior capacidade de expansão volêmica das soluções colóides em relação aos cristalóides (HOFFMANN et al., 2002). A reposição com colóides é efetiva com emprego de volumes reduzidos e por longo espaço de tempo, acarretando menor risco de edema pulmonar por excessivo aporte de água livre (RIZOLI, 2003). Entretanto, existem estudos que associaram o uso de colóides ao aumento da morbi-mortalidade em alguns grupos de pacientes (VELANOVICH, 1989; COCHRANE Injuries Group Albumin Reviewers, 1998; SCHIERHOUT e ROBERTS, 1998;; CHOI et al., 1999).

RIZOLI em 2003 publicou avaliação de seis meta-análises incluindo as três citadas no parágrafo anterior, e concluiu que, até o presente momento, as evidências sugerem que os pacientes vítimas de trauma

devem continuar sendo ressuscitados com a infusão inicial de cristalóide. A alta incidência de desenvolvimento de falência de múltiplos órgãos nestes pacientes é atribuída à síndrome de isquemia e reperfusão, que estimula o sistema imune gerando resposta inflamatória exacerbada. Muitos autores investigam se a escolha correta de fluídos pode influenciar o desencadeamento ou não desta síndrome (YIM et al., 1995; SCHIERHOUT e ROBERTS, 1998; VINCENT, 2000). Entretanto este conceito se aplica exclusiva e comprovadamente para o trauma, uma vez que a hipovolemia não ocorre na HNA executada corretamente (COCHRANE, 1998).

3.8 Reposição volêmica na hemodiluição

STRAUSS em 1988 estabeleceu que a perda de 1 ml de sangue é adequadamente repostada com 1 ml de colóide (amido hidroxietílico com peso molecular de 200.000 Daltons). Quando do emprego de cristalóide a proporção utilizada é de 3ml da solução para 1ml de sangue perdido.

Outra forma de se realizar a reposição volêmica na hemodiluição é associar dois tipos de fluido. FANTONI e colaboradores (1998) demonstraram que a utilização de amido hidroxietílico a 6% e Ringer lactato, resulta em melhor desempenho hemodinâmico do que a reposição isolada com Ringer lactato.

Considerando-se o colóide a ser empregado, resultados promissores têm sido observados com os amidos (SAUNDERS et al., 1983; NESS et al., 1992; MORTELMANS et al., 1995; FRAGA, 2002; OTSUKI, 2004). Em comparação à albumina, ambos são capazes de manter a volemia durante a

hemodiluição (BARON et al., 1991), entretanto, o uso do amido apresenta vantagens no que tange ao custo mais acessível e menor interferência com a agregação plaquetária. Considerando-se os fatores de coagulação, o amido de 200.000 Daltons diminui ligeiramente o fator de Von Willebrand alterando também a formação de fibrina (GALLANDAT HUET et al., 2000; de JONGE e LEVI, 2001; HAISCH et al., 2001; MATOT et al., 2002; PETROIANU et al., 2003; SANDER et al., 2003). As gelatinas e dextranas apresentam maior incidência de reações alérgicas que os amidos (RING e MESSMER, 1977; MORTELMANS et al., 1995).

Os amidos hidroxietílicos são colóides rotineiramente utilizados na realização de hemodiluição normovolêmica aguda, como solução de reposição intravascular em situações de hemorragia, e para melhorar as propriedades reológicas do sangue por diminuição da viscosidade sanguínea e do tônus vascular (STANDL et al., 2003).

Os diferentes tipos de amido hidroxietílico são caracterizados pelo peso molecular médio, concentração, grau e padrão de substituição. O grau e padrão de substituição correspondem, respectivamente, ao número e localização dos grupos hidroxietílicos nas subunidades de glicose. Os grupos hidroxietílicos, principalmente quando ligados ao C2 (carbono 2) da molécula de glicose, impedem que a enzima endógena α -amilase degrade os polímeros de glicose, elevando a meia-vida intravascular da solução (VOGT et al., 1996; BEPPERLING et al., 1999).

Dos amidos disponíveis no mercado nacional, o mais recentemente lançado (1999), é o Tetrastarch que apresenta peso molecular médio de

130.000 Daltons e grau de substituição de 0,4 (comumente referido na literatura como HES 130). Sintetizado em 1980 o Pentastarch com peso molecular de 200.000 Daltons/0,5 (HES 200) altera em menor escala a coagulação quando comparado ao mais antigo (1974) Hetastarch de 450.000 Daltons/0,7 (HES 450) (TREIB et al., 1999; BOLDT et al., 2000), entretanto os efeitos sobre a coagulação têm se mostrado ainda menores com o HES 130 (GALLANDAT HUET et al., 2000; FRANZ et al., 2001; LANGERON et al., 2001). No tocante à estabilidade hemodinâmica, o HES 130 é comparável ao HES 200 quando empregado no intra-operatório de cirurgias cardíacas e abdominais de grande porte (VOGT et al., 1996; BEPPERLING et al., 1999). O HES 130 apesar de seu grau de substituição (0,4) ser inferior ao do HES 200 (0,5) apresenta um padrão de substituição superior (C2/C6 9:1 e C2/C6 4:1) o que evita queda muito rápida da concentração plasmática. O resultado final da composição do HES 130 é ausência de acúmulo plasmático após administrações repetidas (JUNG et al., 1994) e preservação do efeito intravascular.

3.9 Hemodiluição durante a circulação extra-corpórea

Além da hemodiluição normovolêmica aguda realizada com o intuito de preservação sangüínea, é de suma importância ressaltar que, em cirurgia cardíaca que necessite a instituição de circulação extra-corpórea, a hemodiluição ocorre pela utilização da solução de perfusato. Esta solução, em geral cristalóide, é empregada para o adequado preenchimento do

circuito. Em adultos, o volume está em torno de 1500ml. Sendo assim, no início da circulação extra-corpórea, a hemodiluição normovolêmica aguda se instala com todos os seus comemorativos e mecanismos compensatórios devendo estar o anestesiológista atento a estas alterações. Entre as disfunções que ocorrem após cirurgia cardíaca, a disfunção pulmonar é uma das mais importantes (AULER JR et al., 2000). Esta disfunção pulmonar caracteriza-se por hipóxia moderada em ar ambiente, entretanto, lesões pulmonares mais intensas podem culminar com o aparecimento de SARA (síndrome da angústia respiratória aguda) implicando o prolongamento da ventilação mecânica no período pós-operatório. A origem dos mecanismos responsáveis pelas alterações pulmonares é provavelmente multifatorial, incluindo a manipulação cirúrgica, efeito anestésico (fármacos, posicionamento do paciente na mesa cirúrgica, intubação orotraqueal), alterações na mecânica pulmonar, aumento da permeabilidade capilar e, por fim, efeito da circulação extra-corpórea – situação na qual a hemodiluição é uma constante (AULER JR, 2001).

3.10 Hemodiluição e o Sistema Respiratório

As alterações pulmonares durante a hemodiluição normovolêmica aguda não estão bem estabelecidas (DEEM et al., 1999 a; DEEM et al., 1999 b) até o momento, não têm sido o foco de atenção pela literatura em comparação ao sistema nervoso central (PAGNOCCA, 2002; WOESSNER

et al., 2003) e cardiovascular (ICKX et al., 2000; TANAKA e NISHIKAWA, 2003; OTSUKI, 2004).

Na década de 70, Greenfield e colaboradores (1972) demonstraram que a HNA com Ringer lactato resultou aumento da água extravascular em pulmões perfundidos *“in vitro”*, utilizando técnica gravimétrica. LAKS e colaboradores (1976) demonstraram, em estudo clínico (4 pacientes), tendência a aumento da água extravascular pulmonar e diferença alvéolo-arterial na HNA com Ringer lactato. Entretanto, BOLDT e colaboradores (1988) afirmaram que no estudo de LAKS e O'CONNER (1976), a utilização de água titulada como indicador difusível não é metodologia confiável, uma vez que detecta apenas 60% de água extravascular pulmonar e é influenciada pelo débito cardíaco. Então, estes autores, utilizando metodologia mais adequada – teste de contraste térmico - constataram que, em pacientes submetidos a cirurgia cardíaca, a HNA leve não eleva a água extravascular pulmonar.

Em 1995, DEEM e colaboradores, utilizando um modelo animal demonstraram aumento de fluxo sangüíneo em pulmões atelectasiados na presença de anemia isovolêmica aumentando *“shunts”* intrapulmonares. Entretanto, sabe-se que na presença de anemia intensa as trocas pulmonares permanecem preservadas (DEEM et al., 1997). A vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH) é um importante mecanismo fisiológico na redução de shunts intrapulmonares, prevenindo assim a hipoxemia. Vários fatores estão implicados na gênese da VPH: efeito direto da hipóxia na vasculatura pulmonar; aumento da produção de leucotrienos

em relação a prostaglandinas vasodilatadoras; inibição da produção de óxido nítrico. Vale ressaltar que, os fatores locais citados, são mais importantes do que o sistema autonômico no controle do tônus da circulação pulmonar. Sendo assim, acredita-se que a hemodiluição normovolêmica aguda, atenuando a VPH, favoreceria áreas de “*shunt*”, promovendo hipoxemia.

Sabe-se que o óxido nítrico – importante vasodilatador pulmonar – é inativado pela hemoglobina. Em 1995, DEEM e colaboradores demonstraram que baixos níveis de hemoglobina estão associados ao aumento da disponibilidade de óxido nítrico.

Em 1999b, DEEM e colaboradores demonstraram melhora da pressão parcial arterial de oxigênio em coelhos saudáveis submetidos a hemodiluição normovolêmica aguda quando comparados ao grupo controle. Neste estudo foi aventada a hipótese que esta melhora na oxigenação decorra do ajuste da relação ventilação-perfusão por aumento da perfusão no leito pulmonar, redução da viscosidade sangüínea e aumento da disponibilidade de óxido nítrico. Não há estudos na literatura comparando os efeitos pulmonares dos diferentes fluidos empregados na hemodiluição normovolêmica aguda, assim como estudos que avaliem estes efeitos sobre a mecânica ventilatória e morfologia pulmonar.

4 MÉTODOS

Esta pesquisa foi realizada no Laboratório de Investigação Médica (LIM 08) - Anestesiologia Experimental da Disciplina de Anestesiologia do Departamento de Cirurgia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. O projeto recebeu apoio financeiro da Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo (FAPESP), processo número 00/10847-0.

O protocolo experimental foi submetido e aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projeto de Pesquisa (CAPPesq) do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Todo o desenvolvimento da pesquisa foi em conformidade com as Normas do COBEA (Colégio Brasileiro de Experimentação Animal).

4.1 Animais de Experimentação

Foram utilizados 25 porcos mestiços (Large White e Landrace), fêmeas, jovens, com peso corpóreo médio de $40,64 \pm 8,17$ quilos, adquiridos em criadouros próximos à cidade de São Paulo, dentro dos trâmites legais tanto da Secretaria de Agricultura e Abastecimento, quanto da Vigilância Sanitária, e entregues na Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da

Universidade de São Paulo, com autorização para trânsito animal, de forma que pudessem ser encaminhados à Faculdade de Medicina da mesma universidade, no dia da experimentação. Temporariamente os porcos foram alojados no Departamento de Reprodução Animal da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP, e submetidos a exame clínico, afastando-se eventuais espécimes que pudessem apresentar anomalias que interferissem com o desenvolvimento da pesquisa.

Os animais foram alimentados com ração padrão e água “*ad libitum*”; sendo que na véspera do experimento permaneciam em jejum de 12 horas para alimentos sólidos, e de 6 horas para água.

4.2 Procedimento Anestésico

A padronização anestésica constituiu-se: para o pré-anestésico, na administração da associação de citrato de fentanila (*Fentanest** - *Cristalia, SP*) na dose de 5µg/kg, midazolam (*Dormire** - *Cristalia, SP*) na dose de 0,5 mg/kg, e cloridrato de cetamina (*Cetamin** - *Cristalia, SP*) na dose de 10 mg/kg por via intramuscular. Decorridos 15 minutos, a veia marginal da orelha direita foi puncionada com cateter (*Abbocath Tplus* – *Abbott*) de calibre 20G. Com o estabelecimento do acesso venoso, realizou-se a indução anestésica, com a administração lenta intravenosa de propofol (*Fresofol a 1%* - *Fresenius Kabi*) na dose de 5 mg/kg. Administrava-se inicialmente por via intravenosa pancurônio (*Pavulon* – *Organon Teknika*) na dose de 0,1 mg/kg; seguido de infusão contínua de 5µg/kg/min. A

administração contínua dos anestésicos e do bloqueador neuro-muscular foi feita com a utilização de bombas de infusão para seringas (*Bomba de infusão Santronic – Modelo 680*).

Realizou-se intubação oro-traqueal do animal com tubo traqueal de diâmetro apropriado, e dotado de “cuff”.

A manutenção da anestesia foi alcançada por meio de infusão intravenosa contínua de cloridrato de cetamina na dose de 5mg/kg/h, e citrato de fentanila na dose de 10 µg/kg/h.

Os animais permaneceram em ventilação mecânica, em volume controlado (*Ventilador Microprocessado Galileo Hamilton Medical AG*), com volume corrente de 6 a 8 ml/kg, com pressão positiva ao final da expiração (PEEP = “*positive end expiratory pressure*”- pressão positiva expiratória final) de 5 cm H₂O, e FiO₂ = 0,4. Os sensores de fluxo e pressão foram calibrados antes de cada procedimento.

Para se avaliar a adequação da ventilação pulmonar, foram monitorizados continuamente tanto a EtCO₂ com auxílio de capnógrafo, método *side stream* (*Criticare Systems Inc – Poet IQ – modelo: 602-6B*) quanto à SpO₂ (*Oxímetro de pulso – Viridia Modelo 885 – Hewlett Packard*), próprio para colocação na língua do animal. A pressão parcial de dióxido de carbono era mantida entre 35 a 45 mmHg. A ventilação do animal também era controlada por meio de monitor de mecânica ventilatória (*Ventcheck Modelo 101 – Novamatrix Medical Systems INC. Connecticut*).

Durante toda a preparação experimental em todos grupos procedeu-se à hidratação parenteral, com 10 ml/kg/h de Ringer lactato (*Baxter*

Hospitalar, SP) Para assegurar a administração correta e constante da hidratação, empregou-se bomba de infusão contínua (*Bomba de infusão Anne – Abbott, North Chicago*).

4.3 Preparação Cirúrgica

A preparação cirúrgica iniciou-se com os animais contidos à mesa em decúbito dorsal horizontal. Pela inguinotomia direita dissecou-se a artéria femoral comum, com ligadura da mesma e introdução, em direção central, de um cateter de polietileno (8F), cuja extremidade livre era conectada a transdutor de pressão ligado ao polígrafo (*Viridia Modelo 885 – Hewlett Packard*), com o objetivo de realizar medida contínua da pressão da aorta descendente e coleta de amostras de sangue arterial para a realização de gasometrias. Esse cateter também era fixado com ligadura de algodão 0-0.

Procedeu-se, por meio da mesma inguinotomia, a dissecação da veia femoral direita, para a introdução de cateter de Swan-Ganz® (Swan et al. 1970) (*Swan Ganz Thermodilution and contínuos SvO₂ Catheter Model 744H – 7,5 F – Baxter Healthcare Corporation, CA, USA*) dotado de fibra óptica para monitorização contínua de saturação venosa mista de oxigênio (SvO₂). Inicialmente o sistema transdutor-registrador foi preenchido com solução salina heparinizada (*500ml de solução fisiológica – Baxter + 5000UI de heparina sódica - Cristália*); e calibrado o marcador zero à pressão atmosférica, sendo então conectado ao transdutor de pressão posicionado

na linha axilar média do animal. Esse acesso vascular permitiu a monitorização contínua das pressões de artéria pulmonar com seus componentes sistólico, diastólico e médio, e intermitentemente da pressão de oclusão da mesma nos momentos de interesse do experimento. Permitiu também avaliação do débito cardíaco pela técnica de termodiluição em triplicata bem como a coleta de amostras de sangue venoso misto nos diferentes momentos do experimento.

Realizou-se, na região inguinal esquerda, dissecação da veia e artéria femorais, que foram ligados separadamente, e cateterizados em direção central, com cateteres de polietileno N° 10, para coletas de sangue e via de acesso para infusão de diferentes fluídos, durante o processo de hemodiluição.

Realizou-se cateterismo vesical com sonda uretral de polietileno 8F desprezando-se o volume residual inicial e posterior controle do débito urinário.

4.4 Delineamento experimental

Obtida a estabilização da anestesia e concluída a preparação cirúrgica para o controle dos diferentes parâmetros hemodinâmicos, respiratórios e metabólicos, colheu-se amostras sangüíneas arteriais e venosas e registraram-se os parâmetros basais (tempo T0).

Neste momento procedeu-se ao sorteio, para determinação do grupo de experimentação ao qual o animal pertenceria:

Grupo I – CONTROLE: animais submetidos à anestesia, instrumentados para adequada monitorização (n = 8), sem realizar hemodiluição;

Grupo II – HES: animais instrumentados para adequada monitorização e submetidos hemodiluição normovolêmica aguda com solução de amido hidroxietílico (*HAES-steril, Fresenius*) a 6%, com peso molecular de 200.000 Daltons, meia-vida intravascular de 3 horas e, na proporção de 1 mililitro para cada 1 mililitro de sangue retirado (n = 7); e

Grupo III – RL: animais instrumentados para adequada monitorização e submetidos hemodiluição normovolêmica aguda com solução de Ringer Lactato na proporção de 3 mililitros para cada 1 mililitro de sangue retirado (n = 10).

Para o cálculo do volume de sangue a ser retirado (V) empregou-se a fórmula proposta por GROSS (1983):

$$V = VES \times (H_i - H_d) / H_m$$

onde : VES = volume estimado de sangue (*sendo considerado 80ml/Kg para o porco adulto*)

H_i = hematócrito inicial do animal

H_d = hematócrito desejado

H_m = média entre H_i e H_d

O hematócrito desejado (H_d) foi fixado em 15% e o volume calculado de sangue a ser retirado, foi extraído do animal em até 30 minutos.

Composição das soluções utilizadas para a reinfusão:

	Osmolaridade (mOsm/L)	Na ⁺ (mmol/L)	Cl ⁻ (mmol/l)	K ⁺ (mmol/L)	Ca ²⁺ (mmol/L)	Lactato (mmol/L)
HAES- steril 6%	308	154	154	-	-	-
Ringer Lactato	278	131	111	5	2	29

Simultaneamente, por meio de cateter colocado na veia femoral esquerda, foi infundida a solução de amido hidroxietílico (Grupo II) ou solução de Ringer Lactato (Grupo III), previamente aquecido a 38 °C. Foram colhidas amostras de sangue para determinação do hematócrito a cada 10 minutos para acompanhar a evolução do processo de hemodiluição.

Após a hemodiluição, os animais foram avaliados durante 120 minutos.

Recorreu-se à administração do mesmo fluido de hemodiluição para o grupo correspondente, visando à manutenção da pressão arterial e pressão venosa central próximos aos valores basais.

4.5 Momentos de Avaliação

O delineamento da pesquisa (Figura 1) obedeceu aos seguintes tempos de avaliação dos parâmetros que foram estudados:

- **Tempo 0 (T0)**: após a estabilização anestésica e término da preparação cirúrgica.
- **Tempo 1 (T1)** : 30 minutos após T0, que corresponde ou não (Grupo Controle) ao término da etapa de hemodiluição (Ht=15%).
- **Tempo 2 (T2)** ; 60 minutos após T1.
- **Tempo 3 (T3)** ; 120 minutos após T1.

Figura 1. – Representação esquemática do delineamento da pesquisa (HES = hidroxietilamido; RL = Ringer lactato; Hti = hematócrito inicial; Htf = hematócrito final; Htm = hematócrito médio; HNA = hemodiluição normovolêmica aguda)

4.6 Avaliação Experimental

Os parâmetros avaliados nesta pesquisa foram agrupados em: Determinações Laboratoriais, Hemodinâmica, Mecânica Respiratória, Ventilação/Perfusão Pulmonar, Oxigenação e Anatomia Patológica.

4.6.1 Determinações Laboratoriais

- HEMOGLOBONINA (Hb) e SÓDIO PLASMÁTICO (Na)

Os valores de hemoglobina (mg/dl) e sódio plasmático (mmol/L) foram obtidos do sangue coletado na artéria femoral esquerda e analisados pelo gasômetro (*Gasômetro ABL – Radiometer – Copenhagen*).

4.6.2 Parâmetros Hemodinâmicos

- PRESSÃO MÉDIA DA ARTÉRIA PULMONAR (PAPm) e PRESSÃO CAPILAR PULMONAR (PCP)

A pressão média da artéria pulmonar (mmHg) foi obtida ao se conectar a via distal do cateter de Swan-Ganz ao transdutor de pressão. A pressão capilar pulmonar (mmHg) foi obtida insuflando-se o balão localizado na extremidade distal do cateter de Swan-Ganz.

- DÉBITO CARDÍACO (DC) e ÍNDICE CARDÍACO (IC)

O débito cardíaco (L/min) foi obtido pelo método da termodiluição, por meio do cateter de Swan-Ganz, posicionado na artéria pulmonar e conectado ao monitor de débito cardíaco (*Vigilance – Baxter*). A medida foi realizada injetando-se 10 mililitros de solução de glicose a 5%

(Baxter) em temperatura de 0 a 5°C, pela via proximal do cateter (atrial). Foram realizadas três medidas consecutivas do DC, sendo desprezada aquela cujo valor for discrepante (maior que 10%) (PUTTERMAN, 1989). Uma vez obtido o valor do Débito Cardíaco, o Índice Cardíaco (IC) foi calculado por meio da seguinte fórmula:

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

onde: IC = Índice Cardíaco, é mensurado em L/min/m²

DC = Débito Cardíaco, em L/min

SC = Superfície Corpórea, em m²

Para o cálculo da Superfície Corpórea, empregou-se a seguinte fórmula (GUYTON et al., 1973):

$$\text{SC} = \text{K} \cdot \text{p}^{2/3}$$

onde: K = constante igual a 0,09

p = peso do porco, em quilograma (kg).

4.6.3 Mecânica Respiratória

- COMPLACÊNCIA, PRESSÃO DE PICO, PRESSÃO DE PLATÔ, PRESSÃO MÉDIA DE VIAS AÉREAS e RESISTÊNCIA DE VIAS AÉREAS.

$$\text{RESISTÊNCIA} = \Delta \text{PRESSÃO} / \text{FLUXO}$$

$$\text{COMPLACÊNCIA} = \text{VOLUME} / \Delta \text{PRESSÃO}$$

Complacência estática medida em ml/cmH₂O; pressão de pico em cmH₂O; pressão de platô em cmH₂O; pressão média de vias aéreas em cmH₂O e resistência de vias aéreas em cmH₂O/L/s).

Para diminuir a influência da anestesia sobre a mecânica respiratória, foi realizada manobra de recrutamento padrão imediatamente antes de cada medida. A manobra de recrutamento consistia na aplicação de valores progressivos de PEEP = “*positive end expiratory pressure*”- pressão positiva expiratória final, até atingir pressão de platô máxima de 20 cmH₂O, ou até o valor que não alterasse as condições hemodinâmicas. Este platô era então mantido durante 30 segundos, e a manobra repetida 3 vezes com intervalo de um minuto entre as mesmas. Para realização da coleta era estabelecida pausa inspiratória de 30% do tempo do ciclo respiratório.

Estes parâmetros foram obtidos por meio de leitura direta da tela do ventilador microprocessado (*Galileo Hamilton Medical AG*).

4.6.4 Ventilação/Perfusão Pulmonar

- ESPAÇO MORTO FISIOLÓGICO e “*SHUNT*” PULMONAR

Espaço morto fisiológico: $V_t \cdot FaCO_2 - V_t \cdot FeCO_2 / FaCO_2$

onde:

V_t = volume corrente

$FaCO_2$ = concentração alveolar de CO₂

$FeCO_2$ = concentração mista de CO₂ expirado

Partindo da monitorização disponível, utilizou-se a fórmula aproximada, onde se substitui a $FaCO_2$ pela $PaCO_2$:

Espaço morto fisiológico: $PaCO_2 - EtCO_2 / PaCO_2$

A PaCO_2 foi medida através de gasometria e EtCO_2 por capnometria.

- “*SHUNT*” (Q_s/Q_t)

O “*shunt*” (Q_s/Q_t) foi obtido por meio de cálculo a partir da fórmula padrão:

$$Q_s/Q_t = Cc'O_2 - CaO_2 / Cc'O_2 - CvO_2$$

onde:

$Cc'O_2$ = conteúdo de oxigênio ideal nos capilares sangüíneos venosos da circulação pulmonar;

CaO_2 = conteúdo arterial de oxigênio

$$CaO_2 = (1,36 \times \text{Hb} \times \text{SaO}_2) + 0.0031 \times \text{PaO}_2$$

CvO_2 = conteúdo venoso de oxigênio

$$CvO_2 = (1,36 \times \text{Hb} \times \text{SvO}_2) + 0.0031 \times \text{PvO}_2$$

4.6.5 Oxigenação

- RELAÇÃO DA PRESSÃO ARTERIAL DE OXIGÊNIO e FRAÇÃO INSPIRADA DE OXIGÊNIO ($\text{PaO}_2/\text{FiO}_2$)

- DIFERENÇA ALVÉOLO-ARTERIAL DE OXIGÊNIO (DAaO_2)

4.6.6 Microscopia óptica

Imediatamente após sacrifício dos animais por meio da administração de citrato de fentanila ($20\mu\text{g/kg}$) e cloridrato de cetamina (30mg/kg), seguida de 25 mEq de cloreto de potássio (10ml a 19,1%), amostras do pulmão foram coletadas para posterior análise por meio de microscopia óptica e eletrônica. Através de toracotomia mediana eram retirados, bilateralmente, fragmentos da região posterior do parênquima pulmonar dos lobos médio direito e inferior esquerdo. Os estudos anátomo-patológicos foram conduzidos no Laboratório de Patologia Cardiovascular (LIM 22 – Laboratório de Investigação Médica) do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo pelo Prof. Dr. Antônio Carlos Pasqualucci, que desconhecia a qual dos três grupos pertencia o material (estudo cego).

4.6.6.1 Análise microscópica

Os fragmentos de tecido de 1cm^3 foram fixados em solução de formol a 10%. Após 48 horas, o material foi cortado e submetido às etapas rotineiras de desidratação, diafanização e impregnação. Após a inclusão em parafina, o material foi cortado e corado em:

- hematoxilina e eosina (BANCROFT e STEVENS, 1977);
- tricrômico de Masson (JAMES, 1976);
- Verhoeff (PEARSE, 1980) para fibras elásticas, possibilitando observação mais detalhada dos vasos sanguíneos;
- Picrosirius (JUNQUEIRA e CARNEIRO, 1995) para fibras colágenas, auxiliando a detectar áreas de fibrose.

Foi analisado em cada um dos cortes a presença de infiltrado inflamatório, hemorragia, atelectasia, fibrose, edema alveolar, perivascular ou peribrônquico e hiperdistensão dos alvéolos. As observações foram realizadas em microscópio Nikon.

4.6.6.2 Análise ultra-estrutural

Para a análise ultra-estrutural foram obtidas amostras da região posterior do parênquima pulmonar dos lobos médio direito e inferior esquerdo da região. Os fragmentos foram imersos em glutaraldeído 2% em tampão fosfato 0,1M a 4°C sobre placa de cera, onde foram cortados em fragmentos menores de 1mm³. Os fragmentos foram então fixados por 3 horas em glutaraldeído 2%, em tampão fosfato 0,1M a 4°C. Realizava-se em seguida a lavagem em tampão fosfato 0,1M (3 lavagens, 10 minutos cada uma) e colocava-se em OSO₄ a 1% e pH 7,3 a 4°C durante 2 horas.

A desidratação foi feita em soluções crescentes de álcool e a inclusão em araldite. Os cortes de 0,5µm e ultrafinos foram executados em micrótomo PorterBlum (MT-2), com auxílio de navalha de vidro ou diamante. Os cortes de 0,5µm foram corados em azul de toluidina, e os ultrafinos montados em grades de cobre (300 “mesh”), contrastados com acetato de uranila e citrato de chumbo (WISCHNITZER, 1981).

As observações e micrografias eletrônicas foram realizadas no microscópio eletrônico marca JEOL, modelo JEM-1010, do Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

4.6.7 Metodologia Estatística

Os valores de peso, diurese, volume de sangue retirado e fluido para hemodiluição e manutenção foram analisados por meio de teste t de Student (ARMITAGE e BERRI, 1994; GLANTZ, 1996).

Os dados obtidos nos diferentes tempos e grupos foram confrontados estatisticamente por meio de provas paramétricas, empregando-se o método de comparações múltiplas, para a análise de variância com medidas repetidas, seguido do teste de Tukey-Kramer quando houve diferença para a comparação dos diferentes tempos de observação de um mesmo grupo entre os grupos. O grau de significância estabelecido foi de 5% ($P < 0,05$) (DAWSON-SAUNDERS e TRAPP, 1994; ROSNER, 1995).

Os testes estatísticos foram realizados em programa de computador Instat (Graphpad Software).

Sempre que a análise estatística permitiu concluir pela existência de diferença estatisticamente significativa, o valor correspondente ao teste empregado foi anotado e destacado pela impressão em negrito e por um asterisco (*). Por outro lado, quando o teste estatístico forneceu resultado não significativo, este número deixou de ser apresentado e, conseqüentemente, implicou o fato de ser sido aceito H_0 . Portanto, nos Quadros a inexistência de números corresponde a ausência de diferença estatisticamente significativa nas comparações entre Grupos ou dentro dos Grupos.

5. RESULTADOS

5 RESULTADOS

Os resultados estão apresentados em Quadros, Tabelas e Gráficos. Os achados histológicos são apresentados sob a forma de quadros e microfotografias. Os dados individuais de todos os parâmetros avaliados estão dispostos em tabelas no Capítulo de Anexos.

Quadro 1 - Peso, superfície corpórea e balanço hídrico dos animais dos grupos Controle, HES e RL (média + desvio padrão).

Grupos	Peso (kg)	Superfície corpórea (m ²)	Débito urinário (ml)	Sangue retirado (ml)	Volume infundido - HNA (ml)	Volume pós HNA (ml)
Controle	43,7 ± 4,1	1,09 ± 0,1	294 ± 222	–	–	–
HES	37,9 ± 6,4	1,00 ± 0,1	1063 ± 847	2150 ± 307	2150 ± 307	1263 ± 296
RL	38,1 ± 12,1	1,00 ± 0,2	2259 ± 1053ab	2800 ± 1957	6575 ± 2442b	4363 ± 852b

a = P < 0,05 diferente do grupo controle;

b = P < 0,05 diferente do grupo HES.

Tabela 1. Determinações laboratoriais dos animais dos grupos Controle, HES e RL (média $\pm$ desvio padrão).

	Basal (T0)	30 min (T1)	90 min (T2)	150 min (T3)
Hematócrito %				
Controle	33,5 $\pm$ 5,3	34,8 $\pm$ 4,2	35,3 $\pm$ 6,0	35,6 $\pm$ 5,4
HES	34,0 $\pm$ 4,8	13,4 $\pm$ 1,9¶a	14,4 $\pm$ 2,1¶a	14,6 $\pm$ 1,4¶a
RL	32,6 $\pm$ 3,6	18,1 $\pm$ 2,7*a	19,0 $\pm$ 1,9*,a	19,3 $\pm$ 2,6*a
Hemoglobina mg/dL				
Controle	11,2 $\pm$ 1,8	11,6 $\pm$ 1,4	11,8 $\pm$ 2,0	11,9 $\pm$ 1,8
HES	11,3 $\pm$ 1,6	4,5 $\pm$ 0,6¶,a	4,8 $\pm$ 0,7¶a	4,9 $\pm$ 0,5¶a
RL	10,9 $\pm$ 1,2	6,0 $\pm$ 0,9*,a	6,3 $\pm$ 0,6*a	6,4 $\pm$ 0,9*a
Sódio (mmol/L)				
Controle	141,6 $\pm$ 2,2	141,6 $\pm$ 3,6	142,0 $\pm$ 3,5	143,3 $\pm$ 1,8
HES	141,7 $\pm$ 3,4	141,4 $\pm$ 3,6	141,6 $\pm$ 6,4	140,4 $\pm$ 3,0
RL	141,0 $\pm$ 3,9	138,6 $\pm$ 4,6	138,1 $\pm$ 5,3	136,8 $\pm$ 4,5*a

* = $P < 0,05$ Controle X RL;

¶ = $P < 0,05$ Controle X HES;

a = $P < 0,05$ diferente de T0.

Tabela 2. Dados hemodinâmicos dos animais dos grupos Controle, HES ou Ringer lactato (RL) (média $\pm$ desvio padrão).

	Basal (T0)	30 min (T1)	90 min (T2)	150 min (T3)
PAPm (mm/Hg)				
Controle	24,6 $\pm$ 2,9	26,4 $\pm$ 4,1	26,9 $\pm$ 5,5	28,8 $\pm$ 4,8
HES	26,7 $\pm$ 9,6	30,1 $\pm$ 4,1	25,7 $\pm$ 5,5	23,7 $\pm$ 4,8b
RL	20,2 $\pm$ 4,2	25,9 $\pm$ 5,8a	33,3 $\pm$ 8,07$\dagger$ab	33,20 $\pm$ 8,0$\dagger$ab
PCP (mmHg)				
Controle	10,6 $\pm$ 3,8	11,9 $\pm$ 3,9	12,8 $\pm$ 5,0	13,9 $\pm$ 5,5
HES	12,9 $\pm$ 4,0	14,6 $\pm$ 3,1	13,6 $\pm$ 4,7	11,4 $\pm$ 2,1
RL	9,9 $\pm$ 4,4	12,0 $\pm$ 4,3	13,2 $\pm$ 5,1a	13,6 $\pm$ 5,9a
Índice cardíaco (L/min/m²)				
Controle	6,2 $\pm$ 0,9	6,0 $\pm$ 1,4	5,8 $\pm$ 1,5	5,4 $\pm$ 1,9
HES	5,8 $\pm$ 1,6	10,6 $\pm$ 1,8$\P$a	9,2 $\pm$ 1,5$\P$a	8,7 $\pm$ 1,4$\P$ab
RL	5,5 $\pm$ 1,1	7,8 $\pm$ 1,3$\dagger$	7,5 $\pm$ 1,7ab	7,2 $\pm$ 1,7$\ast$a

PAPm = pressão de artéria pulmonar média; PCP = pressão capilar pulmonar

$\ast$ = $P < 0,05$ Controle X RL;

$\P$ = $P < 0,05$ Controle X HES;

$\dagger$ = $P < 0,05$ HES X RL;

a = $P < 0,05$ diferente de T0;

b = $P < 0,05$ diferente de T1

Tabela 3. Dados de mecânica respiratória dos animais dos grupos Controle, HES e Ringer lactato (média $\pm$ desvio padrão).

	Basal (T0)	30 min (T1)	90 min (T2)	150 min (T3)
Cest (ml/cmH₂O)				
Controle	31,1 $\pm$ 6,7	32,2 $\pm$ 7,6	30,0 $\pm$ 6,5	29,1 $\pm$ 8,1
HES	26,2 $\pm$ 6,9	22,8 $\pm$ 5,0¶	24,6 $\pm$ 5,7	22,8 $\pm$ 6,3
RL	29,6 $\pm$ 9,0	24,2 $\pm$ 8,6a	19,6 $\pm$ 7,5*ab	18,0 $\pm$ 6,2*ab
PPico (cmH₂O)				
Controle	35,4 $\pm$ 5,5	37,6 $\pm$ 5,7	37,5 $\pm$ 5,6	38,8 $\pm$ 7,7
HES	37,9 $\pm$ 7,8	38,9 $\pm$ 2,2	36,9 $\pm$ 4,1	39,1 $\pm$ 5,5
RL	34,9 $\pm$ 5,8	38,4 $\pm$ 7,4	41,9 $\pm$ 7,7	42,8 $\pm$ 7,1
PPlatô (cmH₂O)				
Controle	18,6 $\pm$ 2,7	19,9 $\pm$ 3,1	19,8 $\pm$ 3,3	21,1 $\pm$ 5,5
HES	20,6 $\pm$ 4,2	21,3 $\pm$ 1,9	19,9 $\pm$ 2,8	22,0 $\pm$ 4,5
RL	20,5 $\pm$ 6,5	21,5 $\pm$ 5,0	24,5 $\pm$ 4,6a	25,6 $\pm$ 4,2ab
PMed (cmH₂O)				
Controle	11,1 $\pm$ 1,4	11,8 $\pm$ 1,3	12,1 $\pm$ 1,6	12,0 $\pm$ 2,3
HES	12,9 $\pm$ 2,1	12,9 $\pm$ 0,9	13,4 $\pm$ 2,2	13,6 $\pm$ 1,9
RL	11,8 $\pm$ 1,9	12,3 $\pm$ 2,6	13,6 $\pm$ 2,6a	14,6 $\pm$ 3,0*ab
Resist (cmH₂O)				
Controle	14,3 $\pm$ 3,7	15,8 $\pm$ 4,3	16,4 $\pm$ 3,8	16,3 $\pm$ 3,0
HES	15,6 $\pm$ 3,1	16,0 $\pm$ 2,3	14,4 $\pm$ 1,1	15,1 $\pm$ 1,4
RL	15,5 $\pm$ 2,2	16,6 $\pm$ 4,0	17,5 $\pm$ 3,2	18,1 $\pm$ 3,9a

Cest = complacência estática; PPico = pressão de pico nas vias aéreas; PPlatô = pressão de platô nas vias aéreas; PMed = pressão média nas vias aéreas e Resist = resistência nas vias aéreas.

* = $P < 0,05$ Controle X RL;

¶ = $P < 0,05$ Controle X HES;

a = $P < 0,05$ diferente de T0;

b = $P < 0,05$ diferente de T1.

Tabela 4. Dados da relação ventilação-perfusão e oxigenação sanguínea dos animais dos grupos Controle, HES e RL (média $\pm$ desvio padrão).

	Basal (T0)	30 min (T1)	90 min (T2)	150 min (T3)
EM (%)				
Controle	5,0 $\pm$ 6,9	6,1 $\pm$ 7,3	4,5 $\pm$ 7,6	4,72 $\pm$ 7,2
HES	5,0 $\pm$ 7,0	8,5 $\pm$ 4,4	7,1 $\pm$ 7,35	8,8 $\pm$ 6,3
RL	3,4 $\pm$ 4,0	13,3 $\pm$ 8,1	12,9 $\pm$ 7,5*	13,4 $\pm$ 8,9*
Qs/Qt (%)				
Controle	11,9 $\pm$ 3,7	13,0 $\pm$ 5,2	12,5 $\pm$ 6,7	13,9 $\pm$ 8,0
HES	14,9 $\pm$ 9,2	15,6 $\pm$ 6,7	14,7 $\pm$ 5,5	15,2 $\pm$ 4,9
RL	9,9 $\pm$ 6,1	12,0 $\pm$ 5,7	16,4 $\pm$ 5,8	14,2 $\pm$ 5,6
PaO₂/FiO₂				
Controle	353,8 $\pm$ 50,9	354,2 $\pm$ 51,6	356,6 $\pm$ 95,0	342,2 $\pm$ 41
HES	341,1 $\pm$ 88,1	320,3 $\pm$ 80,1	325,3 $\pm$ 77,0	304,0 $\pm$ 77,5
RL	380,8 $\pm$ 85,0	312,1 $\pm$ 78,7	273,0 $\pm$ 45,0	288,0 $\pm$ 70,0
DA-aO₂				
Controle	70,0 $\pm$ 19,3	71,1 $\pm$ 19,8	71,2 $\pm$ 35,4	80,6 $\pm$ 25,0
HES	75,8 $\pm$ 29,3	83,2 $\pm$ 31,2	84,2 $\pm$ 28,1	93,3 $\pm$ 26,5
RL	62,7 $\pm$ 32,5	92,8 $\pm$ 30,4	104,2 $\pm$ 15,0*	96,1 $\pm$ 20,2

EM = espaço morto; Qs/Qt = “shunt” pulmonar; PaO₂/FiO₂; DA-aO₂ = diferença alvéolo-arterial de oxigênio.

* = P < 0,05 entre Controle e RL.

Hematócrito

No Gráfico 1 estão representados a evolução do hematócrito nos diferentes momentos da experimentação nos três grupos.

Gráfico 1 – Variação do hematócrito (média e erro padrão) nos diferentes momentos da experimentação nos grupos estudados.

P<0,05: • = controle x HES; # = controle x RL

No Quadro 2 está representada a análise estatística das comparações do hematócrito nos diferentes momentos entre os grupos

Quadro 2 – Hematócrito

Grupos/Tempos	T0	T1	T2	T3
Controle x HES	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001
Controle X RL	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001
HES X RL	-	-	-	-

Sódio plasmático

Gráfico 2 – Variação do sódio plasmático (média e erro padrão) nos diferentes momentos da experimentação nos grupos estudados.

P<0,05: # = controle x RL

Quadro 3 – Sódio plasmático

Grupos/Tempos	T0	T1	T2	T3
CTL x HES	-	-	-	-
CTL X RL	-	-	-	0,007
HES X RL	-	-	-	-

Pressão de artéria pulmonar

Gráfico 3 – Variação da pressão de artéria pulmonar (média e erro padrão) nos diferentes momentos da experimentação nos grupos estudados.

$P < 0,05$: ◇ = HES x RL

Quadro 4 – Pressão de artéria pulmonar

Grupos/Tempos	T0	T1	T2	T3
CTL x HES	-	-	-	-
CTL X RL	-	-	-	-
HES X RL	-	-	0,028	0,005

Pressão capilar pulmonar

Gráfico 4 - Variação da pressão de capilar pulmonar (média e erro padrão) nos diferentes momentos da experimentação nos grupos estudados.

Quadro 5 – Pressão capilar pulmonar

Grupos/Tempos	T0	T1	T2	T3
CTL x HES	-	-	-	-
CTL X RL	-	-	-	-
HES X RL	-	-	-	-

Índice cardíaco

Gráfico 5 - Variação do índice cardíaco (média e erro padrão) nos diferentes momentos da experimentação nos grupos estudados.

P<0,05: • = controle x HES; # = controle x RL; ◇ HES x RL

Quadro 6 – Índice cardíaco

Grupos/Tempos	T0	T1	T2	T3
CTL x HES	-	< 0,001	< 0,001	< 0,001
CTL X RL	-	0,037	-	0,036
HES X RL	-	0,001	-	-

Complacência estática

Gráfico 6 - Variação da complacência estática (média e erro padrão) nos diferentes momentos da experimentação nos grupos estudados.

P<0,05: • = controle x HES; # = controle x RL

Quadro 7 – Complacência estática

Grupos/Tempos	T0	T1	T2	T3
CTL x HES	-	0,046	-	-
CTL X RL	-	-	0,013	0,008
HES X RL	-	-	-	-

Pressão de platô

Gráfico 7 - Variação da pressão de platô (média e erro padrão) nos diferentes momentos da experimentação nos grupos estudados.

Quadro 8 – Pressão de platô

Grupos/Tempos	T0	T1	T2	T3
CTL x HES	-	-	-	-
CTL X RL	-	-	-	-
HES X RL	-	-	-	-

Resistência de vias aéreas

Gráfico 8 - Variação da resistência de vias aéreas (média e erro padrão) nos diferentes momentos da experimentação nos grupos estudados.

Quadro 9 – Resistência de vias aéreas

Grupos/Tempos	T0	T1	T2	T3
CTL x HES	-	-	-	-
CTL X RL	-	-	-	-
HES X RL	-	-	-	-

Espaço morto

Gráfico 9 - Variação do espaço morto (média e erro padrão) nos diferentes momentos da experimentação nos grupos estudados.

P<0,05: # = controle x RL

Quadro 10 – Espaço Morto

Grupos/Tempos	T0	T1	T2	T3
CTL x HES	-	-	-	-
CTL X RL	-	-	0,041	0,033
HES X RL	-	-	-	-

“Shunt”: Q_s/Q_t

Gráfico 10 - Variação do “shunt” (média e erro padrão) nos diferentes momentos da experimentação nos grupos estudados.

Quadro 11 – “Shunt”: Q_s/Q_t

Grupos/Tempos	T0	T1	T2	T3
CTL x HES	-	-	-	-
CTL X RL	-	-	-	-
HES X RL	-	-	-	-

Relação da pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio:

$$PaO_2:FiO_2$$

Gráfico 11 - Variação da pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio (média e erro padrão) nos diferentes momentos da experimentação nos grupos estudados.

P<0,05: # controle x RL

Quadro 12 - Relação da pressão arterial de oxigênio e fração inspirada de oxigênio: $PaO_2:FiO_2$

Grupos/Tempos	T0	T1	T2	T3
CTL x HES	-	-	-	-
CTL X RL	-	-	0,033	-
HES X RL	-	-	-	-

Diferença alvéolo-arterial de O₂ (DAaO₂)

Gráfico 12 - Evolução dos perfis médios e erros padrão da diferença alvéolo-arterial de O₂ nos diferentes momentos da experimentação nos três grupos,

P<0,05: # = controle x RL

Quadro 13 - Diferença alvéolo-arterial de O₂ (DAaO₂)

Grupos/Tempos	T0	T1	T2	T3
CTL x HES	-	-	-	-
CTL X RL	-	-	0,037	-
HES X RL	-	-	-	-

Anatomia Patológica

Os estudos histopatológicos dos pulmões dos animais integrantes desta experimentação foram realizados com microscopia óptica e com microscopia eletrônica,

Microscopia óptica

Os cortes histológicos foram analisados quanto a presença de infiltrado inflamatório, de edema perivascular, peri-brônquico ou alveolar, de fibrose, de hemorragia, de atelectasia e de hiperdistensão dos alvéolos,

Os resultados podem ser assim apresentados:

Grupo Controle: não foram observadas alterações dignas de nota na histologia pulmonar. Neste grupo de oito animais, todos foram estudados,

Grupo HES: de maneira idêntica, neste grupo não foram constatadas alterações dignas de nota, Neste grupo de sete animais, cinco foram estudados.

Grupo RL: nos animais integrantes deste grupo podemos resumir os achados histológicos da seguinte forma: atelectasia pulmonar foi o único dado de expressão encontrado em seis animais. A atelectasia foi considerada discreta em três animais e, intensa em outros três, sendo que apenas em um corte histológico o estudo foi considerado normal. Neste grupo de dez animais, sete foram estudados.

No Gráfico 13 estão representadas as porcentagens da ausência ou presença de atelectasia pulmonar, e sua respectiva intensidade nos três grupos, considerando apenas os animais submetidos à avaliação anátomo-patológica.

Gráfico 13 - Representação esquemática da incidência de atelectasias

Na Figura 2 estão representadas microfotografias de cortes histológicos corados pela hematoxilina e eosina, com o aumento de 400 vezes; onde se observa o pulmão de um animal do grupo HES que é compatível com a normalidade (2A); enquanto que na microfotografia seguinte (2B), com os mesmos padrões, observa-se atelectasia intensa em um animal integrante do grupo RL.

Figura 2: Microfotografias de cortes histológicos corados pela hematoxilina e eosina com o aumento de 400 vezes. **A:** Grupo HES: compatível com a normalidade; **B:** RL: atelectasia intensa.

Na Figura 3 estão representadas microfotografias da microscopia eletrônica de pulmões de porcos dos grupos: CTL(A), HES(B), RL(C), com aumento de 52.000 vezes. É importante verificar a presença de espessamento da membrana basal (3) no grupo RL(C).

Figura 3 - Microscopia eletrônica de pulmões dos Grupos: Controle (A), HES (B) e RL (C). Aumento de 52000 vezes.

1 = luz alveolar; 2 = pneumócito tipo-1; 3 = membrana basal; 4 = célula endotelial;
5 = luz capilar; 6 = vesícula pinocítica; 7 = eritrócito.
Espessamento da membrana basal no Grupo RL (C).

6. DISCUSSÃO

6. DISCUSSÃO

Considerando a literatura pesquisada, verificou-se a carência de estudos avaliando os efeitos pulmonares da hemodiluição normovolêmica aguda, comparando o emprego de soluções distintas e isoladas (LAKS e O'CONNER, 1976). A maioria dos estudos tem seu foco na comparação dos efeitos da HNA na presença ou ausência de disfunção do sistema respiratório, utilizando apenas um tipo de solução (BOLDT et al., 1988; DEEM et al., 1999a). A presente pesquisa, até onde investigado, é a primeira que avalia a função pulmonar de maneira ampla – mecânica respiratória, oxigenação, ventilação e morfologia – na HNA realizada com diferentes soluções.

A raça suína foi escolhida para o experimento, pois tem sido o animal empregado em outras pesquisas de hemodiluição, sobretudo pela semelhança do sistema cardiovascular em relação ao do ser humano (NOLDGE et al., 1991; CHEN et al., 1993; WATTERS et al, 2004).

6.1 HES (200/0,5)

O fluido ideal para reposição do volume retirado durante a técnica é ponto controverso na literatura (LANG et al., 2001). O amido hidroxietílico (HES 200/0,5) foi o colóide escolhido para a comparação com o Ringer lactato, pois tem sido apontado pela literatura como bastante promissor

(SAUNDERS et al., 1983; NESS et al., 1992; MORTELMANS et al., 1995; TREIB et al., 1999; FRAGA, 2002; OTSUKI, 2004). Em comparação às gelatinas e dextranas, apresenta menor incidência de reações alérgicas e maior duração do efeito expensor (RING e MESSMER, 1977; MORTELMANS et al., 1995). Em relação à albumina, o amido apresenta menor custo (GROCOTT et al., 2005).

O amido é sintetizado a partir da amilopectina; um polímero de glicose. Em seres humanos, é rapidamente hidrolisado pela α -amilase e excretado pelo rim (BOLDT et al., 2000). Para diminuir a velocidade de degradação plasmática, a molécula da solução expansora sofre hidroxietilação. Suas características físicas e químicas são definidas pela concentração, peso molecular médio, grau e padrão de substituição. O grau de substituição se refere à quantidade de átomos de carbono ligada à molécula. O padrão, por sua vez, define a posição que os átomos ocupam na molécula. Tanto o grau quanto o padrão de substituição estão associados à capacidade expansora da substância. O amido empregado no estudo - HAES-steril[®], *Fresenius* - foi desenvolvido em 1980 e é citado na literatura como HES (200/0.5) (LANGERON et al., 2001). Apresenta peso molecular médio de 200.000 Daltons e grau de substituição de 0,5, características que conferem boa capacidade expansora. Entretanto, o uso do amido é associado a alterações da coagulação e acúmulo plasmático de moléculas (GALLANDAT HUET et al., 2000; de JONGE e LEVI, 2001; HAISCH et al., 2001; MATOT et al., 2002; PETROIANU et al., 2003; SANDER et al., 2003). Tais efeitos colaterais são minimizados à medida em que as moléculas são

aprimoradas. O mais novo amido (VOLUVEN[®] – *Fresenius-Kabi*) foi desenvolvido em 1999, e é citado na literatura como HES (130/0.4) (BOLDT et al, 2000; KASPER et al, 2001). Apresenta peso molecular de 130.000 Daltons, grau de substituição de 0,4 e padrão de substituição superior ao do HES 200/0,5. Estas características conferem poder de expansão semelhante ao precursor, todavia possui a grande vantagem de não alterar a coagulação, ser mais facilmente excretado pelo rim, evitando assim acúmulo tecidual (GALLANDAT HUET et al., 2000; FRANZ et al., 2001; LANGERON et al., 2001). O Voluven[®] não foi utilizado na presente investigação por não estar disponível quando do desenvolvimento do experimento. Contudo, pelo exposto, caso fosse empregado neste estudo, provavelmente não alteraria os resultados, uma vez que a coagulação e a excreção renal não fizeram parte da investigação.

6.2 Reposição volêmica no Choque x HNA

Trabalhos sobre os efeitos de diversos fluidos sobre o pulmão são abundantes (RIZOLI, 2003), principalmente no que se refere à terapia de ressuscitação volêmica. A controvérsia na escolha entre colóides e cristalóides prevalece e, até o momento, a única recomendação aceita e aplicada universalmente é o uso inicial de grandes quantidades de cristalóide nos pacientes vítimas de trauma (CHOI et al, 1999). Atualmente, a associação entre trauma e a síndrome de isquemia-reperfusão gerando hiperestimulação do sistema-imune é bastante estudada. Acredita-se ainda que, a escolha do fluido, tenha papel determinante na ativação de

neutrófilos, fator de necrose tumoral e outros mediadores inflamatórios. POWERS e colaboradores em 2003, publicaram a albumina 25% como possuidora de efeitos anti-oxidantes capazes de prevenir a lesão pulmonar associada ao choque. Este achado contrariaria meta-análise anterior que associa albumina ao aumento de mortalidade (COCHRANE, 1998). O pulmão é um órgão extremamente suscetível aos efeitos da resposta inflamatória, aumentando a permeabilidade alvéolo-capilar e gerando acúmulo de água extravascular (STAUB, 1994). A perspectiva de se encontrar um fluido que bloqueie estes eventos é atraente. Na hemodiluição tecnicamente correta, a volemia é rigorosamente mantida, impedindo o hipofluxo tecidual: isquemia é evento inaceitável, implicando reinfusão imediata de sangue. Sendo assim, os estudos comparativos entre a reposição com cristalóide e colóide na ressuscitação volêmica podem apenas nortear inicialmente os estudos de hemodiluição, entretanto os resultados não são intercambiáveis, uma vez que a síndrome de isquemia-reperfusão não faz parte da fisiologia da hemodiluição.

6.3 Resultados

No tempo inicial (T0) – parâmetros basais – os dados avaliados não apresentaram diferenças estatisticamente significantes entre os três grupos, o que confirma e garante homogeneidade dos animais quando do início do experimento para todos os parâmetros.

Os principais resultados da investigação mostraram que animais hemodiluídos com HES foram capazes de manter a complacência pulmonar,

resistência de vias aéreas e oxigenação sangüínea enquanto que, animais do grupo Ringer lactato, apresentaram deterioração destes parâmetros. A estrutura pulmonar avaliada através das microscopias ótica e eletrônica apresentou áreas de intenso colapso alveolar e espessamento da membrana basal no grupo Ringer lactato.

6.3.1 Hemoglobina e sódio plasmático

É importante destacar que, aplicando a fórmula de GROSS, descrita em 1983, o hematócrito alvo atingiu níveis inferiores ao estimado quando da utilização do HES. Por outro lado, o nível de 15% não foi atingido com o uso de Ringer lactato; permaneceu superior. Tal fato pode ter sua origem no maior poder coloidosmótico do amido hidroxietílico (HOFFMANN et al., 2002; RIZOLI, 2003) que, recrutando volume do interstício, pode ter levado a diluição adicional da hemoglobina. A fórmula de GROSS (1983) precisa ser reavaliada.

Considerando-se os níveis de sódio, houve decréscimo dos valores no grupo RL. De acordo com a composição, osmolaridade e quantidade de fluidos empregada, o achado era esperado e confirma resultados de investigações prévias (FRAGA, 2002).

Assim sendo, as dosagens laboratoriais deste estudo são compatíveis com os dados encontrados na literatura.

6.3.2 Hemodinâmica, oxigenação, ventilação/perfusão e histologia

O aumento do índice cardíaco é um dos mecanismos compensatórios esperados durante a hemodiluição (ICKX et al., 2000; AULER JR, 2001). Conseqüentemente, de acordo com a literatura, após a HNA, houve aumento do índice cardíaco nos dois grupos. Entretanto, no Grupo HES este aumento foi ainda maior e, associado ao aumento inicial e queda subsequente da pressão de capilar pulmonar, traduz uma melhor adaptação do sistema cardiovascular deste Grupo. O maior aumento do índice cardíaco no Grupo HES em relação ao Grupo RL já foi descrito em pesquisa prévia (FRAGA, 2002). O aumento da pressão de artéria pulmonar encontrado no Grupo Ringer lactato possivelmente advém de sobrecarga hídrica e ou disfunção miocárdica (FRAGA, 2002; OTSUKI, 2004) ou ainda pode decorrer das atelectasias neste grupo.

Considerando-se os efeitos pulmonares da hemodiluição sobre a mecânica respiratória, até o momento, a literatura é desprovida de dados.

A complacência estática apresentou tendência à diminuição dos valores nos três grupos ao longo do experimento. Sabe-se, que a anestesia “*de per si*” diminui a complacência pulmonar, o que explica a discreta diminuição no grupo controle. Talvez, no grupo Ringer lactato, tenha ocorrido prejuízo da ação do surfactante em diminuir a tensão superficial do líquido alveolar (WEST, 1996). O declínio da complacência pulmonar neste grupo pode ainda ser decorrente do intenso colapso alveolar.

DEEM e colaboradores (1999a) investigando coelhos com função respiratória normal demonstraram melhora na oxigenação sangüínea associada à redução de áreas de distúrbio V/Q. Os autores atribuíram o achado a modificações do fluxo pulmonar. A concentração de óxido nítrico revelou-se aumentada no leito pulmonar, caracterizando sua participação na gênese da melhora das trocas gasosas. Em contrapartida, os mesmos autores (DEEM et al., 1995), estudando coelhos com atelectasia, observaram prejuízo da oxigenação sangüínea na vigência de HNA. Concluíram então, que a anemia, atenuando a vasoconstrição pulmonar hipóxica (VPH) prejudicou a redistribuição de fluxo pulmonar favorecendo instalação de “*shunts*”. A gênese desta disfunção da VPH é o acúmulo do óxido nítrico – vasodilatador – que é inativado pela hemoglobina, diminuída na HNA. Estudo clínico recente (SZEDEDI et al., 2005), demonstrou que pacientes portadores de DPOC (doença pulmonar obstrutiva crônica) submetidos à ventilação monopulmonar, mesmo na vigência de HNA leve, apresentaram detrimento da oxigenação arterial. O consenso, a partir destes estudos é de que, considerando-se as trocas gasosa, a HNA é benéfica quando da ausência de disfunção pulmonar. Somente um trabalho encontrado (DEEM et al., 1999b), contrariou este consenso. O achado de que a hemodiluição em coelhos submetidos a embolização gasosa venosa resultou em melhora das trocas gasosas surpreendeu os próprios autores. Na presente pesquisa, os animais apresentavam função pulmonar normal, portanto era esperado, de acordo com a literatura, que a HNA melhorasse a PaO_2/FiO_2 , contudo, não ocorreu nos grupos. O grupo Ringer lactato

apresentou decréscimo importante da relação PaO_2/FiO_2 , acompanhado de aumento de áreas de “*shunt*” e espaço morto. A hipótese é que o desenvolvimento das atelectasias neste grupo tenha funcionado como lesão pulmonar, na presença da qual, a HNA é deletéria. Considerando o grupo HES, uma vez que este não apresentou disfunção pulmonar, melhora da oxigenação sangüínea era esperada. Todavia, tanto as variáveis relacionadas à oxigenação quanto à mecânica respiratória permaneceram constantes e comparáveis ao Controle durante o experimento. A literatura não esclarece este achado.

O aumento do valor de “*shunt*” no Grupo RL poderia ser explicado pelo maior fluxo pulmonar decorrente do aumento do índice cardíaco. Entretanto no Grupo HES, o aumento do índice cardíaco não foi acompanhado do aumento de “*shunt*”. Este achado corrobora o fato de que a alteração da estrutura pulmonar, encontrada no Grupo RL, foi mais importante para a formação de áreas de “shunt” do que as alterações hemodinâmicas.

A estrutura pulmonar avaliada através das microscopias óptica e eletrônica apresentou áreas de intenso colapso alveolar e espessamento da membrana basal no grupo Ringer lactato.

As biópsias foram coletadas bilateralmente de regiões dependentes dos pulmões, portanto, a compressão gravitacional pelo acúmulo de fluido excessivo possa, talvez, explicar a gênese do colapso.

A passagem de líquido através da membrana capilar leva a formação de edema e, os principais fatores predisponentes são: aumento da

permeabilidade capilar, aumento da pressão hidrostática capilar, diminuição da pressão hidrostática intersticial e diminuição da pressão oncótica (STAUB, 1994). Na pesquisa, a grande quantidade de fluido repostado – três vezes maior no grupo Ringer lactato – talvez tenha contribuído para a formação de edema pulmonar neste grupo, a partir de aumento da pressão hidrostática capilar e diminuição da pressão oncótica. O acúmulo de líquido inicialmente se fez no interstício – espessamento da membrana basal – prejudicando as trocas gasosas.

Os achados do estudo histológico são compatíveis com os dados hemodinâmicos, de mecânica respiratória, ventilação/perfusão e oxigenação sangüínea. Os resultados reforçam a coerência do estudo.

6.4 Limitações do estudo

Considerando-se a avaliação do espaço morto fisiológico, a metodologia empregada permite apenas a obtenção de estimativa de seu valor e comparação entre os grupos. O espaço morto é calculado a partir da equação de BOHR (WEST, 1996) e requer utilização de saco de Douglas para mensuração do gás carbônico alveolar e concentração média. Como descrito no Capítulo de Métodos, a monitorização disponível permitiu apenas cálculo por aproximação.

A literatura apresenta métodos mais sofisticados para a avaliação da relação ventilação/perfusão como procedimento de infusão de múltiplos gases inertes e utilização de gases radioativos (DEEM et al., 1999b).

As mensurações da osmolaridade plasmática, do óxido nítrico exalado e do surfactante deverão ser contempladas em futuras pesquisas.

6.5 Implicação prática do estudo

Os resultados desta pesquisa contribuem para o entendimento dos efeitos respiratórios da hemodiluição. No entanto, novos trabalhos devem ser desenvolvidos para elucidar os inúmeros questionamentos que envolvem o tema.

6.6 Perspectivas futuras

Na prática clínica, quando a hemodiluição normovolêmica aguda é pré-programada, ocorre reinfusão do sangue coletado ao final do período da cirurgia, ou sempre que necessário. Resta o questionamento da reversibilidade ou não dos efeitos pulmonares encontrados nesta pesquisa, caso o sangue fosse reinfundido.

7. CONCLUSÕES

7 CONCLUSÕES

Nas condições da presente pesquisa, pode-se concluir que:

- 1) A hemodiluição normovolêmica aguda realizada com amido hidroxietílico produz maior estabilidade da complacência e oxigenação pulmonar, quando comparada à realizada com solução de Ringer lactato.
- 2) O emprego de Ringer lactato na hemodiluição normovolêmica aguda está associado à presença de atelectasias e espessamento da membrana basal. Estes achados estruturais foram compatíveis com os fisiológicos.
- 3) O estudo histológico pulmonar do grupo amido hidroxietílico revelou padrões dentro da normalidade, ou seja, semelhante ao grupo controle.
- 4) Considerando-se o sistema respiratório em suínos, a solução de amido hidroxietílico é superior ao Ringer lactato na realização de hemodiluição normovolêmica aguda.

8. ANEXOS

Peso (kg)

CONTROLE	PESO
animal 1	43
animal 2	47
animal 3	47
animal 4	50
animal 5	34
animal 6	38
animal 7	40
animal 8	45
HES	PESO
animal 1	47
animal 2	42
animal 3	40
animal 4	38
animal 5	42
animal 6	36
animal 7	30
RL	PESO
animal 1	50
animal 2	55
animal 3	43
animal 4	50
animal 5	35
animal 6	38
animal 7	49
animal 8	26
animal 9	27
animal 10	24
média	40,64
dp	8,174554

Hemoglobina (mg/dL)

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	9,3	11,0	10,6	10,6
animal 2	9,6	11,0	10,6	10,3
animal 3	14,3	14,3	16,0	15,6
animal 4	13,0	13,0	13,0	13,3
animal 5	9,6	10,0	9,6	10,6
animal 6	11,6	11,6	12,0	11,3
animal 7	10,6	10,6	11,3	12,3
animal 8	11,3	11,3	11,0	11,0
média	11,2	11,6	11,8	11,9
dp	1,78	1,39	1,99	1,81

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	10,0	4,6	5,0	5,3
animal 2	10,6	4,0	4,3	4,3
animal 3	9,3	4,0	4,6	4,6
animal 4	12,6	5,6	6,0	5,3
animal 5	13,3	5,0	5,3	5,3
animal 6	13,0	4,0	4,3	5,0
animal 7	10,6	4,0	4,0	4,3
média	11,3	4,5	4,8	4,9
dp	1,59	0,64	0,70	0,46

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	10,3	6,0	6,3	6,0
animal 2	11,6	5,6	6,6	5,6
animal 3	11,0	5,3	6,0	6,3
animal 4	11,0	6,0	6,3	5,6
animal 5	9,0	5,0	5,3	6,3
animal 6	12,3	6,0	6,3	7,3
animal 7	9,3	5,6	6,0	7,0
animal 8	12,3	6,0	6,0	5,3
animal 9	12,0	8,3	7,6	7,0
animal 10	10,0	6,6	7,0	8,0
média	10,9	6,0	6,3	6,4
dp	1,20	0,91	0,63	0,87

Sódio plasmático (mmol/L)

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	145,0	145,0	147,0	151,0
animal 2	140,0	140,0	144,0	138,0
animal 3	142,0	142,0	142,0	144,0
animal 4	141,0	144,0	141,0	147,0
animal 5	141,0	141,0	145,0	142,0
animal 6	142,0	141,0	142,0	143,0
animal 7	144,0	143,0	139,0	146,0
animal 8	138,0	137,0	136,0	135,0
média	141,6	141,6	142,0	143,3
dp	2,20	2,50	3,46	5,06

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	148,0	148,0	150,0	142,0
animal 2	142,0	141,0	142,0	144,0
animal 3	138,0	139,0	137,0	143,0
animal 4	140,0	138,0	137,0	137,0
animal 5	140,0	144,0	137,0	137,0
animal 6	140,0	138,0	137,0	138,0
animal 7	144,0	142,0	151,0	142,0
média	141,7	141,4	141,6	140,4
dp	3,35	3,64	6,37	2,99

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	144,0	148,0	149,0	137,0
animal 2	144,0	141,0	139,0	137,0
animal 3	141,0	139,0	140,0	136,0
animal 4	147,0	141,0	142,0	141,0
animal 5	139,0	137,0	135,0	133,0
animal 6	136,0	134,0	133,0	133,0
animal 7	137,0	133,0	132,0	133,0
animal 8	141,0	142,0	140,0	146,0
animal 9	136,0	134,0	132,0	132,0
animal 10	145,0	137,0	139,0	140,0
média	141,0	138,6	138,1	136,8
dp	3,94	4,60	5,30	4,47

Pressão de artéria pulmonar (mmHg)

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	22,0	25,0	24,0	29,0
animal 2	26,0	27,0	27,0	34,0
animal 3	22,0	28,0	27,0	26,0
animal 4	28,0	28,0	29,0	28,0
animal 5	23,0	25,0	23,0	22,0
animal 6	21,0	21,0	21,0	24,0
animal 7	28,0	28,0	31,0	32,0
animal 8	27,0	29,0	33,0	35,0
média	24,6	26,4	26,9	28,8
dp	2,92	2,62	4,09	4,68

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	27,0	36,0	26,0	27,0
animal 2	46,0	32,0	36,0	23,0
animal 3	19,0	31,0	23,0	24,0
animal 4	29,0	24,0	21,0	24,0
animal 5	27,0	28,0	22,0	14,0
animal 6	22,0	33,0	30,0	29,0
animal 7	17,0	27,0	22,0	25,0
média	26,7	30,1	25,7	23,7
dp	9,60	4,06	5,50	4,75

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	24,0	28,0	33,0	41,0
animal 2	17,0	22,0	37,0	24,0
animal 3	19,0	24,0	32,0	31,0
animal 4	24,0	37,0	39,0	35,0
animal 5	22,0	23,0	45,0	42,0
animal 6	26,0	25,0	34,0	37,0
animal 7	23,0	29,0	43,0	44,0
animal 8	13,0	15,0	21,0	23,0
animal 9	16,0	30,0	25,0	32,0
animal 10	18,0	26,0	24,0	23,0
média	20,2	25,9	33,3	33,2
dp	4,21	5,78	8,07	7,97

Pressão capilar pulmonar (mmHg)

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	11,0	8,0	9,0	10,0
animal 2	17,0	19,0	20,0	22,0
animal 3	8,0	8,0	17,0	22,0
animal 4	12,0	12,0	12,0	12,0
animal 5	8,0	9,0	9,0	9,0
animal 6	5,0	11,0	5,0	8,0
animal 7	10,0	12,0	13,0	13,0
animal 8	14,0	16,0	17,0	15,0
média	10,6	11,9	12,8	13,9
dp	3,78	3,91	5,04	5,49

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	11,0	11,0	12,0	10,0
animal 2	17,0	20,0	24,0	15,0
animal 3	10,0	15,0	12,0	11,0
animal 4	18,0	15,0	13,0	12,0
animal 5	16,0	15,0	12,0	10,0
animal 6	9,0	15,0	11,0	9,0
animal 7	9,0	11,0	11,0	13,0
média	12,9	14,6	13,6	11,4
dp	3,98	3,05	4,65	2,07

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	6,0	12,0	12,0	10,0
animal 2	14,0	9,0	10,0	11,0
animal 3	7,0	9,0	12,0	11,0
animal 4	11,0	16,0	12,0	21,0
animal 5	15,0	10,0	12,0	16,0
animal 6	7,0	12,0	13,0	13,0
animal 7	18,0	22,0	27,0	26,0
animal 8	5,0	7,0	10,0	11,0
animal 9	8,0	10,0	15,0	11,0
animal 10	8,0	13,0	9,0	6,0
média	9,9	12,0	13,2	13,6
dp	4,38	4,32	5,14	5,89

Índice cardíaco(L/min/m²)

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	6,5	5,3	7,2	7,4
animal 2	7,4	8,1	7,2	6,3
animal 3	4,4	3,4	2,4	1,4
animal 4	5,6	5,9	6,1	4,9
animal 5	6,7	7,2	5,5	5,9
animal 6	6,2	5,8	5,5	4,1
animal 7	6,7	6,4	6,5	6,9
animal 8	6,1	5,6	5,9	6,2
média	6,2	6,0	5,8	5,4
dp	0,90	1,39	1,52	1,92

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	6,8	12,4	7,7	9,9
animal 2	4,9	10,6	8,6	7,1
animal 3	4,4	10,0	10,2	9,0
animal 4	8,4	13,3	10,6	10,9
animal 5	5,9	9,3	9,6	7,3
animal 6	6,6	11,0	11,0	9,1
animal 7	3,9	7,9	7,0	7,8
média	5,8	10,6	9,2	8,7
dp	1,57	1,83	1,52	1,41

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	5,7	6,7	7,4	7,7
animal 2	5,1	10,2	5,0	5,7
animal 3	4,7	7,9	5,9	5,7
animal 4	7,9	9,4	10,1	10,4
animal 5	6,0	8,2	7,3	9,5
animal 6	5,7	6,1	7,3	6,8
animal 7	5,5	6,8	6,8	6,0
animal 8	5,4	6,5	9,0	8,2
animal 9	3,8	8,1	9,8	6,4
animal 10	4,7	7,9	6,1	5,7
média	5,5	7,8	7,5	7,2
dp	1,08	1,31	1,69	1,69

Complacência estática (ml/cmH₂O)

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	32,0	31,3	28,4	31,0
animal 2	40,3	44,0	39,0	30,3
animal 3	23,7	22,4	20,1	12,1
animal 4	35,6	37,5	37,7	39,7
animal 5	19,4	22,3	24,3	24,3
animal 6	30,1	32,0	32,9	34,1
animal 7	33,6	30,1	26,6	30,9
animal 8	34,3	37,9	31,1	30,8
média	31,1	32,2	30,0	29,2
dp	6,71	7,55	6,49	8,11

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	27,0	22,7	21,5	18,0
animal 2	23,9	22,9	20,1	19,7
animal 3	37,0	32,4	37,0	36,7
animal 4	15,3	19,7	23,8	22,7
animal 5	25,6	25,1	24,6	21,5
animal 6	23,0	20,3	23,3	20,1
animal 7	31,7	16,7	22,1	20,7
média	26,2	22,8	24,6	22,8
dp	6,86	5,01	5,66	6,31

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	22,2	18,5	13,5	12,2
animal 2	45,7	35,2	29,9	28,7
animal 3	28,7	22,7	18,8	16,8
animal 4	37,0	32,8	27,6	26,4
animal 5	28,4	33,2	19,2	19,1
animal 6	21,9	21,0	13,2	13,3
animal 7	41,3	29,7	28,3	21,5
animal 8	26,0	25,0	24,2	18,9
animal 9	27,4	10,8	10,0	9,7
animal 10	17,4	12,8	11,4	13,5
média	29,6	24,2	19,6	18,0
dp	9,03	8,57	7,49	6,20

Pressão de pico (cmH₂O)

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	28,0	31,0	33,0	33,0
animal 2	35,0	43,0	41,0	42,0
animal 3	38,0	45,0	48,0	55,0
animal 4	32,0	31,0	30,0	32,0
animal 5	45,0	44,0	41,0	40,0
animal 6	36,0	36,0	35,0	34,0
animal 7	30,0	34,0	36,0	33,0
animal 8	39,0	37,0	36,0	41,0
média	35,4	37,6	37,5	38,8
dp	5,45	5,71	5,63	7,70

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	37,0	41,0	43,0	49,0
animal 2	38,0	38,0	39,0	41,0
animal 3	34,0	40,0	34,0	34,0
animal 4	53,0	42,0	39,0	40,0
animal 5	39,0	38,0	38,0	40,0
animal 6	37,0	36,0	34,0	38,0
animal 7	27,0	37,0	31,0	32,0
média	37,9	38,9	36,9	39,1
dp	7,80	2,19	4,06	5,49

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	42,0	44,0	48,0	52,0
animal 2	35,0	39,0	40,0	43,0
animal 3	38,0	43,0	42,0	44,0
animal 4	34,0	35,0	37,0	36,0
animal 5	38,0	39,0	42,0	45,0
animal 6	42,0	44,0	54,0	53,0
animal 7	35,0	36,0	38,0	40,0
animal 8	26,0	26,0	31,0	33,0
animal 9	34,0	50,0	53,0	48,0
animal 10	25,0	28,0	34,0	34,0
média	34,9	38,4	41,9	42,8
dp	5,76	7,44	7,68	7,07

Pressão de platô (cmH₂O)

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	15,0	18,0	18,0	18,0
animal 2	17,0	20,0	21,0	25,0
animal 3	23,0	26,0	27,0	33,0
animal 4	19,0	18,0	18,0	18,0
animal 5	22,0	23,0	20,0	21,0
animal 6	18,0	18,0	17,0	16,0
animal 7	17,0	19,0	20,0	19,0
animal 8	18,0	17,0	17,0	19,0
média	18,6	19,9	19,8	21,1
dp	2,67	3,09	3,28	5,49

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	22,0	23,0	24,0	30,0
animal 2	22,0	23,0	22,0	23,0
animal 3	17,0	18,0	16,0	16,0
animal 4	27,0	21,0	20,0	21,0
animal 5	22,0	20,0	21,0	23,0
animal 6	20,0	21,0	19,0	23,0
animal 7	14,0	23,0	17,0	18,0
média	20,6	21,3	19,9	22,0
dp	4,16	1,89	2,79	4,47

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	23,0	22,0	27,0	33,0
animal 2	19,0	24,0	25,0	28,0
animal 3	37,0	22,0	22,0	25,0
animal 4	18,0	20,0	23,0	22,0
animal 5	18,0	17,0	25,0	25,0
animal 6	24,0	22,0	30,0	30,0
animal 7	16,0	20,0	21,0	22,0
animal 8	14,0	14,0	16,0	19,0
animal 9	18,0	33,0	32,0	28,0
animal 10	18,0	21,0	24,0	24,0
média	20,5	21,5	24,5	25,6
dp	6,50	4,95	4,55	4,20

Pressão média de vias aéreas (cmH₂O)

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	8,4	11,0	11,0	11,0
animal 2	11,0	12,0	12,0	11,0
animal 3	12,0	14,0	15,0	17,0
animal 4	10,0	10,0	10,0	10,0
animal 5	13,0	13,0	13,0	13,0
animal 6	12,0	12,0	12,0	9,6
animal 7	11,0	12,0	13,0	12,0
animal 8	11,0	11,0	11,0	12,0
média	11,1	11,9	12,1	12,0
dp	1,40	1,25	1,55	2,32

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	15,0	13,0	14,0	16,0
animal 2	13,0	13,0	15,0	14,0
animal 3	11,0	11,0	11,0	11,0
animal 4	16,0	13,0	13,0	13,0
animal 5	12,0	14,0	17,0	13,0
animal 6	13,0	13,0	13,0	16,0
animal 7	10,0	13,0	11,0	12,0
média	12,9	12,9	13,4	13,6
dp	2,12	0,90	2,15	1,90

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	16,0	14,0	15,0	21,0
animal 2	11,0	11,0	12,0	12,0
animal 3	12,0	12,0	14,0	15,0
animal 4	11,0	11,0	12,0	12,0
animal 5	10,0	12,0	14,0	14,0
animal 6	14,0	14,0	17,0	17,0
animal 7	11,0	12,0	13,0	13,0
animal 8	11,0	11,0	12,0	13,0
animal 9	12,0	18,0	18,0	17,0
animal 10	10,0	8,2	9,0	12,0
média	11,8	12,3	13,6	14,6
dp	1,87	2,59	2,63	2,95

Resistência de vias aéreas (cmH₂O/L/s)

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	10,0	10,0	15,0	16,0
animal 2	15,0	21,0	21,0	15,0
animal 3	15,0	19,0	21,0	21,0
animal 4	10,0	11,0	11,0	13,0
animal 5	19,0	20,0	19,0	18,0
animal 6	15,0	15,0	15,0	16,0
animal 7	11,0	12,0	12,0	12,0
animal 8	19,0	18,0	17,0	19,0
média	14,3	15,8	16,4	16,3
dp	3,65	4,33	3,81	3,01

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	15,0	15,0	15,0	17,0
animal 2	17,0	19,0	15,0	16,0
animal 3	13,0	19,0	15,0	15,0
animal 4	22,0	16,0	16,0	16,0
animal 5	14,0	14,0	14,0	15,0
animal 6	14,0	13,0	13,0	13,0
animal 7	14,0	16,0	13,0	14,0
média	15,6	16,0	14,4	15,1
dp	3,10	2,31	1,13	1,35

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	17,0	24,0	21,0	25,0
animal 2	16,0	12,0	12,0	12,0
animal 3	16,0	18,0	17,0	18,0
animal 4	17,0	15,0	16,0	15,0
animal 5	17,0	18,0	17,0	19,0
animal 6	17,0	20,0	22,0	23,0
animal 7	16,0	15,0	16,0	17,0
animal 8	11,0	11,0	17,0	17,0
animal 9	16,0	19,0	22,0	20,0
animal 10	12,0	14,0	15,0	15,0
média	15,5	16,6	17,5	18,1
dp	2,17	3,95	3,24	3,87

Espaço morto (%)

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	0,00	11,02	0,00	0,00
animal 2	5,49	16,67	21,37	18,41
animal 3	21,01	15,71	9,84	11,96
animal 4	1,41	0,00	3,06	0,00
animal 5	6,39	5,13	0,80	7,36
animal 6	3,64	0,00	0,00	0,00
animal 7	2,13	0,22	0,43	0,00
animal 8	0,00	0,00	0,74	0,00
média	5,0	6,1	4,5	4,7
dp	6,88	7,32	7,56	7,16

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	3,98	10,04	1,47	8,56
animal 2	8,12	8,52	12,50	2,91
animal 3	0,00	7,36	0,54	0,00
animal 4	2,30	9,68	20,10	7,65
animal 5	19,48	6,72	7,08	10,64
animal 6	0,00	1,10	8,14	12,21
animal 7	0,78	15,91	0,00	19,35
média	5,0	8,5	7,1	8,8
dp	7,02	4,43	7,35	6,32

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	0,00	11,04	4,66	25,50
animal 2	0,76	11,50	16,90	11,24
animal 3	0,00	15,00	9,91	17,36
animal 4	0,00	5,62	9,46	4,46
animal 5	0,00	0,00	0,00	7,69
animal 6	6,04	25,93	17,97	23,99
animal 7	9,09	18,86	22,58	20,60
animal 8	6,40	11,76	10,86	0,00
animal 9	9,31	24,57	23,42	17,72
animal 10	2,12	8,42	13,04	5,00
média	3,4	13,3	12,9	13,4
dp	3,92	8,10	7,49	8,89

Qs/Qt (%)

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	12,7	11,9	14,8	31,7
animal 2	7,9	22,7	27,3	12
animal 3	17,8	9,8	5,8	8,9
animal 4	9,7	10,5	11,6	16,9
animal 5	12,1	10,9	11,6	9,3
animal 6	8,7	6,9	0,7	5,8
animal 7	10,7	19,2	15	11,3
animal 8	15,2	12,2	12,8	15,2
média	11,9	13,0	12,5	13,9
dp	3,36	5,24	7,71	8,01

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	10,4	13,9	16,4	18,5
animal 2	20,3	12,5	17,1	17
animal 3	2,8	6,6	4,4	7,2
animal 4	27	28	21,7	20,8
animal 5	23,7	12,1	13,9	13,5
animal 6	14,7	18,3	17,6	18,5
animal 7	5,4	17,6	11,7	10,6
média	14,9	15,6	14,7	15,2
dp	9,22	6,72	5,50	4,91

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	17,8	15,4	14,8	22,6
animal 2	9,4	8,2	10,6	8
animal 3	5,8	9,8	14,7	13,5
animal 4	9,5	13,6	17,6	13,5
animal 5	6,6	8,9	16	14,3
animal 6	23,6	26,5	31,9	25,3
animal 7	6,8	8,2	15,4	10,3
animal 8	9,1	9,5	12,6	12,6
animal 9	5,4	7,5	16,3	13,6
animal 10	4,5	12,9	14,1	8,5
média	9,9	12,1	16,4	14,2
dp	6,13	5,73	5,79	5,62

PaO₂:FiO₂

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	319,0	358,3	318,3	281,0
animal 2	402,8	275,5	216,0	265,5
animal 3	268,3	377,3	412,8	397,5
animal 4	389,0	389,8	327,8	335,0
animal 5	387,5	382,5	399,5	356,8
animal 6	398,0	424,5	525,5	449,3
animal 7	364,3	285,8	273,3	319,3
animal 8	301,5	340,0	380,0	335,0
média	353,8	354,2	356,6	342,4
dp	50,85	51,60	94,93	59,75

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	354,3	334,8	321,3	249,8
animal 2	276,8	343,8	297,8	272,5
animal 3	481,0	465,0	473,0	445,8
animal 4	256,3	220,8	228,3	242,8
animal 5	274,3	347,8	315,5	267,8
animal 6	305,5	265,3	279,0	269,3
animal 7	440,0	265,0	362,5	380,0
média	341,1	320,3	325,3	304,0
dp	88,13	80,05	77,06	77,54

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	239,8	191,8	262,0	184,3
animal 2	444,3	386,0	275,3	369,3
animal 3	375,0	290,5	227,3	218,5
animal 4	365,8	285,8	267,3	280,5
animal 5	435,0	410,0	294,5	281,0
animal 6	223,5	180,0	188,5	213,5
animal 7	387,0	340,0	254,8	263,8
animal 8	430,0	382,5	350,0	370,0
animal 9	458,0	354,3	307,5	319,5
animal 10	450,0	300,0	302,8	376,8
média	380,8	312,1	273,0	287,7
dp	85,03	78,74	44,96	69,95

Diferença alvéolo-arterial de O₂

Controle	T0	T1	T2	T3
animal 1	88,2	67,2	87,2	103,2
animal 2	50,2	99,2	121,2	108,2
animal 3	94,2	54,2	43,2	54,2
animal 4	58,2	61,2	87,2	86,2
animal 5	58,2	65,2	60,2	72,2
animal 6	51,2	44,2	9,2	34,2
animal 7	64,2	98,2	102,2	92,2
animal 8	95,2	79,2	65,2	86,2
média	70,0	71,1	72,0	79,6
dp	18,06	18,53	33,08	23,40

HES	T0	T1	T2	T3
animal 1	72,2	75,2	80,2	106,2
animal 2	99,2	71,2	90,2	107,2
animal 3	28,2	29,2	31,2	45,2
animal 4	102,2	122,2	125,2	122,2
animal 5	94,2	72,2	86,2	103,2
animal 6	91,2	105,2	97,2	102,2
animal 7	43,2	107,2	79,2	70,2
média	75,8	83,2	84,2	93,8
dp	29,33	31,16	28,11	26,51

RL	T0	T1	T2	T3
animal 1	118,2	147,2	105,2	123,2
animal 2	40,2	69,2	111,2	75,2
animal 3	61,2	101,2	122,2	122,2
animal 4	67,2	98,2	100,2	98,2
animal 5	42,2	56,2	100,2	99,2
animal 6	123,2	139,2	131,2	113,2
animal 7	58,2	75,2	108,2	104,2
animal 8	44,2	70,2	81,2	78,2
animal 9	33,2	74,2	90,2	81,2
animal 10	39,2	97,2	92,2	66,2
média	62,7	92,8	104,2	96,1
dp	32,45	30,36	14,98	20,17

9. REFERÊNCIAS

9. REFERÊNCIAS

1. Armitage P, Berry G. Statistical methods in medical research. 3rd ed. Cambridge: Blackwell Science; 1994.
2. Auler Junior JOC, Carmona MJ, Barbas CV, Saldiva PH, Malbouisson LM. The effects of positive end-expiratory pressure on respiratory system mechanics and hemodynamics in postoperative cardiac surgery patients. *Braz J Med Biol Res* 2000; 33: 31-42.
3. Auler Junior JOC. Haemodilution in clinical anaesthesia. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67: 355-8
4. Bancroft JD, Stevens A. Theory and Practice of Histological Techniques. Churchill Livingstone, 1977.
5. Baron JF, De Kegel D, Prost AC, Mundler O, Arthaud M, Basset G, Maistre G, Masson F, Carayon A, Landaut C, Barré E, Viars P. Low molecular weight hydroxyethyl starch 6 % compared to albumin 4 % during intentional hemodilution. *Intensive Care Med* 1991; 17:141-8.
6. Bauer R, Iijima T, Hossmann KA. Influence of severe hemodilution on brain oxidative metabolism in the cat. *Intensive Care Med* 1996; 22: 47-51.

7. Bepperling F, Opitz J, Leuschner J. HES 130 / 0.4, a new HES specification: tissue storage after multiple infusions in rats. *Crit Care* 1999; 3 (Supl): S153.
8. Boldt J, Borman BV, Kling, D, Scheld H, Hempelmann G. Influence of acute normovolemic hemodilution on extravascular lung water in cardiac surgery. *Crit Care Med* 1988;16(4):336-339.
9. Boldt J. Volume replacement in the surgical patients – does the type of solution make a difference? *Br J Anaesth* 2000; 84: 783-93.
10. Boldt J, Lehmann A, Rompert R, Haisch G, Isgro F. Volume therapy with a new hydroxyethyl starch solution in cardiac surgical patients before cardiopulmonary bypass. *J Cardiothoracic Vasc Anest* 2000; 14: 264-8.
11. Bourke DL, Smith TC. Estimating allowable hemodilution. *Anesthesiology* 1974; 41:609-12.
12. Brecher M.E, Rosenfeld M. Mathematical and computer modeling of acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1994; 34: 176-9.
13. Bruder N, Cohen B, Pellissier D, Francois G. The effect of hemodilution on cerebral blood flow velocity in anesthetized patients. *Anesth Analg* 1998; 86: 320-4
14. Bryson G L, Laupacis A, Wells GA. Does acute normovolemic hemodilution reduce perioperative allogenic transfusion? A meta-analysis. *Anesth Analg* 1998; 86: 9-15.

15. Cerny V, Cvachovec K. Gastric tonometry and intramucosal pH – theoretical principles and clinical application. *Physiol Res* 2000; 49:289-97.
16. Chen SR, Zheng HA, Zhang SM, Xu HJ, Chen QH, Zhuang SC. Effects of intentional hemodilution on pulmonary stasis and edema in patients and experimental animals. *Chin Med J (Engl)* 1993; 106: 17-21.
17. Choi PT, Yip G, Quinonez LG, Cook, DJ. Crystalloids vs. Colloids in fluid resuscitation: a systematic review. *Crit Care Med* 1999; 27: 200-10.
18. Colégio Brasileiro de Experimentação Animal. Legislação e Ética. [citado 17 dez 2004]. Disponível em: <http://www.cobea.org.br/etica.htm>
19. Cochrane Injuries Group Albumin Reviewers. Human albumin administration in critically ill patients: systematic review of randomized controlled trials. *BMJ* 1998; 317: 235-40.
20. Crystal GJ, Rooney MW, Salem MR. Regional hemodynamics and oxygen supply during isovolemic hemodilution alone and in combination with adenosine-induced controlled hypotension. *Anesth Analg* 1988; 67: 211-8.
21. Dawson-Saunders B, Trapp RG. Basic & clinical biostatistics. 2nd ed. Norwalk: Appleton & Lange; 1994.
22. de Jonge E, Levi M. Effects of different plasma substitutes on blood coagulation: a comparative review. *Crit Care Med* 2001; 29: 1261-7.

23. Deem SA, Bishop MJ, Alberts MK. The effect of anemia on intrapulmonary shunt during atelectasis in rabbits. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1951-7.
24. Deem S, Alberts MK, Bishop MK, Bidami A, Swenson ER. CO₂ transport in normovolemic anemia: complete compensation and stability of blood CO₂ tensions. *J Appl Physiol* 1997; 83: 240-6.
25. Deem S, Hedges RG, McKinney S, Polissar NL, Alberts MK, Swenson ER. Mechanisms of improvement in pulmonary gas exchange during isovolemic hemodilution. *J Appl Physiol* 1999a; 87: 132-41.
26. Deem S, McKinney S, Polissar NL, Hedges RG, Swenson ER. Hemodilution during venous gas embolization improves gas exchange, without altering V(A)/Q or pulmonary blood flow distributions. *Anesthesiology* 1999b; 91: 1861-72.
27. Doss DN, Estafanous FG, Ferrario CM, Brum JM, Murray PA. Mechanism of systemic vasodilatation during normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 1995; 81: 30-4.
28. Fahmy NR, Chandler HP, Patel DJ, Lappas DG. Hemodynamics and oxygen availability during acute hemodilution in conscious man. *Anesthesiology* 1980; 53 Supl 3:S84, 1980. (Presented on Annual Meeting American Society of Anesthesiologists; 1980; St. Louis , USA).
29. Fantoni DT, Auler Junior JOC, Ambrosio AM, Migliati ER, Futema F, Bechara JN, Tamura EY, Nicolau AA. Comparison of two different replacements methods for normovolemic acute haemodilution. *Anesthesia Pain Intensive Care and Emergency Medicine*: 37-9. (Proceedings of the 13th Postgraduate Course in Critical Medicine; 1998; Trieste).

30. Fantoni DT. Estudo comparativo da ação do halotano, isoflurano e sevoflurano durante hemodiluição normovolêmica aguda em cães [tese livre-docência]. São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo; 1999.
31. Fantoni DT. Hemodilution in experimental setting. *Minerva Anesthesiol* 2001; 67: 351-4.
32. Fantoni DT, Otsuki DA, Ambrosio AM, Tamura EY, Auler Júnior JOC. A comparative evolution of inhaled halothane, isoflurane and sevoflurane during acute normovolemic hemodilution in dogs. *Anesth and Analg* 2005; 100(4):1014-19.
33. Fraga AO. Hemodiluição normovolêmica aguda com hidroxietilamido a 6 % ou Ringer lactato em cães: avaliação cardiovascular, metabólica, respiratória e histopatológica [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.
34. Franz A, Braunlich P, Gamsjager T, Feelfernig M, Gustorff M. The effects of hydroxyethyl starches of varying molecular weights on platelet function. *Anesth Analg* 2001; 92 (6): 1402-7.
35. Gallagher JD. Hemodilution: physiology and limits of anemia. In: Lake CL, Moore RA. Blood hematosis transfusion and alternatives in the perioperative period. New York: Raven Press; 1995. p. 345-80
36. Gallandt Huet RC, Siemons AW, Baus D, Van Rooney-Buttijn WT, Haagenars JA, Van Oeveren W, Bepperling F. A novel hydroxyethyl starch (Voluven) for effective perioperative plasma volume substitution in cardiac surgery. *Can J Anaesth* 2000; 47: 1207-15

37. Glantz SA. Primer of biostatistics. 4th ed. New York: McGraw-Hill; 1996.
38. Goodnough LT, Grishaber JE, Birkmeyer JD, Moonk TG, Catalona WJ. Efficacy and cost-effectiveness of autologous blood predeposit in patients undergoing radical prostatectomy procedures. *Urology* 1994; 44 (2): 226-31.
39. Greenfield LJ, Reif ME, Coalson JJ, McCurdy Jr, Elkins RC. Comparative effect of interstitial pulmonary edema produced by venous hypertension or hemodilution in perfused lungs. *Surgery* 1972; 71: 857-64.
40. Grocott MPW, Mythen MG, Gan TJ. Perioperative fluid management and clinical outcomes in adults. *Anesth Analg* 2005; 100:1093-106.
41. Gross JB. Estimating allowed blood loss: corrected for dilution. *Anesthesiology* 1983; 58:277-80.
42. Guyton AC, Jones CE, Coleman TG. Normal cardiac output and its variation. In: *Cardiac output and its regulation*. 2nd ed. Philadelphia: W. B. Saunders; 1973. p. 3-29.
43. Haisch G, Boldt J, Krebs C, Suttner S, Lehmann A, Isgro F. Influence of a new hydroxyethyl preparation (HES 130/0.4) on coagulation in cardiac surgical patients. *J Cardiothoracic Vasc Anest* 2001; 15: 316-21.
44. Hoffmann JN, Vollmar B, Laschke MW, Inthorn D, Schidberg FW, Menger MD. Hydroxyethyl starch (130kD), but not crystalloid volume support, improves microcirculation during normotensive endotoxemia. *Anesthesiology* 2002; 97: 460-70.

45. Hohn L, Schweizer A, Licker M, Morel DR. Absence of beneficial effect of acute normovolemic hemodilution combined with aprotinin on allogenic blood transfusion requirements in cardiac surgery. *Anesthesiology* 2002; 96 (2): 276-82.
46. Ickx BE, Rigolet M, Van Der Linden PJ. Cardiovascular and metabolic response to acute normovolemic anemia. Effects of anesthesia. *Anesthesiology* 2000; 93: 1011-6
47. James J. Light Microscopic Techniques in Biology and Medicine. Martinus Nijhoff, 1976.
48. Jovic MD, Calija BM, Radomir BJ, Peric MS, Krivokapic BN, Jagodic SP, Babic MJ, Ethukanovic BP. The use of acute normovolemic hemodilution in patients undergoing cardiac surgery. *Cardiovasc Surg* 2003; 11: 201-5.
49. Jung F, Koscielny C, Mrowietz G. Elimination kinetics of different hydroxyethyl starches and effects on blood fluidity. *Clin Hemorheol* 1994; 14: 189-202.
50. Junqueira LC, Carneiro J. *Histologia Básica*. 8^a ed. Guanabara Koogan, 1995.
51. Kasper SM, Stromich A, Kampe S, Radbruch L. Evaluation of a new hydroxyethyl starch solution (HES 130/0.4) in patients undergoing preoperative autologous blood donation. *J Clin Anesth* 2001; 13: 486-90.

52. Kochamba GS, Pfeffer TA, Sintek CF, Khonsari A. Intraoperative autotransfusion reduces blood loss after cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 1996;61:900-3.
53. Laks H, O'Conner NE. Crystalloid versus colloid hemodilution in man. *Surg Gynecol Obstet* 1976; 142 : 506-12.
54. Lang K, Boldt J, Suttner S, Haisch G. Colloids versus crystalloids and tissue oxygen tension in patients undergoing major abdominal surgery. *Anesth Analg* 2001; 93: 405-9.
55. Langeron O, Doelberg M, Ang ET, Bonnet F, Capdevila X, Coriat P. Voluven, a lower substituted novel hydroxyethyl starch (HES 130 / 0.4), causes fewer effects on coagulation in major orthopedic surgery than HES 200 / 0.5. *Anesth Analg* 2001; 92: (4) 855-62.
56. Leal-Noval SR, Jara-Lopez I, Garcia-Garmendia JL, Marin-Niebla A, Herruzo-Aviles A, Camacho-Larana P, Loscertales J. Influence of erythrocyte concentrate storage time on postsurgical morbidity in cardiac surgery patients. *Anesthesiology* 2003;98:915-22.
57. Licker M, Sierra J, Diaper J. Continuous haemodynamic monitoring using transesophageal doppler during acute normovolaemic haemodilution in patients with coronary disease. *Anaesthesia* 2004; 59 (2): 108-15.
58. Loer SA, Peters J. Effects of haemoconcentration and haemodilution on acute hypoxia-induced pulmonary hypertension and changes in vascular compliance of isolated rabbit lungs. *Intensive Care Med* 2000; 26: 1124-30.

59. Margarido CB, Otsuki DA, Auler Jr JOC. Acute normovolemic haemodilution. *Anesthesia, Pain, Intensive Care and Emergency Medicine*:18(2): 965-75. (Proceedings of the 18th Postgraduate Course in Critical Care Medicine; 2003; Trieste).
60. Martin E, Hansen E, Peter K. Acute limited normovolemic hemodilution: a method for avoiding homologous transfusion. *World J Surg* 1987; 11: 53-59.
61. Mathru M, Kleinman B, Blakeman B, Dries D, Zecca A, Rao T. Cardiovascular adjustments and gas exchange during extreme hemodilution in humans. *Crit Care Med* 1991; 19(5):700-4.
62. Matot I, Scheinin O, Jurim O, Eid A. Effectiveness of acute normovolemic hemodilution to minimize allogenic blood transfusion in major liver resections. *Anesthesiology* 2002; 97: 794-800.
63. Monk TG, Goodnough LT, Brecher ME, Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. A prospective randomized comparison of three blood conservation strategies for radical prostatectomy *Anesthesiology* 1999; 91(1):24-33.
64. Monk TG, Goodnough LT, Brecher ME, Pulley DD, Colberg JW, Andriole GL, Catalona WJ. Acute normovolemic hemodilution can replace preoperative autologous blood donation as a standard of care for autologous blood procurement in radical prostatectomy. *Anesth Analg* 1997; 85: 953-8.
65. Morimoto Y, Mathru M, Martinez-Tica JF, Zornow MH. Effects of profound anemia on brain tissue oxygen tension, carbon dioxide tension, and pH in rabbits. *J Neurosurg Anesthesiol* 2001; 13: 33-9.

66. Mortelmans YL, Vermaut G, Verbruggen AM, Arnout JM, Vermynen J, Van Aken H, Mortelmans LA. Effects of 6 % hydroxyethyl starch and 3 % modified fluid gelatin on intravascular volume and coagulation during intraoperative hemodilution. *Anesth Anal* 1995; 81(6):1235-42.
67. Nelson AH, Fleisher LA, Rasembaum SH. Relationship between postoperative anemia and cardiac morbidity on high-risk vascular patients in the intensive care unit. *Crit. Care Med* 1993; 21(6):860-6.
68. Nelson LD. Aplicação da monitorização da saturação venosa. In: Civetta, J. M.; Taylor, R. W.; Kirby, R. R. *Tratado de terapia intensiva*. São Paulo: Manole; 1992. v. 1, p. 381-9.
69. Ness PM, Bourke DL, Walsh PC. A randomized trial of perioperative hemodilution versus transfusion of preoperatively deposited autologous blood in elective surgery. *Transfusion* 1992; 32(3):226-30.
70. Ninikoski J, Laarsonen V, Meretoja O, Jalonen J, Inberg MV. Oxygen transport to tissue under normovolemic moderate and extreme hemodilution during coronary bypass operation. *Ann Thorac Surg* 1981; 31(2):134-53.
71. Noldge GF, Priebe HJ, Bohle W, Buttler KJ, Geiger K. Effects of acute normovolemic hemodilution on splanchnic oxygenation and on hepatic histology and metabolism in anesthetized pigs. *Anesthesiology* 1991; 74: 908-18.
72. Orlinsky M, Shoemaker W, Reis ED, Kerstein MD. Current controversies in shock and resuscitation. *Surg Clin North America* 2001; 81: 1217-62.

73. Otsuki DA. Hemodiluição normovolêmica aguda: estudo experimental comparativo utilizando amido hidroxietílico a 6 % ou solução de Ringer lactato [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia, Universidade de São Paulo; 2004.
74. Pagnocca ML. Hemodiluição com hidroxietilamido 6%: efeitos na dinâmica encefálica em modelo de hipertensão intracraniana [tese]. São Paulo, Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2002.
75. Pearse AGF. Histochemistry – Theoretical and Applied 4th ed. Churchill Livingstone, 1980
76. Petroianu GA, Maleck WH, Liu J, Schmitt A. Effect of in vitro hemodilution with hydroxyethyl starch and dextran on the activity of plasma clotting factors. Crit Care Med 2003; 31: 250-4.
77. Powers KA, Kapus A, Khadaroo RG, HE R, Marshall JC, Lindsay TF, Rotstein, OD. Twenty-five percent albumin prevents lung injury following shock/resuscitation. Crit Care Med 2003; 31: 2355-63.
78. Putterman C. The Swan-Ganz catheter: a decade of hemodynamic monitoring. J. Crit Care 1989; 4:127-46.
79. Ren X, Dorrington KL, Robbins PA. Respiratory control in humans after 8 h of lowered arterial PO₂, hemodilution, or carboxyhemoglobinemia. J Appl Physiol 2001; 90: 1189-95.
80. Ring J, Messmer K. Incidence and severity of anaphylactoid reactions to colloids volume substitutes. Lancet 1977;1(8009): 466-9.
81. Rizoli SB. Crystalloids and colloids in trauma resuscitation: A brief overview of the current debate. J. Trauma 2003; 54 (5 Supl); S82-S88.

82. Rosner B. Fundamentals of biostatistics. 4th ed. Belmont: Duxbury; 1995.
83. Sander O, Reinhart K, Meier-Hellmann A. Equivalence of hydroxyethyl starch HES 130/0.4 and HES 200/0.5 for perioperative volume replacement in major gynaecological surgery. *Acta Anaesthesiol Scand* 2003; 47: 1151-8.
84. Saunders CR, Carlisle L, Bick RL. Hydroxyethyl starch versus albumin in cardiopulmonary bypass prime solutions. *Ann Thorac Surg* 1983; 36(5):532-9.
85. Schierhout G, Roberts I. Fluid resuscitation with colloid or crystalloid solutions in critically ill patients: a systematic review of randomized trials *BMJ* 1998; 316: 961-964.
86. Schou H, Perez De Sa V, Larsson A, Roscher R, Kongstad L, Werner O. Hemodilution significantly decreases tolerance to isoflurane-induced cardiovascular depression. *Acta Anaesthesiol Scand* 1997; 41: 218-28.
87. Spahn DR, Leone BJ, Reves JG, Pasch T. Cardiovascular and coronary physiology of acute isovolemic hemodilution: a review of nonoxygen-carrying and solutions. *Anesth Analg* 1994; 78: 1000-21.
88. Spahn DR, Casutt M. Eliminating blood transfusions: new aspects and perspectives. *Anesthesiology* 2000; 93: 242-55
89. Standl T, Burmeister MA, Schroeder F, Currlin E, Esch JS, Freitag M, Esch JS. Hydroxyethyl starch (HES) 130/0.4 provides larger and faster increases in tissue oxygen tension in comparison with prehemodilution

- values than HES 70/0.5 or HES 200/0.5 in volunteers undergoing acute normovolemic hemodilution. *Anesth Analg* 2003; 96: 936-43.
90. Staub, NC. Pulmonary edema. Then and Now. *Physiol Rev* 1994; 4: 59-75 – in *The Pulmonary Circulation and Gas Exchange*, Wagner WW e Weir EK – Futura Publishing Company, Inc, Armonk, NY.
91. Stehling L, Zauder HL. Acute normovolemic hemodilution. *Transfusion* 1991; 31(9) 857-68.
92. Strauss RG. Volume replacement and coagulation: a comparative review. *J Cardiothorac Anesth* 1988; 2(6): 24-32.
93. Swan HJC, Ganz W, Forrester J, Marcus H, Diamond G, Chonette D. Catheterization of the heart in man with use of a flow-directed balloon-tipped catheter. *N. Engl J Med* 1970; 238: 447-51.
94. Szegedi LL, Van der Linden P, Ducart A, Cosaert P, Poelaert J, Vermassen F, Mortier EP, d'Hollander AA. The effects of acute isovolemic hemodilution on oxygenation during one-lung ventilation. *Anesth Analg* 2005; 100:15-20.
95. Tanaka M, Nishikawa T. Hemodilution does not alter arterial baroreflex control of heart rate in anesthetized dogs. *Anesth Analg* 2003; 96: 28-32.
96. Tanaka PP, Tanaka MAA. Substâncias carreadoras de oxigênio à base de hemoglobina: situação atual e perspectivas. *Rev Bras Anesthesiol* 2003; 53(4): 543-54.
97. Traylor RJ, Pearl RG. Crystalloid versus colloid: all colloids are not created equal. *Anesth Analg* 1996; 83: 209-12.

98. Treib J, Baron JF, Grauer MT, Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Intensive Care Med* 1999; 25: 258-68.
99. Van Der Linden P, Schmartz D, De Groote F, Mathieu N, Willaert P, Rausin I, Vincent JL. Critical haemoglobin concentration in anaesthetized dogs: comparison of two plasma substitutes. *Br J Anaesth* 1998;81(4): 556-62.
100. Varat MA, Adolph RJ, Fowler NO. Cardiovascular effects of anemia. *Am Heart J* 1972; 83(3): 415-26.
101. Velanovich V. Crystalloid versus colloid fluid resuscitation: a meta-analysis of mortality. *Surgery* 1989; 105: 65-71.
102. Vielle MK, Weiskopf RB. What can we learn about the need for transfusion from patients who refuse blood? The experience with Jehovah's witnesses. *Transfusion* 1994; 34(5): 396-401.
103. Vincent JL. Fluid management: the pharmacoeconomic dimension *Crit Care* 2000; 4 Suppl 2:S33 – S35.
104. Vogt NH, Bothner U, Lerch G, Lindner K, Georgieff M. Large-dose administration of 6 % hydroxyethyl starch 200 / 0.5 total hip arthroplasty: plasma homeostasis, and renal function compared to use of 5 % human albumin. *Anesth Analg* 1996; 83 (2): 262-8.
105. Watters JM, Brundage SI, Todd SR, Zautke NA, Stefater JA, Lam JC, Muller PJ, Malinoski D, Schreiber MA. Resuscitation with lactated Ringer's does not increase inflammatory response in a swine model of uncontrolled hemorrhagic shock. *Shock* 2004; 22(3): 283-7.

106. Weiskopf RB. Mathematical analysis of isovolemic hemodilution indicates that it can decrease the need for allogenic blood transfusion. *Transfusion* 1995; 35: 37-41.
107. Weiskopf RB. Efficacy of acute normovolemic hemodilution assessed as a function of fraction of blood volume lost. *Anesthesiology* 2001; 94: 439-46.
108. Weiskopf RB. Hemodilution and candles. *Anesthesiology* 2002; 97:794-800.
109. West JB. *Fisiologia respiratória moderna*. 5. ed. São Paulo: Manole; 1996.
110. Wischnitzer S. *Introduction to Electron Microscopy*. Pergamon, 1981.
111. Woessner R, Grauer MT, Dieterich HJ, Treib W, Stoll M, Treib J. Influence of long-term volume therapy with hydroxyethyl starch on leukocytes in patients with acute stroke. *Arzneimittelforschung* 2003; 53: 402-6.
112. Yim JM, Vermeulen LC, Erstad BL, Matuszewski KA, Burnett DA, Vlasses PH. Albumin and nonprotein colloid solution use in U.S. academic health centers. *Arch Intern Med* 1995; 155:2450-55.