Humberto Katsuji Tango

Efeitos da hemodiluição normovolêmica aguda
com Ringer lactato e hidroxietilamido na
hipertensão intracraniana: estudo em cães com
lesão criogênica do cérebro

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

Área de concentração: Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior

São Paulo

2007

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Tango, Humberto Katsuji

Efeitos da hemodiluição normovolêmica aguda com Ringer lactato e hidroxietilamido na hipertensão intracraniana : estudo em cães com lesão criogênica do cérebro / Humberto Katsuji Tango. -- São Paulo, 2007.

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

Área de concentração: Anestesiologia.

Orientador: José Otávio Costa Auler Júnior.

Descritores: 1.Traumatismos encefálicos/sangue 2.Traumatismos encefálicos/terapia 3.Hemodiluição 4.Cães 5.Hetamido

USP/FM/SBD-193/07

Dedicatória

Aos meus pais, Ernesto e Marilena, responsáveis por tudo o que realizei, pelos exemplos de vida e caráter.

À minha amiga e companheira, Flavia, pelo amor e paciência.

Agradecimentos:

Ao Prof. Dr. José Otávio Costa Auler Júnior, grande incentivador, pelo apoio e confiança.

Ao Dr. Nelson Mizumoto, estimado mentor, pelos conselhos e orientações nesta tese e na minha vida profissional.

Aos amigos e companheiros da Clínica Anestesiológica Mogiana, pela confiança e suporte em todos os momentos.

Ao Sr. Gilberto de Mello Nascimento, companheiro de laboratório, imprescindível neste trabalho.

À Dra. Denise Aya Otsuki, pelas sugestões e apoio.

Ao Prof. Dr. Luís Gustavo Esteves, paciente e solícito, pela execução da análise estatística desta tese.

Ao Dr. Marcelo Lacava Pagnocca, pelos conselhos e apoio.

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

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

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

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

SUMÁRIO

Dedicatória

Agradecimentos

Lista de abreviaturas

Resumo

Summary

1. Introdução.....	1
2. Objetivo.....	6
3. Revisão da Literatura.....	8
3.1 RELAÇÕES ENTRE FLUXO E VOLUME SANGUÍNEO ENCEFÁLICO, PRESSÃO ARTERIAL E COMPLACÊNCIA INTRACRANIANA.....	9
3.2 RELAÇÕES ENTRE BARREIRA HEMATO-ENCEFÁLICA, EDEMA E COMPLACÊNCIA INTRACRANIANA.....	11
3.3 A HEMODILUIÇÃO E A COMPLACÊNCIA INTRACRANIANA	12
3.4 ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS E PRESSÃO INTRACRANIANA: MODELO EXPERIMENTAL.....	14
3.5 A SOLUÇÃO UTILIZADA E A PRESSÃO INTRACRANIANA	14
4. MÉTODOS.....	17
4.1. ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO.....	18
4.2. PREPARAÇÃO EXPERIMENTAL.....	19
4.3. GRUPOS EXPERIMENTAIS.....	24
4.4. PROTOCOLO EXPERIMENTAL.....	25
4.5. VARIÁVEIS ESTUDADAS.....	29
4.6. MÉTODO ESTATÍSTICO.....	32

5. RESULTADOS.....	33
5.1. PESO DOS ANIMAIS.....	34
5.2. VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS.....	35
5.3. PIC E PPE.....	42
5.4. VARIÁVEIS LABORATORIAIS.....	44
5.5. VOLUMES EXTRAÍDO E INFUNDIDO.....	53
5.6 TAMANHO DA LESÃO.....	55
6. DISCUSSÃO.....	58
7.CONCLUSÕES.....	64
8. ANEXOS.....	66
9. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	89

LISTA DE ABREVIATURAS

BHE – Barreira hemato-encefálica

CIC – Complacência intracraniana

DC – Débito cardíaco

FC – Frequência cardíaca

FSE – Fluxo sangüíneo encefálico

HCO_3^- – concentração arterial de íons bicarbonato

HEA – Hidroxietilamido

Ht – Hematócrito

IC – Índice cardíaco

IRVS – Índice de resistência vascular sistêmica

NOR – Norepinefrina

PaCO_2 – Pressão parcial arterial de gás carbônico

PAD – Pressão de átrio direito

PAM – Pressão arterial média

PaO_2 – Pressão parcial arterial de oxigênio

PAPM – Pressão média de artéria pulmonar

PC – Peso corpóreo

PIC – Pressão intracraniana

POAP – Pressão de oclusão de artéria pulmonar

PPE – Pressão de perfusão encefálica

RL – Ringer lactato

RVE – Reatividade vascular encefálica

SC – Superfície corpórea

SRD – Sem raça definida (cães)

Resumo

Tango HK. Efeitos da hemodiluição normovolêmica aguda com Ringer lactato e hidroxietilamido na hipertensão intracraniana: estudo em cães com lesão criogênica do cérebro [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2007. 93p.

INTRODUÇÃO: Em pacientes vítimas de trauma crânio-encefálico é fundamental que se restabeleça a volemia intravascular, quando associado à hipotensão arterial, com o intento de manter a pressão de perfusão e não agravar a lesão do sistema nervoso central. A hipovolemia pode ser corrigida com infusão rápida de soluções cristalóides e/ou colóides, quando hemoderivados não estão disponíveis. Nesta condição, o hematócrito (Ht) pode reduzir-se para valores muito baixos. A anemia aguda altera a viscosidade do sangue e pode interferir na reatividade vascular encefálica. O objetivo deste estudo foi avaliar a pressão intracraniana(PIC) na presença de lesão criogênica encefálica, quando se realiza hemodiluição aguda com Ringer lactato ou hidroxietilamido 450/0,7 a 6%, estabelecendo-se como meta reduzir o hematócrito de 40% para 35% ou para 27%. **MÉTODOS:** Foram utilizados 35 cães machos sem raça definida, cujo hematócrito inicial era superior a 40%, anestesiados e submetidos à lesão encefálica criogênica durante 20 minutos. Após foram aleatoriamente distribuídos em 5 grupos experimentais: HES35, hemodiluídos com hidroxietilamido até Ht de 35%; RL35, hemodiluídos com Ringer lactato até Ht de 35%; HES27, hemodiluídos com hidroxietilamido até Ht de 27%; RL 27, hemodiluídos com Ringer lactato até Ht de 27%; e controle, sem hemodiluição. As variáveis hemodinâmicas sistêmicas foram obtidas por meio de cateter de artéria pulmonar; a PIC foi medida por sensor introduzido no espaço subaracnóideo no

hemisfério contralateral à lesão criogênica; as variáveis laboratoriais foram obtidas de amostras de sangue arterial. RESULTADOS: A lesão criogênica encefálica levou a aumento da PIC em todos os animais, sem diferença entre os grupos($p>0,5$). Este aumento foi exacerbado somente nos animais hemodiluídos até hematócrito de 27%($p<0,03$). A solução utilizada não influenciou o comportamento da PIC($p>0,5$).

Descritores: 1.Traumatismos encefálicos/sangue 2.Traumatismos encefálicos/terapia 3.Hemodiluição 4.Cães 5.Hetamido

Summary

Tango HK. Effects of acute normovolemic hemodilution with lactated Ringer's solution and hydroxyethylstarch in intracranial hypertension: study in dogs with cryogenic brain injury [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2007. 93p.

Objective: Brain injury is responsible for significant morbidity and mortality in trauma patients, but controversy still exists over optimal fluid management for these patients. This study aimed to investigate the effects of acute hemodilution with hydroxyethyl starch (HES) or lactated Ringer's solution (LR) in intracranial pressure (ICP) and cerebral perfusion pressure in dogs submitted to a cryogenic brain injury model. **Design:** Prospective laboratory animal study. **Setting:** Research laboratory in a teaching hospital. **Subjects:** Thirty-five male mongrel dogs. **Interventions:** Animals were enrolled to 5 groups: control, hemodilution with lactated Ringer's solution (RL) or hydroxyethyl starch (HES) 6% to a hematocrit target of 27% or 35%. **Measurements and Main Results:** ICP and CPP levels were measured after cryogenic brain injury. Hemodilution promotes an increment of ICP levels, which decreases CPP when hematocrit target was estimated in 27% after hemodilution. However, no differences were observed regarding crystalloid or colloid solution used for hemodilution in ICP and CPP levels. **Conclusions:** Hemodilution to a low hematocrit level increases ICP and decreases CPP scores in dogs submitted to a cryogenic brain injury. These results suggest that excessive hemodilution to a hematocrit below 30% should be avoided in traumatic brain injury patients.

Descriptors: 1. Brain injuries/blood 2. Brain injuries/therapy 3. Hemodilution 4. Dogs 5. Hetastarch

Introdução

1. INTRODUÇÃO

Pacientes politraumatizados com trauma crânio-encefálico frequentemente apresentam lesão vascular associada em outros órgãos. A hipotensão arterial decorrente da hipovolemia causada pela hemorragia intensa dos órgãos lesados agrava a perfusão encefálica. A hipotensão arterial e a lesão encefálica juntas podem ser responsáveis por 50% das mortes¹. O choque hemorrágico ocorre associado a um certo grau de agressão do sistema nervoso central² em aproximadamente 2/3 dos acidentes de trânsito graves.

Eventualmente, o paciente com trauma crânio-encefálico mantém o nível de consciência e lucidez adequado por determinado tempo. Entretanto, a existência de lesão no encéfalo pode agravar-se com a instalação de hematoma, inchaço vascular cerebral e/ou edema, sendo que, qualquer um desses eventos evolui como processo expansivo intracraniano e prejudica a perfusão encefálica. Normalmente, a complacência intracraniana possibilita a manutenção da pressão intracraniana (PIC) em níveis aceitáveis, próximo do valor normal, por algum tempo.

A diminuição da complacência intracraniana, inicialmente desloca o líquido e o sangue do sistema venoso para fora da caixa craniana. A pressão intracraniana ainda não se eleva com a exclusão parcial destes constituintes do encéfalo. Mais adiante a hiperventilação neurogênica ocorre para promover vasoconstrição das arteríolas cerebrais e excluir parte do volume de sangue arterial para também tentar manter a PIC em níveis aceitáveis. Entretanto, a pressão intracraniana aumenta abruptamente com o acréscimo de pequenos volumes dentro do crânio após o esgotamento destes mecanismos compensatórios.

A pressão de perfusão encefálica determina o fluxo sanguíneo nos capilares cerebrais, onde ocorre a troca de substratos energéticos por catabólitos³. Sendo assim, o prognóstico do paciente está intimamente relacionado à pressão de perfusão encefálica, que resulta do gradiente entre a pressão arterial média e a pressão intracraniana. Portanto, a perfusão encefálica diminui com fatores que aumentam a pressão intracraniana, como edema, inchaço cerebral, hematoma e hidrocefalia; ou reduzem a pressão arterial sistêmica, como choque hemorrágico, desidratação e choque neurogênico.

A mortalidade é duas vezes maior no trauma crânio-encefálico quando a hipotensão arterial está associada⁴. Portanto, é fundamental que se restabeleça a volemia intravascular no choque hemorrágico, para manter a pressão de perfusão e não agravar a lesão do sistema nervoso^{5,6}. Frequentemente, para tratar a hipotensão arterial por hemorragia, a hipovolemia é corrigida com infusão rápida de soluções cristalóides e/ou colóides, quando hemoderivados ainda não estão disponíveis. Nesta condição, o hematócrito pode alcançar valores abaixo de 30%. Apesar da redução da massa de hemácias, a queda da viscosidade sanguínea aumenta a oferta de oxigênio para os tecidos⁷.

Se por um lado soluções cristalóides e colóides podem ser utilizadas em grandes volumes para restabelecer a volemia no choque hemorrágico, por outro, essa conduta terapêutica dilui o volume sanguíneo que resta dentro do espaço intravascular e modifica significativamente a osmolaridade e a viscosidade sanguínea⁷. A anemia aguda altera a viscosidade do sangue⁸ e potencialmente pode interferir na reatividade vascular encefálica^{8,9}. O fluxo sanguíneo encefálico pode aumentar com a hemodiluição, entretanto, a complacência intracraniana e pressão

intracraniana podem ser influenciadas com a reposição de soluções cristalóides e/ou colóides^{10,11}.

As alterações hidro-eletrolíticas e osmolar séricas potencializam a migração de fluido através da barreira hemato-encefálica não agredida. Assim, hemodiluição com reposição de soluções hipotônicas agravam o edema encefálico^{12,13}. O acúmulo de fluido no interstício aumenta o volume encefálico e posteriormente também aumenta a pressão intracraniana, o que pode comprometer a perfusão encefálica.

As soluções cristalóides permanecem dentro do espaço intravascular conforme as suas características osmolares, que determinam a distribuição para o espaço intersticial e intracelular. Quanto mais hipotônica é a solução, mais facilmente ela atravessa a barreira semi-permeável e se distribui para o espaço extravascular. Isto explica-se pois a passagem do fluido através da parede dos capilares depende do gradiente resultante das pressões hidrostáticas e osmóticas entre o espaço intravascular e intersticial. Quando a barreira semi-permeável perde a seletividade aos íons e à água, a passagem de fluido através dos capilares encefálicos fica predominantemente sob a influência da pressão arterial.

A oferta de oxigênio aos tecidos ainda se mantém normal com a redução do hematócrito(Ht) para valores ao redor de 30%. Embora haja menor concentração de hemoglobina para o transporte de oxigênio, a hemodiluição reduz a viscosidade e aumenta o fluxo sanguíneo. Ainda não há consenso na literatura sobre o valor mínimo do Ht a partir do qual a complacência intracraniana começa a ser afetada pelo aumento do FSC, em trauma crânio-encefálico grave.

Assim este estudo foi elaborado para avaliar o efeito de dois valores distintos aleatórios de Ht, 27% e 35%, e de duas soluções de reposição, Ringer lactato e hidroxietilamido 450/0,7 a 6%, sobre a PIC e PPE.

Objetivo

2. OBJETIVO

O objetivo deste estudo é avaliar a pressão intracraniana(PIC) e a pressão de perfusão encefálica(PPE) na presença de lesão criogênica encefálica, quando se realiza hemodiluição aguda com Ringer lactato ou hidroxietilamido 450/0,7 a 6%, reduzindo o hematócrito de 40% para 35% ou para 27%.

Revisão da literatura

3. REVISÃO DA LITERATURA

3.1. RELAÇÕES ENTRE FLUXO E VOLUME SANGUÍNEO ENCEFÁLICO, PRESSÃO ARTERIAL E COMPLACÊNCIA INTRACRANIANA.

Em condições normais do encéfalo, pequenos incrementos de volume dentro do crânio não alteram a pressão intracraniana, assim na relação entre o volume acrescido e a pressão intracraniana esta última se mantém constante devido à complacência intracraniana. Esta complacência é definida como o inverso da elastância, propriedade que representa a deformabilidade da matéria. Esta variação da pressão em função do volume intracraniano é exponencial, e foi demonstrado por Langfitt et al. em 1964¹⁴.

A pressão intracraniana (PIC) determina a perfusão encefálica, pois a pressão de perfusão encefálica (PPE) é resultante do gradiente entre a pressão arterial média (PAM) e a PIC. Além disso, o fluxo sanguíneo encefálico é constante dentro de determinados limites, pois está sob controle do fenômeno de autorregulação vascular do encéfalo^{15,16}. Esta autorregulação do fluxo sanguíneo encefálico depende da integridade da contratilidade das fibras musculares que constituem as artérias e arteríolas encefálicas, designada como reatividade vascular do encéfalo. Com a pressão arterial média variando entre 50 mmHg e 150 mmHg mantêm-se o fluxo sanguíneo constante no encéfalo íntegro. Abaixo do limite inferior ou acima do limite superior o fluxo sanguíneo varia diretamente de maneira proporcional à pressão arterial^{17,18}. Com a autorregulação encefálica preservada, o aumento da

pressão arterial sistêmica promove vasoconstrição encefálica reflexa, aumentando a resistência vascular cerebral na tentativa de manter o fluxo sanguíneo constante. Essa vasoconstrição encefálica determina a redução do volume sanguíneo intracraniano e aumento da complacência intracraniana^{19,20}.

Este mecanismo de autorregulação torna-se ineficaz conforme o grau de agressão que o encéfalo sofre^{21,22,23}. Nesta circunstância, a hipertensão arterial pode causar, no encéfalo sem reatividade vascular íntegra, aumento da volemia intravascular encefálica, que pode evoluir com aumento da pressão intracraniana se os mecanismos que regulam a complacência intracraniana estiverem exauridos. Esta reatividade vascular encefálica também autocontrola o fluxo sanguíneo conforme as demandas metabólicas das células nervosas, contraindo ou dilatando o leito pré-capilar no encéfalo íntegro^{15,24,25}. Assim, maior atividade metabólica dos neurônios gera aumento do fluxo sanguíneo por meio da dilatação arteriolar. Aumentando-se o volume sanguíneo encefálico, e reduzindo-se a atividade metabólica ocorre vasoconstrição e redução do fluxo e do volume sanguíneo encefálico.

A avaliação do acoplamento entre demanda metabólica cerebral e fluxo sanguíneo cerebral é possível através da medida de extração cerebral de oxigênio(ECO_2). Seu valor é obtido através da diferença entre a saturação arterial de oxigênio e a saturação de oxigênio no bulbo jugular. O valor médio normal para a ECO_2 é de 33% em adultos. Aumentos da ECO_2 indicam hipoperfusão relativa(potencialmente isquêmica), enquanto diminuições da ECO_2 indicam hiperperfusão relativa²⁶, como pode-se observar na equação abaixo:

$$ECO_2 = (CCO_2/FSC) \times 100$$

ECO_2 – Extração cerebral de oxigênio

CCO₂ – Consumo cerebral de oxigênio

FSC – Fluxo sanguíneo cerebral

A viscosidade sanguínea depende da viscosidade plasmática, que por sua vez é determinada pelo teor de proteínas plasmáticas, macromoléculas, elementos figurados do sangue, da temperatura e das propriedades do sangue na rede capilar encefálica²⁷. O fluxo sanguíneo encefálico é inversamente proporcional à viscosidade sanguínea^{27,7}.

3.2. RELAÇÕES ENTRE BARREIRA HEMATO-ENCEFÁLICA, EDEMA E COMPLACÊNCIA INTRACRANIANA.

A barreira hemato-encefálica (BHE) é uma estrutura anatômica microscópica, ao nível dos capilares encefálicos, composta de células endoteliais que formam a parede do capilar. Estas células endoteliais têm número reduzido de vesículas, o que indica pouco transporte de substâncias pela pinocitose, grande quantidade de mitocôndrias, devido ao alto metabolismo que dificulta a passagem de moléculas através do citosol; ausência de poros e presença de junções coesas entre as células, o que dificulta a passagem de água e eletrólitos²⁸. Além disso, os prolongamentos podocitários dos astrócitos no interstício cerebral envolvem intimamente a parede externa dos capilares encefálicos corroborando para a constituição da BHE, tornando-a impermeável à água e aos solutos polares.

O fluxo resultante entre os dois lados da BHE é decorrência do gradiente resultante entre a pressão hidrostática, pressão oncótica e pressão osmótica.

A barreira hemato-encefálica pode ser rompida de diversos modos, através da destruição tecidual²⁹, por infusão de substâncias hiperosmolares que desidratam as células endoteliais e rompem a coesão entre elas^{30,31}, ou por hipertensão arterial sistêmica grave acima do limite superior da autorregulação, promovendo a dilatação dos capilares que, associado ao aumento da pressão hidrostática intraluminal, favorece a passagem de fluídos através da BHE^{32,33}.

A perda da integridade da BHE, por qualquer que seja a etiologia, quando associada à hipertensão arterial sistêmica pode proporcionar a passagem do fluído através da parede do capilar agredido, gerando o edema vasogênico³⁴. Assim, além da hipertensão arterial sistêmica proporcionar vasodilatação arteriolar com incremento de sangue intravascular encefálico, o gradiente resultante favorece a passagem de água, eletrólitos, e macromoléculas para o espaço intersticial do encéfalo^{32,35}, aumentando a pressão intracraniana e reduzindo sua complacência.

3.3. A HEMODILUIÇÃO E A COMPLACÊNCIA INTRACRANIANA.

A infusão de qualquer solução, que não contenha hemácias, para reposição volêmica, na vigência de hemorragia, causa hemodiluição^{36,10}. O grau desta hemodiluição produz alterações coloidosmóticas e da viscosidade do sangue, conforme a solução utilizada. As alterações na pressão coloidosmóticas decorrem da modificação da concentração de solutos plasmáticos^{12,37}. As alterações na

viscosidade sanguínea são causadas pela hemodiluição com conseqüente redução do hematócrito²⁶.

A hemodiluição, ao reduzir a viscosidade sanguínea com a redução do hematócrito, aproxima as características do sangue dentro do vaso sanguíneo às do fluido newtoniano, o que reduz as forças de cisalhamento exercidas contra a parede vascular³⁸. Por outro lado, sugere-se que a hemodiluição modifica o fenômeno de autorregulação vascular encefálica^{39,40}.

Em modelo de lesão cerebral criogênica, a hemodiluição causou aumento de fluxo sanguíneo encefálico e perfusão tecidual na região isquêmica perilesional, onde a BHE e a reatividade vascular estavam comprometidas⁴¹.

A redução da osmolaridade do sangue, decorrente da hemodiluição, favorece a formação de edema cerebral intersticial hipo-osmolar¹². Por outro lado, a hemodiluição com solução que aumenta a osmolaridade sérica favorece o deslocamento de água do interstício para a luz do vaso na microcirculação cerebral⁴².

O gradiente osmótico não se mantém mais quando a barreira hemato-encefálica perde a sua integridade²⁸. Como os solutos dissolvidos no plasma difundem-se para o interstício e o fluxo de água resultante é determinado pelo gradiente de pressão hidrostática entre a luz do capilar e o interstício cerebral³⁴, a elevação da pressão arterial pode incrementar o edema cerebral.

Quando a barreira hemato-encefálica está íntegra, a hemodiluição obtida com soluções hipertônicas reduz a pressão intracraniana e aumenta a complacência intracraniana ao deslocar a água do espaço intersticial do encéfalo para dentro dos vasos sanguíneos^{43,44}. Por sua vez, a pressão oncótica tem efeito menos pronunciado sobre a direção resultante do fluxo através da BHE íntegra^{45,46}.

3.4. ALTERAÇÕES HEMODINÂMICAS E PRESSÃO INTRACRANIANA: MODELO EXPERIMENTAL

Os estudos de alterações hemodinâmicas com reposição aguda de soluções intravasculares para choque hemorrágico adotaram como animal de experimentação cães sem raça definida(SRD)^{47,48}.

A interação entre o choque hemorrágico e a agressão encefálica também foi realizada utilizando-se cães SRD^{49,50}. Mais recentemente, foi realizado estudo em cães com hemodiluição isovolêmica em vigência de hipertensão intracraniana, associada à ruptura de barreira hemato-encefálica por lesão criogênica, visando comparar a complacência intracraniana em encéfalo lesado, com reposição volêmica com hidroxietilamido⁵¹. Este estudo concluiu que a hemodiluição com hidroxietilamido 6% não modificou a complacência intracraniana, não modificou a pressão de perfusão cerebral, mas aumentou a extensão da lesão criogênica.

3.5.A SOLUÇÃO UTILIZADA E A PRESSÃO INTRACRANIANA.

O hidroxietilamido (HEA) é uma macromolécula derivada de fração polissacarídica do amido de milho⁵², que, submetido à ação de óxido de etileno, sofre hidrólise ácida. Disponível em concentração de 6% tem peso molecular médio de 450.000 dalton⁵² e é discretamente hipertônico e hiperosmolar (308 mOsm/litro),

com pressão oncótica ao redor de 36 mmHg⁵³, gerando um aumento da volemia circulante de 1,1 até 1,5 vez o volume infundido. O hidroxietilamido é hidrolisado por amilases, no plasma e nos tecidos⁵². Os produtos da metabolização são eliminados por filtração glomerular e secreção ativa dos túbulos renais, gerando uma meia vida de eliminação de 13 a 36 horas⁵⁴.

A alteração na coagulação sanguínea promovida por esta classe de expansores plasmáticos, é semelhante à síndrome de Von Willebrand do tipo I⁵⁵, com redução de fibrina e estabilização do coágulo, podendo ser observado pelo tromboelastograma⁵⁶. Estes efeitos ocorrem com infusão prolongada por vários dias⁵⁷ ou infusão de grandes volumes, superiores a 1,5 litro⁵².

O aumento do fluxo e volume sanguíneo do encéfalo foi observado durante hemodiluição com HEA⁵⁸, podendo aumentar a pressão intracraniana se os mecanismos de compensação estiverem exauridos.

Em modelo de hipertensão intracraniana por lesão criogênica em cães, a hemodiluição com hidroxietilamido aumenta a pressão oncótica do plasma e reduz o teor de água do encéfalo nas regiões sem agressão tecidual⁵⁹.

Observou-se redução significativa na área de infarto induzida por isquemia focal em cães, com a redução do Ht de 45% para 30% por meio de hemodiluição com hidroxietilamido⁶⁰. Entretanto, o mesmo não foi observado quando o hematócrito foi reduzido de 45% para 25%.

A hemodiluição com HEA, em isquemia focal em ratos demonstrou reduzir a extensão final da área de infarto, quando o hematócrito foi reduzido de 48% para 35%, comparado aos que mantiveram o hematócrito em 48%⁶¹.

Embora a hemodiluição com HEA demonstrasse não aumentar a área perilesional (zona de penumbra) em isquemia focal em coelhos⁶², o efeito não foi favorável quando uma hemodiluição mais profunda com HEA foi realizada para comparar grupos com hemoglobina de 11,0 g/dl e de 6,0 g/dl⁶³.

Uma vez que a reatividade vascular encefálica e a integridade da barreira hemato-encefálica são fatores importantes, que determinam a volemia intravascular e intersticial do encéfalo, quando forem lesadas podem permitir acúmulo de volume sanguíneo e fluido intersticial no encéfalo, aumentando a pressão intracraniana e prejudicando a perfusão cerebral. A perda da complacência intracraniana pode ser obtida com lesão criogênica extensa do cérebro, sendo que este tipo de lesão compromete não só a barreira hemato-encefálica mas também a reatividade vascular. Este modelo de lesão pode ser útil para avaliar a complacência ao inserir-se alterações na volemia sanguínea.

A redução do hematócrito com hemodiluição parece trazer efeitos benéficos e, aparentemente, está relacionado com o nível da hemodiluição. Entretanto, para o encéfalo, o nível adequado de hematócrito poderia ser considerado como 42%, quando se assume que a redução da viscosidade sanguínea não oferece melhores condições de oferta de oxigênio para o encéfalo⁶⁴. O que contraria que hematócrito ao redor de 33% seja ideal para o encéfalo⁶⁵.

Métodos

4. MÉTODOS

Este projeto foi realizado no Laboratório de Investigação Médica da Disciplina de Anestesiologia (LIM-08) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo (FMUSP). O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq, da Diretoria do Hospital das Clínicas da FMUSP.

Este foi um estudo experimental, prospectivo, controlado e randomizado, não-cego, realizado em cães fornecidos pelo Biotério Central da FMUSP. O tamanho da amostra foi calculada a partir de informações obtidas em projeto piloto.

4.1. ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Foram utilizados 35 cães adultos, machos, sem raça definida, com peso variando de 11 a 21 kg (peso médio $14,6 \pm 2,6$ kg), fornecidos pelo biotério da FMUSP. Os animais foram manipulados de acordo com as normas internacionais para utilização de animais experimentais⁶⁶. Os animais foram submetidos a um exame prévio de hematócrito (i-STAT, Princeton, NJ, EUA) com coleta de sangue por punção venosa única, no próprio biotério. Aqueles que não atingiram um mínimo de 40% não foram utilizados.

4.2.PREPARAÇÃO EXPERIMENTAL

4.2.1. ANESTESIA

Os animais foram induzidos pela via venosa, com propofol 5-10mg/kg, fentanil 10mcg/kg e pancurônio 0,1mg/kg, por meio de acesso obtido com cateter sobre agulha 20 G, na veia cefálica. Foram submetidos a intubação orotraqueal e ventilados mecanicamente, com volume corrente de 10 a 15mL/kg (CICERO EM, Dräger, Alemanha). A frequência ventilatória foi ajustada para manter a pressão parcial de dióxido de carbono expirado em 30 mmHg. A anestesia foi mantida com oxigênio 49%, óxido nitroso 50% e halotano 1%. A monitorização consistiu de cardioscopia, oximetria de pulso, pressão arterial invasiva e pressão de artéria pulmonar (Viridia CMS 885, Hewlett Packard, Massachussets, EUA). A temperatura corpórea foi controlada em 37°C com a utilização de colchão térmico (Heat Therapy Pump TP500, Gaymar, Orchard Park, NY,EUA). Foi infundido solução isotônica de NaCl 0,9% , à velocidade de 4 mL/kg/h para manutenção.

A anestesia geral, com assistência ventilatória, proveu ao animal condições de hipnose e inconsciência, com moderado grau de analgesia cirúrgica. A complementação da anestesia, com infiltração de anestésico local nas áreas de incisão cirúrgica, permitiu analgesia, assegurando que o animal não sofresse com o procedimento.

4.2.2.Procedimentos

4.2.2.1. Acesso vascular

As dissecções das artérias e veias femorais bilateralmente foram realizadas com infiltração de lidocaína 1% com vasoconstritor para complementação da anestesia. A veia femoral esquerda foi utilizada para infusão de solução de cloreto de sódio a 0,9%, 4 mL/kg/h, para manutenção, e das soluções de hidroxietilamido e Ringer com lactato, para a hemodiluição. Na veia femoral direita foi introduzido um cateter 5F (Balloon Thermodilution Catheter, ARROW ARROW, Pennsylvania, EUA), cuja extremidade distal foi posicionada na artéria pulmonar, pelo observação do traçado no monitor.

A artéria femoral direita foi cateterizada e utilizada para coleta de exames. Na artéria femoral esquerda foi introduzido um cateter para medida contínua da pressão arterial.

4.2.2.2. Esplenectomia

Por laparotomia mediana, após infiltração na pele de lidocaína 1% com vasoconstrictor, realizou-se esplenectomia, com o objetivo de evitar a interferência do baço na troca de volemia, pois este tem uma função importante de autotransfusão nesta espécie.

O fechamento da parede foi feito por planos com fios de algodão 2-0.

4.2.2.3. Monitorização da PIC

Com o animal em decúbito ventral, foi realizada uma excisão circular da pele e tecido subcutâneo sobre a calota craniana, com infiltração de anestésico local. A musculatura temporal foi rebatida e fixada com fios de nylon 2-0, expondo assim a região frontal, parietal e temporal do crânio. Por uma trepanação de 5 mm de diâmetro, na região parietal esquerda a 3 cm da sutura sagital, introduziu-se um transdutor de pressão intracraniana (Codman Microsensor Basic Kit, Johnson & Johnson Professional Inc., Royham, MA, EUA) no espaço subdural. O orifício foi vedado com cera para osso e polímero acrílico.

O sensor foi zerado ao nível do meato acústico externo e conectado ao transdutor de pressão intracraniana (Codman ICP Express, Johnson & Johnson Professional Inc., Royham, MA, EUA).

4.2.2.4. Preparação para lesão criogênica

Na região parietal direita, a 2 cm da sutura sagital, foi fixado um funil plástico com polímero acrílico, cujo diâmetro de contato com o crânio era de 3 cm.

4.3. GRUPOS EXPERIMENTAIS

Após a indução da anestesia, os animais foram aleatoriamente divididos em 5 grupos, cada um com 7 cães, de acordo com a solução que seria utilizada para hemodiluição e o nível de hematócrito atingido.

RL35 – Animais hemodiluídos com Ringer lactato até hematócrito de 35%.

RL27 – Animais hemodiluídos com Ringer lactato até hematócrito de 27%.

HES35 – Animais hemodiluídos com hidroxietilamido até hematócrito de 35%.

HES27 – Animais hemodiluídos com hidroxietilamido até hematócrito de 27%.

Controle – Animais que não foram submetidos à hemodiluição.

4.4. PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Os parâmetros hemodinâmicos diretos tais como frequência cardíaca, pressões (PAM, PAPM, PIC) foram registrados a cada 10 minutos até o final do experimento. Outras variáveis hemodinâmicas (POAP, DC), assim como a coleta de amostras de sangue arterial para análise gasométrica (ABL 555 Radiometer, Copenhagen, Dinamarca) (pH, PO₂, PCO₂, HCO₃⁻, saturação de oxigênio), hemoglobina (Hb) e hematócrito (Ht) foram realizados nos tempos descritos na figura abaixo.

T0 – Medida após a preparação

T1 – Após infusão de norepinefrina (NOR) até PAM de 140 mmHg

T2 – Após estabilização da lesão criogênica

T3 – Infusão de NOR até PAM de 140 mmHg

T4 - Após hemodiluição

T5 – Infusão de NOR até PAM de 140 mmHg

Diagrama temporal do experimento

As setas indicam os momentos em que são colhidas amostras de sangue para exames laboratoriais e realizadas medidas hemodinâmicas.

Finalizada a preparação, momento T0, foram colhidos exames de gasometria arterial, com hematócrito (Ht) e eletrólitos, e medidas hemodinâmicas. No momento seguinte, T1, os animais foram submetidos à hipertensão arterial controlada, através da infusão de norepinefrina, até a pressão arterial média (PAM) atingir 140 mmHg, com o objetivo de verificar a integridade da reatividade vascular encefálica (RVE) e da complacência intracraniana (CIC) do cérebro não agredido. Após a normalização dos parâmetros hemodinâmicos, nitrogênio líquido foi vertido dentro do funil preso à calota, ficando este em contato com o crânio durante vinte minutos para que ocorresse a lesão encefálica. Esperou-se mais vinte minutos após o

fim da lesão, e neste instante(T2) foram colhidos novos exames e mensurados os parâmetros hemodinâmicos. Em T3, o animal foi novamente submetido à hipertensão arterial controlada com norepinefrina, até 140mmHg, para comprovar a eficácia da lesão criogênica sobre a RVE e CIC.

Após a normalização dos parâmetros, os animais foram submetidos à hemodiluição até atingirem o valor de Ht estipulado. O volume de sangue a ser removido(V) foi calculado pela fórmula:

$$V=VSE \times ([Hi - Hf]/Hm)$$

Onde VSE é o volume sanguíneo estimado(6 mL/kg), Hi é o hematócrito inicial, Hf é o hematócrito final desejado, e Hm é o hematócrito médio((Hi+Hf)/2).

Primeiro retirou-se 80% do volume sanguíneo calculado pela fórmula acima, infundindo-se as soluções logo em sequência. A infusão de Ringer lactato(Baxter, São Paulo, Brasil) foi na proporção de 1:2, pois na habitual relação de 1:3 encontrada na literatura, o valor do Ht atingido foi muito abaixo do calculado no grupo piloto. Nos grupos que receberam hidroxietilamido a 6% (Plasmasteril®, 450/0,7, Fresenius Kabi, Alemanha) a proporção foi de 1:1. Após exame para verificar o Ht atingido, realizou-se novo cálculo e substituição do sangue pelas soluções, se necessário. Todo o processo de hemodiluição levou cerca de 30 minutos.

Mais 7 animais serviram para o grupo controle, sendo que eles não sofreram hemodiluição após a lesão, mas tiveram a complacência intracraniana avaliada nos mesmos instantes que os demais.

Finalizada a hemodiluição aguardou-se 10 minutos e, em T4, foram coletados novos exames e parâmetros hemodinâmicos, e o último teste de RVE e CIC com norepinefrina foi realizado, T5.

Finalizado o experimento, os animais foram sacrificados com injeção de 10 mL de KCl 19,1% e tiveram o encéfalo removido através de uma craniectomia, para estudo macroscópico da lesão encefálica. Cada animal, juntamente com o baço e o encéfalo, foi descartado então de maneira apropriada pelo laboratório.

4.5. VARIÁVEIS ESTUDADAS

As variáveis hemodinâmicas, laboratoriais e de pressão intracraniana foram avaliadas conforme definido a seguir.

4.5.1. Variáveis hemodinâmicas

4.5.1.1. Pressão arterial média e pressão média da artéria pulmonar

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

4.5.1.2 Pressão de oclusão da artéria pulmonar e de átrio direito

A pressão de oclusão de artéria pulmonar (POAP) e de átrio direito (PAD) foram mensuradas nos momentos T0, T2 e T4, sendo seus valores expressos em mmHg.

4.5.1.3. Índice cardíaco

As medidas de débito cardíaco (DC) foram obtidas através da injeção em bolus de 5 ml de solução salina a 0,9%, à temperatura de 19° a 21° C. Cada registro resultou da média aritmética de três medidas consecutivas, com variação menor que 10% entre si. O índice cardíaco (IC) foi calculado pela divisão do DC pela superfície corpórea (SC) do cão, expresso em litros por minuto por metro quadrado (L/min/m²). A superfície corpórea foi calculada a partir do peso corpóreo (PC) do animal, determinado em quilogramas. Portanto:

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

4.5.1.4 Índice de resistência vascular sistêmica

O índice de resistência vascular sistêmica (IRVS) foi calculado pela diferença entre a PAM e a PAD, dividido pelo índice cardíaco e multiplicado por 79,92, que é uma constante de conversão de mmHg.min/L para dina.Segundo/centímetro⁵, sendo posteriormente dividido pela superfície corpórea do animal (din.s/cm⁵.m²). Conforme a seguinte fórmula:

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

4.5.2. Variáveis laboratoriais

Os dados gasimétricos, hemoglobina e hematócrito foram coletados através do cateter posicionado na artéria femoral direita, e avaliados pelo analisador de gases

sangüíneos ABL 555 (Radiometer, Copenhagen, Dinamarca). Os valores foram expressos como mostra a figura abaixo.

Variável	Unidade
PaCO ₂	mmHg
PaO ₂	mmHg
Saturação O ₂	%
HCO ₃ ⁻	mmol/L
Hemoglobina	g/dL
Hematócrito	%
Sódio (NA ⁺)	mmol/L
Potássio (K ⁺)	mmol/L

4.5.3. Pressão intracraniana e pressão de perfusão cerebral

Os valores da pressão intracraniana (PIC) foram registrados continuamente e expressos em mmHg. A pressão de perfusão cerebral (PPE) foi calculada através da diferença entre a PAM e a PIC, e expressa em mmHg.

$$PPE = PAM - PIC$$

4.6. MÉTODO ESTATÍSTICO

Os dados foram expressos como média $\pm$ erro-padrão da média. As variáveis hemodinâmicas, PIC e PPE entre os instantes T0 e T3 foram estudadas por meio do teste de comparação de perfis. Nos demais momentos (T4 e T5) utilizou-se o teste de análise de variância (ANOVA) com dois fatores (hematócrito e solução) e um fator (grupo). As medidas laboratoriais e de peso dos animais e tamanho da lesão foram analisadas através da ANOVA com um fator (grupo).

Foram incluídos no estudo somente animais com Ht inicial, colhido no biotério, superior a 40%, e que sobreviveram até o final da experimentação. Diferenças foram consideradas significativas quando $p < 0,05$.

Resultados

5. RESULTADOS

5.1. PESO DOS ANIMAIS

O peso dos animais variou entre 11 e 21 kg (média $14,9 \pm 1$ kg), não havendo diferença entre os grupos: controle ($14,8 \pm 0,8$ kg), HES35 ($14,7 \pm 1,3$ kg), RL35 ($13,5 \pm 1,1$ kg), HES27 ($15,2 \pm 0,6$ kg) e RL27 ($16,1 \pm 0,9$ kg), $p=0,51$. Os valores individuais encontram-se em Anexos – tabela 8.

5.2. VARIÁVEIS HEMODINÂMICAS

5.2.1. Pressão arterial média

Entre os momentos de T0 a T3, não houve diferença na comparação de perfis da pressão arterial média entre os grupos ($p>0,8$). Em T4 e T5, também não houve diferença significativa entre os grupos ($p>0,3$).

FIGURA 3 – Variação da pressão arterial média (PAM) durante o experimento nos grupos HES35 (Hidroxietilamido com Ht 35%), RL35 (Ringer lactato com Ht 35%), HES27 (Hidroxietilamido com Ht 27%), RL27 (Ringer lactato com Ht 27%) e controle (sem hemodiluição). As setas indicam os momentos de hipertensão arterial induzida com norepinefrina. Não houve diferença entre os grupos entre T0 e T3 ($p>0,8$), ou após a hemodiluição entre T4 e T5($p>0,3$).

5.2.2. Frequência cardíaca

Entre os momentos de T0 a T3, não houve diferença na comparação de perfis da frequência cardíaca entre os grupos ($p>0,9$). No entanto, em T4, os grupos com hematócrito de 27% apresentaram frequência maior do que os grupos com hematócrito de 35% e o grupo controle ($p<0,02$). Em T5, esta diferença nos grupos de hematócrito mais baixo não ocorreu ($p=0,7$).

FIGURA 2 – Variação da frequência cardíaca durante o experimento, nos grupos HES35 (Hidroxietilamido com Ht 35%), RL35 (Ringer lactato com Ht 35%), HES27 (Hidroxietilamido com Ht 27%), RL27 (Ringer lactato com Ht 27%) e controle (sem hemodiluição). A seta indica o período em que foi realizada a hemodiluição. * $p<0,02$; HES27 e RL27 < HES35, RL35 e controle.

5.2.3. Pressão de átrio direito

Não houve diferença significativa nos valores da pressão de átrio direito entre os grupos em nenhum tempo da experimentação ($p>0,05$).

FIGURA 4 – Variação da pressão de átrio direito (PAD) durante o experimento nos grupos HES35 (Hidroxietilamido com Ht 35%), RL35 (Ringer lactato com Ht 35%), HES27 (Hidroxietilamido com Ht 27%), RL27 (Ringer lactato com Ht 27%) e controle (sem hemodiluição). A seta indica o período em que foi realizada a hemodiluição.

5.2.4. Pressão média de artéria pulmonar

Entre os momentos de T0 a T3, não houve diferença na comparação de perfis da pressão média de artéria pulmonar entre os grupos ($p>0,9$). Em T4 e T5, os grupos que receberam HES tiveram uma tendência a ter uma PMAP maior ($p=0,09$), entretanto não houve diferença significativa entre os grupos.

FIGURA 5 – Variação da pressão média da artéria pulmonar durante o experimento nos grupos HES35 (Hidroxietilamido com Ht 35%), RL35 (Ringer lactato com Ht 35%), HES27 (Hidroxietilamido com Ht 27%), RL27 (Ringer lactato com Ht 27%) e controle (sem hemodiluição). A seta indica o período em que ocorreu a hemodiluição. * $p=0,09$.

5.2.5. Pressão de oclusão de artéria pulmonar

Não houve diferença significativa nos valores da pressão de oclusão de artéria pulmonar entre os grupos em nenhum momento da experimentação.

FIGURA 6 – Variação da pressão de oclusão da artéria pulmonar durante o experimento nos grupos HES35 (Hidroxietilamido com Ht 35%), RL35 (Ringer lactato com Ht 35%), HES27 (Hidroxietilamido com Ht 27%), RL27 (Ringer lactato com Ht 27%) e controle (sem hemodiluição). A seta indica o período em que ocorreu a hemodiluição.

5.2.6. Índice cardíaco

Nos momento T0 e T2 os valores do índice cardíaco não foram diferentes entre os grupos ($p>0,05$). Após a hemodiluição, T4, o IC foi maior nos grupos que receberam HES em comparação com os que receberam RL ($p<0,01$), e nos grupos com hematócrito de 27% em comparação aos de 35% ($p<0,01$). No teste de comparações múltiplas: HES27>HES35, HES27>RL35, HES27>RL27 e HES27>Controle.

FIGURA 7 – Variação do índice cardíaco durante o experimento nos grupos HES35 (Hidroxietilamido com Ht 35%), RL35 (Ringer lactato com Ht 35%), HES27 (Hidroxietilamido com Ht 27%), RL27 (Ringer lactato com Ht 27%) e controle (sem hemodiluição). A seta indica o período em que ocorreu a hemodiluição. * $p<0,01$.

5.2.7. Índice de resistência vascular sistêmica

O índice de resistência vascular sistêmica não foi significativamente diferente entre os grupos nos momentos T0 e T2 ($p>0,05$). Após a hemodiluição, em T4, os grupos com hematócrito de 27% apresentaram valores menores que os grupos com hematócrito de 35% e o controle ($p=0,012$). No teste de comparações múltiplas: HES27<RL35 e HES27<Controle.

FIGURA 8 – Variação do índice de resistência vascular periférica durante o experimento nos grupos HES35 (Hidroxietilamido com Ht 35%), RL35 (Ringer lactato com Ht 35%), HES27 (Hidroxietilamido com Ht 27%), RL27 (Ringer lactato com Ht 27%) e controle (sem hemodiluição).

A seta indica o período em que ocorreu a hemodiluição. * $p=0,012$.

5.3. PIC E PPE

5.3.1. Pressão intracraniana

Entre os momentos de T0 a T3, não houve diferença na comparação de perfis da pressão intracraniana entre os grupos ($p>0,5$). Em T4 e T5 nos grupos com hematócrito de 27% a PIC foi maior do que nos grupos com hematócrito de 35% e o controle ($p<0,03$ e $p<0,02$). No teste de comparações múltiplas: HES27>RL35 e HES27>Controle.

FIGURA 9 – Variação da pressão intracraniana (PIC) durante o experimento nos grupos HES35 (Hidroxietilamido com Ht 35%), RL35 (Ringer lactato com Ht 35%), HES27 (Hidroxietilamido com Ht 27%), RL27 (Ringer lactato com Ht 27%) e controle (sem hemodiluição). As setas indicam o período de lesão criogênica e o período em que ocorreu a hemodiluição. * $p<0,03$; ** $p<0,02$

5.3.2. Pressão de perfusão cerebral

Entre os momentos de T0 a T3, não houve diferença significativa na comparação de perfis da pressão de perfusão cerebral entre os grupos ($p > 0,9$). Em T4, os grupos com hematócrito de 35% apresentaram valores de PPE maiores que o grupo de 27% ($p < 0,02$). No teste de múltiplas comparações: RL35 > RL27, HES35 > RL27, Controle > RL27. Em T5, novamente os grupos com hematócrito de 35% apresentaram valores maiores que os do grupo de 27% ($p < 0,04$). No teste de múltiplas comparações: controle > HES27, controle > HES27 e RL35 > HES 27.

FIGURA 10 – Variação da pressão de perfusão encefálica durante o experimento nos grupos HES35 (Hidroxietilamido com Ht 35%), RL35 (Ringer lactato com Ht 35%), HES27 (Hidroxietilamido com Ht 27%), RL27 (Ringer lactato com Ht 27%) e controle (sem hemodiluição). As setas indicam o período de lesão criogênica e o período em que ocorreu a hemodiluição. * $p < 0,02$; ** $p < 0,04$.

5.4. VARIÁVEIS LABORATORIAIS

O valor médio e o erro-padrão das variáveis laboratoriais estão apresentadas em tabelas. Os valores individuais para cada animal, em cada momento do experimento, estão dispostos no item Anexos.

5.4.1. Hemoglobina

Não houve diferença nos níveis de hemoglobina no momento basal (T0) ($p=0,3$) e após a lesão criogênica (T2) ($p=0,3$). Após a hemodiluição, houve diminuição do Hb nos grupos, sendo menores nos grupos RL27 e HES 27 ($p<0,001$).

Hemoglobina (g/dL)

	T0 [#]	T2 [#]	T4*
HES35	14,1± 0,6	14,5± 0,6	11,3± 0,1
RL35	13,4± 0,2	13,7± 0,4	11± 0,2
HES27	14,1± 0,5	14,5± 0,6	8,5± 0,1
RL27	15,1± 0,5	15,4± 0,4	8,7± 0,1
Controle	14,4± 0,5	14,6± 0,5	14,5± 0,5

[#] $p>0,05$, * $p<0,05$.

5.4.2. Hematócrito

Não houve diferença no hematócrito em T0 ($p=0,2$) e em T2 ($p=0,3$). Após a hemodiluição (T4), houve diminuição do Ht nos grupos em relação ao controle, sendo menores nos grupos RL27 e HES27 ($p<0,001$).

Hematócrito (%)

	T0 [#]	T2 [#]	T4*
HES35	43,3± 1,9	44,5± 1,9	34,5± 0,3
RL35	41,4± 0,8	42,1± 1,4	33,9± 0,6
HES27	43,3± 1,6	44,5± 1,8	26,3± 0,6
RL27	46,5± 1,5	47,2± 1,3	27,1± 0,4
Controle	44,3± 1,5	44,8± 1,5	44,6± 1,5

[#] $p>0,05$, * $p<0,05$

5.4.3. Sódio

Não houve diferença entre os grupos em nenhum momento da experimentação (T0 p=0,9; T2 p=0,9; T4 p=0,07).

Concentração plasmática de sódio (mmol/L)

	T0	T2	T4
HES35	144,3± 1	144,6± 0,8	145,6± 1
RL35	144,6± 0,6	145,3± 0,7	143,7± 0,7
HES27	144,1± 0,8	144,4±1	144,1± 0,6
RL27	143,9± 1,4	144,9± 1,2	141,6± 1,3
Controle	143,5± 0,7	144,1± 0,7	144,6± 0,9

p>0,05

5.4.4. Potássio

Não houve diferença entre os grupos em nenhum momento da experimentação (T0 p=0,3; T2 p=0,8; T4 p=0,5).

Concentração plasmática de potássio (mmol/L)

	T0	T2	T4
HES35	3,6± 0,2	3,5± 0,2	3,2± 0,1
RL35	3,8± 0,1	3,8± 0,1	3,5± 0,1
HES27	3,8± 0,1	3,8± 0,1	3,4± 0,1
RL27	4± 0,2	3,9± 0,2	3,5± 0,1
Controle	4± 0,05	3,8± 0,1	3,4± 0,09

p>0,05

5.4.5. pH arterial

Não houve diferença entre os grupos em nenhum momento da experimentação (T0 p=0,9; T2 p=0,9; T4 p=0,8).

pH arterial

	T0	T2	T4
HES35	7,41± 0,01	7,41± 0,01	7,37± 0,02
RL35	7,41± 0,02	7,40± 0,02	7,37± 0,02
HES27	7,40± 0,01	7,42± 0,01	7,38± 0,02
RL27	7,40± 0,02	7,40± 0,02	7,38± 0,02
Controle	7,41± 0,01	7,41± 0,01	7,40± 0,01

p>0,05

5.4.6. Bicarbonato arterial

Não houve diferença entre os grupos em nenhum momento da experimentação (T0 p=0,5; T2 p=0,3; T4 p=0,3).

Concentração arterial de bicarbonato (mmol/L)

	T0	T2	T4
HES35	19,6± 0,5	20± 0,4	18,6± 0,4
RL35	20,2± 0,6	20,5± 0,8	20± 0,5
HES27	19,5± 0,5	20,7± 0,6	19,7± 0,9
RL27	20± 1,1	19,7± 1,2	18,7± 1,1
Controle	18,7± 0,4	18,5± 0,5	18,1± 0,2

p>0,05

5.4.7. Pressão parcial de CO₂ arterial

Nos momentos T0 e T2 não houve diferença nos valores de pCO₂ (p=0,6). Entretanto, em T4 houve uma tendência do grupo controle apresentar um pCO₂ mais baixo(p=0,052).

Estes valores não seguiram um padrão de normalidade (T0 p=0,001; T2 p=0,03; T4 p=0,004).

Pressão parcial de CO₂ arterial (mmHg)

	T0 [#]	T2 [#]	T4*
HES35	31,2± 1,5	31,5± 1,5	32,4± 1,4
RL35	32,1± 1,6	33± 1,6	35± 1,9
HES27	31,3± 0,9	32,2± 1	33,2± 0,8
RL27	32,5± 1,8	31,4± 1,8	31,1± 1,5
Controle	29,6± 0,8	29,8± 0,8	29,1± 0,4

[#]p=0,6; *p=0,052.

5.4.8. Pressão parcial arterial de O₂

Os valores da SO₂ não seguiram uma distribuição normal ($p < 0,001$). Não houve diferença significativa entre os grupos em nenhum momento do experimento (T0 $p=0,4$; T2 $p=0,2$; T4 $p=0,065$).

Pressão parcial de O₂ arterial (mmHg)

	T0 [#]	T2 [#]	T4*
HES35	256,7± 6	273± 4,5	275± 9
RL35	237± 20,4	261± 9,9	224± 31
HES27	252± 2,5	270± 4,5	273± 4,5
RL27	262± 4,1	272± 9,4	280± 4,5
Controle	248± 4,5	239± 22,4	281± 6,2

[#] $p > 0,05$; * $p = 0,052$.

5.4.9. Saturação arterial O₂

A análise estatística desta variável não foi possível de ser realizada pois os dados não seguiram uma distribuição normal ($p < 0,001$) nem tinham variância semelhantes ($p < 0,001$; alguns grupos apresentaram desvio padrão de zero em determinados momentos). Os dados estão apresentados através do valor das medianas.

Saturação arterial de O₂ (%)

	T0	T2	T4
HES35	99,7	99,7	99,7
RL35	99,5	99,7	99,3
HES27	99,7	99,7	99,8
RL27	99,7	99,7	99,7
Controle	99,7	99,7	99,7

5.5. VOLUMES EXTRAÍDO E INFUNDIDO

5.5.1. Volume extraído

O volume de sangue total extraído nos grupos que sofreram hemodiluição foi maior naqueles cuja meta foi atingir hematócrito de 27% ($p < 0,001$). No teste de comparações múltiplas: HES27>HES35, HES27>RL35, RL27>HES35 e RL27>RL35.

Volume de sangue extraído	mL
HES35	202 ± 46
RL35	136 ± 20
HES27	408 ± 43
RL27	416 ± 61

5.5.2. Volume infundido

O volume de solução infundida nos grupos que sofreram hemodiluição foi maior naqueles cuja meta foi atingir hematócrito de 27% ($p < 0,001$). No teste de comparações múltiplas: HES27>HES35, RL27>HES35 e RL27>RL25.

Volume infundido	mL
HES35	204 ± 47
RL35	248 ± 45
HES27	412 ± 40
RL27	903 ± 169

5.6 TAMANHO DA LESÃO

5.6.1. Extensão longitudinal

A extensão longitudinal da lesão encefálica, medida na superfície do cérebro, não foi estatisticamente diferente entre os grupos ($p=0,09$). Os dados desta medida não seguiram uma distribuição normal ($p<0,001$).

Grupos	cm
HES35	$5 \pm 0,2$
RL35	$4,4 \pm 0,1$
HES27	$4,3 \pm 0,1$
RL27	$4,7 \pm 0,2$
Controle	$4,8 \pm 0,1$

5.6.2. Extensão lateral

A extensão lateral da lesão encefálica, medida na superfície do cérebro, não foi estatisticamente diferente entre os grupos ($p=0,5$). Os dados desta medida não seguiram uma distribuição normal ($p<0,001$).

Grupos	cm
HES35	$4 \pm 0,1$
RL35	$3,7 \pm 0,1$
HES27	$3,7 \pm 0,1$
RL27	$3,7 \pm 0,1$
Controle	$4 \pm 0,1$

5.6.3. Profundidade

A profundidade da lesão encefálica, medida num corte frontal no centro da lesão, não foi estatisticamente diferente entre os grupos ($p=0,4$). Os dados desta medida não seguiram uma distribuição normal ($p<0,001$).

Profundidade	cm
HES35	$1,5 \pm 0,07$
RL35	$1,6 \pm 0,09$
HES27	$1,5 \pm 0$
RL27	$1,5 \pm 0,07$
Controle	$1,5 \pm 0$

Discussão

6.DISCUSSÃO

Os principais resultados deste estudo foram: a hemodiluição normovolêmica aguda aumentou a PIC e diminuiu a PPE nos animais cujo hematócrito final atingiu 27%, o que não ocorreu com os animais com Ht 35%; não houve influência da solução utilizada sobre a PIC ou a PPE.

Este projeto faz parte de uma linha de pesquisa desenvolvida no laboratório de investigação médica (LIM) 08, da Disciplina de Anestesiologia da FMUSP. O modelo de lesão criogênica utilizado foi estudado anteriormente por este grupo⁶⁷, e foi padronizado para produzir uma lesão encefálica extensa com alteração importante da complacência intracraniana (CI), atingindo níveis críticos de PIC, semelhante ao que ocorre com um TCE grave. Os trabalhos na literatura realizam a lesão criogênica colocando o nitrogênio líquido em contato com a tábua interna da calota craniana, ou diretamente sobre a dura-mater, necessitando de um tempo menor de contato para produzir a lesão. Entretanto nestes trabalhos, o foco do estudo é a medida do conteúdo de água cerebral, ou sua densidade, e a PIC atingida após a lesão não ultrapassa os 20 mmHg⁶⁸. Optou-se por realizar a lesão por tempo mais prolongado para obter uma PIC semelhante ao que ocorre em casos de TCE grave, PIC >20 mmHg. A lesão foi realizada sobre a calota intacta para que instrumentação interferisse o menos possível na complacência intracraniana, antes da lesão.

Neste estudo foram avaliados os comportamentos da pressão intracraniana (PIC) e da pressão de perfusão encefálica (PPE), durante um teste de reatividade vascular encefálica (RVE). Este teste apresentava objetivos diferentes em cada momento do experimento. No momento T1, o teste mostrou que os procedimentos de

monitorização não alteraram a RVE nem a complacência intracraniana (CI), pois a PIC não se alterou, mesmo que a PAM tenha elevado-se de 100 mmHg para 140 mmHg. No momento T3, a intenção do teste foi demonstrar que a lesão criogênica foi suficiente para alterar a CI e RVE, como aconteceu na subida da PIC de uma média de 25 mmHg para 35 mmHg. O terceiro teste, T5, mostrou a influência da solução utilizada para hemodiluição e do Ht atingido sobre a RVE e CI.

A osmolaridade plasmática e a pressão coloidoncótica não foram avaliadas neste estudo devido às dificuldades técnicas para a obtenção de tais medidas. Os resultados dos estudos sobre estas medidas e sua influência sobre a PIC ainda são conflitantes. Kaieda et al⁴⁵ mostraram que a redução da pressão coloidoncótica leva ao desenvolvimento de edema periférico, mas não tem efeito sobre o edema cerebral, após lesão criogênica em coelhos. Também em coelhos com lesão criogênica, o estudo de Zornow et al¹³ mostrou que a diminuição da pressão coloidoncótica após a administração de cristalóides não aumenta o edema produzido pela lesão. Entretanto, em estudo mais recente⁴⁶ em ratos, os animais com pressão coloidoncótica menor após hemodiluição com cristalóides apresentaram agravamento no edema cerebral provocado por lesão encefálica por fluido-percussão.

O comportamento dos grupos até antes da hemodiluição, T3, foi semelhante em todos os aspectos. A variação da PAM, da PIC e PPE e todos os demais parâmetros estudados não variaram entre os grupos neste período (T0 a T3).

À partir de T4, após a hemodiluição, os grupos passaram a exibir características distintas. Os dados obtidos serão analisados em três partes: primeiro a relação da PIC com o hematócrito; segundo a relação da PIC com a solução

utilizada; e terceiro a relação da PIC com as alterações hemodinâmicas produzidas pela hemodiluição.

A diminuição do Ht de 40% para 35%, neste estudo, não levou a diferenças tanto na PIC como na PPE em relação ao grupo controle. Os grupos com Ht de 27% mostraram aumento significativo na PIC e, conseqüentemente, menor PPE, tanto em relação ao grupo controle como aos grupos com Ht de 35%. Provavelmente, isso se deveu à diminuição do conteúdo arterial de oxigênio, diminuição do oxigênio tecidual, levando a aumento do fluxo sangüíneo cerebral para normalizar o aporte de oxigênio para o encéfalo⁶⁹. Um estudo retrospectivo de Badr et al⁷⁰ mostrou que pacientes vítimas de TCE grave (Glasgow<8), cujo Ht era inferior a 30% na sua admissão, apresentaram pior recuperação funcional quando comparados com aqueles de Ht mais elevado. Reasoner et al⁶³ mostraram em estudo experimental em coelhos que o grupo de animais submetidos à hemodiluição intensa (Hb 6g/dL) apresentaram maior área de infarto cerebral em comparação ao grupo levemente hemodiluído (Hb 11g/dL). Estudos clínicos recentes realizados na Universidade de Lund mostraram que a manutenção da concentração de hemoglobina em valores normais (Hb>12,5g/dL), além de outras medidas de manutenção da pressão coloidosmótica, de suporte hemodinâmico e de redução do metabolismo cerebral, diminuiu o número de óbitos em pacientes com TCE grave e hipertensão intracraniana de difícil controle⁷¹. Os dados do presente estudo são concordantes com os da literatura, pois a hemodiluição com Ht de 27% os valores de PIC e a PPE foram piores nos animais com lesão encefálica criogênica.

Intuitivamente, as soluções colóides sintéticas parecem ter vantagens sobre as cristalóides. Isso foi comprovado, em estudos experimentais e clínicos, em alguns

órgãos. Fraga et al⁷² demonstraram que na hemodiluição extrema, Ht 10%, em cães, o grupo de animais que recebeu HES (200/0,5) teve a função e estrutura miocárdica mais preservada do que aqueles hemodiluídos com Ringer lactato, com manutenção da função sistólica e dos parâmetros de oxigenação. Jones et al⁷³ mostraram que a hemodiluição com HES ou dextran 70 está associada a PAM mais estável, do que com RL ou albumina. Entretanto, em estudos no cérebro, os resultados são inconclusivos. Quando a lesão é de origem isquêmica, parece haver um benefício na hemodiluição realizada com soluções colóides sintéticas. Korosue et al⁷⁴ mostraram que a hemodiluição com dextran de baixo peso molecular diminuiu a área de infarto em cães submetidos à oclusão da artéria cerebral média esquerda. No estudo de Lyden et al⁶², coelhos com sintomatologia leve após lesão isquêmica se beneficiaram da hemodiluição moderada (Ht 30%) com HES (250 kDa). Nas lesões traumáticas, até o momento não foi demonstrada nenhuma vantagem sobre as soluções cristalóides. No estudo de Zhuang et al⁶⁸ não houve diferença na PIC e no conteúdo cerebral de água (edema), em porcos submetidos à lesão criogênica encefálica que receberam Ringer lactato ou dextran 70. Na revisão de literatura realizada por Zornow e Prough⁷⁵, os colóides sintéticos parecem exercer pouca influência sobre o conteúdo de água cerebral ou sobre a PIC. As soluções cristalóides isotônicas são as mais amplamente utilizadas, e têm justificativa científica para tal⁷⁵. No presente estudo, não houve diferenças, nas variáveis PIC e PPE, entre os grupos que receberam HES ou RL.

As diferenças que foram observadas entre os grupos que receberam as duas soluções surgiram nos parâmetros hemodinâmicos. O índice cardíaco foi mais elevado nos grupos que receberam HES em comparação com RL; o que também foi

observado nos grupos com menor Ht em relação aos de Ht mais elevado. O grupo HES27 foi o grupo que individualmente apresentou o maior IC, e menor IRVS. Também foi o grupo que teve a maior média de PIC, embora não significativa estatisticamente. Não há estudos relacionando maior débito cardíaco com maior PIC.

A solução colóide utilizada foi Plasmasteril®(Fresenius Kabi, Alemanha), de hidroxietilamido a 6%, com um alto peso molecular, 450 000 kDa, e uma taxa de substituição de 0,7.

É possível que outras formulações de HES, com menor peso molecular e menor grau de substituição, possam levar a um comportamento diferente na complacência intracraniana após a hemodiluição, devido à diminuição da viscosidade sangüínea. O estudo destas soluções em modelo semelhante pode ajudar direcionar a busca pela solução de reposição ideal, assim como o valor de Ht, para o trauma crânio-encefálico.

A medida da extração cerebral de oxigênio(ECO_2), conceito introduzido por Cruz et al²⁶, não foi realizada neste modelo devido à uma peculiaridade da anatomia do animal estudado. O sangue do bulbo jugular em cães recebe uma contribuição significativa da circulação extracraniana, portanto a medida de sua saturação de oxigênio não corresponde somente ao consumo cerebral, como em humanos. Esta é uma limitação deste modelo, já que atualmente esta medida é importante para a otimização da terapêutica instituída nos pacientes com trauma crânio-encefálico grave. Tal fato, inerente à qualquer trabalho experimental, mostra a necessidade da continuidade deste estudo, tornando possível o desenvolvimento de um protocolo clínico.

Conclusões

7. CONCLUSÕES

A hemodiluição normovolêmica aguda promoveu nos animais com lesão criogênica encefálica um aumento da PIC e diminuição da PPE, quando o valor do hematócrito foi de 27%. Não houve diferenças nestas variáveis quando o hematócrito atingido foi de 35%, em comparação ao grupo não hemodiluído (controle).

A solução de hidroxietilamido 450/0,7 a 6% e a solução de Ringer com lactato não apresentaram diferenças significativas na sua influência sobre a PIC e a PPE, nos animais com lesão criogênica encefálica.

Anexos

ANEXOS

TABELA 1 – Valores individuais do Hematócrito (%) dos animais em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35				RL-35			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	37.4	40.2	34.8	1	41.2	38.3	30.9
2	40.2	43.1	35	2	39.4	39.4	33
3	52.6	54.6	35.9	3	42.2	44.1	34.5
4	44.6	43.4	34.3	4	41	42.7	35.8
5	41	40.9	34.1	5	38.2	37.2	34.5
6	40.2	41.9	33.1	6	44.1	46.5	33.4
7	47.1	47.7	35	7	44.2	46.8	35.4
média	43.30	44.54	34.60	média	41.47	42.14	33.93
SD	5.20	5.06	0.88	SD	2.24	3.91	1.67
EP	1.96	1.91	0.33	EP	0.85	1.48	0.63

HES-27				RL-27			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	38.8	37.9	27.1	1	48.2	46.6	28.4
2	47.9	49	23	2	45.6	44.2	25.8
3	47.2	50.8	27.6	3	46.5	48.3	26.6
4	48.6	47.9	27.2	4	55	54.5	27.3
5	39.3	39.4	25.7	5	41.3	43.3	26.7
6	41.3	41.7	27.2	6	45.7	47.3	26.5
7	40	45.3	26.3	7	43.4	46.2	28.8
média	43.30	44.57	26.30	média	46.53	47.20	27.16
SD	4.39	4.99	1.59	SD	4.34	3.65	1.08
EP	1.66	1.89	0.60	EP	1.64	1.38	0.41

controle			
	T0	T2	T4
1	42.6	42.1	42.6
2	45.7	46.4	44.5
3	42.2	43.4	43.3
4	50.3	49.5	49.6
5	41.2	41.2	39.7
6	49.2	51.1	51.4
7	39	40.3	41.1
média	44.31	44.86	44.60
SD	4.22	4.22	4.34
EP	1.60	1.59	1.64

TABELA 2 – Valores individuais de hemoglobina (g/dL) dos animais em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35				RL-35			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	12.1	13.1	11.3	1	13.4	12.4	10
2	13.1	14	11.4	2	12.8	12.8	10.7
3	17.2	17.9	12.2	3	13.7	14.4	11.2
4	14.6	14.1	11.1	4	13.3	13.9	11.6
5	13.4	13.3	11.1	5	12.4	12.1	11.2
6	13.1	13.6	10.7	6	14.4	15.2	10.8
7	15.4	15.6	11.3	7	14.4	15.3	11.5
Média	14.13	14.51	11.30	média	13.49	13.73	11.00
SD	1.73	1.70	0.46	SD	0.75	1.32	0.55
EP	0.66	0.64	0.17	EP	0.28	0.50	0.21

HES-27				RL-27			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	12.6	12.3	8.7	1	15.7	15.2	9.2
2	15.6	16.2	7.8	2	14.9	14.4	8.3
3	15.4	16.6	8.9	3	15.2	15.8	8.6
4	15.9	15.6	8.8	4	18	17.8	8.8
5	12.8	12.8	8.3	5	13.1	14.1	8.6
6	13.4	13.6	8.8	6	14.9	15.4	8.5
7	13	14.8	8.5	7	14.2	15.1	9.3
Média	14.10	14.56	8.54	média	15.14	15.40	8.76
SD	1.46	1.69	0.39	SD	1.51	1.21	0.37
EP	0.55	0.64	0.15	EP	0.57	0.46	0.14

controle			
	T0	T2	T4
1	13.9	13.7	13.9
2	14.9	15.2	14.5
3	13.7	14.2	14.1
4	16.5	16.2	16.2
5	13.4	13.4	12.9
6	16.1	16.7	16.8
7	12.7	13.1	13.4
Média	14.46	14.64	14.54
SD	1.42	1.41	1.44
EP	0.54	0.53	0.54

TABELA 3 – Valores individuais de sódio (mmol/mL) dos animais em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35				RL-35			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	145	145	146	1	143	144	144
2	140	140	140	2	144	145	143
3	144	145	146	3	148	149	147
4	147	147	148	4	145	146	143
5	142	144	145	5	143	146	143
6	144	144	146	6	145	143	145
7	148	147	148	7	144	144	141
média	144.29	144.57	145.57	média	144.57	145.29	143.71
SD	2.75	2.37	2.70	SD	1.72	1.98	1.89
EP	1.04	0.90	1.02	EP	0.65	0.75	0.71

HES-27				RL-27			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	146	145	144	1	146	146	141
2	143	148	145	2	142	143	143
3	140	140	142	3	137	139	135
4	146	148	147	4	143	144	140
5	144	144	144	5	148	150	146
6	144	143	145	6	144	145	144
7	146	143	142	7	147	147	142
média	144.14	144.43	144.14	média	143.86	144.86	141.57
SD	2.19	2.88	1.77	SD	3.72	3.44	3.51
EP	0.83	1.09	0.67	EP	1.40	1.30	1.32

controle			
	T0	T2	T4
1	145	146	146
2	146	146	149
3	144	145	145
4	142	142	143
5	142	144	143
6	145	145	145
7	141	141	141
média	143.57	144.14	144.57
SD	1.90	1.95	2.57
EP	0.72	0.74	0.97

Tabela 4 – Valores individuais de potássio (mmol/dL) em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35				RL-35			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	3.5	3.1	3	1	3.9	4.1	3.4
2	3.2	3.3	3.3	2	3.2	3.2	3.1
3	3.7	3.7	3.3	3	3.6	3.5	3.1
4	3.8	3.9	3.4	4	4.6	4.4	4.2
5	2.7	2.6	2.4	5	4	4.1	3.9
6	4.4	4.5	3.7	6	3.9	3.9	3.1
7	4.2	4	3.4	7	3.7	3.5	3.8
média	3.64	3.59	3.21	média	3.84	3.81	3.51
SD	0.58	0.63	0.41	SD	0.43	0.43	0.45
EP	0.22	0.24	0.16	EP	0.16	0.16	0.17

HES-27				RL-27			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	3.6	3.5	3.5	1	3.4	3	3
2	3.6	4	3.5	2	5.3	5.4	4.4
3	4.2	4.1	3.8	3	4.3	4.2	3.8
4	4.6	4.4	3.9	4	3.8	3.4	3.1
5	3.6	3.5	3.2	5	4	3.7	3.4
6	3.6	3.6	3.2	6	3.9	4	3.4
7	3.4	3.5	3	7	3.8	3.8	3.6
média	3.80	3.80	3.44	média	4.07	3.93	3.53
SD	0.43	0.37	0.33	SD	0.60	0.76	0.47
EP	0.16	0.14	0.13	EP	0.23	0.29	0.18

controle			
	T0	T2	T4
1	4.3	4.3	3.5
2	3.9	3.4	3.1
3	4.1	3.5	3.3
4	4	4	3.6
5	4.3	3.7	3.3
6	4	4	3.9
7	4	3.7	3.6
média	4.09	3.80	3.47
SD	0.16	0.32	0.26
EP	0.06	0.12	0.10

Tabela 5 – Valores individuais de pH arterial dos animais, em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35				RL-35			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	7.4	7.41	7.4	1	7.36	7.36	7.35
2	7.42	7.44	7.36	2	7.44	7.43	7.42
3	7.31	7.32	7.26	3	7.39	7.39	7.36
4	7.47	7.48	7.45	4	7.33	7.33	7.26
5	7.4	7.4	7.35	5	7.51	7.48	7.46
6	7.44	7.42	7.4	6	7.39	7.48	7.35
7	7.43	7.43	7.39	7	7.46	7.38	7.43
média	7.41	7.41	7.37	média	7.41	7.41	7.38
SD	0.05	0.05	0.06	SD	0.06	0.06	0.07
EP	0.02	0.02	0.02	EP	0.02	0.02	0.03

HES-27				RL-27			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	7.42	7.42	7.41	1	7.41	7.37	7.41
2	7.37	7.47	7.48	2	7.38	7.37	7.41
3	7.36	7.36	7.32	3	7.32	7.31	7.27
4	7.4	7.43	7.36	4	7.31	7.44	7.42
5	7.43	7.4	7.34	5	7.48	7.51	7.49
6	7.46	7.45	7.41	6	7.48	7.44	7.36
7	7.41	7.42	7.37	7	7.44	7.42	7.36
Média	7.41	7.42	7.38	média	7.40	7.41	7.39
SD	0.03	0.04	0.05	SD	0.07	0.06	0.07
EP	0.01	0.01	0.02	EP	0.03	0.02	0.03

controle			
	T0	T2	T4
1	7.4	7.42	7.43
2	7.4	7.42	7.41
3	7.39	7.38	7.4
4	7.4	7.4	7.37
5	7.44	7.39	7.42
6	7.46	7.49	7.44
7	7.4	7.4	7.38
Média	7.41	7.41	7.41
SD	0.03	0.04	0.03
EP	0.01	0.01	0.01

TABELA 6 - Valores individuais de PCO₂ (mmHg) dos animais, em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35				RL-35			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	31.5	30.03	30	1	34.7	33.6	33.8
2	28.5	29	32.5	2	30.3	34.4	31.6
3	39.6	40.6	40.8	3	31.3	31.9	34.1
4	30	29.1	30.3	4	40	40.9	46.3
5	27.6	29.3	30.5	5	29.4	33.2	32.5
6	29.5	32	29.9	6	32.5	26.5	36.2
7	31.9	30.7	33.3	7	26.9	30.9	31
Média	31.23	31.53	32.47	média	32.16	33.06	35.07
SD	3.99	4.14	3.90	SD	4.23	4.33	5.25
EP	1.51	1.56	1.47	EP	1.60	1.64	1.98

HES-27				RL-27			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	34.2	35	36.6	1	38	40.3	37.3
2	34	31.3	30.8	2	30.7	30.2	29.1
3	33.1	35.8	35.5	3	30.3	30.7	30.6
4	30.7	27.6	31.8	4	40.8	26.6	27.9
5	28.5	33.1	34.3	5	28.7	26.5	26.7
6	30	32.5	32.1	6	31	35.6	36.5
7	29	30.2	31.6	7	28.2	30.3	30.2
Média	31.36	32.21	33.24	média	32.53	31.46	31.19
SD	2.38	2.82	2.22	SD	4.87	4.95	4.13
EP	0.90	1.07	0.84	EP	1.84	1.87	1.56

controle			
	T0	T2	T4
1	31.8	29.7	27.9
2	27.8	26.5	28.9
3	32.5	31.3	30.5
4	28.7	30.8	30.4
5	29.9	33.6	28.1
6	26.4	27.9	28.4
7	30.2	28.8	29.5
Média	29.61	29.80	29.10
SD	2.16	2.35	1.06
EP	0.82	0.89	0.40

TABELA 7 – Valores individuais de PO₂ (mmHg) dos animais, em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35				RL-35			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	259	282	288	1	271	291	125
2	254	286	288	2	257	285	302
3	285	286	315	3	246	255	86.5
4	255	266	259	4	246	248	271
5	264	270	248	5	259	271	264
6	246.9	267.8	253.6	6	116.3	212.9	238.5
7	232.7	252.9	283.1	7	263.6	270.6	283.1
média	256.66	272.96	276.39	média	236.99	261.93	224.30
SD	16.03	12.30	23.92	SD	53.97	26.40	83.97
EP	6.06	4.65	9.04	EP	20.40	9.98	31.74

HES-27				RL-27			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	254	255	288	1	259	293	301
2	260	267	258	2	266	288	280
3	249	263	282	3	256	262	273
4	243	262	261	4	246	225	281
5	260	286	263	5	258	261	272
6	256.8	287.5	283.3	5	281.2	283.9	264.1
7	246.6	272.9	275.5	7	267.6	294.5	290
média	252.77	270.49	272.97	média	261.97	272.49	280.16
SD	6.71	12.36	12.16	SD	11.05	25.08	12.30
EP	2.54	4.67	4.60	EP	4.18	9.48	4.65

controle			
	T0	T2	T4
1	252.2	267.6	275.7
2	235.3	129.5	263
3	260.7	185.3	285
4	230	292.2	301.6
5	252.7	264.4	260.9
6	249	265.8	281
7	262.5	274.4	302.1
média	248.91	239.89	281.33
SD	12.19	59.35	16.54
EP	4.61	22.43	6.25

Tabela 8 – Valores individuais do peso (kg) dos animais em cada grupo experimental

	<u>PESO(kg)</u>				
	HES-35	RL-35	HES-27	RL-27	controle
1	11	11	16	18	14
2	12	12	13	18	16
3	17	15	17	13	13
4	15	18	15	20	14
5	11	17	16	14	13
6	16	11	17	15	19
7	21	11	13	15	15
média	14.71	13.57	15.29	16.14	14.86
SD	3.68	3.05	1.70	2.54	2.12
EP	1.39	1.15	0.64	0.96	0.80

TABELA 9 – Valores individuais do volume de sangue extraído em cada grupo experimental.

	<u>VOLUME EXTRAÍDO(ml)</u>			
	HES-35	RL-35	HES-27	RL-27
1	80	50	400	600
2	120	80	580	400
3	400	180	520	300
4	250	180	440	660
5	100	120	300	200
6	140	188	350	400
7	325	160	266	350
média	202.143	136.86	408	416
SD	124.159	54.673	114.32	162
EP	46.9277	20.664	43.207	61.4

TABELA 10 – Valores individuais do volume de solução infundida durante a hemodiluição em cada grupo experimental.

		<u>VOLUME</u> <u>INFUNDIDO(ml)</u>		
	HES-35	RL-35	HES-27	RL-27
1	80	100	400	1700
2	120	160	580	800
3	400	400	520	500
4	250	360	440	1320
5	100	120	300	500
6	140	280	350	800
7	340	320	300	700
média	204.286	248.57	412.86	903
SD	126.736	121.03	107.81	447
EP	47.9015	45.744	40.75	169

TABELA 11 – Valores individuais do comprimento da lesão criogênica para cada grupo experimental.

	<u>COMPRIMENTO(cm)</u>				
	HES-35	RL-35	HES-27	RL-27	controle
1	5	5	4	4.5	4
2	6	4.5	4	4.5	5
3	4.5	4.5	5	5.5	5
4	4.5	4.5	4.5	6	5
5	4.5	3.5	4.5	4	5
6	5	4.5	4.5	4.5	5
7	6	4.5	4	4.5	5
média	5.07	4.43	4.36	4.79	4.86
SD	0.67	0.45	0.38	0.70	0.38
EP	0.25	0.17	0.14	0.26	0.14

TABELA 12 – Valores individuais da largura da lesão criogênica em cada grupo experimental.

	<u>LARGURA(cm)</u>				
	HES-35	RL-35	HES-27	RL-27	controle
1	4	4.5	3	4	3.5
2	5	4	4	4	4.5
3	4	4	4.5	4	4
4	4	3	4	3.5	4
5	4	3.5	4	3.5	4
6	3.5	3.5	3.5	3.5	4
7	4	4	3.5	4	4
média	4.07	3.79	3.79	3.79	4.00
SD	0.45	0.49	0.49	0.27	0.29
EP	0.17	0.18	0.18	0.10	0.11

TABELA 13 – Valores individuais da profundidade da lesão em cada grupo experimental.

	<u>PROFUNDIDADE(cm)</u>				
	HES-35	RL-35	HES-27	RL-27	controle
1	1.5	2	1.5	1.5	1.5
2	2	2	1.5	1.5	1.5
3	1.5	1.5	1.5	2	1.5
4	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
5	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
6	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
7	1.5	1.5	1.5	1.5	1.5
média	1.57	1.64	1.50	1.57	1.50
SD	0.19	0.24	0.00	0.19	0.00
EP	0.07	0.09	0.00	0.07	0.00

TABELA 14 – Valores individuais da PIC em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35							RL-35						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5		T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	9	7	24	30	25	33	1	6	14	22	44	22	35
2	2	1	26	44	25	42	2	12	13	33	44	33	33
3	3	4	27	33	34	44	3	6	6	27	34	30	37
4	7	7	12	19	25	40	4	2	3	18	29	28	32
5	4	3	28	43	20	38	5	8	9	30	30	29	32
6	2	3	23	26	20	27	6	2	3	21	30	36	42
7	7	9	22	29	44	60	7	9	9	20	30	27	30
média	4.86	4.86	23.14	32.00	27.57	40.57	média	6.43	8.14	24.43	34.43	29.29	34.43
SD	2.79	2.85	5.37	8.98	8.62	10.33	SD	3.64	4.41	5.62	6.73	4.46	4.04
EP	1.06	1.08	2.03	3.39	3.26	3.90	EP	1.38	1.67	2.13	2.54	1.69	1.53

HES-27							RL-27						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5		T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	6	5	27	31	29	42	1	8	6	15	18	45	45
2	7	8	25	34	57	60	2	8	8	21	26	34	45
3	9	9	32	47	42	64	3	5	6	19	32	27	43
4	4	4	21	29	27	54	4	6	6	17	20	40	38
5	14	14	32	39	32	39	5	4	5	29	31	32	41
6	13	15	29	40	34	46	6	12	12	30	35	32	35
7	5	4	21	30	23	35	7	10	11	30	39	46	64
média	8.29	8.43	26.71	35.71	34.86	48.57	média	7.57	7.71	23.00	28.71	36.57	44.43
SD	3.90	4.58	4.64	6.58	11.45	10.98	SD	2.82	2.75	6.51	7.74	7.21	9.38
EP	1.48	1.73	1.76	2.49	4.33	4.15	EP	1.07	1.04	2.46	2.93	2.72	3.54

controle						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	4	4	20	30	25	25
2	7	7	25	31	28	36
3	5	5	34	45	34	44
4	6	6	24	28	31	35
5	8	11	27	37	29	35
6	7	7	17	23	23	25
7	6	5	32	44	35	40
média	6.14	6.43	25.57	34.00	29.29	34.29
SD	1.35	2.30	6.08	8.29	4.42	7.11
EP	0.51	0.87	2.30	3.13	1.67	2.69

TABELA 15 – Valores individuais da PAM dos animais, em cada grupo em função do momento experimental

HES-35							RL-35						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5		T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	112	136	103	139	105	143	1	74	136	69	138	76	141
2	110	141	101	138	89	151	2	112	145	115	151	103	141
3	105	145	108	137	106	141	3	109	147	103	140	103	142
4	73	134	105	138	104	137	4	102	135	87	150	85	149
5	86	142	82	140	82	146	5	99	143	92	147	89	141
6	108	144	99	149	83	143	6	102	151	109	148	108	137
7	100	135	103	138	109	147	7	88	146	104	143	87	137
Média	99.14	139.57	100.14	139.86	96.86	144.00	média	98.00	143.29	97.00	145.29	93.00	141.14
SD	14.45	4.50	8.49	4.14	11.71	4.51	SD	13.08	5.85	15.61	5.02	11.76	4.02
EP	5.46	1.70	3.21	1.56	4.43	1.70	EP	4.94	2.21	5.90	1.90	4.45	1.52

HES-27							RL-27						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5		T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	112	139	101	144	78	158	1	88	140	98	131	122	141
2	80	145	102	147	111	129	2	94	139	94	139	86	145
3	103	145	104	154	95	136	3	108	147	91	139	72	145
4	108	141	102	146	95	135	4	103	146	113	144	89	137
5	87	141	105	134	89	140	5	99	148	96	151	85	144
6	108	147	103	141	98	140	6	88	148	83	137	70	141
7	94	153	109	147	103	146	7	102	137	105	152	99	141
Média	98.86	144.43	103.71	144.71	95.57	140.57	média	97.43	143.57	97.14	141.86	89.00	142.00
SD	12.09	4.72	2.69	6.16	10.42	9.31	SD	7.70	4.72	9.69	7.63	17.63	2.89
EP	4.57	1.78	1.02	2.33	3.94	3.52	EP	2.91	1.78	3.66	2.88	6.66	1.09

controle						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	113	142	106	147	80	139
2	108	137	103	153	95	149
3	98	134	102	136	100	145
4	100	157	105	138	101	177
5	92	140	107	149	109	148
6	100	142	91	139	99	135
7	108	149	96	147	96	142
Média	102.71	143.00	101.43	144.14	97.14	147.86
SD	7.23	7.75	5.86	6.44	8.82	13.77
EP	2.73	2.93	2.21	2.43	3.33	5.20

TABELA 16 – Valores individuais da PPE dos animais, em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35							RL-35						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5		T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	103	129	79	109	80	110	1	68	122	47	94	54	106
2	108	140	75	94	64	109	2	100	132	82	107	70	108
3	102	141	81	104	72	97	3	103	141	76	106	73	105
4	66	127	93	119	79	97	4	100	132	69	121	57	117
5	82	139	54	97	62	108	5	91	134	62	117	60	109
6	106	141	76	123	63	116	6	100	148	88	118	72	95
7	93	126	81	109	65	87	7	79	137	84	113	60	107
média	94.29	134.71	77.00	107.86	69.29	103.43	média	91.57	135.14	72.57	110.86	63.71	106.71
SD	15.35	6.99	11.73	10.65	7.70	10.05	SD	13.28	8.13	14.42	9.30	7.76	6.50
EP	5.80	2.64	4.43	4.03	2.91	3.80	EP	5.02	3.07	5.45	3.51	2.93	2.46

HES-27							RL-27						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5		T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	106	134	74	113	49	116	1	80	134	83	113	77	96
2	73	137	77	113	54	69	2	86	131	73	113	52	100
3	94	136	72	107	53	72	3	103	141	72	107	45	102
4	104	137	81	117	68	81	4	97	140	96	124	49	99
5	73	127	73	95	57	101	5	95	143	67	120	53	103
6	95	132	74	101	64	94	6	76	136	53	102	38	106
7	89	149	88	117	80	111	7	92	126	75	113	53	77
média	90.57	136.00	77.00	109.00	60.71	92.00	média	89.86	135.86	74.14	113.14	52.43	97.57
SD	13.35	6.73	5.72	8.41	10.73	18.58	SD	9.65	6.04	13.30	7.38	12.11	9.61
EP	5.05	2.54	2.16	3.18	4.06	7.02	EP	3.65	2.28	5.03	2.79	4.58	3.63

controle						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	109	138	86	117	55	114
2	101	130	78	122	67	113
3	93	129	68	91	66	101
4	94	151	81	107	70	143
5	84	121	80	106	80	110
6	93	136	74	117	76	109
7	102	143	63	104	61	102
média	96.57	135.43	75.71	109.14	67.86	113.14
SD	8.10	9.88	7.97	10.48	8.51	14.09
EP	3.06	3.73	3.01	3.96	3.22	5.32

TABELA 17 – Valores individuais da pressão de átrio direito dos animais, em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35				RL-35			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	7	8	6	1	3	2	2
2	6	6	6	2	6	5	6
3	2	1	3	3	1	1	1
4	3	4	4	4	3	2	4
5	3	3	3	5	3	3	2
6	8	8	8	6	7	10	7
7	6	6	6	7	6	6	6
média	5.00	5.14	5.14	média	4.14	4.14	4.00
SD	2.31	2.61	1.86	SD	2.19	3.13	2.38
EP	0.87	0.99	0.70	EP	0.83	1.18	0.90

HES-27				RL-27			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	8	7	6	1	8	8	7
2	6	2	0	2	5	4	0
3	6	4	6	3	2	1	1
4	2	3	4	4	7	6	6
5	3	1	1	5	1	1	2
6	8	8	8	6	4	4	4
7	5	4	4	7	5	4	5
média	5.43	4.14	4.14	média	4.57	4.00	3.57
SD	2.30	2.54	2.85	SD	2.51	2.52	2.64
EP	0.87	0.96	1.08	EP	0.95	0.95	1.00

controle			
	T0	T2	T4
1	9	7	7
2	2	1	2
3	6	2	2
4	6	7	7
5	5	6	6
6	3	4	4
7	6	4	4
média	5.29	4.43	4.57
SD	2.29	2.37	2.15
EP	0.87	0.90	0.81

TABELA 18 – Valores individuais da PMAP dos animais, em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35							RL-35						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5		T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	15	16	16	18	17	19	1	12	12	11	9	10	12
2	18	21	16	21	17	24	2	17	20	19	23	17	20
3	12	12	12	14	13	12	3	17	15	18	17	16	15
4	12	16	15	16	21	23	4	14	15	13	16	13	14
5	13	15	14	16	13	17	5	12	13	12	14	11	15
6	16	16	17	19	15	17	6	16	20	18	19	15	17
7	13	15	13	14	13	16	7	17	18	17	17	13	13
média	14.14	15.86	14.71	16.86	15.57	18.29	média	15.00	16.14	15.43	16.43	13.57	15.14
SD	2.27	2.67	1.80	2.61	2.99	4.15	SD	2.31	3.24	3.31	4.31	2.57	2.67
EP	0.86	1.01	0.68	0.99	1.13	1.57	EP	0.87	1.22	1.25	1.63	0.97	1.01

HES-27							RL-27						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5		T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	18	18	16	17	17	21	1	17	20	17	20	16	17
2	13	20	16	17	12	12	2	12	15	12	13	8	10
3	14	22	12	14	15	15	3	15	15	15	15	14	15
4	12	13	13	14	13	17	4	17	23	19	20	16	21
5	12	15	14	16	14	16	5	12	14	15	16	13	17
6	20	21	19	22	20	25	6	15	20	14	21	13	18
7	16	18	15	16	15	19	7	15	14	16	17	15	15
média	15.00	18.14	15.00	16.57	15.14	17.86	média	14.71	17.29	15.43	17.43	13.57	16.14
SD	3.11	3.24	2.31	2.70	2.67	4.26	SD	2.06	3.64	2.23	2.99	2.76	3.39
EP	1.18	1.22	0.87	1.02	1.01	1.61	EP	0.78	1.38	0.84	1.13	1.04	1.28

controle						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	15	16	14	18	13	18
2	16	16	17	16	18	20
3	15	18	18	19	16	18
4	13	14	14	16	14	19
5	14	18	15	19	15	17
6	13	16	14	15	13	16
7	17	17	14	16	14	15
média	14.71	16.43	15.14	17.00	14.71	17.57
SD	1.50	1.40	1.68	1.63	1.80	1.72
EP	0.57	0.53	0.63	0.62	0.68	0.65

TABELA 19 - Valores individuais da POAP dos animais, em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35				RL-35			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	8	8	7	1	4	5	5
2	9	9	11	2	8	8	8
3	5	5	6	3	6	6	7
4	5	6	7	4	8	7	7
5	7	6	6	5	5	5	5
6	10	10	10	6	9	9	8
7	7	7	7	7	7	7	6
média	7.29	7.29	7.71	média	6.71	6.71	6.57
SD	1.89	1.80	1.98	SD	1.80	1.50	1.27
EP	0.71	0.68	0.75	EP	0.68	0.57	0.48

HES-27				RL-27			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	11	9	9	1	9	9	9
2	7	6	2	2	7	7	3
3	7	7	8	3	5	5	5
4	5	6	5	4	11	11	11
5	4	4	5	5	3	4	4
6	13	11	14	6	7	7	7
7	8	7	8	7	7	7	9
média	7.86	7.14	7.29	média	7.00	7.14	6.86
SD	3.18	2.27	3.82	SD	2.58	2.34	2.97
EP	1.20	0.86	1.44	EP	0.98	0.88	1.12

controle			
	T0	T2	T4
1	9	9	9
2	5	4	5
3	6	5	5
4	6	7	7
5	8	8	8
6	7	7	7
7	8	7	7
média	7.00	6.71	6.86
SD	1.41	1.70	1.46
EP	0.53	0.64	0.55

TABELA 20 – Valores individuais da frequência cardíaca dos animais, em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35							RL-35						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5		T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	89	61	70	51	81	98	1	90	64	77	75	80	61
2	100	85	76	65	70	55	2	74	83	87	91	68	44
3	70	57	72	64	82	65	3	113	61	110	58	108	54
4	59	55	80	71	97	107	4	94	50	79	45	85	64
5	87	82	86	74	86	71	5	61	61	53	46	59	46
6	92	70	49	53	73	53	6	62	54	75	57	40	45
7	78	44	78	49	91	121	7	85	62	98	73	66	44
média	82.14	64.86	73.00	61.00	82.86	81.43	média	82.71	62.14	82.71	63.57	72.29	51.14
SD	14.06	14.92	11.82	10.02	9.51	27.02	SD	18.62	10.45	18.19	16.83	21.50	8.53
EP	5.32	5.64	4.47	3.79	3.60	10.21	EP	7.04	3.95	6.88	6.36	8.13	3.23

HES-27							RL-27						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5		T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	90	70	69	61	87	62	1	77	44	77	51	96	112
2	53	41	67	59	87	50	2	80	78	76	67	81	85
3	74	119	67	56	103	47	3	138	110	123	95	121	68
4	88	80	81	56	80	56	4	40	40	87	67	89	37
5	73	58	109	89	103	83	5	73	78	114	81	102	84
6	76	40	72	44	83	75	6	75	66	72	58	66	51
7	87	55	117	60	115	96	7	78	60	78	58	86	60
média	77.29	66.14	83.14	60.71	94.00	67.00	média	80.14	68.00	89.57	68.14	91.57	71.00
SD	12.85	27.41	21.07	13.71	13.03	18.24	SD	29.01	23.78	20.44	15.21	17.31	24.94
EP	4.86	10.36	7.97	5.18	4.92	6.89	EP	10.97	8.99	7.72	5.75	6.54	9.43

controle						
	T0	T1	T2	T3	T4	T5
1	99	101	74	86	67	62
2	47	59	115	62	98	58
3	63	55	101	86	88	73
4	63	77	69	65	57	62
5	70	69	80	60	71	54
6	81	77	64	72	73	79
7	126	74	92	59	103	59
média	78.43	73.14	85.00	70.00	79.57	63.86
SD	26.54	15.02	18.48	11.73	17.05	8.90
EP	10.03	5.68	6.98	4.43	6.44	3.36

TABELA 21 – Valores individuais do índice cardíaco dos animais, em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35				RL-35			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	1.98	1.77	2.35	1	1.33	1.2	1.42
2	3.41	3.13	2.34	2	2.24	3.1	2.43
3	2.15	2.33	2.96	3	2.77	3.03	3.36
4	1.64	1.97	3.23	4	2.69	2.55	3.11
5	1.92	2.32	2.6	5	1.79	2.09	1.9
6	2.39	2.53	2.44	6	2.03	2.7	2.22
7	2.29	2.19	3.68	7	2.27	3.15	1.87
média	2.25	2.32	2.80	média	2.16	2.55	2.33
SD	0.57	0.44	0.51	SD	0.50	0.70	0.70
EP	0.21	0.16	0.19	EP	0.19	0.26	0.26
HES-27				RL-27			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	3.34	2.65	4.88	1	1.74	2.38	2.6
2	1.76	2.25	3.63	2	0.99	1.11	1.9
3	2.18	2.98	4.13	3	2.36	2.66	3.58
4	1.89	2.04	2.58	4	2.3	2.52	4.04
5	2.52	3.91	4.13	5	2.15	2.61	2.79
6	2.57	2.96	3.68	6	1.88	2.42	2.62
7	2.69	3.63	4.04	7	1.71	2.1	2.52
média	2.42	2.92	3.87	média	1.88	2.26	2.86
SD	0.54	0.68	0.70	SD	0.47	0.54	0.72
EP	0.20	0.26	0.26	EP	0.18	0.20	0.27
controle							
	T0	T2	T4				
1	2.92	3.44	2.62				
2	2.42	3.65	2.82				
3	1.78	3.49	3.24				
4	1.68	2.04	1.75				
5	1.79	2.42	2.43				
6	2.33	2.02	2.24				
7	3.34	3.18	3				
média	2.32	2.89	2.59				
SD	0.63	0.71	0.50				
EP	0.24	0.27	0.19				

TABELA 22 – Valores individuais do índice de resistência vascular sistêmica dos animais, em cada grupo, em função do momento experimental

HES-35				RL-35			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	3911	4254	3300	1	4318	4464	4177
2	2441	2354	2798	2	3501	2816	3095
3	3793	3989	2780	3	3031	2879	2376
4	5232	3810	2253	4	2913	2731	2084
5	3379	2727	2430	5	4071	3830	3661
6	3413	2684	2653	6	3657	2932	2705
7	3247	3572	2392	7	2928	2488	3513
média	3630.9	3341.4	2658	média	3488.4	3162.9	3087.3
SD	850.73	742.7	349.63	SD	564.3	711.12	747.95
EP	321.54	280.71	132.15	EP	213.28	268.78	282.7
HES-27				RL-27			
	T0	T2	T4		T0	T2	T4
1	2492	2354	1801	1	3680	3056	3543
2	3405	3548	2337	2	7121	6500	3610
3	3419	2876	1745	3	3492	2649	1540
4	4565	3879	2757	4	3055	3431	1641
5	2698	2148	1704	5	3302	2915	2437
6	3105	2564	1958	6	3576	2611	2074
7	2679	2293	1878	7	3356	2930	2301
média	3194.7	2808.9	2025.7	média	3940.3	3441.7	2449.4
SD	705.54	666.55	385.33	SD	1417.2	1376	835.32
EP	266.67	251.93	145.64	EP	535.65	520.07	315.72
controle							
	T0	T2	T4				
1	2935	1908	2228				
2	2913	2279	2667				
3	4052	2473	2395				
4	4484	4033	4258				
5	3750	3472	3254				
6	3393	3518	3389				
7	2420	2090	2399				
Média	3421	2824.7	2941.4				
SD	722.66	832.79	731.26				
EP	273.14	314.77	276.39				

Referências bibliográficas

8. Referências Bibliográficas

- ¹ ATLS - Advanced Trauma Life Support. American college of Surgeons Committee on Trauma; 1997. Cap. 6, p.181-206.
- ² Baigelman W. O'Brien JC. Pulmonary effects of head trauma. *Neurosurgery*. 1981; 9(6):729-40.
- ³ Zwetnow N. CFB autoregulation to blood pressure and intracranial pressure variations. *Scand J Clin Lab Invest Suppl*. 1968; 102:V:A.
- ⁴ Chesnut RM. Marshall LF. Klauber MR. Blunt BA. Baldwin N. Eisenberg HM. Jane JA. Marmarou A. Foulkes MA. The role of secondary brain injury in determining outcome from severe head injury. *J Trauma*. 1993; 34(2):216-22.
- ⁵ Asgeirsson B. Grande PO. Nordstrom CH. A new therapy of post-trauma brain oedema based on haemodynamic principles for brain volume regulation. *Intensive Care Med*. 1994; 20(4):260-7.
- ⁶ Chesnut RM. Avoidance of hypotension: conditio sine qua non of successful severe head-injury management. *J Trauma*. 1997; 42(5 Suppl):S4-9.
- ⁷ Kline RA. Beneficial effects of hemodilution on cerebral microcirculation. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1994; 6(1):54-8.
- ⁸ Korosue K. Heros RC. Mechanism of cerebral blood flow augmentation by hemodilution in rabbits. *Stroke*. 1992; 23(10):1487-92.
- ⁹ Wood JH. Simeone FA. Fink EA. Golden MA. Hypervolemic hemodilution in experimental focal cerebral ischemia. Elevation of cardiac output, regional cortical blood flow, and ICP after intravascular volume expansion with low molecular weight dextran. *J Neurosurg*. 1983; 59(3):500-9.
- ¹⁰ Schell RM. Applegate RL 2nd. Cole DJ. Salt, starch, and water on the brain. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1996; 8(2):178-82.
- ¹¹ Shackford SR. Effect of small-volume resuscitation on intracranial pressure and related cerebral variables. *J Trauma*. 1997; 42(5 Suppl):S48-53.
- ¹² Zornow MH. Todd MM. Moore SS. The acute cerebral effects of changes in plasma osmolality and oncotic pressure. *Anesthesiology*. 1987; 67(6):936-41.
- ¹³ Zornow MH. Scheller MS. Todd MM. Moore SS. Acute cerebral effects of isotonic crystalloid and colloid solutions following cryogenic brain injury in the rabbit. *Anesthesiology*. 1988; 69(2):180-4.

- ¹⁴ Langfitt TW. Weinstein JD. Kassell NF. Gagliardi LJ. Transmission of increased intracranial pressure. II. Within supratentorial space. *J Neurosurg.* 1964; 21:998-1005.
- ¹⁵ Lassen NA. Cerebral blood flow and oxygen consumption in man. *Physiol Rev.* 1959; 39(2):183-238.
- ¹⁶ Langfitt TW. Increased intracranial pressure. *Clin Neurosurg.* 1969; 16:436-71.
- ¹⁷ Lassen NA. Christensen MS. Physiology of cerebral blood flow. *Brit J Anaesth.* 1976; 48(8):719-34.
- ¹⁸ Strandgaard S. Paulson OB. Cerebral autoregulation. *Stroke.* 1984;15(3):413-6.
- ¹⁹ Gray WJ. Rosner MJ. Pressure-volume index as a function of cerebral perfusion pressure. Part 2: The effects of low cerebral perfusion pressure and autoregulation. *J Neurosurg.* 1987; 67(3):377-80.
- ²⁰ Gray WJ. Rosner MJ. Pressure-volume index as a function of cerebral perfusion pressure. Part 1: The effects of cerebral perfusion pressure changes and anesthesia. *J Neurosurg.* 1987; 67(3):369-76.
- ²¹ Langfitt T W. Kassell NF. Weinstein JD. Cerebral blood flow with intracranial hypertension. *Neurology.* 1965; 15:761-73.
- ²² Miller JD. Volume and pressure in the craniospinal axis. *Clin Neurosurg.* 1975; 22:76-105.
- ²³ Miller JD. Becker DP. Secondary insults to the injured brain. *J R Coll Surg Edinb.* 1982; 27(5):292-8.
- ²⁴ Lassen NA. Autoregulation of cerebral blood flow. *Circulation Research.* 1964; 15(suppl)201-4.
- ²⁵ Harper AM. Autoregulation of cerebral blood flow: influence of the arterial blood pressure on the blood flow through the cerebral cortex. *J Neurol Neurosurg Psychiatry.* 1966; 29(5):398-403.
- ²⁶ Cruz J. *Neuroemergências.* São Paulo: Atheneu; 2005
- ²⁷ Grotta J. Ackerman R. Correia J. Fallick G. Chang J. Whole blood viscosity parameters and cerebral blood flow. *Stroke.* 1982;13(3):296-301.
- ²⁸ Bradbury MW. The blood-brain barrier. *Exp Physiol.* 1993; 78:453-472.
- ²⁹ Tornheim PA. McLaurin RL. Acute changes in regional brain water content following experimental closed head injury. *J Neurosurg.* 1981; 55(3):407-13.

- ³⁰ Rapoport SI. Effect of concentrated solutions on blood-brain barrier. *Am J Physiol.* 1970; 219(1):270-4.
- ³¹ Brightman MW. Hori M. Rapoport SI. Reese TS. Westergaard E. Osmotic opening of tight junctions in cerebral endothelium. *J Comp Neurol.* 1973;152(4):317-25.
- ³² Hansson HA. Johansson B. Blomstrand C. Ultrastructural studies on cerebrovascular permeability in acute hypertension. *Acta Neuropathol.* 1975; 32(3):187-98.
- ³³ Rapoport SI. Opening of the blood-brain barrier by acute hypertension. *Exp Neurol.* 1976; 52(3):467-79.
- ³⁴ Kogure K. Busto R. Scheinberg P. The role of hydrostatic pressure in ischemic brain edema. *Ann Neurol.* 1981;9(3):273-82.
- ³⁵ Hatashita S. Hoff JT. Ishii S. Focal brain edema associated with acute arterial hypertension. *J Neurosurg.* 1986; 64(4):643-9.
- ³⁶ Schneider R. Current status of hemodilution therapy. *Acta Med Austriaca.* 1991;18(Suppl) 1:37-40.
- ³⁷ Prough DS. Whitley JM. Olympio MA. Taylor CL. DeWitt DS. Hypertonic/hyperoncotic fluid resuscitation after hemorrhagic shock in dogs. *Anesth Analg.* 1991; 73(6):738-44.
- ³⁸ Kee DB Jr. Wood JH. Rheology of the cerebral circulation. *Neurosurgery.* 1984; 15(1):125-31.
- ³⁹ Hudak ML. Koehler RC. Rosenberg AA. Traystman RJ. Jones MD Jr. Effect of hematocrit on cerebral blood flow. *Am J Physiol.* 1986; 251(1 Pt 2):H63-70.
- ⁴⁰ Rebel A. Lenz C. Krieter H. Waschke KF. Van Ackern K. Kuschinsky W. Oxygen delivery at high blood viscosity and decreased arterial oxygen content to brains of conscious rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2001; 280(6):H2591-7.
- ⁴¹ Goulin GD. Duthie SE. Zornow MH. Scheller MS. Peterson BM. Global cerebral ischemia: effects of pentastarch after reperfusion. *Anesth Analg.* 1994;79(6):1036-42.
- ⁴² Zornow MH. Scheller MS. Shackford SR. Effect of a hypertonic lactated Ringer's solution on intracranial pressure and cerebral water content in a model of traumatic brain injury. *J Trauma.* 1989; 29(4):484-8.
- ⁴³ Todd MM. Drummond JC. U HS. The hemodynamic consequences of high-dose methohexital anesthesia in humans. *Anesthesiology.* 1984;61(5):495-501.

- ⁴⁴ Schmoker JD. Zhuang J. Shackford SR. Hypertonic fluid resuscitation improves cerebral oxygen delivery and reduces intracranial pressure after hemorrhagic shock. *J Trauma*. 1991;31(12):1607-13.
- ⁴⁵ Kaieda R. Todd MM. Warner DS. Prolonged reduction in colloid oncotic pressure does not increase brain edema following cryogenic injury in rabbits. *Anesthesiology*. 1989; 71(4):554-60.
- ⁴⁶ Drummond JC. Patel PM. Cole DJ. Kelly PJ. The effect of the reduction of colloid oncotic pressure, with and without reduction of osmolality, on post-traumatic cerebral edema. *Anesthesiology*. 1988;88(4):993-1002.
- ⁴⁷ Velasco IT. Pontieri V. Rocha e Silva M Jr. Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol*. 1980; 239(5):H664-73.
- ⁴⁸ Akaishi EH. Choque hemorrágico experimental : efeitos metabólicos e hemodinâmicos da desocclusão da aorta e do uso de soluções salinas hipertônicas[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1996.
- ⁴⁹ Mizumoto N. Efeitos do NaCl 7,5% nas pressões arterial e intracraniana em cães em choque hemorrágico, com ou sem hipertensão intracraniana grave[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 1996.
- ⁵⁰ Balbino M. Tratamento inicial do trauma cranioencefálico associado ao choque hemorrágico : comparação entre solução salina hipertônica e ringer lactato no bloqueio da elevação do cálcio intraneuronal[tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2001.
- ⁵¹ 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.
- ⁵² Treib J. Baron JF. Grauer MT. Strauss RG. An international view of hydroxyethyl starches. *Comment in: Intensive Care Med*. 1999;25(11):1340-1.
- ⁵³ Chorny I. Bsoirai R. Artru AA. Talmor D. Benkoviz V. Roytblat L. Shapira Y. Albumin or hetastarch improves neurological outcome and decreases volume of brain tissue necrosis but not brain edema following closed-head trauma in rats. *J Neurosurg Anesthesiol*. 1999; 11(4):273-81.
- ⁵⁴ Thompson WL Jr. Hydroxyethyl starch. *Prog Clin Biol Res*. 1978;19:283-92.
- ⁵⁵ Strauss RG. Stansfield C. Henriksen RA. Villhauer PJ. Pentastarch may cause fewer effects on coagulation than hetastarch. *Transfusion*. 1988; 28(3):257-60.

- ⁵⁶ Stump DC. Strauss RG. Henriksen RA. Petersen RE. Saunders R. Effects of hydroxyethyl starch on blood coagulation, particularly factor VIII. *Transfusion*. 1985; 25(4):349-54.
- ⁵⁷ Treib J. Haass A. Pindur G. Coagulation disorders caused by hydroxyethyl starch. *Thrombosis & Haemostasis*. 1997; 78(3):974-83.
- ⁵⁸ Todd MM. Weeks JB. Warner DS. Cerebral blood flow, blood volume, and brain tissue hematocrit during isovolemic hemodilution with hetastarch in rats. *Am J Physiol*. 1992; 263(1 Pt 2):H75-82.
- ⁵⁹ Albright AL. Latchaw RE. Robinson AG. Intracranial and systemic effects of osmotic and oncotic therapy in experimental cerebral edema. *J Neurosurg*. 1984; 60(3):481-9.
- ⁶⁰ Lee SH. Heros RC. Mullan JC. Korosue K. Optimum degree of hemodilution for brain protection in a canine model of focal cerebral ischemia. *J Neurosurg*. 1994; 80(3):469-75.
- ⁶¹ Ohtaki M. Tranmer BI. Role of hypervolemic hemodilution in focal cerebral ischemia of rats. *Surg Neurol*. 1993; 40(3):196-206.
- ⁶² Lyden PD. Alving LI. Zivin JA. Rothrock JF. Hemodilution with low-molecular-weight hydroxyethyl starch after experimental focal cerebral ischemia in rabbits. *Stroke*. 1988; 19(2):223-7.
- ⁶³ Reasoner DK. Ryu KH. Hindman BJ. Cutkomp J. Smith T. Marked hemodilution increases neurologic injury after focal cerebral ischemia in rabbits. *Anesth Analg*. 1996; 82(1):61-7.
- ⁶⁴ Gaehtgens P. Marx P. Hemorheological aspects of the pathophysiology of cerebral ischemia. *J Cereb Blood Flow Metab*. 1987; 7(3):259-65.
- ⁶⁵ Wood JH. Kee DB Jr. Hemorheology of the cerebral circulation in stroke. *Stroke*. 1985; 16(5):765-72.
- ⁶⁶ Eliastam M. Safar P. Shapiro M. Gorovitz S. Ethical aspects of cardiopulmonary-cerebral resuscitation research. *Ann Emerg Med*. 1984;13(9 Pt 2):874-5.
- ⁶⁷ Mizumoto N. Tango HK. Pagnocca ML. Efeitos da hipertensão arterial induzida sobre a complacência e pressão de perfusão encefálica em hipertensão intracraniana experimental: comparação entre lesão encefálica criogênica e balão subdural. *Rev Bras Anesthesiol*. 2005; 55(3):289-307.
- ⁶⁸ Zhuang J. Shackford SR. Schmoker JD. Pietropaoli JA Jr. Colloid infusion after brain injury: effect on intracranial pressure, cerebral blood flow, and oxygen delivery. *Crit Care Med*. 1995; 23(1):140-8.

- ⁶⁹ Todd MM. Wu B. Maktabi M. Hindman BJ. Warner DS. Cerebral blood flow and oxygen delivery during hypoxemia and hemodilution: role of arterial oxygen content. *Am J Physiol.* 1994; 267(5 Pt 2):H2025-31.
- ⁷⁰ Badr A. Ostrovsky O. Brunson C. Correlation between anemia and outcome from severe traumatic brain injury. *J Neurosurg Anesthesiol.* 2004;16(4):342.
- ⁷¹ Grande PO. Asgeirsson B. Nordstrom CH. Volume-targeted therapy of increased intracranial pressure: the Lund concept unifies surgical and non-surgical treatments. *Acta Anaesthesiol Scand.* 2002; 46(8):929-41.
- ⁷² Fraga AO. Fantoni DT. Otsuki DA. Pasqualucci CA. Abduch MCD. Auler Junior JOC. Evidence for myocardial defects under extreme acute normovolemic hemodilution with hydroxyethyl starch and lactated ringer's solution. *Shock.* 2005 ; 24(4):388-95.
- ⁷³ Jones SB. Whitten CW. Monk TG. Influence of crystalloid and colloid replacement solutions on hemodynamic variables during acute normovolemic hemodilution. *J Clin Anesth.* 2004; 16(1):11-7.
- ⁷⁴ Korosue K. Heros RC. Ogilvy CS. Hyodo A. Tu YK. Graichen R. Comparison of crystalloids and colloids for hemodilution in a model of focal cerebral ischemia. *J Neurosurg.* 1990; 73(4):576-84.
- ⁷⁵ Zornow MH. Prough DS. Fluid management in patients with traumatic brain injury. *New Horizons.* 1995; 3(3):488-498.