Luiz André Magno

**Tratamento inicial do choque por hemorragia controlada:
avaliação tardia do efeito sinérgico de pentoxifilina e solução
salina hipertônica**

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. Luiz Francisco Poli de
Figueiredo

São Paulo

2010

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Magno, Luiz André

Efeitos hemodinâmicos e resposta inflamatória à reposição volêmica com cristalóide ou solução salina hipertônica com e sem pentoxifilina no choque hemorrágico experimental / Luiz André Magno. -- São Paulo, 2010.

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

Área de concentração: Anestesiologia.

Orientador: Luiz Francisco Poli de Figueiredo.

Descritores: 1.Choque hemorrágico 2.Solução salina hipertônica 3.Pentoxifilina
4.Explosão respiratória 5.Hipovolemia 6.Inflamação 7.Modelos animais 8.Suínos

USP/FM/SBD-060/10

DEDICATÓRIA:

Aos meus pais, Sebastião e Maria Luiza, e minha irmã Eliane, pelo sacrifício, pela confiança e pelo apoio eternos. E por me ensinarem a acreditar que o impossível é o desafio a ser buscado.

À Elisangela Alves, inesgotável exemplo de companheirismo, amor e paciência em momentos difíceis, me ensinou o amor verdadeiro. Te amo muito e profundamente.

À minha filha Maria Eduarda, pelo significado que imprime a minha vida.

Ao Prof Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo, o Poli. Seus ensinamentos e exemplo, foram e continuam sendo uma referência em minha vida.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo, pelos ensinamentos em pesquisa e de vida, pela confiança mesmo nos momentos mais difíceis, pelo exemplo moral e científico.

Às amigas de pesquisa, vida e trabalho Alejandra Del Pilar Gallardo Garrido e Luciana Rahal, pela ajuda no início de tudo e pelo apoio de sempre.

Aos amigos de jornada Caroline Torres S. Dias, Jessica Noel Morgan e Alessandro Rodrigo Belon. Vocês são parte fundamental desta tese. A disponibilidade ímpar de vocês será sempre motivo de minha gratidão.

À Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni por toda a ajuda, os ensinamentos e o tempo empregados nesta tese. Seu exemplo acadêmico, na forma como inspira seus alunos, será sempre para mim uma referência.

À Márcia Aparecida Portela Kahvegian, pelas muitas altas horas na bancada e pela amizade e apoio constantes. Você foi fundamental.

À Carla Augusto Holms, pela disponibilidade e grande ajuda com o *burst* oxidativo.

A todos os amigos da divisão de experimentação do Instituto do Coração, pela disponibilidade e ajuda constantes. Vocês são um exemplo para mim de como o serviço público pode ser desempenhado com paixão.

Aos amigos Elenice França e Nelson Correia Júnior, pela ajuda cotidiana, paciência e amizade, um muito obrigado especial.

À todos os amigos do Departamento de Anestesiologia do HC – USP, na pessoa do Prof. Dr José Otávio Costa Auler Junior. A cordialidade e o interesse científico são os cartões de visita deste departamento.

Ao amigo Alexandre Cavalcanti Biasi, por ter sido muito mais que um grande estatístico. Sua amizade é um grande legado desta jornada.

À amiga Dra. Lais Fieschi B. Ferreira, pelas oportunidades, pela confiança e pela amizade. Você foi parte importante desta jornada.

Ao apoio e carinho de toda minha família, incluindo meus sogros e cunhados. O apoio incondicional de vocês, a compreensão das ausências e a confiança em todos os momentos sempre foi fundamental para que eu me sentisse seguro nos momentos difíceis.

Finalmente, um agradecimento especial ao Dr. Eliezer Silva. Suas sugestões e conselhos para a tese e para a vida e sua dedicação total na fase final da tese tornam-me eternamente grato. Sinto-me honrado com sua amizade.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas

Lista de figuras

Resumo

Summary

1. INTRODUÇÃO.....	1
2. OBJETIVOS.....	11
3. MÉTODOS.....	13
3.1 Animais de experimentação.....	15
3.2 Preparação experimental.....	15
3.3 Grupos experimentais.....	20
3.4 Protocolo experimental.....	21
3.5 variáveis estudadas.....	23
3.6 Método estatístico.....	29
4. RESULTADOS.....	30
4.1 Peso e superfície corpórea dos animais.....	31
4.2 Volume de sangue retirado.....	31
4.3 Variáveis sistêmicas.....	33
4.4 Variáveis regionais.....	45
4.5 <i>Burst</i> oxidativo.....	49
4.6 Mediadores inflamatórios.....	54

5. DISCUSSÃO.....	60
6. CONCLUSÕES.....	70
7. ANEXOS.....	72
8. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS.....	96

Lista de abreviaturas

ATP	adenosina trifosfato
BE	<i>base excess</i>
CAPPesq	comissão de ética para análise de projetos de pesquisa
cm	centímetros
cmH ₂ O	centímetros de água
CNPq	conselho nacional de desenvolvimento científico e tecnológico
CO ₂	dióxido de carbono
DC	débito cardíaco
DCFH	2'7' diacetato de diclorofluoresceína
DNA	ácido desoxiribonucleíco
dPP	variação da pressão de pulso
ELAM-1	<i>endothelial leukocyte adhesion molecule</i>
FVP	fluxo da veia porta
FVR	fluxo da veia renal
Hb	hemoglobina
HCO ₃	bicarbonato de sódio
HSD	solução salina hipertônica e isoncótica
Ht	hematócrito
IC	índice cardíaco
ICAM-1	<i>intercellular adhesion molecules</i>
IFVP	índice de fluxo da veia porta

IFVR	índice de fluxo da veia renal
IL-1	Interleucina 1 β
IL-4	Interleucina 4
IL-6	Interleucina 6
IL-8	Interleucina 8
kg	kilograma
l/min	litros por minuto
l/min/m ²	litros por minuto por metro quadrado de superfície corporal
LAM-1	<i>leukocyte adhesion molecule</i>
mcg/kg	micrograma por kilograma de peso
mcg/kg/min	micrograma por kilograma de peso por minuto
mEq/l	miliequivalente por litro
mg/kg	miligrama por kilograma de peso
mg/kg/h	miligrama por kilograma de peso por hora
ml/kg	mililitros por kilograma de peso
ml/kg/h	mililitros por kilograma de peso por hora
MMF	fator de migração de macrófagos
mmHg	milímetro de mercúrio
ng/ml	nanogramas por mililitros
PaCO ₂	pressão parcial de dióxido de carbono
PAD	pressão do átrio direito
PAPO	pressão de artéria pulmonar ocluída
PAM	pressão arterial média
PBS	<i>Phosphate buffered saline</i>

PC	peso corpóreo
PEEP	pressão positiva expiratória final
PGE ₂	prostaglandina E ₂
PMA	acetato miristato de forbol
PMAP	pressão média da artéria pulmonar
PMN	neutrófilos polimorfonucleares
pO ₂	pressão parcial de oxigênio
PAPO	pressão de artéria pulmonar ocluída
PrCO ₂	pressão parcial intestinal de CO ₂
PrCO ₂ gap	diferença da pressão parcial de CO ₂
RL	Ringer lactato
rpm	rotações por minuto
SC	superfície corporal
SRIS	síndrome de resposta inflamatória sistêmica
TBL	tempo basal do estudo
Tch	tempo choque do estudo
TNFα	fator de necrose tumoral alfa
VCAM-1	<i>vascular cell adhesion molecules</i>
VPS	variação da pressão sistólica

Lista de figuras

Figura	Pág.
Figura 1 - Aparelho de anestesia Fuji Maximus utilizado nos experimentos.....	16
Figura 2 - Veia jugular externa direita dissecada.....	19
Figura 3 - Veia jugular externa direita dissecada após passagem do cateter de artéria pulmonar.....	19
Figura 4 - Monitor para medida de débito cardíaco e saturação venosa contínua.....	19
Figura 5 - Fluxômetro posicionado na veia porta.....	20
Figura 6 - Fluxômetro posicionado na veia renal.....	20
Figura 7 - Protocolo experimental.....	23
Figura 8 - Volume de sangue retirado para indução do choque hemorrágico.....	32
Figura 9 - Volume de sangue retirado por experimento para indução de choque hemorrágico.....	33
Figura 10 - Pressão arterial média nos grupos ao longo dos experimentos.....	34
Figura 11 - Frequência cardíaca nos grupos ao longo dos experimentos.....	35
Figura 12 - Índice cardíaco nos grupos ao longo dos experimentos.....	36

Figura 13 - Pressão de oclusão da artéria pulmonar nos grupos ao longo dos experimentos.....	38
Figura 14 - Pressão de átrio direito nos grupos ao longo dos experimentos.....	38
Figura 15 - Pressão média de artéria pulmonar nos grupos ao longo dos experimentos.....	39
Figura 16 - Saturação venosa mista de oxigênio nos grupos ao longo dos experimentos.....	41
Figura 17 - pH arterial nos grupos ao longo dos experimentos.....	42
Figura 18 - Lactato arterial nos grupos ao longo dos experimentos.....	43
Figura 19 - Variação da pressão de pulso nos grupos ao longo dos experimentos.....	44
Figura 20 - Variação da pressão sistólica nos grupos ao longo dos experimentos.....	45
Figura 21 - Índice de fluxo da veia porta nos grupos ao longo dos experimentos.....	46
Figura 22 - Índice de fluxo da veia renal nos grupos ao longo dos experimentos.....	48
Figura 23 - Pressão parcial de CO ₂ intestinal nos grupos ao longo dos experimentos.....	49
Figura 24 - PrCO ₂ gap nos grupos ao longo dos experimentos.....	50

Figura 25 - <i>burst</i> oxidativo avaliado pelo DCFH nos grupos ao longo dos experimentos.....	52
Figura 26 - <i>burst</i> oxidativo após ativação com PMA nos grupos ao longo dos experimentos.....	53
Figura 27 - <i>burst</i> oxidativo com valores relativos a T0 nos grupos tratados.....	53
Figura 28 - TNF alfa nos grupos ao longo dos experimentos.....	55
Figura 29 - Interleucina 1 β nos grupos ao longo dos experimentos.....	56
Figura 30 - Interleucina 6 nos grupos ao longo dos experimentos.....	57
Figura 31 - Interleucina 10 nos grupos ao longo dos experimentos.....	59

RESUMO

Magno LA. *Tratamento inicial do choque por hemorragia controlada: avaliação tardia do efeito sinérgico de pentoxifilina e solução salina hipertônica* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2010.

INTRODUÇÃO. O trauma grave está associado a complexas alterações hemodinâmicas e microcirculatórias. A hipovolemia resultante da perda sanguínea e a inflamação desencadeada pelo trauma tecidual, além da própria isquemia tecidual sistêmica, são os principais fatores que levam a estas alterações. A solução salina hipertônica hiperoncótica (HSD) e a pentoxifilina vem sendo propostas como opções na ressuscitação volêmica do choque hemorrágico, mostrando efeito de modulação da resposta inflamatória e eficácia na restauração dos parâmetros hemodinâmicos.

OBJETIVOS. Avaliar a evolução dos mediadores inflamatórios e do *burst* oxidativo durante 4 horas, após reposição volêmica inicial no tratamento do choque hemorrágico controlado, com três diferentes tipos de solução: Ringer lactato, solução hipertônica hiperoncótica (HSD) e solução hipertônica hiperoncótica associada a pentoxifilina (PTX). **MÉTODOS.** Anestesiámos e instrumentámos 20 porcos da raça Landrace de 28-32 kg. 5 animais foram randomizados para grupo Sham (apenas anestesiados e monitorizados) e outros 15 submetidos a choque hemorrágico controlado, com pressão arterial média (PAM) mantida em 40 mmHg por 30 minutos. Após o choque 5 animais foram tratados com 32 ml/kg de ringer lactato (grupo RL), 5 animais com 4 ml/kg de HSD (grupo HSD) e 5 animais com 4 ml/kg de HSD + 25 mg/kg de pentoxifilina. Além

de medidas hemodinâmicas sistêmicas e regionais, procedemos a determinação do *burst* oxidativo dos neutrófilos circulantes e dos mediadores inflamatórios (TNF alfa, interleucina 1 β , interleucina 6 e interleucina 10). RESULTADOS. Os animais dos grupos HSD e PTX apresentaram diminuição significativa do *burst* oxidativo após a reposição volêmica, ao contrário do grupo RL, que apresentou comportamento contrário ($p < 0,001$ para HSD versus RL e PTX versus RL após tratamento). TNF alfa e interleucinas também apresentaram valores estáveis nos grupos tratados com HSD e PTX, enquanto nos animais tratados com RL houve aumento importante destes mediadores. O HSD mostrou-se ineficaz em normalizar algumas variáveis regionais e sistêmicas ($p < 0,05$ após tratamento em T0 para HSD versus Sham e HSD versus PTX), apresentando melhora quando associado a pentoxifilina. CONCLUSÕES. Em modelo experimental de choque hemorrágico controlado, durante observação de 4 horas, a solução salina hipertônica hiperoncótica, utilizada como solução de reposição volêmica em volume de 4ml/kg de peso, demonstrou causar menor ativação de neutrófilos e menor produção de mediadores inflamatórios quando comparada a solução de Ringer lactato. Quando associada a pentoxifilina 25 mg/kg seus efeitos na modulação da resposta inflamatória foram semelhantes.

DESCRITORES: 1.Choque hemorrágico 2.Solução salina hipertônica 3.Pentoxifilina 4.Explosão respiratória 5.Hipovolemia 6.Inflamação 7.Modelos animais 8.Suínos

SUMMARY

Magno LA. *Hemodynamic and inflammatory response to volume replacement with crystalloid or hypertonic saline with and without pentoxifylline on experimental hemorrhagic shock* [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2010.

INTRODUCTION. Major trauma is associated with complex hemodynamic and microcirculatory changes. Volume depletion resulting from blood loss and inflammation triggered by tissue trauma, besides the systemic tissue ischemia, are the main factors leading to these changes. Hypertonic saline hyperoncotic (HSD) and pentoxifylline has been proposed as options in the resuscitation of hemorrhagic shock, showing the effect of modulation of the inflammatory response and efficacy in the restoration of hemodynamic parameters. OBJECTIVES. To evaluate the progression of inflammatory mediators and oxidative burst during 4 hours after initial resuscitation in the treatment of hemorrhagic shock, with three different solutions: Ringer lactate, hypertonic hyperoncotic solution (HSD) and hypertonic hyperoncotic solution associated with pentoxifylline (PTX). METHODS. anesthetized and instrumented 20 Landrace pigs of 28-32 kg 5 animals were randomized to Sham group (only anesthetized and monitored) and 15 submitted to hemorrhagic shock. The mean arterial pressure (MAP) was maintained at 40 mmHg by 30 minutes. After shock 5 animals were treated with 32 ml / kg Ringer's lactate (RL group), 5 animals with 4 ml / kg HSD (HSD group) and 5 animals with 4 ml / kg of HSD + 25 mg / kg pentoxifylline. In addition to systemic and

regional hemodynamic parameters, we determine the oxidative burst of circulating neutrophils and inflammatory mediators (TNF- α , interleukin 1 β , interleukin 6 and interleukin 10). RESULTS. The animals in the HSD and PTX groups showed a significant decrease in oxidative burst after resuscitation, unlike the RL group, which showed an opposite ($p < 0.001$ for HSD versus RL and RL PTX versus after treatment). TNF α and interleukins also showed stable values in the groups treated with HSD and PTX, whereas in animals treated with RL was significant increase of these mediators. The HSD was ineffective in normalizing some regional and systemic hemodynamic variables ($p < 0.05$ after treatment at T0 for HSD versus HSD versus Sham and PTX), which improved when combined with pentoxifylline. CONCLUSIONS. In an experimental model of hemorrhagic shock during the observation of 4 hours, hypertonic saline hyperoncotic used as a solution for volume replacement in volume 4ml/Kg weight, shown to cause less activation of neutrophils and decreased production of inflammatory mediators when compared to Ringer's lactate. When coupled with pentoxifylline 25 mg / kg effects on modulation of inflammatory response were similar.

DESCRIPTORS: 1.Shock, hemorrhagic 2.Saline solution, hypertonic 3.Pentoxifylline 4.Respiratory burst 5.Hypovolemia 6.Inflammation 7.Models, animal 8. Swine

1.INTRODUÇÃO

1 – INTRODUÇÃO

O trauma é um dos maiores problemas de saúde pública mundial, sendo a principal causa de morte entre um e 40 anos de idade, tanto em países desenvolvidos, como nos países em desenvolvimento (Trunkey, 1983; Gennarelli 1994; Mock 1998). Apesar de corresponder à 2ª causa geral de óbitos na população desses países, incluindo o Brasil, possui a característica de acometer pacientes mais jovens do que as doenças cardiovasculares (1ª causa de óbito), sendo, portanto, a principal causa de perda de anos potenciais de vida perdidos. Esse indicador, perda de anos potenciais de vida, mede o impacto devastador do trauma nas sociedades de todo o mundo, sendo um avaliador do custo social destas mortes (Reichenhein e Werneck, 1994). No Brasil, durante o ano de 2007, ocorreram 832.858 mortes por trauma (Ministério da Saúde/ SIH/ SUS).

As mortes decorrentes de trauma apresentaram grande mudança em seu perfil nos últimos 20 anos. Estas alterações ocorreram, principalmente, em função da maior concentração de pessoas na área urbana, associada ao aumento da violência e às mudanças nos sistemas de atendimento às emergências. Assim, as mortes decorrentes de feridas penetrantes tiveram crescimento significativo, quando comparadas às ocasionadas por trauma contuso, levando a uma predominância ainda maior na incidência de morte por trauma no sexo masculino (Shackford et al, 1989; Gennarelli et al, 1994; Sauaia et al, 1995; de Knecht et al, 2008). Também o local e o momento em que estas mortes ocorrem mudaram neste período. O padrão trimodal de

ocorrência de óbito, proposto por Trunkey em 1983, em que as mortes se distribuíam por 3 momentos principais, alterou-se neste período de tempo. Em sua descrição inicial, estes momentos eram relacionados ao tipo de lesão e à assistência inicial prestada ao paciente, sendo possível citar as seguintes: imediata ou alguns minutos após o trauma, nas primeiras horas após o trauma, e após dias ou semanas (Trunkey DD, 1983). Trabalhos posteriores mostraram que, devido às mudanças apresentadas nos últimos anos, este padrão não mais se repete de forma clara, havendo um pico nos primeiros momentos após admissão hospitalar e em 24 horas, devido à maior incidência de trauma penetrante e de traumatismo crânio-encefálico (Shackford et al, 1989; Gennarelli et al, 1994; Sauaia et al, 1995; Meislin, 1997; Demetriades, 2004; Soreide 2007; de Knecht et al, 2008). Apesar destas modificações, o atendimento sistematizado ao paciente vítima de trauma leva à diminuição significativa de óbitos, pois identifica e trata precocemente as duas principais causas destes óbitos: lesões primárias e secundárias do trauma crânio-encefálico e choque hemorrágico (Mock, 1998).

O choque é caracterizado pela inadequação entre oferta e consumo de oxigênio aos tecidos, em que o que é ofertado é insuficiente frente às necessidades metabólicas locais. O choque hemorrágico corresponde a um tipo de choque hipovolêmico, no qual a diminuição da volemia se dá por perda sanguínea após o trauma. A perda sanguínea e os efeitos hemodinâmicos que se seguem ao trauma são apenas o início da resposta orgânica bastante complexa. Os efeitos hemodinâmicos da hipovolemia

foram descritos já na década de 30 pelo professor Alfred Blalock. No entanto, apenas nos últimos 20 anos se aprofundou o conhecimento da resposta inflamatória decorrente dos efeitos hemodinâmicos iniciais (Kell e Trentz, 2005). Na fase inicial de ressuscitação, o tempo para controle definitivo do sangramento e a reposição volêmica adequada podem definir os pacientes que têm maior chance de sobrevivência (Mock, 1998; Rotstein, 2003).

O choque hemorrágico é causado por perda sanguínea e pela lesão tecidual decorrente do trauma. Esta perda sanguínea leva à diminuição da volemia, com diminuição do volume sistólico e do débito cardíaco. Inicialmente, o choque hemorrágico é caracterizado por aumento da resistência vascular sistêmica, que por sua vez ocorre pelo aumento da atividade adrenérgica, com o intuito de desviar sangue para órgãos nobres. Essas alterações hemodinâmicas conduzem a manifestações clínicas características do choque hemorrágico, como palidez cutânea, sudorese e aumento do tempo de enchimento capilar (Rodgers, 1995).

A resposta orgânica ao trauma é desencadeada por dois modos diferentes de agressão (Rotstein, 2003). O primeiro é atribuído à lesão tecidual direta, como fraturas e cortes, e liberação local de mediadores inflamatórios. A segunda forma de agressão é atribuída a perda sanguínea, com hipotensão e hipoperfusão tecidual, e à hipóxia sistêmica em decorrência de lesão pulmonar, incapacidade respiratória por obstrução de vias aéreas e rebaixamento do nível de consciência. Outros fatores ainda determinantes para esta segunda agressão são acidose metabólica, lesão

por isquemia-reperfusão e infecções decorrentes do próprio período de ressuscitação (Rotstein, 2003).

O trauma tecidual e as agressões secundárias conduzem à liberação de mediadores inflamatórios locais e sistêmicos, que associados a fatores genéticos e individuais, levam às manifestações de síndrome de resposta inflamatória sistêmica - SRIS (Bone et al, 1992; Hensler et al, 2002). A resposta inflamatória decorrente do trauma é caracterizada pela produção aumentada de mediadores pró-inflamatórios tais como: fator de necrose tumoral α (TNF α), interleucina 1 β (IL-1), interleucina 6 (IL-6), interleucina 8 (IL-8), fator de migração de macrófagos (MMF), entre outras. A presença destes mediadores é bem descrita na fase aguda do trauma, e inclusive seus níveis séricos estão relacionados à gravidade do trauma e à mortalidade (Donnelly et al, 1993; Donnelly et al, 1994; Martin, 1997). Estes mediadores pró-inflamatórios estimulam a produção e a ativação de neutrófilos polimorfonucleares (PMN) que participam da reparação tecidual local com a liberação de radicais livres de oxigênio, através do *burst* oxidativo, e proteases (Botha et al, 1995). Ambos são inicialmente produzidos para reparar os tecidos lesados, porém atuam de forma fundamental na lesão por isquemia-reperfusão. O acúmulo e concentração tecidual destes leucócitos são um passo importante na resposta inflamatória inicial e ocorrem por ação de moléculas de adesão, que são ativadas tanto nos leucócitos quanto no endotélio por ação dos mediadores pró-inflamatórios. As moléculas de adesão descritas, as quais vão levar à adesão e à rolagem dos neutrófilos para os tecidos, são inicialmente as

selectinas LAM-1 (*leukocyte adhesion molecule*), nos leucócitos, e ELAM-1 (*endothelial leukocyte adhesion molecule*) e a selectina P no endotélio. No momento seguinte, outras moléculas denominadas integrinas são ativadas exercendo papel semelhante. As integrinas descritas são: ICAM-1 (*intercellular adhesion molecules*), VCAM-1 (*vascular cell adhesion molecules*), CD11a/CD18, CD11b/CD18 e CD11c/CD18. O aumento dos níveis séricos dos receptores destas moléculas está relacionado à maior incidência de complicações pós-traumáticas (Botha et al, 1995; Fujishima e Aikawa, 1995, Keel, 2005).

Durante a ativação e rolagem dos neutrófilos, inicia-se a produção de proteínas como a elastase e também dos radicais livres de oxigênio, resultantes do processo de *burst* oxidativo. Estes produtos têm sua produção aumentada na fase de isquemia, associada à diminuição na produção de adenosina trifosfato – ATP celular, devido à menor oferta de oxigênio. Com menos ATP, as bombas de Na⁺/K⁺, altamente dependentes de ATP, funcionam de forma inadequada, permitindo a entrada de sódio para dentro da célula e edema da mesma, associado ao aumento de cálcio intra-celular. Na fase de reperfusão, estes elementos interagem, incluindo os radicais livres de oxigênio, levando a fenômenos de peroxidação e de desintegração das membranas celulares, lesão do DNA e apoptose e necrose das células de defesa, endoteliais e parenquimatosas (Kong et al, 1998).

A reposição volêmica adequada, junto à identificação e ao controle precoce do sangramento, são pontos fundamentais no tratamento do choque

hemorrágico. A avaliação do estado volêmico em pacientes graves é um desafio cotidiano, tendo gerado grande debate nos últimos anos. Parâmetros normalmente utilizados para esta avaliação, como pressão venosa central, pressão ocluída de artéria pulmonar e volume diastólico final de ventrículo direito, entre outros, têm mostrado pouco poder em indicar, com boa sensibilidade e especificidade, os pacientes que terão benefício em receber reposição volêmica adicional (Michard et al, 2000; Michard e Teboul, 2002). A utilização de parâmetros dinâmicos de avaliação da volemia, como a variação de pressão de pulso e a variação da pressão sistólica, têm conseguido, em pacientes sob ventilação mecânica, predizer com boa sensibilidade e especificidade, os pacientes que responderão com aumento do débito cardíaco à reposição volêmica adicional (Michard et al 2000; Michard e Teboul, 2002). Estes parâmetros se baseiam na interferência da pressão positiva cíclica, durante a ventilação mecânica, na pressão intra-torácica e sua interferência com o volume sistólico e com o retorno venoso, fazendo com que em pacientes fluido-responsivos, a variação na pressão de pulso e a variação da pressão sistólica sejam maiores. Quando utilizada como parâmetro clínico para guiar a reposição volêmica em pacientes cirúrgicos, mostrou ser eficiente em diminuir a mortalidade pós-operatória (Lopes et al, 2007).

Em modelos experimentais de choque hemorrágico, o aumento da variação da pressão de pulso e da pressão sistólica tem boa relação com a diminuição do índice cardíaco e de variáveis de fluxo em situações de hipovolemia, demonstrando melhor correlação com estes parâmetros do que

a pressão de átrio direito e a pressão ocluída de artéria pulmonar (Wesphal et al, 2007; Egi et al, 2007).

O primeiro trabalho publicado por Velasco e colaboradores em 1980, demonstrou a eficácia da solução salina hipertônica com NaCl 7,5% na reposição volêmica de animais submetidos a modelo experimental de choque hemorrágico, que haviam sangrado entre 40 e 50% da volemia inicial, com rápida restauração da pressão arterial e valores de débito cardíaco superiores ao inicial (Velasco et al, 1980). Mais de quatro mil trabalhos originais foram publicados ao longo dos últimos 20 anos, originários de várias partes do mundo, confirmando as observações originais deste estudo (Nakayama et al, 1984; Smith et al, 1985; Kramer et al, 1986; Poli de Figueiredo et al, 1995).

A expansão volêmica causada pela infusão de 4 ml/kg de NaCl 7,5%, deve-se ao efeito do gradiente osmótico gerado pela solução (2400 mOsm/l), transferindo água para o compartimento intravascular. Apesar da grande quantidade de sódio infundida (5,13 mEq por kg de peso), vários trabalhos mostraram que o sódio sérico não ultrapassa valores superiores a 165 mEq/l, com tendência a diminuição significativa em 60 minutos. Na maioria dos relatos da literatura, após a injeção de NaCl a 7,5%, o sódio sérico apresenta pico médio de 155 mEq/l, com queda gradual para 145 mEq/l durante a primeira hora, tendendo a permanecer nestes níveis ainda por algumas horas. (Rocha e Silva et al, 1987; Velasco et al, 1989; Maningas et al, 1989; Wade et al, 1997).

A associação de solução colóide ao NaCl a 7,5% (HSD) contribui para a manutenção do fluido no compartimento intravascular por mais tempo, resultando no prolongamento dos benefícios hemodinâmicos e metabólicos obtidos inicialmente, apesar de não aumentar de forma significativa a expansão inicial (Velasco et al, 1989; Wade et al, 1997). Resultados semelhantes à associação com Dextran-70 têm sido observados com a adição de hidroxietil amido 6% ao NaCl a 7,5% (Friedman et al, 2003).

A solução salina hipertônica a 7,5% tem mostrado vários efeitos de modulação da resposta inflamatória e interferência com a microcirculação no choque hemorrágico, tanto em estudos experimentais como em trabalhos clínicos. Um importante efeito da solução hipertônica é a diminuição do edema de hemácias e das células endoteliais, por osmose, observados nos estados de choque e de isquemia-reperfusão. Este tem importância por diminuir a viscosidade e a resistência da microcirculação, quando a razão entre a luz do vaso e o tamanho da hemácia aproxima-se da unidade. Nestas circunstâncias, o edema celular compromete o fluxo sanguíneo microcirculatório em diversos territórios, e a solução salina hipertônica contribui para a recuperação da hemodinâmica microcirculatória (Mazzoni et al, 1990).

A ação imunomoduladora da solução salina hipertônica a 7,5% começou a ser apresentada na década de 90. Coimbra e colaboradores mostraram o efeito da solução hipertônica *in vitro* de aumentar a proliferação de linfócitos (Coimbra et al, 1995). Outros dois estudos experimentais do mesmo autor evidenciaram que, também *in vivo*, a solução salina hipertônica

age diminuindo a imunossupressão e a chance de infecção após o choque hemorrágico, por provável redução nos níveis plasmáticos de Interleunina 4 - IL-4 e prostaglandina E_2 - PGE_2 (Coimbra et al, 1996; Coimbra et al, 1997). Trabalhos *in vitro* e *in vivo* mostraram que a solução hipertônica diminui a ativação de neutrófilos quando comparada com solução isotônica (Ciesla et al, 2000; Alam et al, 2004). Trabalhos mais recentes indicaram menor lesão pulmonar na ressuscitação com solução salina hipertônica em modelos de choque hemorrágico, com hipóteses variadas para este efeito, incluída a menor ativação da resposta inflamatória, principalmente quando foi associada pentoxifilina (Yada-Langui et al, 2000; Yada-Langui et al, 2004; Powers et al, 2005; Cruz Jr. Et al. 2006).

Estudos experimentais citados mostraram que pentoxifilina, associada a solução salina hipertônica hiperoncótica, produz efeitos hemodinâmicos comparáveis a um volume quatro vezes maior de solução cristalóide e provoca menor lesão tecidual pulmonar. A modulação na ativação de neutrófilos e a menor lesão por isquemia-reperfusão são os motivos sugeridos para esta menor lesão pulmonar (Yada-Langui et al, 2000; Yada-Langui et al, 2004; Powers et al, 2005)

Nossa hipótese é que a ressuscitação com solução salina hipertônica hiperoncótica, associada a pentoxifilina, na fase inicial do choque hemorrágico, diminui a produção de mediadores pró-inflamatórios e *burst* oxidativo, ocasionando redução da lesão por isquemia-reperfusão e do desencadeamento de resposta inflamatória sistêmica.

2.OBJETIVOS

2 – OBJETIVOS

2.1 - OBJETIVO PRIMÁRIO

Avaliar a evolução dos mediadores inflamatórios e do *burst* oxidativo durante 4 horas, após reposição volêmica inicial no tratamento do choque hemorrágico controlado, com três diferentes tipos de solução: Ringer lactato, solução hipertônica hiperoncótica (HSD) e solução hipertônica hiperoncótica associada a pentoxifilina.

2.2 - OBJETIVO SECUNDÁRIO

Comparar as alterações hemodinâmicas e de perfusão tecidual, sistêmica e regional, induzidas pelos três tipos de solução.

3.MÉTODOS

3 – MÉTODOS

Este estudo realizou-se no Serviço de Fisiologia Aplicada do Instituto do Coração, Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, desenvolvido com auxílio à Pesquisa do Conselho Nacional de Desenvolvimento Científico e Tecnológico (CNPq) nº 505319/2004-7.

A mensuração dos parâmetros inflamatórios foi realizada no Departamento de Patologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo.

Os animais foram manipulados de acordo com as diretrizes do *National Institute of Health* (1985) e do *The American Physiological Society* (1995) para utilização de animais de laboratório. O projeto de pesquisa foi previamente aprovado pela Comissão Científica e Comitê de Ética do Instituto do Coração e pela Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa – CAPPesq, da Diretoria Clínica do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

O protocolo de pesquisa foi desenhado durante a fase piloto, em que 11 animais foram utilizados com o intuito de testar a melhor estratégia de anestesia, e o melhor preparo experimental, mantendo os animais vivos até o final do tempo pretendido para o experimento. Esta fase, que compreendeu um período aproximado de 4 meses, foi importante para desenvolver um modelo de choque hemorrágico controlado, específico para a espécie estudada, uma vez que em nosso laboratório utilizávamos o

modelo com cães, animal mais resistente a alterações hemodinâmicas. O modelo desenvolvido, com ajuste da anestesia inalatória balanceada, mostrou a importância da monitorização adequada de gases exalados e de aparelho de anestesia com recursos ventilatórios, permitindo a utilização de pressão expiratória final positiva e controle preciso do volume corrente. Este modelo animal foi também usado em outros projetos de pesquisa em nosso laboratório por outros pesquisadores.

3.1 – ANIMAIS DE EXPERIMENTAÇÃO

Foram utilizados 20 porcos da raça Landrace, machos, sadios, pesando entre 30 – 35 kg. Os animais foram previamente avaliados pelo médico veterinário responsável pelo Biotério do Instituto do Coração da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, onde ficaram alojados até o momento do experimento por no máximo dois dias. Houve um período de jejum de 12 horas antes do experimento, tendo os animais livre acesso a água.

3.2 – PREPARAÇÃO EXPERIMENTAL

3.2.1 - Anestesia

Os animais receberam morfina 0,5 mg/kg e midazolan 0,5 mg/Kg por via intra-muscular como medicações pré-anestésica. A indução anestésica foi realizada com propofol 5 mg/Kg em *bolus* por via endovenosa. Para manutenção de plano anestésico foi utilizado isofluorano 1,2% a 1,4%, mantido com aparelho de anestesia inalatória e ventilação mecânica

acoplada (Fuji Maximus, K. Takaoka, São Paulo, Brasil, **figura 1**). A paralisia muscular foi obtida com a administração inicial de 2 µg/kg em *bolus* endovenoso de brometo de pancurônio, seguido de infusão contínua na dose de 4 mg/kg/h. Para analgesia foi utilizado sulfato de fentanila em *bolus* inicial de 5 µg/kg, seguido de infusão contínua na dose de 0,4 µg/kg/min.

Após intubação orotraqueal, os animais foram mantidos em ventilação mecânica controlada com volume corrente de 10 ml/kg, fração inspirada de oxigênio de 0,4 e pressão positiva expiratória final (PEEP) de 5 cmH₂O. A frequência respiratória foi ajustada para PaCO₂ inicial entre 35 e 45 mmHg, não apresentando modificação após iniciado o experimento.

No decorrer do preparo cirúrgico, a temperatura central corpórea foi mantida entre 37 e 39°C com a utilização de um colchão térmico. A bexiga foi cateterizada com sonda de Folley por via abdominal cirúrgica, estando sua extremidade distal conectada a um sistema coletor de urina (Drenator, Embramed, São Paulo, SP, Brasil).

Figura 1 – Aparelho Fuji Maximus utilizado para anestesia inalatória e ventilação mecânica durante o experimento.

3.2.2 - Acesso vascular

Por meio de inguinotomia longitudinal direita e esquerda, foram realizadas dissecação e cateterização com cateter de polietileno (PE240) das artérias e veias femorais. O cateter introduzido pela veia femoral direita foi posicionado na veia cava inferior para infusão de solução de reposição volêmica no momento determinado do experimento. O cateter da artéria femoral direita foi colocado em direção da aorta abdominal para mensuração contínua da pressão arterial média (PAM) e para a coleta de amostras de sangue arterial. O cateter da veia femoral esquerda foi utilizado para infundir as soluções anestésicas e solução fisiológica de manutenção, com fluxo de 20 ml/kg/h durante a fase de preparação cirúrgica e 1 ml/kg/h durante o restante do experimento. A artéria femoral esquerda foi utilizada para proceder à retirada de sangue durante a indução do choque hemorrágico, com o uso de bomba de infusão contínua (Peristaltic Pump 66, Harvard Apparatus, South Natick, MA, EUA).

Com a cervicotomia longitudinal ântero-lateral direita foi dissecada a veia jugular externa (**figuras 2 e 3**) e introduzido um cateter de artéria pulmonar com fibra óptica 93A-131H-7F (Continuous cardiac Output CCO VIP Pulmonary Artery Catheter, Baxter Edwards® Critical Care, Irvine, CA, EUA), cuja extremidade distal foi posicionada na artéria pulmonar, guiada pela análise das curvas de pressão. Este cateter foi utilizado para mensuração da pressão média da artéria pulmonar (PMAP), pressão de artéria pulmonar ocluída (PAPO), pressão do átrio direito (PAD) e para a coleta de amostras do sangue venoso misto da artéria pulmonar.

O mesmo cateter foi empregado para mensuração contínua da saturação de oxigênio venoso misto e para determinação do débito cardíaco (DC) por meio do monitor de débito cardíaco COM-2 (Baxter Edwards Critical Care, Irvine, CA, EUA, **figura 4**), utilizando-se a técnica de termodiluição, com aplicação de três injeções de 3 ml de solução salina a 0,9%. A média de três injeções, com variação inferior a 10%, foi considerada como DC médio.

O cateter de artéria pulmonar foi conectado a transdutores de pressão (Transpac Disposable Transducer, Abbott, Chicago, IL, EUA), e ligado a um canal de pressão de um monitor multiparâmetro (Monitor DX 2020; Dixtal, São Paulo, SP, Brasil), para medida das pressões acima mencionadas. Em outro canal do mesmo monitor foi conectado o transdutor de pressão do cateter de PAM, com monitorização contínua e mensuração da variação da pressão de pulso - dPP, variação da pressão sistólica - VPS, e da frequência cardíaca.

O cateter para coleta de sangue da veia supra-hepática foi introduzido pelo mesmo vaso que o cateter de artéria pulmonar, após posicionamento deste, sendo locado em uma das veias supra-hepáticas. Sua localização foi confirmada pela laparotomia mediana com palpação direta do espaço entre fígado e diafragma.

Figuras 2 e 3– Veia jugular externa dissecada antes e após a passagem do cateter de arterial pulmonar e do cateter de veia supra-hepática.

Figura 4 – Monitor para medida de Débito cardíaco e saturação venosa contínua.

3.2.3 - Laparotomia – Com uma incisão mediana foi realizada a implantação de fluxômetros ultra-sônicos (*Transonic Systems Inc.*, Ithaca, NY, EUA, **figuras 5 e 6**), posicionados ao redor da veia porta e veia renal direita, para mensuração contínua dos respectivos fluxos sanguíneos regionais (*T206 Small animal blood flowmeter* – *Transonic Systems Inc.*, Ithaca, NY, EUA).

Figuras 5 e 6 – Fluxômetros posicionados ao redor da veia porta (esquerda) e veia renal direita (direita), onde são medidos os fluxos destes vasos de forma direta.

3.2.4 - Tonometria intestinal – Por meio de uma pequena enterotomia, a cerca de 20 cm do ângulo de Treitz, foi posicionado um cateter de tonometria (TRIP® *Tonometric Catheter* – 16F, Tonometrics Division, Helsinki, Finlândia), e posteriormente conectado a um sistema de leitura (TONOCAP®, Datex-Engstrom Division, Helsinki, Finlândia) para mensuração da pressão parcial de CO₂ da mucosa jejunal (PrCO₂).

3.3 - GRUPOS EXPERIMENTAIS

Após preparo experimental e período de estabilização de 30 minutos, foram obtidas as medidas basais (TBL). Imediatamente antes da medida basal os animais foram randomizados por sorteio em quatro grupos.

Grupo Sham (5 animais) – Os animais foram submetidos a todos os procedimentos de preparação experimental e acompanhados para todas as variáveis analisadas sem indução do choque, nos mesmos tempos dos outros grupos. Houve um tempo de 30 minutos entre TBL e tempo choque (Tch).

Grupo RL (5 animais) – Após o choque (T0), os animais deste grupo foram ressuscitados com 32 ml/kg de solução de Ringer lactato, infundidos em 20 minutos, com re-infusão do sangue retirado 30 minutos após T0 (T30). Seguiram em observação sem outras intervenções até 4 horas após o início da reposição volêmica (T240).

Grupo HSS (5 animais) – Após o choque (T0), os animais deste grupo foram ressuscitados com 4 ml/kg de solução salina hipertônica hiperoncótica (poli O-2 hidroxietil amido 6% + cloreto de sódio 7,2%, *Hyper-Haes®*, Fresenius Kabi, São Paulo, Brasil), infundidos em 5 minutos, com re-infusão do sangue retirado 30 minutos após T0 (T30). Seguiram em observação sem outras intervenções até 4 horas após o início da reposição volêmica (T240).

Grupo PTX (5 animais) - Após o choque (T0), os animais deste grupo foram ressuscitados com 4 ml/kg de solução salina hipertônica hiperoncótica (poli O-2 hidroxietil amido 6% + cloreto de sódio 7,2%, *Hyper-Haes®*, Fresenius Kabi, São Paulo, Brasil) associados a pentoxifilina 25 mg/kg de peso do animal, infundidos em 5 minutos, com re-infusão do sangue retirado 30 minutos após T0 (T30). Seguiram em observação sem outras intervenções até 4 horas após o início da reposição volêmica (T240).

3.4 - PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Ao final do preparo cirúrgico, os animais foram observados sem haver intervenções durante 30 minutos (período de estabilização), para então se

dar início ao experimento. Todas as medidas foram realizadas na fase basal (TBL) e após a indução do choque pelo sangramento controlado (Tch).

As mensurações hemodinâmicas diretas, tais como frequência cardíaca, temperatura central, pressões (PAM, PMAP, PrCO₂), avaliação de fluido-responsividade (Delta PP e VPS) e fluxos (fluxo porta e fluxo renal), medidos continuamente, foram registradas a cada 15 minutos nas duas primeiras horas, e a cada 30 minutos nas 4 horas seguintes. A mensuração das outras variáveis hemodinâmicas (PAPO, PAD, DC) foram realizadas a cada 30 minutos nas quatro horas após a reposição volêmica. A coleta de amostras do sangue arterial e venoso misto foi realizada a cada 30 minutos nas duas primeiras horas e a cada 60 minutos nas quatro horas seguintes dos tempos experimentais (**figura 7**).

A coleta para medida dos mediadores inflamatórios foi realizada nos momentos basal (TBL), choque (Tch), T0, T60, T120 e T240.

Ao término do experimento, os animais foram sacrificados com a administração, por via inalatória, de overdose de anestésico, seguida de 40 ml de solução de cloreto de potássio a 19,1%.

PROTOCOLO EXPERIMENTAL

Figura 7 - Protocolo experimental: Após **preparo cirúrgico** e **estabilização**, realizada **randomização (RD)** para grupo controle ou tratamento. **Sangramento** com fluxo de 20 ml/min até atingir PA média de 40 mmHg. **Choque** mantido com esta PA média durante 30 min com retirada ou re-infusão de sangue. **Reposição volêmica (RV)** no T0 de acordo com grupo randomizado e **re-infusão do sangue (RS)** em T30 nos três grupos tratados.

3.5 – VARIÁVEIS ESTUDADAS

Foram mensuradas variáveis hemodinâmicas, globais e de fluxo regional, laboratoriais e inflamatórias, conforme definido a seguir.

3.5.1 – Variáveis hemodinâmicas

3.5.1.1 Pressão arterial média e pressão média da artéria pulmonar

A pressão arterial média (PAM) e a pressão média da artéria pulmonar (PMAP) foram mensuradas de forma direta e contínua, sendo seus valores expressos em mmHg.

3.5.1.2 Pressão da artéria pulmonar ocluída e pressão de átrio direito

A pressão da artéria pulmonar ocluída (PAPO) e a pressão de átrio direito (PAD) foram mensuradas também de forma direta nos diversos momentos experimentais, sendo os seus valores expressos em mmHg.

3.5.1.3. Débito e índice cardíaco

O débito cardíaco (DC) foi obtido pela injeção, em *bolus*, de 3ml de solução salina a 0,9%, à temperatura ambiente (23 a 25°C), no final da expiração. Cada registro resultou da média aritmética de três mensurações consecutivas, com variação menor do que 10% entre si, e foi expresso em l/min.

O índice cardíaco (IC) foi calculado pela divisão do DC pela superfície corpórea (SC) do porco, 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.

$$\boxed{\text{IC} = \text{DC} / \text{SC}} \quad \text{em que,}$$

$$\text{SC} = 0,9 \times \text{PC}^{2/3}$$

3.5.1.4 Variação de pressão de pulso e variação da pressão sistólica

As medidas da variação de pressão de pulso (dPP) e variação de pressão sistólica (VPS), foram obtidas de maneira direta, com cálculo realizado de modo automático pelo software do monitor multiparamétrico. Seus valores foram registrados em porcentagem de variação.

3.5.1.5 Fluxo e índice de fluxo da veia porta e da veia renal

Os fluxos da veia porta (FVP) e veia renal (FVR) foram obtidos de forma contínua, por meio do posicionamento de fluxômetros ultra-sônicos ao redor destes vasos, sendo seus valores expressos em ml/min.

Os índices de fluxo da veia porta (IFVP) e da veia renal (IFVR) foram calculados por meio da divisão dos respectivos fluxos pela superfície corpórea e expressos em ml/min/m².

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

$$\text{IFVR} = \text{FVR} / \text{SC}$$

3.5.1.6 Pressão parcial intestinal de CO₂ e *gap* de pressão parcial de CO₂.

A medida da pressão parcial intestinal de CO₂ (PrCO₂), foi realizada através de aparelho de Tonometria, posicionado na mucosa jejunal por enterotomia a aproximadamente 20 cm do ângulo de Treitz. O valor do *gap* da pressão parcial de CO₂ (pCO₂ *gap*), foi calculado através do PrCO₂ subtraído do pCO₂ arterial. Seus valores foram expressos em mmHg.

3.5.2 Variáveis laboratoriais

Amostras de sangue arterial (colhidas pelo cateter locado na aorta abdominal) e venoso misto (retirado da artéria pulmonar) foram colhidas nos momentos experimentais para análise gasométrica (pH, pO₂, pCO₂, BE,

HCO₃, saturação de oxigênio) e dosagem de lactato, pelo analisador *Stat-Profile Ultra-C* (Nova Biomedical, Waltham, MA, EUA).

3.5.3 - Estudo da Resposta Inflamatória

3.5.3.1 – Coleta do sangue

Os mediadores inflamatórios interleucina 1 β (IL 1), interleucina 6 (IL 6), interleucina 10 (IL 10) e TNF alfa, foram coletados nos momentos experimentais determinados do sangue arterial, e medidos com Kit específico para a espécie estudada pelo método ELISA. Em cada momento foram coletados, pelo menos, 8 ml de sangue total dos animais em tubos Vacutainer com heparina sódica, com objetivo da obtenção de 2000 microlitros de soro para as dosagens de citocinas e 1000 microlitros de sangue total para a realização do *burst* oxidativo.

As amostras de sangue coletadas em tubo com gel ativador foram centrifugadas em centrífuga refrigerada a 2000 rpm durante 15 minutos a 4°C. O sobrenadante obtido foi aliquotado em microtubos do tipo *ependorf* no fluxo laminar e, logo em seguida, armazenados em freezer a - 80°C para posterior mensuração das citocinas.

3.5.3.2- Mensuração de Citocinas (TNF- α , IL-1, IL-6, IL-10)

A quantificação de TNF- α , IL-1 β , IL-6, IL-10 (sérico) foi realizada por meio de ensaio de ELISA utilizando Kits comerciais (R&D Systems) seguindo o protocolo padrão descrito nos mesmos. O procedimento foi efetuado em quadruplicata. Os resultados obtidos após a leitura foram

expressos em densidade óptica (D. O), sendo transformados em ng/ml, mediante equação de regressão linear com base na curva padrão.

3.5.3.3-Determinação do *burst* oxidativo dos neutrófilos e monócitos circulantes

I- Preparo das Células

Com a amostra de sangue colhida no tubo com heparina sódica, foram pipetados PBS, 2'7'diacetato de diclorofluoresceína (DCFH), e foi utilizado o acetato miristato de forbol (PMA) para estimular o *burst* oxidativo.

As amostras de sangue foram usadas para determinar o *burst* oxidativo por meio da citometria de fluxo segundo técnica descrita por Hasui *et al.* (1989).

II. Citometria de fluxo

Foi utilizado um citômetro de fluxo (*Becton Dickinson Immunocytometry System, San Jose, CA, USA*) conectado com um computador (*Macintosh Apple, CA, USA*). Foram analisados 10.000 eventos empregando-se o software Cell Quest (*Becton Dickinson Immunocytometry System, San Jose, CA, USA*). As subpopulações celulares foram reconhecidas por meio das propriedades FSC/SSC das mesmas. Foram coletados os dados de neutrófilos sanguíneos excluindo-se as populações de linfócitos e monócitos por meio da análise dos *gates*. Os resultados de fluorescência foram gravados em uma escala logarítmica. A fluorescência verde do DCFH e do FITC foi mensurada a 530 ± 30 nm (detector FL1). A

quantificação da capacidade de fagocitose, assim como as análises do *burst* oxidativo foram estimadas pela intensidade média de fluorescência/célula emitida pelo PI, pelo DCFH e pela FITC, respectivamente. As fluorescências do DCFH e do FITC foram analisadas adotando-se compensação de fluorescências para corrigir quaisquer interferências de sinais emitidos pelos mesmos.

III- Mensuração do *burst* oxidativo

O método proposto por Hasui *et al.* (1989) foi utilizado para a análise do *burst* oxidativo. Resumidamente, foram adicionados no tubo de polipropileno 100µl de sangue total heparinizado (tubo A), 200 µl de DCFH-DA (0,3 mM) (tubo B), 100µl de PMA (tubo C) e PBS q.s.p. 1 ml. As amostras de sangue foram colocadas em incubação em banho-maria sob agitação a 37°C por 20 minutos. A seguir, as amostras foram centrifugadas por 10 minutos a 1200 rpm e os eritrócitos foram removidos dos botões de leucócitos do sangue periférico por lise hipotônica com uma solução estéril de NaCl 0,2% (2,0 ml) durante 20 segundos. Imediatamente após esta lise foi colocada uma solução estéril de NaCl 1,6% (2,0 ml) em cada amostra para restaurar a isotonicidade. As amostras foram, então, centrifugadas (1200 rpm por 10 minutos) e a lise foi repetida mais de uma vez para cada amostra de sangue. Os botões celulares obtidos foram, então, novamente suspensos adicionando-se aos tubos 300 µl de uma solução de PBS. A magnitude do *burst* oxidativo e a capacidade de fagocitose foram avaliadas por citometria de fluxo como descrito acima.

3.6 - MÉTODO ESTATÍSTICO

Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. Os valores das variáveis hemodinâmicas e respiratórias nos grupos tratados (RL, HSS e PTX) foram comparados aos do grupo sham no momento T0, ou seja, após indução e manutenção em 30 minutos de choque, por meio de análise de co-variância (ANCOVA) com ajuste para os valores das variáveis de interesse medidas antes do início do experimento (valores basais).

O efeito do tratamento com HSS e pentoxifilina sobre as variáveis hemodinâmicas, respiratórias e inflamatórias, mensuradas entre 30 e 240 minutos após o início do tratamento, foi comparado ao Ringer lactato utilizando modelo de efeitos aleatórios (*random effect*), ajustando-se para os co-fatores tempo e para as variáveis de interesse medidas no minuto zero. Em seguida os grupos HSS e PTX foram comparados entre si, seguindo o mesmo modelo.

Optou-se por utilizar modelos de efeitos aleatórios por levarem em conta o agrupamento de medidas em cada animal do estudo, e por evitarem a realização de múltiplos testes de hipótese com consequente aumento do risco de erro tipo I.

Diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p < 0,05$.

4.RESULTADOS

4 – RESULTADOS

O valor médio e o erro-padrão das variáveis estudadas em cada grupo estão apresentados em figuras. Os valores individuais de cada animal, em cada momento da experimentação, estão dispostos em tabelas no item anexos. As tabelas 24 e 25 mostram, respectivamente, a análise estatística pelo método de co-variância (ANCOVA) em T0, e efeito randômico (*random effect*), após tratamento em T0, com os respectivos intervalos de confiança e p de cada variável analisada.

4.1 PESO E SUPERFÍCIE CORPORAL

O peso dos animais variou entre 29,0 e 34,8 kg. As médias foram: grupo Sham 30,9(2,2) kg, grupo RL 31,4(1,7) kg, grupo HSD 30,2(0,6) kg e grupo PTX 30,9 (2,3) kg.

A superfície corporal variou entre 0,84 e 0,95 m². As médias foram: grupo sham 0,88(0,04) m², grupo RL 0,89(0,03) m², grupo HSD 0,86(0,01) m² e grupo PTX 0,88 (0,04) m².

Os valores individuais do peso e da superfície corporal de cada animal encontram-se em Anexos, tabela 1.

4.2 VOLUME DE SANGUE RETIRADO NA INDUÇÃO DO CHOQUE

A figura 8 ilustra o volume total de sangue retirado nos grupos experimentais em que houve indução do choque, e a figura 9 mostra o

volume de sangue retirado em cada experimento. Os valores individuais estão apresentados em Anexos, Tabela 2.

O grupo Sham, como não foi submetido a choque hemorrágico, não foi incluído nesta análise, pois não houve volume de sangue retirado para indução do choque. O volume de sangue retirado no grupo RL para atingir a pressão arterial média de 40 mmHg foi 1371(131,9) ml. No grupo HSD, o volume médio de sangue retirado para atingir esta mesma pressão foi de 1299 (93,7) ml. No grupo PTX, o volume médio de sangue retirado foi de 1235 (58,9) ml. Não houve diferença estatisticamente significativa com relação ao volume de sangue retirado nos três grupos.

Figura 8 – Volume de sangue retirado para indução de choque hemorrágico (pressão arterial média = 40 mmHg) nos grupos RL, HSD e PTX. Não houve diferença estatística entre os dois grupos.

Figura 9 – Volume de sangue retirado por experimento para indução de choque hemorrágico (pressão arterial média=40 mmHg) nos grupos RL, HSD e PTX.

4.3 VARIÁVEIS SISTÊMICAS

4.3.1 Pressão arterial média

A figura 10 ilustra a pressão arterial média nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 3.

A pressão arterial média teve diminuição importante nos grupos submetidos a choque hemorrágico (RL, HSD e PTX) como fora programado no desenho do protocolo, após o início da retirada de sangue. Os três grupos apresentaram pressão arterial média com diferença significativa com relação ao grupo Sham no fim do período de manutenção do choque (T0) ($p < 0,001$ para RL versus Sham, HSD versus Sham e PTX versus Sham em T0).

A evolução do grupo HSD, após reposição volêmica, foi diferente do que ocorreu com o grupo RL ($p < 0,05$) e com o grupo PTX ($p < 0,005$), pois o

grupo HSD manteve pressão arterial média mais elevada ao fim das 4 horas de observação. Não houve diferença entre os grupos PTX e RL após o tratamento ($p=0,52$).

Figura 10 – Pressão arterial média (mmHg) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) RL versus Sham, $p<0,001$; (b) HSD versus Sham, $p<0,001$; (c) PTX versus Sham, $p<0,001$; § Evolução de HSD versus RL após tratamento, $p<0,05$; ¥ Evolução de PTX versus HSD após tratamento, $p<0,005$. Dados expressos em média $\pm$ erro padrão da média.

4.3.2 Frequência cardíaca

A figura 11 ilustra a frequência cardíaca medida nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 4.

A frequência cardíaca aumentou de forma significativa nos animais dos grupos RL e HSD, quando comparados com os do grupo Sham em T0. O grupo PTX apresentou aumento da frequência cardíaca neste momento,

porém sem significância estatística quando comparado ao grupo Sham ($p < 0,05$ para RL versus Sham, $p < 0,05$ para HSD versus Sham e $p > 0,05$ para PTX versus Sham em T0). A frequência cardíaca manteve-se elevada durante todo o restante do experimento, mesmo após a reposição volêmica.

Após reposição volêmica em T0 não houve diferença na evolução dos três grupos tratados ($p > 0,05$).

Figura 11 – Frequência cardíaca (bpm) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) RL versus Sham, $p < 0,05$; (b) HSD versus Sham, $p < 0,05$. Dados expressos em média $\pm$ erro padrão da média.

4.3.3 Índice cardíaco

A figura 12 ilustra o índice cardíaco nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 5.

O índice cardíaco diminuiu de forma significativa nos animais dos grupos RL, HSD e PTX, quando comparados com grupo Sham, após o início da retirada de sangue. Os grupos RL e PTX apresentaram diferença significativa do índice cardíaco 30 minutos após o choque, quando comparados ao grupo Sham ($p < 0,005$ para RL versus Sham e $p < 0,01$ para PTX versus Sham em T0). Após a reposição volêmica houve retorno do IC aos valores basais, mantendo-se estáveis até o fim do experimento.

A evolução dos grupos RL e PTX, após reposição volêmica, foi semelhante, com ambos os grupos mantendo índice cardíaco semelhante no período de observação ($p = 0,42$). Ambos os grupos apresentaram valores de IC maiores que o grupo HSD no período de observação ($p < 0,05$ para RL versus HSD e para PTX versus HSD).

Figura 12 – Índice cardíaco (I/min/m²) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) RL versus Sham, $p < 0,005$; (b) PTX versus Sham, $p < 0,01$; § Evolução de HSD versus RL após tratamento, $p < 0,05$; ¥ Evolução de PTX versus HSD após tratamento, $p < 0,05$. Dados expressos em média $\pm$ erro padrão da média.

4.3.4 Pressão de artéria pulmonar ocluída e pressão de átrio direito

A figura 13 ilustra a pressão da artéria pulmonar ocluída e a figura 14 mostra a pressão de átrio direito nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão expressos, respectivamente, em Anexos, Tabela 6 e Tabela 7.

A pressão da artéria pulmonar ocluída diminuiu, sem significância estatística, nos animais dos grupos submetidos a choque hemorrágico (RL, HSD e PTX) quando comparados com grupo Sham, após o início da retirada de sangue. Após a reposição volêmica houve retorno aos valores basais nestes grupos, mantendo-se estáveis até o fim do experimento. A evolução dos grupos RL, HSD e PTX, após o tratamento, mostrou-se semelhante entre si, com todos os grupos mantendo pressão de oclusão da artéria pulmonar com evolução semelhante no período de observação ($p>0,05$).

A pressão de átrio direito diminuiu, sem significância estatística, nos animais dos grupos submetidos a choque hemorrágico (RL, HSD e PTX), quando comparados com grupo Sham, após o início da retirada de sangue. Após a reposição volêmica houve retorno aos valores basais nestes grupos, mantendo-se estáveis até o fim do experimento. A evolução da pressão de átrio direito nos grupos PTX e HSD, após o tratamento, foi semelhante à do grupo RL ($p>0,05$ para HSD versus RL e PTX versus RL). O grupo PTX mostrou evolução diferente do grupo HSD após o tratamento, com valores menores ($P<0,05$ para PTX versus HSD).

Figura 13 – Pressão de artéria pulmonar ocluída (mmHg) ao longo do experimento. Sham (N=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer lactato, HSD (N=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

Figura 14 – Pressão de átrio direito (mmHg) ao longo do experimento. Sham (N=5): grupo sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer lactato, HSD (N=5): reposição volêmica com solução hipertônica. ¥ Evolução de PTX versus HSD após tratamento, $p < 0,05$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.3.5 Pressão média de artéria pulmonar

A figura 15 ilustra a pressão média de artéria pulmonar nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 8.

A pressão média de artéria pulmonar diminuiu, sem significância estatística, nos animais dos grupos submetidos a choque hemorrágico (RL, HSD e PTX) quando comparados com grupo Sham, após o início da retirada de sangue. Após a reposição volêmica, houve retorno aos valores basais nestes grupos, seguido de hipertensão pulmonar após o retorno do sangue em T30 nos animais dos grupos RL, HSD e PTX. Este aumento de pressão atingiu o pico em T60, retornando para os valores basais, e permanecendo estável até o fim do experimento. O grupo PTX apresentou valores menores de pressão média de artéria pulmonar, com significância estatística, comparado aos grupos HSD e RL após o tratamento ($p < 0,05$ para evolução de PTX versus RL e PTX versus HSD após tratamento em T0).

Figura 15 – Pressão média de artéria pulmonar (mmHg) ao longo do experimento. Sham (N=5): grupo sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer lactato, HSD (N=5): reposição volêmica com solução hipertônica. § Evolução de PTX versus RL após tratamento, $p < 0,05$; ¥ Evolução de PTX versus HSD após tratamento, $p < 0,05$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.3.6 Saturação venosa mista de oxigênio

A figura 16 ilustra a saturação venosa mista de oxigênio nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 9.

A saturação venosa mista de oxigênio diminuiu nos animais dos grupos submetidos a choque hemorrágico (RL, HSD e PTX) quando comparados com grupo Sham, após o início da retirada de sangue. Os três grupos apresentaram diferença significativa da saturação venosa mista de oxigênio 30 minutos após a indução do choque, quando comparados ao grupo Sham ($p=0,001$ para RL versus Sham, e HSD versus Sham, $P<0,01$ para PTX versus Sham em T0). Após a reposição volêmica houve retorno aos valores basais nestes grupos, mantendo-se estáveis até o fim do experimento.

A evolução dos grupos RL, HSD e PTX, após reposição volêmica, foi semelhante entre si, com os grupos mantendo valor de saturação venosa mista de oxigênio semelhante durante o período de observação ($p>0,05$).

Figura 16 – Saturação venosa mista de oxigênio (%) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) RL versus Sham, $p=0,001$ (b) HSD versus Sham, $p=0,001$ (c) PTX versus Sham, $p<0,01$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.3.7 pH arterial

A figura 17 ilustra o pH arterial nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 10.

O pH arterial diminuiu nos animais dos grupos RL, HSD e PTX, quando comparados com grupo Sham, após o início da retirada de sangue, apresentando significância estatística nos dois primeiros ($p<0,05$ para RL versus Sham e HSD versus Sham, $p>0,05$ para PTX versus Sham em T0). Após a reposição volêmica houve retorno aos valores basais nestes grupos, com todos atingindo valores semelhantes ao grupo Sham ao fim do experimento. Entre as variáveis sistêmicas foi a que mostrou recuperação mais tardia.

Não houve diferença no pH arterial na evolução dos três grupos tratados, após reposição volêmica, com estes mostrando comportamento semelhante ($P>0,05$).

Figura 17 – pH arterial ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) RL versus Sham, $p<0,05$ (b) HSD versus Sham $p<0,05$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.3.8 Lactato arterial

A figura 18 ilustra o lactato nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 11.

O lactato arterial aumentou nos animais dos grupos submetidos a choque hemorrágico quando comparados com grupo Sham, após o início da retirada de sangue. O grupo RL mostrou diferença estatisticamente significativa no valor do lactato arterial em T0 quando comparado ao grupo Sham ($p<0,05$). Após a reposição volêmica houve retorno aos valores basais

nos três grupos submetidos a choque, com todos atingindo valores semelhantes ao grupo Sham no fim do experimento (T240).

Não houve diferença na evolução do lactato arterial nos três grupos tratados, após reposição volêmica ($P>0,05$).

Figura 18 – Lactato arterial (mmol/l) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) RL versus Sham, $p<0,05$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.3.9 Variação da pressão de pulso

A figura 19 ilustra a variação da pressão de pulso nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 12.

A variação da pressão de pulso aumentou nos animais dos grupos submetidos a choque hemorrágico quando comparados com grupo Sham, após o início da retirada de sangue. Os grupos RL e PTX mostraram

diferença estatisticamente significativa no valor da variação da pressão de pulso em T0 comparado ao grupo Sham ($p < 0,05$). O grupo HSD não demonstrou diferença neste momento ($p = 0,10$). Após a reposição volêmica houve retorno aos valores basais nestes grupos, com todos os grupos atingindo valores semelhantes ao grupo Sham ao fim do experimento.

A evolução dos grupos RL, HSD e PTX, após reposição volêmica, foi a mesma, com os três os grupos mantendo variação da pressão de pulso semelhante no período de observação ($p > 0,05$).

Figura 19 – Variação da pressão de pulso (%) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina.. (a) RL versus Sham, $p < 0,05$ (b) PTX versus Sham, $p < 0,05$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.3.10 Variação de pressão sistólica

A figura 20 ilustra a variação de pressão sistólica nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 13.

Os grupos submetidos a choque hemorrágico (HSD e PTX) não mostraram diferença com o grupo Sham em T0 ($p>0,05$).

Após reposição volêmica em T0 não houve diferença na evolução da variação da pressão de pulso entre os grupos RL, HSD e PTX ($p>0,05$).

Figura 20 – Variação de pressão sistólica (%) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.4 VARIÁVEIS REGIONAIS

4.4.1 Índice de fluxo da veia porta

A figura 21 ilustra o índice de fluxo da veia porta nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 14.

O índice de fluxo da veia porta diminuiu nos animais dos grupos submetidos à choque hemorrágico (RL, HSD e PTX) quando comparados com grupo Sham, após o início da retirada de sangue. Os grupos

submetidos a choque apresentaram diferença significativa desta variável 30 minutos após a indução do choque, quando comparados ao grupo Sham ($p < 0,001$ para RL versus Sham e HSD versus Sham, e $p = 0,001$ para PTX versus Sham em T0). Após a reposição volêmica houve retorno aos valores próximos ao basal nestes grupos, mantendo-se estáveis até o fim do experimento.

A evolução dos grupos RL e PTX, após reposição volêmica, não apresentou diferença com significância estatística entre si ($p = 0,26$). Também não houve diferença entre os grupos HSD e PTX ($p = 0,40$). Entretanto, o grupo HSD apresentou recuperação mais tardia do índice de fluxo da veia porta quando comparado ao grupo RL, tendo esta diferença apresentado significância estatística ($p < 0,05$).

Figura 21 – Índice de fluxo de veia porta (ml/min/m²) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) RL versus Sham, $p < 0,0001$ (b) HSD versus Sham, $p < 0,0001$ (c) PTX versus Sham, $p = 0,001$ ¥ Evolução de HSD versus RL após tratamento, $p < 0,05$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.4.2 Índice de fluxo de veia renal

A figura 22 ilustra o índice de fluxo da veia renal nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 15.

O índice de fluxo da veia renal diminuiu nos animais dos grupos submetidos à choque hemorrágico (RL, HSD e PTX) quando comparados com grupo Sham, após o início da retirada de sangue. Os grupos submetidos à choque apresentaram diferença significativa desta variável 30 minutos após a indução do choque, quando comparados ao grupo Sham ($p < 0,0001$ para RL versus Sham, HSD versus Sham e para PTX versus Sham em T0).

A evolução dos grupos RL, HSD e PTX, após reposição volêmica, não apresentou diferença com significância estatística ($p > 0,05$). Entretanto, o grupo HSD apresentou tendência a menor recuperação do índice de fluxo da veia renal quando comparado ao grupo RL, mantendo esta tendência até o final do experimento ($p = 0,07$).

Figura 22 – Índice de fluxo de veia renal (ml/min/m^2) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) RL versus Sham, $p < 0,0001$ (b) HSD versus Sham, $p < 0,0001$ (c) PTX versus Sham, $p < 0,0001$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.4.3 Pressão parcial de CO_2 intestinal

A figura 23 ilustra a pressão parcial de CO_2 intestinal nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 16.

A pressão parcial de CO_2 intestinal aumentou nos animais dos grupos submetidos a choque hemorrágico (RL, HSD e PTX) quando comparados com grupo Sham, após o início da retirada de sangue. Os grupos submetidos à choque apresentaram diferença significativa desta variável 30 minutos após a indução do choque, quando comparados ao grupo Sham ($p = 0,001$ para RL versus Sham, e $p < 0,05$ para HSD versus Sham e para PTX versus Sham em T0).

Após a reposição volêmica houve retorno aos valores próximos ao basal nestes grupos, mantendo-se estáveis até o fim do experimento.

A evolução dos grupos RL, HSD e PTX, após reposição volêmica, foi a mesma, com os três os grupos mantendo pressão parcial de CO₂ intestinal semelhante no período de observação ($p>0,05$).

Figura 23 – Pressão parcial de CO₂ (mmHg) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) RL versus Sham, $p=0,001$ (b) HSD versus Sham, $p<0,05$ (c) PTX versus Sham, $p<0,05$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.4.4 Gap da pressão parcial de CO₂

A figura 24 ilustra o gap da pressão parcial de CO₂ nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 17.

O gap da pressão parcial de CO₂ aumentou nos animais dos grupos submetidos à choque hemorrágico, quando comparados com grupo Sham, após o início da retirada de sangue. Em T0 apenas o grupo RL apresentou

diferença significativa desta variável 30 minutos após a indução do choque, quando comparado ao grupo Sham ($p < 0,05$ para RL versus Sham). O grupo PTX apresentou tendência de aumento neste momento comparado ao grupo Sham ($p = 0,07$). Após a reposição volêmica houve retorno aos valores próximos ao basal nestes grupos, mantendo-se estáveis até o fim do experimento.

A evolução dos grupos RL, HSD e PTX, após reposição volêmica, foi a mesma, com os três os grupos mantendo pressão parcial de CO_2 intestinal semelhante no período de observação ($p > 0,05$).

Figura 24 – Gap da pressão parcial de CO_2 (mmHg) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) RL versus Sham, $p < 0,05$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.5 BURST OXIDATIVO

As figuras 25 e 26 ilustram o *burst* oxidativo representado pelo DCFH e após ativação com PMA, respectivamente, nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em

Anexos, Tabela 18 e 19, respectivamente. A figura 27 ilustra o *burst* oxidativo após ativação com PMA, com os valores relativos ao T0, momento do tratamento, nos 3 grupos submetidos a choque hemorrágico seguido de reposição volêmica.

O *burst* oxidativo de neutrófilos foi avaliado por meio da utilização do DCFH e após ativação dos neutrófilos com PMA. A avaliação do DCFH, mostrou diferença estatística significativa em T0, imediatamente antes da reposição volêmica, apenas com o grupo HSD ($p < 0,05$). Após a reposição volêmica, apesar de o grupo HSD evoluir com aumento mais importante dos valores em T60, seguido de uma queda importante, esta evolução não mostrou diferença na avaliação de efeito randômico na comparação com os grupos RL e PTX.

A avaliação do *burst* oxidativo após ativação com PMA mostrou que, apesar de aparente diferença nos momentos anteriores à reposição volêmica, este mostrou diferença em T0 apenas com o grupo HSD, com valor superior, comparado com o grupo Sham ($p = 0,05$). A avaliação do *burst* oxidativo nos neutrófilos após ativação com PMA, mostrou que os grupos HSD e PTX apresentaram diminuição progressiva de seus valores após a reposição volêmica. No grupo RL o comportamento foi inverso. Esta evolução mostrou diferença significativa na avaliação por efeito randômico ($p < 0,0001$ para PTX versus RL e $p = 0,001$ para HSD versus RL).

Devido a grande variação que apresentam os valores do *burst* oxidativo nas avaliações disponíveis para quantificar esta variável, comparamos a evolução do mesmo utilizando o momento T0 como

referência. Optamos por este momento por ser imediatamente anterior ao tratamento nos grupos submetidos ao choque. Esta comparação mostrou que os grupos HSD e PTX evoluíram com diminuição do valor apresentado no momento do tratamento, comportamento contrário apresentado pelo grupo RL (figura 27).

Figura 25 – *Burst oxidativo - DCFH* ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) HSD versus Sham, $p < 0,05$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

Figura 26 – *Burst oxidativo - PMA* ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. ¥ Evolução de HSD versus RL após tratamento, $p=0,001$. § Evolução de PTX versus RL após tratamento, $p<0,0001$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

Figura 27 – *Burst oxidativo* – Valores relativos a T0 (%) ao longo do experimento. RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina.. Valores relativos ao Burst oxidativo em T0 expressos em porcentagem.

4.6 MEDIADORES INFLAMATÓRIOS

4.6.1 TNF α

A figura 28 ilustra a evolução do TNF α nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 20.

Os grupos HSD e PTX apresentaram aparente aumento desde mediador após indução do choque, porém sem significância estatística após 30 minutos de indução do choque ($p > 0,05$ para HSD versus Sham e PTX versus Sham em T0). O grupo RL não apresentou aumento deste mediador com a indução do choque, mostrando valor menor, com significância estatística, em T0 ($p < 0,05$ para RL versus Sham em T0).

A evolução deste mediador inflamatório, após tratamento do choque hemorrágico em T0, mostrou que o grupo RL apresentou comportamento diferente dos outros grupos tratados, com aumento importante de seus valores após receber reposição volêmica ($p < 0,0001$ para evolução de HSD versus RL e PTX versus RL após tratamento em T0). Não houve diferença entre os grupos PTX e HSD na evolução do TNF α após o tratamento em T0 ($p > 0,05$ para PTX versus HSD após tratamento em T0).

Figura 28 – TNF alfa (ng/ml) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) RL versus Sham, $p < 0,05$ ¥ Evolução de HSD versus RL após tratamento, $p < 0,0001$. § Evolução de PTX versus RL após tratamento, $p < 0,0001$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.6.2 Interleucina 1 β

A figura 29 ilustra a evolução da interleucina 1 β nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 21.

Os grupos RL e HSD apresentaram comportamento deste mediador semelhante ao grupo Sham após indução do choque ($p > 0,05$ para RL versus Sham e HSD versus Sham em T0). O grupo PTX apresentou diferença estatisticamente significativa em T0, após indução do choque ($p = 0,01$ para PTX versus Sham em T0).

A evolução deste mediador inflamatório, após tratamento do choque hemorrágico em T0, mostrou que o grupo RL apresentou comportamento diferente dos outros grupos tratados, com aumento importante de seus

valores após receber reposição volêmica ($p < 0,0001$ para evolução de HSD versus RL e PTX versus RL após tratamento em T0). Não houve diferença entre os grupos PTX e HSD na evolução de IL-1 após o tratamento em T0 ($p > 0,05$ para PTX versus HSD após tratamento em T0).

Figura 29 – Interleucina 1β (ng/ml) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) PTX versus Sham, $p < 0,05$ ¥ Evolução de HSD versus RL após tratamento, $p < 0,0001$. § Evolução de PTX versus RL após tratamento, $p < 0,0001$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.6.3 Interleucina 6

A figura 30 ilustra a evolução da interleucina 6 nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 22.

Os grupos HSD e PTX apresentaram comportamento deste mediador semelhante ao grupo Sham após indução do choque ($p > 0,05$ para HSD versus Sham e PTX versus Sham em T0). O grupo RL apresentou aumento

deste mediador com a indução do choque, mostrando valor maior, com significância estatística, em T0 ($p=0,01$ para PTX versus Sham em T0).

A evolução deste mediador inflamatório, após tratamento do choque hemorrágico em T0, mostrou que o grupo RL apresentou comportamento diferente dos outros dois grupos tratados, com aumento importante de seus valores após receber reposição volêmica, mostrando diferença com significância estatística apenas com o grupo PTX ($p<0,05$ para evolução de PTX versus RL após tratamento em T0). Não houve diferença entre os grupos PTX e HSD na evolução de IL-6 após o tratamento em T0 ($p>0,05$ para PTX versus HSD após tratamento em T0).

Figura 30 – Interleucina 6 (ng/ml) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. (a) RL versus Sham, $p<0,05$ ¥ Evolução de PTX versus RL após tratamento, $p<0,05$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

4.6.4 Interleucina 10

A figura 31 ilustra a evolução da interleucina 10 nos grupos ao longo do experimento. Os dados individuais de cada animal estão apresentados em Anexos, Tabela 23.

Os grupos submetidos a indução do choque apresentaram comportamento semelhante ao grupo Sham até T0 ($p > 0,05$ para RL versus Sham, HSD versus Sham e PTX versus Sham em T0).

A evolução da IL-10, após tratamento do choque hemorrágico em T0, mostrou que o grupo RL apresentou comportamento diferente dos outros grupos tratados, com aumento importante de seus valores após receber reposição volêmica ($p < 0,05$ para evolução de HSD versus RL e $p < 0,0001$ para evolução de PTX versus RL após tratamento em T0). Apesar de tendência de o grupo PTX apresentar evolução com valores menores ao grupo HSD, não houve diferença entre estes grupos, com significância estatística, após o tratamento em T0 ($p = 0,08$ para PTX versus HSD após tratamento em T0).

Figura 28 – Interleucina 10 (ng/ml) ao longo do experimento. Sham (n=5): grupo Sham, RL (n=5): reposição volêmica com Ringer Lactato, HSD (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica, PTX (n=5): reposição volêmica com solução hipertônica + pentoxifilina. ¥ Evolução de HSD versus RL após tratamento, $p < 0,05$. § Evolução de PTX versus RL após tratamento, $p < 0,0001$. Dados expressos como média $\pm$ erro padrão da média.

5.DISSCUSSÃO

5 – DISCUSSÃO

A avaliação da resposta inflamatória após choque hemorrágico controlado e reposição volêmica, objetivo primário neste estudo, foi feito através do *burst* oxidativo, visando avaliar a ativação de neutrófilos, e da medida direta de mediadores inflamatórios. A mensuração direta dos mediadores inflamatórios TNF alfa, IL-1, IL-6 e IL-10, mostrou diferenças importantes na resposta às soluções utilizadas em nosso experimento. Todos os mediadores apresentaram aumento significativo após tratamento com a solução de Ringer lactato, comportamento contrário aos grupos hipertônica (HSD) e pentoxifilina (PTX). Esta evolução contrária, além de graficamente importante, demonstrou diferença estatisticamente significativa em todos os mediadores citados. Não houve diferença entre os grupos PTX e HSD nestas variáveis.

Vários trabalhos recentes demonstram a capacidade da solução hipertônica e da pentoxifilina em inibir a produção de mediadores inflamatórios e lesão tecidual no choque hemorrágico (Coimbra et al, 2006; Cruz Jr et al, 2006; Coimbra et al, 2007, Deree et al, 2007; Deree et al, 2008). O estudo de Fernandes e colaboradores, também realizado com animais de pequeno porte, mostrou que apesar de menor lesão pulmonar nos animais tratados com solução hipertônica, estes não apresentaram diferença na evolução das interleucinas quando comparado ao grupo Ringer lactato, resultado diferente daquele por nós encontrado (Fernandes et al, 2007).

A avaliação direta do *burst* oxidativo pelo DCFH, não demonstrou diferença entre os grupos estudados após o tratamento em T0. Entretanto, esta avaliação, feita após estimulação dos neutrófilos com o PMA, mostrou que, apesar de antes da randomização o grupo HSD ter valor mais elevado de *burst* oxidativo, esta ativação diminuiu após a reposição com solução salina hipertônica, mostrando diferença estatisticamente significativa do grupo tratado com Ringer lactato. O mesmo comportamento foi observado com o grupo PTX. Não houve diferença na evolução dos grupos HSD e PTX após o tratamento. Estes achados estão de acordo com estudo previamente realizado por Alam e colaboradores em animais de médio porte onde, após tratamento de choque hemorrágico com vários tipo de soluções, os animais que receberam solução hipertônica, ao contrário dos que receberam Ringer lactato, apresentaram valores menores de ativação de neutrófilos após tratamento (Alam et al, 2004). Estudo realizado por Coimbra e colaboradores em animais de pequeno porte, mostrou, de forma indireta, que houve menor ativação de neutrófilos após tratamento de choque hemorrágico com solução hipertônica associada a pentoxifilina quando comparado ao Ringer lactato (Coimbra et al, 2006). O valor do *burst* oxidativo é muito variável entre diferentes indivíduos para uma mesma ativação de neutrófilos, sendo esta uma limitação do método utilizado. Outros trabalhos que avaliaram a resposta do *burst* oxidativo à diferentes tipos de solução de reposição volêmica, utilizaram este valor em relação à determinado momento do experimento (Alam et al, 2004). Em nosso experimento utilizamos T0 como referência, por ser este o momento em que realizamos a infusão da solução

de reposição volêmica. O resultado mostrou que após a infusão da solução salina hipertônica, o valor do burst oxidativo diminuiu nos grupos HSD e PTX, ao contrário do grupo tratado com solução de Ringer lactato. Isto demonstra que a solução hipertônica foi elemento de proteção para ativação dos neutrófilos, explicando em parte a menor lesão tecidual encontrada em experimentos previamente realizados, que demonstraram que HSD e PTX estavam associadas a menores lesões teciduais pulmonar e intestinal quando utilizadas na reposição volêmica (Yada-Langui et al, 2004; Coimbra et al, 2006; Rahal et al, 2009). As causas para esta modulação podem ser: menor aderência dos neutrófilos e menor isquemia no território esplâncnico, seguida de menor ativação de resposta inflamatória decorrente da isquemia; efeito direto da solução hipertônica, levando a menor aderência dos neutrófilos ao endotélio, por ação diretas sobre as proteínas de ligação, as integrinas e selectinas (Yada-Langui et al, 2004; Powers et al, 2005; Cruz Jr et al, 2006; Deree et al, 2007) . Estudos realizados com o objetivo específico de avaliar o efeito da solução hipertônica sobre estas proteínas de ligação, mostraram que esta solução atua inibindo sua expressão (Ciesla et al, 2000; Coimbra et al, 2006).

A perda volêmica não esteve associada a alteração imediata dos parâmetros macro hemodinâmicos. Os mecanismos compensatórios de vaso constrição periférica e aumento da frequência cardíaca, provavelmente compensaram a diminuição do volume sistólico, mantendo o débito cardíaco. Nos animais submetidos a choque, a frequência cardíaca alterou mais precocemente que a pressão arterial média. Durante a indução do choque,

os animais começaram a apresentar mudanças na pressão arterial apenas após a retirada de aproximadamente 25% da volemia total. Esta evolução não é percebida nos dados apresentados, pois os tempos tabulados não contemplam estes momentos, mas foram claramente percebidas durante os experimentos. Este comportamento demonstra que o conceito emergente, de que o tratamento no choque hemorrágico não deve apenas ser guiado por parâmetros macro hemodinâmicos, por estes serem de ocorrência mais tardia durante a hipovolemia, está de acordo com os achados de nosso experimento (Bilkovski et al, 2004).

O índice cardíaco apresentou diminuição importante durante a fase de choque nos grupos RL, HSD e PTX. Após reposição volêmica, o grupo HSD apresentou evolução diferente aos grupos RL e PTX, com valores menores e menor recuperação. A pentoxifilina foi, portanto, um fator de melhora para este parâmetro hemodinâmico quando associado à solução hipertônica. Também na pressão média de artéria pulmonar, a PTX determinou comportamento diferente do grupo HSD, uma vez que a hipertensão pulmonar, reativa a reposição volêmica e devolução do sangue retirado, foi menor no grupo com pentoxifilina. Estes dados diferem daqueles encontrados por Cruz Jr et al, onde não houve diferença entre estes dois grupos (Cruz Jr et al, 2006). Na observação de outros dados sistêmicos, observamos que o lactato, importante variável para avaliação do estresse tecidual, apresentou comportamento semelhante nos três grupos tratados, com aumento significativo durante o choque, seguido de normalização após reposição volêmica com as duas soluções estudadas. No grupo Ringer

lactato, o lactato teve aumento importante antes da fase de tratamento, mantendo valores elevados durante a fase de ressuscitação, apesar desta diferença não ter demonstrado significância estatística.

As outras variáveis relacionadas a volemia, hoje utilizadas na prática clínica, como pressão de átrio direito e pressão ocluída de artéria pulmonar, diminuíram durante a fase de choque, seguida de recuperação com a reposição volêmica, mostrando comportamento esperado. Novamente o grupo HSD apresentou comportamento diferente do grupo PTX, pois apresentou queda mais precoce, antes do final do período de observação. A variação da pressão de pulso teve boa correlação com a volemia nos dois grupos, mostrando que a solução salina hipertônica associada a colóide teve igual capacidade de normalizar este parâmetro, com volume 8 vezes menor que a solução de ringer lactato, e não menos importante, com efeito duradouro em manter a pressão arterial média. Este é o primeiro trabalho que demonstra a efetividade destas soluções em normalizar esta variável, avaliada como a mais precisa para avaliação de fluido-responsividade (Michard et al, 2000; Wesphal et al, 2007; Egi et al, 2007). A variação de pressão sistólica aumentou com a hipovolemia, com diferença significativa em T0, porém apresentou comportamento irregular após a reposição volêmica, como previamente avaliado por Michard e Colaboradores em pacientes com choque séptico (Michard et al, 2000).

O parâmetro hemodinâmico sistêmico que teve alteração mais precoce foi a saturação venosa mista de oxigênio. Rivers et al, em estudo com pacientes em fase precoce de sepse grave, demonstrou diminuição de

mortalidade com o tratamento guiado por parâmetros macro hemodinâmicos associados a normalização da saturação venosa mista de oxigênio (Rivers et al, 2001). Em modelo de choque séptico realizado em nosso laboratório, a saturação venosa não demonstrou ser ferramenta útil para guiar a reposição volêmica, sendo encontrada hipoperfusão tecidual mesmo após normalização da mesma (Rahal et al, 2009). Em nosso modelo de choque hemorrágico, durante a fase mais precoce de diminuição da volemia, por ainda não existir desencadeamento importante da resposta inflamatória e, portanto, alteração da microcirculação, a correlação entre volemia e saturação venosa mista foi direta. Neste cenário, a saturação venosa mista demonstrou ótima correlação com a queda do fluxo sanguíneo desencadeada pela hipovolemia, apresentando diminuição precoce no início da retirada do sangue, seguida de rápido aumento após reposição da volemia. Não devemos esquecer que em nosso modelo de tratamento do choque hemorrágico, repusemos o sangue retirado 30 minutos após a reposição volêmica, com aumento da hemoglobina, o que seria uma limitação para avaliação da saturação venosa mista caso a hemoglobina se mantivesse baixa.

Na avaliação dos fluxos regionais, a solução de HSD não conseguiu elevar o fluxo da veia renal e da veia porta à níveis semelhantes a solução de Ringer lactato e da solução associada à pentoxifilina, mostrando diferença estatística nessa variável. Esta diferença na normalização dos fluxos regionais, não foi acompanhada, como relatado, nas variáveis de perfusão tecidual sistêmica. É possível que esta não normalização tenha

conseqüências clínicas, demandando estudo específico. Novamente, a PTX determinou comportamento diferente à solução hipertônica isolada, possivelmente por seu efeito reológico, levando a melhora da microcirculação. As variáveis relacionadas à perfusão regional, pressão parcial de CO₂ intestinal e gap de pressão parcial de CO₂, não apresentaram diferença na comparação entre os grupos tratados, e com diferença em T0 com o grupo Sham para a primeira, demonstrando que houve hipoperfusão efetiva do território esplâncnico, seguido de normalização com reposição volêmica com as três soluções estudadas. Este resultado é diferente do encontrado por Cruz Jr. e colaboradores em avaliação de 60 minutos de choque hemorrágico controlado, ressuscitado com ringer lactato, HSD e HSD associado a PTX. Provavelmente, a avaliação em menor período de tempo seja o motivo da diferença (Cruz Jr. et al, 2006).

Diferente de nosso estudo, a maior parte dos trabalhos previamente citados utilizou animais de pequeno porte, o que não permitiu avaliação hemodinâmica regional mais detalhada, e não comparou o efeito da solução hipertônica isolada com pentoxifilina associada. O estudo de Cruz Jr e colaboradores foi o único, entre os citados, que comparou estas duas últimas soluções associadas à avaliação hemodinâmica detalhada, não avaliando, entretanto, a resposta inflamatória às mesmas (Cruz Jr et al, 2006). Com o modelo de choque hemorrágico previamente utilizado em nosso laboratório, em que eram utilizados cães de raça não definida e peso variável, evoluímos até o atual momento de conhecimento dos efeitos da solução hipertônica em vários cenários, inclusive em modelos de choque

séptico. No entanto, por questões de princípio legais, que depois evoluíram para uma necessidade na melhora da qualidade dos animais utilizados em nossos experimentos, com raça definida e características antropométricas mais homogêneas, desenvolvemos o modelo utilizado em nosso experimento. Foi utilizado modelo de instrumentação cirúrgica e anestesia em porco, espécie bastante sensível a hipotensão e choque, que pudesse responder nossa pergunta inicial da pesquisa. A construção deste demandou alguns meses e 11 animais, pois vários não suportaram o profundo choque hemorrágico, com retirada de quase 50% da volemia total, e ao modelo de anestesia que inicialmente desenhamos. Os valores de *burst* oxidativo medidos nesta fase inicial, também mostraram valores excessivamente elevados apenas com a preparação cirúrgica. Após um novo desenho, com ajuda de pesquisadores especialistas em anestesia veterinária, conseguimos a manutenção adequada dos animais até o fim do experimento. As principais mudanças realizadas no desenho do experimento durante a fase piloto, foi a diminuição no tempo de instrumentação cirúrgica, com não realização de esplenectomia, e a decisão de retornar o sangue retirado em T30. Outras mudanças importantes foram na anestesia, com utilização de aparelho completo de anestesia acoplado a ventilador microprocessado e analisador de gases, permitindo plano anestésico adequado associado a estabilidade hemodinâmica. A quantidade de sangue retirada foi igual nos três grupos submetidos a choque. O comportamento da pressão arterial média e de outras variáveis sistêmicas e regionais, nos grupos submetidos a choque, e com significativa diferença do grupo sham no momento T0, mostrou que

nosso modelo de choque hemorrágico foi efetivo em causar hipoperfusão tecidual com a retirada controlada de sangue, demonstrando terem sido adequadas as questões formuladas no início de nossa pesquisa. A resposta homogênea à reposição volêmica destas mesmas variáveis confirmou a adequada utilização deste modelo. Quando observamos as características de peso e superfície corpórea dos animais nos quatro grupos, percebemos que a randomização foi adequada e que os animais tinham características bastante homogêneas.

Este estudo teve como limitação ser um estudo experimental, com todas as questões inerentes a este tipo de estudo, e número limitado da amostra, apesar da semelhança dos animais em suas características antropométricas e de raça. Os resultados podem variar quando reproduzidos na espécie humana, demandando, portanto, estudos clínicos dirigidos para confirmar, ou não, estes achados. Em relação ao menor fluxo renal e porta após reposição volêmica com HSD, e melhora após associação com PTX, um experimento mais prolongado, que incluísse análise histológica, com duração de período superior a 24 horas, e com visualização direta da microcirculação, poderia mostrar possível disfunção orgânica renal ou hepática decorrente deste achado.

6.CONCLUSÃO

6 – CONCLUSÃO

Em modelo experimental de choque hemorrágico controlado, durante observação de 4 horas, a solução salina hipertônica hiperoncótica, utilizada como solução de reposição volêmica em volume de 4ml/kg de peso, demonstrou causar menor ativação de neutrófilos e menor produção de mediadores inflamatórios quando comparada a solução de Ringer lactato. Quando associada a pentoxifilina 25 mg/kg seus efeitos na modulação da resposta inflamatória foram semelhantes. O grupo tratado com solução salina hipertônica apresentou menor eficiência em normalização de parâmetros hemodinâmicos relacionados a fluxos regionais renal e porta, havendo melhora destes mesmos parâmetros quando associado a pentoxifilina.

7.ANEXOS

7 – ANEXOS

Tabela 1 - Peso e superfície corporal dos animais.

Peso dos animais (Kg)						
Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP
30,5	29,5	30,0	34,8	29,7	30,90	2,21
RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP
33,5	32,0	30,4	29,0	32,0	31,38	1,72
HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP
30,5	29,5	30,8	29,6	30,4	30,16	0,58
PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP
29,0	32,0	32,0	33,5	28,0	30,90	2,30

Superfície corporal (m ²)						
Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP
0,87	0,85	0,86	0,95	0,86	0,88	0,04
RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP
0,93	0,90	0,87	0,84	0,90	0,89	0,03
HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Media	DP
0,87	0,85	0,88	0,85	0,87	0,86	0,01
PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP
0,84	0,90	0,90	0,92	0,82	0,88	0,04

Tabela 2 - Volume de sangue retirado por experimento (ml).

RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Media	DP
1508	1420	1457	1280	1190	1371,0	131,92
HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Media	DP
1420	1220	1340	1326	1190	1299,2	93,77
PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Media	DP
1230	1315	1266	1160	1206	1235,4	58,85

Tabela 3 - Pressão arterial média (mmHg), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	83	67	73	90	72	77,0	9,3	4,2
TCH	84	82	77	90	72	81,0	6,9	3,1
T0	91	80	83	97	75	85,2	8,8	3,9
T30	85	86	85	116	78	90,0	14,9	6,7
T60	75	90	85	63	70	76,6	11,0	4,9
T90	81	86	80	70	77	78,8	5,9	2,6
T120	82	82	83	103	81	86,2	9,4	4,2
T180	80	79	80	96	70	81,0	9,4	4,2
T240	82	75	70	103	70	80,0	13,8	6,2
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	84	112	82	69	66	82,6	18,2	8,1
TCH	40	40	39	40	40	39,8	0,4	0,2
T0	42	39	35	43	45	40,8	3,9	1,7
T30	52	45	50	52	56	51,0	4,0	1,8
T60	84	86	66	85	86	81,4	8,6	3,9
T90	95	85	58	77	87	80,4	14,1	6,3
T120	88	98	72	70	82	82,0	11,6	5,2
T180	76	97	66	55	74	73,6	15,5	6,9
T240	58	80	58	54	67	63,4	10,4	4,7
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	76	111	89	90	58	84,8	19,5	8,7
TCH	40	43	40	40	40	40,6	1,3	0,6
T0	38	36	45	33	42	38,8	4,8	2,1
T30	54	34	67	55	65	55,0	13,1	5,9
T60	77	105	94	67	93	87,2	15,1	6,7
T90	87	108	101	60	93	89,8	18,5	8,3
T120	80	103	99	59	98	87,8	18,4	8,2
T180	77	90	96	54	92	81,8	17,1	7,6
T240	77	80	90	48	85	76,0	16,4	7,3
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	87	73	83	86	79	81,6	5,7	2,6
TCH	40	40	40	40	40	40,0	0,0	0,0
T0	44	45	36	46	40	42,2	4,1	1,9
T30	67	51	51	63	41	54,6	10,4	4,7
T60	89	70	69	82	78	77,5	8,4	3,7
T90	93	72	72	95	77	83,0	11,3	5,1
T120	-	67	77	97	73	80,3	13,0	5,8
T180	60	60	67	66	74	63,3	5,8	2,6
T240	70	-	61	62	78	64,3	7,9	3,5

Tabela 4 - Frequência cardíaca (bpm), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	203	116	130	109	160	143,6	38,5	17,2
TCH	163	133	119	108	160	136,6	24,4	10,9
T0	172	154	126	121	159	146,4	22,0	9,8
T30	174	157	124	113	135	140,6	24,8	11,1
T60	170	164	121	124	140	143,8	22,5	10,1
T90	170	172	130	124	150	149,2	22,1	9,9
T120	170	170	128	149	130	149,4	20,5	9,2
T180	171	169	129	139	153	152,2	18,4	8,2
T240	176	171	136	200	170	170,6	22,9	10,2
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	140	163	133	154	94	136,8	26,6	11,9
TCH	250	208	220	220	240	227,6	17,0	7,6
T0	224	178	243	216	235	219,2	25,2	11,3
T30	192	140	140	238	245	191,0	50,8	22,7
T60	198	216	160	220	235	205,8	28,8	12,9
T90	190	210	173	168	218	191,8	22,0	9,9
T120	195	218	186	223	228	210,0	18,4	8,2
T180	194	238	174	212	239	211,4	28,2	12,6
T240	160	232	168	201	223	196,8	32,1	14,4
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	126	164	140	133	145	141,6	14,4	6,5
TCH	177	246	235	233	150	208,2	42,2	18,9
T0	205	220	170	240	166	200,2	31,9	14,3
T30	230	236	236	191	186	215,8	25,1	11,2
T60	208	182	228	225	161	200,8	28,8	12,9
T90	190	212	224	216	178	204,0	19,2	8,6
T120	182	213	232	223	179	205,8	24,1	10,8
T180	170	211	215	220	185	200,2	21,6	9,7
T240	170	202	193	212	194	194,2	15,5	6,9
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	112	126	174	109	107	125,6	28,1	12,5
TCH	106	143	250	150	192	168,2	55,0	24,6
T0	109	193	142	174	196	162,8	37,0	16,5
T30	142	230	240	185	129	185,2	50,1	22,4
T60	129	170	252	215	165	191,5	47,8	21,4
T90	155	176	285	169	168	196,3	53,3	23,8
T120	144	158	297	218	146	204,3	65,7	29,4
T180	106	150	237	193	142	171,5	50,5	22,6
T240	128	166	236	162	188	173,0	39,8	17,8

Tabela 5 - Índice cardíaco (l/min/m²), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	5,4	14,0	11,2	5,6	4,1	8,0	4,3	1,9
TCH	3,7	21,2	9,3	4,6	4,1	8,6	7,4	3,3
T0	3,6	22,0	9,8	5,7	4,3	9,1	7,6	3,4
T30	3,8	16,8	10,3	5,9	5,2	8,4	5,3	2,4
T60	3,3	18,6	11,6	4,7	6,4	8,9	6,2	2,8
T90	3,6	19,9	10,0	4,7	5,8	8,8	6,7	3,0
T120	4,2	17,4	9,1	4,1	4,7	7,9	5,7	2,6
T180	3,6	18,1	8,8	4,2	4,1	7,8	6,2	2,8
T240	3,2	17,2	7,6	5,1	3,5	7,3	5,8	2,6
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	8,6	7,1	6,0	5,1	6,7	6,7	1,3	0,6
TCH	2,8	1,9	2,2	1,5	2,1	2,1	0,5	0,2
T0	2,0	2,3	1,1	1,1	1,9	1,7	0,6	0,3
T30	5,9	2,9	2,2	2,5	3,6	3,4	1,5	0,7
T60	11,2	3,7	4,4	3,2	6,6	5,8	3,3	1,5
T90	10,3	6,7	5,2	4,3	7,2	6,7	2,3	1,0
T120	9,6	6,2	7,6	4,0	7,1	6,9	2,0	0,9
T180	6,8	4,8	5,6	4,0	6,7	5,6	1,2	0,5
T240	6,7	5,4	4,4	3,6	5,0	5,0	1,2	0,5
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	4,7	4,9	4,9	4,1	5,6	4,8	0,6	0,3
TCH	1,5	3,4	4,7	2,1	3,1	2,9	1,2	0,6
T0	1,1	2,7	3,3	1,3	3,0	2,3	1,0	0,4
T30	2,9	4,5	4,3	1,7	5,3	3,7	1,4	0,6
T60	6,8	6,1	4,5	3,7	8,0	5,8	1,7	0,8
T90	6,0	6,6	5,5	4,7	7,8	6,1	1,2	0,5
T120	5,4	5,9	4,2	4,4	7,2	5,4	1,2	0,6
T180	4,6	6,2	4,0	3,8	6,6	5,0	1,3	0,6
T240	5,1	5,4	4,0	3,7	6,4	4,9	1,1	0,5
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	8,7	5,7	9,4	5,5	4,1	6,7	2,3	1,0
TCH	4,2	3,8	2,6	2,7	1,5	2,9	1,1	0,5
T0	4,3	4,7	2,4	2,2	0,9	2,9	1,6	0,7
T30	6,7	7,6	3,1	4,9	3,0	5,1	2,0	0,9
T60	7,9	9,3	6,9	9,7	7,2	8,4	1,3	0,6
T90	9,2	9,2	6,7	8,7	6,2	8,4	1,4	0,6
T120	8,5	7,4	6,7	5,8	6,2	7,1	1,1	0,5
T180	6,3	6,2	5,4	9,6	5,4	6,9	1,7	0,8
T240	6,7	6,9	4,7	4,5	5,7	5,7	1,1	0,5

Tabela 6 - Pressão de artéria pulmonar ocluída (mmHg), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	10	5	5	10	5	7,0	2,7	1,2
TCH	10	3	5	10	5	6,6	3,2	1,4
T0	8	3	5	11	8	7,0	3,1	1,4
T30	9	4	3	12	7	7,0	3,7	1,6
T60	10	7	5	12	9	8,6	2,7	1,2
T90	9	3	3	15	8	7,6	5,0	2,2
T120	7	8	5	16	10	9,2	4,2	1,9
T180	8	5	5	12	8	7,6	2,9	1,3
T240	9	4	4	13	9	7,8	3,8	1,7
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	4	6	16	8	2	7,2	5,4	2,4
TCH	1	1	7	5	-1	2,6	3,3	1,5
T0	2	2	4	10	0	3,6	3,8	1,7
T30	1	2	5	7	1	3,2	2,7	1,2
T60	9	8	8	5	5	7,0	1,9	0,8
T90	5	5	6	5	5	5,2	0,4	0,2
T120	5	4	10	3	6	5,6	2,7	1,2
T180	3	4	10	6	9	6,4	3,0	1,4
T240	4	2	11	7	7	6,2	3,4	1,5
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	10	3	6	8	2	5,8	3,3	1,5
TCH	3	2	-1	7	-1	2,0	3,3	1,5
T0	5	4	1	10	2	4,4	3,5	1,6
T30	4	8	2	10	1	5,0	3,9	1,7
T60	4	17	13	9	10	10,6	4,8	2,2
T90	4	8	15	10	4	8,2	4,6	2,1
T120	3	5	13	9	3	6,6	4,3	1,9
T180	2	5	4	8	2	4,2	2,5	1,1
T240	8	4	7	8	1	5,6	3,0	1,4
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	5	8	6	6	6	6,2	1,1	0,5
TCH	4	6	3	2	0	3,0	2,2	1,0
T0	4	4	6	3	1	3,6	1,8	0,8
T30	4	5	5	4	1	3,8	1,6	0,7
T60	3	8	7	7	8	6,3	2,1	0,9
T90	3	9	6	7	5	6,3	2,2	1,0
T120	3	8	9	7	0	6,8	3,8	1,7
T180	3	9	6	9	0	6,8	3,9	1,7
T240	3	8	6	11	3	7,0	3,4	1,5

Tabela 7 - Pressão de átrio direito (mmHg), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	4	3	2	6	4	3,8	1,5	0,7
TCH	5	-2	2	7	4	3,2	3,4	1,5
T0	5	-2	1	11	4	3,8	4,9	2,2
T30	5	0	0	9	6	4,0	3,9	1,8
T60	4	2	2	12	8	5,6	4,3	1,9
T90	4	2	1	9	6	4,4	3,2	1,4
T120	5	1	2	9	7	4,8	3,3	1,5
T180	5	1	2	10	7	5,0	3,7	1,6
T240	5	3	1	10	5	4,8	3,3	1,5
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	2	0	9	4	1	3,2	3,6	1,6
TCH	-3	-3	5	2	-2	-0,2	3,6	1,6
T0	-2	-1	2	1	-3	-0,6	2,1	0,9
T30	0	-2	5	2	-1	0,8	2,8	1,2
T60	4	1	10	3	1	3,8	3,7	1,7
T90	3	1	8	2	3	3,4	2,7	1,2
T120	2	1	7	3	3	3,2	2,3	1,0
T180	2	1	13	3	2	4,2	5,0	2,2
T240	1	1	23	3	1	5,8	9,7	4,3
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	1	0	12	6	-1	3,6	5,4	2,4
TCH	-1	-9	0	5	-1	-1,2	5,0	2,2
T0	1	-8	3	7	-4	-0,2	5,9	2,6
T30	1	-7	5	3	-3	-0,2	4,8	2,2
T60	3	0	4	8	3	3,6	2,9	1,3
T90	2	1	5	9	0	3,4	3,6	1,6
T120	4	-1	6	10	0	3,8	4,5	2,0
T180	2	0	1	9	-1	2,2	4,0	1,8
T240	2	1	3	8	-1	2,6	3,4	1,5
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	2	5	2	4	8	4,2	2,5	1,1
TCH	-2	3	-3	1	1	0,0	2,4	1,1
T0	0	2	-2	2	1	0,6	1,7	0,7
T30	0	2	-3	3	3	1,0	2,5	1,1
T60	2	5	-1	6	9	3,0	3,8	1,7
T90	0	6	1	6	6	3,3	3,0	1,4
T120	1	5	-1	6	2	2,8	2,9	1,3
T180	0	6	0	8	2	3,5	3,6	1,6
T240	0	8	0	10	5	4,5	4,6	2,0

Tabela 8 - Pressão média de artéria pulmonar (mmHg), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	23	11	17	19	21	18,2	4,6	2,1
TCH	18	14	17	18	21	17,5	2,5	1,1
T0	20	16	18	20	23	19,4	2,6	1,2
T30	21	16	20	22	26	21,0	3,6	1,6
T60	17	15	20	19	26	19,4	4,2	1,9
T90	17	15	20	23	26	20,2	4,4	2,0
T120	17	18	21	23	29	21,6	4,8	2,1
T180	18	13	18	20	24	18,6	4,0	1,8
T240	17	13	15	20	27	18,4	5,5	2,4
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	15	18	19	17	11	16,0	3,2	1,4
TCH	10	9	14	9	8	10,0	2,3	1,0
T0	17	16	7	17	8	13,0	5,0	2,3
T30	22	15	15	20	11	16,6	4,4	2,0
T60	35	41	13	33	25	29,4	10,8	4,8
T90	25	26	11	24	23	21,8	6,1	2,7
T120	21	29	22	21	22	23,0	3,4	1,5
T180	15	24	28	15	19	20,2	5,7	2,6
T240	17	20	24	18	15	18,8	3,4	1,5
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	14	14	14	31	10	16,6	8,2	3,7
TCH	13	12	9	16	6	11,2	3,8	1,7
T0	17	24	11	22	10	16,8	6,3	2,8
T30	20	24	14	26	10	18,8	6,7	3,0
T60	39	52	55	39	22	41,4	13,1	5,9
T90	19	38	21	35	22	27,0	8,8	3,9
T120	17	32	17	32	17	23,0	8,2	3,7
T180	18	21	12	24	14	17,8	4,9	2,2
T240	19	23	12	21	14	17,8	4,7	2,1
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	15	17	15	21	16	16,8	2,5	1,1
TCH	13	13	13	13	10	12,4	1,3	0,6
T0	10	14	20	16	14	14,8	3,6	1,6
T30	12	15	17	14	13	14,2	1,9	0,9
T60	19	25	32	25	25	25,3	4,6	2,1
T90	16	21	25	20	22	20,5	3,3	1,5
T120	18	17	23	18	21	19,0	2,5	1,1
T180	11	17	17	16	18	15,3	2,8	1,2
T240	14	17	17	17	18	16,3	1,5	0,7

Tabela 9 - Saturação venosa mista de oxigênio (%), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	83	78	91	83	-	83,5	5,2	2,3
TCH	81	82	71	76	89	79,7	6,7	3,0
T0	75	81	75	77	82	77,7	3,5	1,6
T30	75	81	73	80	86	79,1	5,3	2,4
T60	68	82	88	75	81	78,6	7,8	3,5
T90	-	-	-	64	79	71,2	10,3	4,6
T120	78	79	82	76	79	78,8	2,4	1,1
T180	70	79	97	74	81	80,0	10,2	4,6
T240	71	80	86	76	83	79,4	6,0	2,7
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	88	89	88	79	68	82,4	9,1	0,6
TCH	53	24	24	32	54	37,3	14,9	0,8
T0	49	18	26	24	26	28,5	11,7	0,7
T30	82	10	25	47	80	48,9	32,0	1,1
T60	88	86	60	67	71	74,3	12,5	0,7
T90	86	85	-	81	71	80,6	6,4	0,5
T120	85	82	81	65	66	75,9	9,7	0,6
T180	80	81	80	56	72	73,7	10,4	0,6
T240	75	83	78	50	69	70,9	12,4	0,7
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	77	89	86	62	85	80,0	11,0	0,7
TCH	23	10	14	19	61	25,3	20,6	0,9
T0	19	11	41	25	47	28,9	15,1	0,8
T30	41	26	71	25	62	45,0	20,7	0,9
T60	75	84	95	66	74	78,7	11,2	0,7
T90	75	-	85	-	84	81,1	5,6	0,5
T120	68	85	83	69	82	77,2	8,3	0,6
T180	63	80	82	64	82	74,2	9,6	0,6
T240	65	79	87	62	77	74,1	10,6	0,7
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	88	83	84	84	78	83,4	3,5	0,4
TCH	74	52	23	56	16	44,0	24,2	1,0
T0	79	41	30	52	13	43,2	24,7	1,0
T30	80	53	48	65	30	55,4	18,8	0,9
T60	89	77	84	87	83	84,1	4,4	0,4
T90	-	78	85	82	-	81,7	3,5	0,4
T120	-	84	85	78	77	80,9	4,1	0,4
T180	-	72	82	73	75	75,5	4,6	0,4
T240	-	73	81	70	77	75,3	5,0	0,4

Tabela 10 - pH arterial, dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	7,43	7,48	7,54	7,52	-	7,49	0,05	0,02
TCH	7,48	7,44	7,51	7,54	7,43	7,48	0,05	0,02
T0	7,52	7,42	7,50	7,50	7,45	7,48	0,04	0,02
T30	7,50	7,46	7,50	7,50	7,39	7,47	0,05	0,02
T60	7,50	7,47	7,35	7,54	7,40	7,45	0,08	0,03
T90	-	-	-	7,51	7,39	7,45	0,08	0,04
T120	7,48	7,44	7,29	7,47	7,36	7,41	0,08	0,04
T180	7,51	7,44	7,32	7,45	7,39	7,42	0,07	0,03
T240	7,54	7,45	7,35	7,43	7,37	7,43	0,07	0,03
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	7,42	7,49	7,52	7,47	7,48	7,48	0,04	0,04
TCH	7,29	7,43	7,42	7,20	7,40	7,35	0,10	0,06
T0	7,24	7,19	7,32	7,55	7,31	7,32	0,14	0,07
T30	7,05	7,29	7,06	7,20	7,32	7,18	0,13	0,07
T60	7,16	7,23	7,16	7,12	7,39	7,21	0,11	0,07
T90	7,28	7,3	7,12	7,20	7,39	7,26	0,10	0,06
T120	7,35	7,35	7,25	7,20	7,37	7,30	0,07	0,05
T180	7,46	7,39	7,41	7,29	7,25	7,36	0,09	0,06
T240	7,48	7,39	7,44	7,31	7,42	7,41	0,06	0,05
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	7,36	7,50	7,58	7,35	7,49	7,46	0,10	0,06
TCH	7,30	7,44	7,36	7,23	7,46	7,36	0,10	0,06
T0	7,21	7,29	7,35	7,16	7,48	7,30	0,13	0,07
T30	7,16	7,19	7,38	7,02	7,48	7,25	0,18	0,09
T60	7,16	6,96	7,34	6,88	7,47	7,16	0,25	0,10
T90	7,28	-	7,47	-	7,4	7,38	0,10	0,06
T120	7,34	7,16	7,46	6,99	7,43	7,28	0,20	0,09
T180	7,36	7,28	7,50	7,06	7,46	7,33	0,17	0,08
T240	7,36	7,21	7,55	7,08	7,44	7,33	0,19	0,09
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	7,38	7,37	7,54	7,46	7,31	7,41	0,09	0,06
TCH	7,41	7,35	7,44	7,40	7,43	7,41	0,04	0,04
T0	7,40	7,34	7,27	7,37	7,25	7,33	0,06	0,05
T30	7,34	7,21	7,20	7,36	7,10	7,24	0,11	0,07
T60	7,29	7,20	7,18	7,30	7,04	7,20	0,10	0,06
T90	-	7,28	7,20	7,37	-	7,28	0,09	0,06
T120	-	7,33	7,27	7,41	7,14	7,29	0,11	0,07
T180	-	7,39	7,38	7,33	7,18	7,32	0,10	0,06
T240	-	7,32	7,40	7,23	7,19	7,29	0,09	0,06

Tabela 11 - Lactato arterial (mmol/l), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	0,9	0,3	1,2	1,4	-	1,0	0,5	0,2
TCH	0,8	0,5	1,3	1,5	1,4	1,1	0,4	0,2
T0	-	0,5	1,2	2	1,6	1,3	0,6	0,3
T30	1	0,5	0,9	1,4	1,7	1,1	0,5	0,2
T60	0,8	0,5	1,4	1,4	1,5	1,1	0,4	0,2
T90	-	-	-	1,4	1,2	1,3	0,1	0,1
T120	0,9	0,2	1	1,7	1,4	1,0	0,6	0,3
T180	0,9	0,2	1,1	1,4	1,3	1,0	0,5	0,2
T240	0,9	0,2	1,1	1,3	1,2	0,9	0,4	0,2
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	1,90	0,1	1,1	0,8	1,5	1,1	0,7	0,2
TCH	2,80	2,2	4,5	2,1	2,1	2,7	1,0	0,2
T0	7,80	-	12	8,7	7,3	9,0	2,1	0,3
T30	10,60	11,8	15,8	14,8	6,9	12,0	3,5	0,4
T60	9,50	10,6	13,7	15,2	6,1	11,0	3,6	0,4
T90	7,70	7,7	13,4	13,8	4,3	9,4	4,1	0,4
T120	5,90	5,8	10,2	13,4	2,3	7,5	4,3	0,4
T180	2,60	1,6	2,8	11,1	9,2	5,5	4,4	0,4
T240	2,00	0	1,6	9,9	3,9	3,5	3,8	0,4
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	1,1	1,1	3,5	1,2	0,8	1,5	1,1	0,2
TCH	2,5	5,6	3,4	3	1,1	3,1	1,6	0,3
T0	4,7	12,1	6,6	7,1	1,1	6,3	4,0	0,4
T30	6	10,8	5,2	8,6	1,5	6,4	3,5	0,4
T60	5,6	8,4	5,5	11,9	1,3	6,5	3,9	0,4
T90	4,4	5,4	2,7	12,5	0,7	5,1	4,5	0,4
T120	3,6	3,4	2,8	12,6	0,3	4,5	4,7	0,4
T180	2	1,6	1,5	6,2	0,4	2,3	2,2	0,3
T240	1,1	2,3	1,1	8,4	0,6	2,7	3,2	0,4
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	1,8	1,8	0,9	0,3	1,6	1,3	0,7	0,2
TCH	1,5	2,3	6,7	0,8	3,6	3,0	2,3	0,3
T0	1,5	4,8	11,3	2	8,3	5,6	4,2	0,4
T30	1,6	6,2	9,2	4,4	10,1	6,3	3,5	0,4
T60	1,5	6,9	9,6	5,9	9,8	6,7	3,4	0,4
T90	-	5,4	7,8	6,6	-	6,6	1,2	0,2
T120	-	4,1	7,2	5,6	10,4	6,8	2,7	0,3
T180	-	2,1	4,5	5,5	7,4	4,9	2,2	0,3
T240	-	1,8	3,1	3,3	5,3	3,4	1,4	0,2

Tabela 12 - Variação da pressão de pulso (%), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	18	18	5	10	32	16,6	10,2	4,6
TCH	20	17	4	8	32	16,2	11,0	4,9
T0	35,9	16	14	12	35	22,6	11,8	5,3
T30	27,9	15	16	8	29	19,2	9,0	4,0
T60	31,8	23	24	15	24	23,6	6,0	2,7
T90	25	25	15	13	29	21,4	7,0	3,1
T120	36	24	19	12	33	24,8	9,9	4,4
T180	30	28	25	16	33	26,4	6,5	2,9
T240	43	33	17	25	38	31,2	10,4	4,6
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	13	11	14	21	13	14,4	3,8	1,7
TCH	28	65	45	72	45	51,0	17,6	7,9
T0	29	55	44	44	39	42,2	9,4	4,2
T30	28	49	33	37	30	35,4	8,3	3,7
T60	10	21	6	24	17	15,6	7,5	3,4
T90	16	21	6	33	12	17,6	10,2	4,6
T120	17	19	20	34	10	20,0	8,7	3,9
T180	33	28	19	40	18	27,6	9,3	4,2
T240	24	31	26	44	11	27,2	11,9	5,3
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	28,9	13	17	10,4	13	16,5	7,3	3,3
TCH	30	32	73	23	43	40,2	19,7	8,8
T0	28	33	73	22	38	38,8	20,0	9,0
T30	25	34	48	22	14	28,6	13,0	5,8
T60	8	23	11	10	4	11,2	7,1	3,2
T90	10	24	30	11	25	20,0	9,0	4,0
T120	14	22	25	18	12	18,2	5,4	2,4
T180	15	25	34	12	14	20,0	9,3	4,2
T240	10	19	29	19	19	19,2	6,7	3,0
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	7	18	18	23	14	16,0	6,0	2,7
TCH	18	34	33	51	32	33,6	11,7	5,2
T0	17	50	43	69	36	43,0	19,0	8,5
T30	10	54	43	19	28	30,8	17,8	8,0
T60	13	22	38	11	22	21,0	10,7	4,8
T90	9	19	23	23	16	18,5	5,8	2,6
T120	9	17	27	19	14	18,0	6,6	3,0
T180	8	30	44	29	26	27,8	12,9	5,8
T240	9	24	34	-	22	22,3	10,3	4,6

Tabela 13 - Variação de pressão sistólica (%), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	21,4	15	4	13	22	15,1	7,3	3,3
TCH	15,5	16	4	9	22	13,3	6,9	3,1
T0	28,3	16	4	-	29	19,3	11,8	5,3
T30	13,3	16	12	8	23	14,5	5,6	2,5
T60	19	15	10	15	26	17,0	6,0	2,7
T90	19	17	10	9	26	16,2	7,0	3,1
T120	20	16	8	11	27	16,4	7,5	3,4
T180	22	17	10	13	31	18,6	8,3	3,7
T240	25	23	6	19	32	21,0	9,6	4,3
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	9	13	4	10	6	8,4	3,5	1,6
TCH	13	34	22	26	26	24,2	7,6	3,4
T0	13	37	14	21	19	20,8	9,7	4,3
T30	22	28	19	22	22	22,6	3,3	1,5
T60	9	26	4	21	11	14,2	9,0	4,0
T90	14	23	6	26	15	16,8	7,9	3,5
T120	14	17	15	22	7	15,0	5,4	2,4
T180	19	26	13	27	9	18,8	7,9	3,5
T240	15	31	15	23	19	20,6	6,7	3,0
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	7,8	12	17	4,4	6	9,4	5,1	2,3
TCH	11	11	28	9	10	13,8	8,0	3,6
T0	10	12	40	7	15	16,8	13,3	5,9
T30	18	11	39	8	10	17,2	12,8	5,7
T60	9	18	15	11	3	11,2	5,8	2,6
T90	10	24	29	9	6	15,6	10,2	4,6
T120	12	19	30	10	7	15,6	9,2	4,1
T180	9	22	35	9	12	17,4	11,2	5,0
T240	11	18	27	8	16	16,0	7,3	3,3
VPS	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	5	9	15	14	6	9,8	4,5	2,0
TCH	7	18	15	15	18	14,6	4,5	2,0
T0	6	39	20	25	16	21,2	12,2	5,4
T30	6	38	34	15	17	22,0	13,5	6,0
T60	6	16	35	12	18	17,3	10,9	4,9
T90	9	13	21	19	6	15,5	6,4	2,9
T120	7	11	35	10	19	15,8	11,3	5,1
T180	6	20	29	19	19	18,5	8,2	3,7
T240	6	17	28	-	21	17,0	9,2	4,1

Tabela 14 - Índice de fluxo de veia porta (ml/min/m²), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	1797	1965	1644	842	1860	1621,6	451,0	201,7
TCH	1054	1988	1705	779	1860	1477,3	530,7	237,3
T0	1067	1718	1837	821	1660	1420,6	448,3	200,5
T30	977	1729	1809	832	1605	1390,4	452,6	202,4
T60	989	1720	1567	737	1395	1281,6	409,1	183,0
T90	1055	1631	1566	653	1256	1232,1	399,4	178,6
T120	1192	1558	1656	821	1279	1301,1	329,6	147,4
T180	995	1361	1510	779	1291	1187,3	295,4	132,1
T240	877	1300	1188	611	1372	1069,6	318,8	142,6
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	1248	2078	1874	1452	1269	1584,2	373,1	166,9
TCH	472	489	575	756	508	559,9	116,3	52,0
T0	370	300	299	326	289	316,8	32,8	14,6
T30	839	267	1000	857	711	734,7	281,0	125,7
T60	2462	1733	2184	1220	1396	1799,1	522,1	233,5
T90	1774	1633	1782	1690	1361	1648,1	171,8	76,8
T120	1290	1533	2046	1707	1300	1575,4	315,3	141,0
T180	1054	1156	1310	1417	1356	1258,4	149,7	66,9
T240	1065	1011	1184	1412	1100	1154,3	157,1	70,3
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	1616	2127	1955	1334	2483	1902,9	445,8	199,4
TCH	121	651	443	366	1414	598,8	493,4	220,7
T0	126	318	432	186	1149	442,2	412,7	184,6
T30	321	221	682	169	1736	625,7	651,9	291,5
T60	1497	1327	1409	501	2069	1360,6	561,8	251,2
T90	2016	1885	1261	648	2391	1640,2	687,7	307,6
T120	1356	1779	943	608	1920	1321,2	552,2	247,0
T180	1125	1351	705	688	1770	1127,8	456,8	204,3
T240	1080	1071	750	884	1414	1039,7	250,4	112,0
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	1220	1278	911	1641	1780	1366,2	347,7	155,5
TCH	877	807	200	674	537	618,9	268,0	119,9
T0	848	611	167	652	451	545,8	254,6	113,9
T30	1548	944	400	1141	841	975,0	419,8	187,7
T60	2208	1680	1634	2424	2512	2091,8	412,1	184,3
T90	1857	1578	1333	1598	1744	1622,0	197,5	88,3
T120	1854	1339	1189	1435	1512	1465,7	248,1	111,0
T180	1381	1156	1067	1185	1439	1245,4	157,8	70,6
T240	1714	-	1011	739	1561	1005,1	687,9	307,6

Tabela 15 - Índice de fluxo de veia renal (ml/min/m²), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	264	406	303	253	186	282,5	80,9	36,2
TCH	263	438	300	283	186	294,0	91,4	40,9
T0	246	388	327	261	221	288,6	68,1	30,4
T30	218	385	321	271	215	281,9	72,0	32,2
T60	190	311	360	188	198	249,4	80,7	36,1
T90	213	253	276	169	186	219,3	44,5	19,9
T120	237	235	326	211	174	236,5	55,8	25,0
T180	201	161	358	179	244	228,7	78,7	35,2
T240	220	156	292	151	221	207,9	57,6	25,8
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	385	238	529	538	264	390,8	141,5	63,3
TCH	42	41	92	73	74	64,4	22,2	9,9
T0	18	17	21	54	63	34,5	22,2	9,9
T30	63	69	95	110	120	91,5	24,8	11,1
T60	204	171	92	248	258	194,6	67,1	30,0
T90	302	297	178	267	267	262,1	49,7	22,2
T120	313	241	210	314	254	266,6	45,8	20,5
T180	253	152	141	276	181	200,7	60,5	27,1
T240	176	153	195	231	193	189,9	28,5	12,7
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	515	207	193	114	184	242,6	156,4	69,9
TCH	23	26	31	-	133	53,2	53,5	23,9
T0	41	12	24	-	129	51,4	52,9	23,7
T30	103	7	38	16	182	69,2	73,2	32,8
T60	269	75	105	38	180	133,4	92,2	41,2
T90	338	113	118	74	208	170,2	105,8	47,3
T120	290	129	155	18	236	165,4	104,4	46,7
T180	277	95	150	27	240	157,9	102,6	45,9
T240	264	52	151	29	237	146,7	105,8	47,3
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	405	323	338	521	390	395,4	78,0	34,9
TCH	355	98	73	239	71	167,1	125,8	56,3
T0	268	52	33	92	6	90,4	104,1	46,5
T30	248	70	87	261	13	135,7	111,7	49,9
T60	274	70	206	265	189	200,7	81,8	36,6
T90	260	83	223	284	188	207,5	78,4	35,0
T120	290	56	227	320	163	211,1	105,8	47,3
T180	274	78	210	327	196	217,0	93,8	42,0
T240	319	63	203	49	195	165,9	111,7	50,0

Tabela 16 - Pressão parcial de CO₂ intestinal (mmHg), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	38	42	104	47	56	57,4	26,9	12,0
TCH	43	50	100	50	56	59,8	22,9	10,3
T0	38	49	89	52	56	56,8	19,2	8,6
T30	38	51	81	56	55	56,2	15,6	7,0
T60	38	49	80	-	52	54,8	17,9	8,0
T90	41	54	78	62	62	59,4	13,5	6,0
T120	42	57	81	63	63	61,2	14,0	6,3
T180	48	65	83	68	65	65,8	12,4	5,6
T240	49	68	83	70	61	66,2	12,5	5,6
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	62	50	36	41	41	46,0	10,3	4,6
TCH	85	65	85	-	-	78,3	11,5	6,7
T0	104	98	105	-	91	99,5	6,5	2,9
T30	104	99	105	-	92	100,0	5,9	3,0
T60	83	88	105	-	-	92,0	11,5	6,7
T90	71	70	83	-	58	70,5	10,2	5,9
T120	73	69	71	-	-	79,8	2,0	1,2
T180	81	79	59	-	-	81,3	12,2	7,0
T240	91	80	53	-	-	77,5	19,6	11,3
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	56	76		54	55	60,3	10,5	4,7
TCH	83	105	61	54	52	71,0	22,6	10,1
T0	104	105	71	68	58	81,2	21,8	9,8
T30	104	105	73	62	67	82,2	20,7	9,3
T60	104	105	61	54	64	77,6	24,8	11,1
T90	72	105	63	60	77	75,4	17,9	8,0
T120	64	105	60	58	76	72,6	19,4	8,7
T180	72	105	56	75	77	77,0	17,7	7,9
T240	72	105	54	75	81	77,4	18,4	8,2
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	60	39	54	50	80	56,6	15,2	6,8
TCH	64	48	82	49	97	68,0	21,3	9,5
T0	66	101	105	58	103	86,6	22,7	10,1
T30	66	105	105	65	103	88,8	21,3	9,5
T60	61	105	93	61	92	80,0	20,2	9,0
T90	62	91	73	60	75	71,5	12,4	5,5
T120	66	82	80	63	74	72,8	8,4	3,7
T180	71	82	76	51	78	70,0	12,2	5,4
T240	71	95	56	104	83	81,5	19,0	8,5

Tabela 17 - Gap da pressão parcial de CO₂ (mmHg), dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	-11	1	69	9	-	17,0	35,5	15,9
TCH	-4	-2	-	16	12	5,7	10,0	4,5
T0	-2	-13	-	18	17	5,1	15,2	6,8
T30	-3	8	-	19	13	9,3	9,4	4,2
T60	-5	7	28	-35	9	0,7	23,2	10,4
T90	-4	5		28	17	11,4	13,9	6,2
T120	-2	5	19	30	16	13,7	12,2	5,5
T180	9	17	25	33	18	20,3	9,0	4,0
T240	13	21	29	36	7	21,3	11,8	5,3
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	18	8	-5	-6	-9	1,3	11,1	5,0
TCH	37	18	33	-	-	29,2	9,8	5,7
T0	63	32	67	-	36	49,6	18,2	8,1
T30	38	56	47	-	33	43,5	10,5	5,2
T60	27	32	54	-	-	37,5	14,3	8,3
T90	23	17	14	-	4	14,8	8,1	4,7
T120	27	12	19	-	-	19,2	7,1	4,1
T180	40	23	13	-	-	25,1	14,1	8,2
T240	52	20	10	-	-	27,1	22,3	12,9
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	9	33	-	5	5	12,8	13,6	6,1
TCH	28	67	0	8	5	21,4	27,7	12,4
T0	42	63	27	18	6	31,0	22,3	10,0
T30	39	63	18	1	21	28,5	23,4	10,5
T60	45	21	6	-35	16	10,7	29,3	13,1
T90	22	22	16	-	14	18,3	4,2	1,9
T120	18	27	10	-18	20	11,3	17,3	7,7
T180	27	31	13	27	22	23,8	7,0	3,1
T240	25	19	10	6	26	17,0	9,1	4,1
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	16	-6	16	-2	25	9,9	13,5	6,0
TCH	22	2	44	-10	64	24,3	30,1	13,4
T0	24	59	64	2	69	43,6	28,9	12,9
T30	21	53	55	9	54	38,4	22,0	9,8
T60	11	54	27	-2	30	24,0	20,9	9,4
T90	-	43	9	8	-	19,9	19,6	8,8
T120	-	38	19	7	19	20,8	12,7	5,7
T180	-	40	27	-10	22	19,5	21,2	9,5
T240	-	42	6	32	22	25,4	15,6	7,0

Tabela 18 - *Burst* oxidativo representado pelo DFCH, dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
Pré	42,2	40,2	32,7	26,2	13,9	31,1	11,5	5,1
TBL	44,0	27,6	30,4	28,7	33,4	32,8	6,6	3,0
TCH	54,0	36,8	31,0	17,3	28,5	33,5	13,5	6,0
T0	78,7	41,8	29,1	18,8	15,0	36,7	25,7	11,5
T60	22,4	36,4	24,7	11,6	17,6	22,6	9,2	4,1
T120	23,5	36,4	28,0	26,1	15,9	26,0	7,4	3,3
T180	27,0	34,4	24,2	19,7	16,1	24,3	7,0	3,1
T240	15,3	37,0	27,2	20,7	17,4	23,5	8,8	3,9
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
Pré	21,4	29,4	19,2	20,3	29,4	23,9	5,1	2,3
TBL	22,0	12,0	24,6	27,8	26,2	22,5	6,2	2,8
TCH	22,3	27,2	25,8	30,0	35,3	28,1	4,9	2,2
T0	39,7	13,1	26,0	23,1	45,7	29,5	13,1	5,9
T60	50,0	27,0	31,3	18,6	29,0	31,2	11,5	5,2
T120	38,9	21,0	21,5	12,9	26,5	24,2	9,6	4,3
T180	33,7	25,3	22,5	11,8	30,0	24,7	8,4	3,7
T240	31,5	41,6	22,4	19,3	25,2	28,0	8,9	4,0
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
Pré	27,6	21,1	32,4	28,3	19,6	25,8	5,4	2,4
TBL	46,2	25,2	27,4	37,6	25,3	32,4	9,3	4,1
TCH	51,2	33,0	60,1	38,4	19,5	40,4	15,8	7,1
T0	68,4	23,3	67,9	45,0	24,1	45,7	22,2	9,9
T60	51,5	47,0	94,0	50,1	19,9	52,5	26,6	11,9
T120	46,4	35,1	53,0	47,0	20,4	40,4	12,9	5,8
T180	41,9	27,2	63,7	40,9	18,6	38,5	17,1	7,7
T240	40,3	29,8	77,2	35,9	20,2	40,7	21,8	9,7
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
Pré	18,0	29,4	30,5	33,0	32,0	28,6	6,1	2,7
TBL	27,6	27,7	31,0	27,9	32,0	29,3	2,1	0,9
TCH	15,6	31,9	38,1	32,7	35,0	30,6	8,8	3,9
T0	16,8	33,1	38,4	36,4	34,1	31,8	8,6	3,9
T60	23,6	32,4	47,1	36,0	37,2	35,3	8,5	3,8
T120	13,4	25,9	41,0	24,3	28,3	26,6	9,9	4,4
T180	18,2	24,2	33,9	23,6	26,3	25,2	5,7	2,5
T240	17,2	27,3	35,3	36,8	26,4	28,6	7,9	3,5

Tabela 19 - Burst oxidativo após ativação com PMA, dados individuais.

SHAM	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
Pré	855,5	769,2	875,4	752,0	256,4	701,7	254,6	113,9
TBL	872,0	721,6	984,6	788,6	693,5	812,0	118,5	53,0
TCH	986,0	358,0	960,0	569,9	527,0	680,2	279,0	124,8
T0	430,5	389,6	785,3	596,6	411,5	522,7	168,1	75,2
T60	427,0	511,0	653,5	547,1	503,6	528,5	82,5	36,9
T120	1667,1	1056,9	1259,6	957,6	772,6	1142,8	341,8	152,9
T180	1762,8	1145,3	1203,4	971,0	778,1	1172,1	369,6	165,3
T240	1671,6	968,8	1068,5	978,2	747,0	1086,8	347,7	155,5
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
Pré	614,2	858,4	350,7	567,8	991,6	676,5	252,1	112,7
TBL	323,7	525,9	172,6	624,0	793,9	488,0	245,0	109,5
TCH	785,2	989,7	335,3	952,4	1028,4	818,2	285,4	127,6
T0	600,3	881,5	349,0	859,4	990,6	736,1	259,5	116,1
T60	691,7	896,7	249,2	889,5	865,5	718,5	275,5	123,2
T120	997,6	1125,7	264,7	1063,1	1345,2	959,2	409,7	183,2
T180	1054,7	1256,0	349,7	1029,1	803,9	898,7	346,2	154,8
T240	1182,4	1098,8	388,1	1063,2	1134,4	973,4	330,1	147,6
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
Pré	729,1	622,1	946,2	434,1	554,5	657,2	193,8	86,7
TBL	1676,4	497,1	914,0	1127,6	569,2	956,9	477,0	213,3
TCH	1879,4	685,6	1002,6	1268,1	627,4	1092,6	509,9	228,0
T0	1804,0	561,2	897,7	1290,2	658,0	1042,2	510,3	228,2
T60	1918,4	569,7	614,0	1128,0	678,4	981,7	569,2	254,5
T120	1913,9	604,0	688,0	935,1	607,2	949,7	555,7	248,5
T180	1754,8	525,8	556,4	1089,0	532,8	891,8	538,3	240,7
T240	1819,6	513,6	521,5	1022,7	482,2	871,9	575,3	257,3
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
Pré	415,3	824,6	924,6	998,6	918,4	816,3	232,5	134,2
TBL	869,3	1225,4	1123,7	936,6	947,7	1020,5	148,2	85,5
TCH	458,3	1269,6	1325,6	871,4	971,4	979,3	349,1	201,5
T0	569,6	1397,2	1021,8	893,8	896,2	955,7	298,2	172,2
T60	715,5	1378,5	1458,2	762,8	874,3	1037,8	353,2	203,9
T120	501,6	1127,9	1014,2	542,0	584,5	754,0	293,6	169,5
T180	422,7	1074,5	851,2	485,1	567,4	680,2	274,7	158,6
T240	402,0	998,8	751,2	506,8	514,8	634,7	240,3	138,7

Tabela 20 - TNF alfa (ng/ml), dados individuais.

Sham	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	49,6	63,3	47,1	46,2	48,5	50,9	7,0	3,1
Tch	278,4	272,8	365,7	192,5	290,3	280,0	61,6	27,5
T0	392,5	552,0	340,9	207,1	454,3	389,4	128,7	57,6
T60	178,3	310,8	134,9	93,0	184,6	180,3	81,7	36,6
T120	111,3	165,8	81,7	90,5	89,7	107,8	34,2	15,3
T240	92,6	118,0	58,2	97,5	83,9	90,0	21,8	9,7
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	49,3	195,9	47,1	58,7	52,6	80,7	64,5	28,9
Tch	129,7	135,2	175,8	137,2	83,4	132,3	32,9	14,7
T0	128,4	128,2	189,0	163,0	76,7	137,1	42,3	18,9
T60	498,8	1113,2	476,1	553,3	398,5	608,0	287,9	128,7
T120	978,5	874,2	1042,4	963,5	1120,4	995,8	91,9	41,1
T240	397,7	228,4	554,9	389,3	452,3	404,5	118,5	53,0
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	82,5	49,4	39,9	101,2	39,9	62,6	27,8	12,4
Tch	173,3	102,8	159,3	364,0	63,9	172,7	115,6	51,7
T0	342,5	216,5	227,6	453,5	116,2	271,3	129,7	58,0
T60	279,4	190,3	151,2	307,6	108,2	207,3	84,4	37,8
T120	217,4	233,7	303,4	304,9	180,9	248,1	54,7	24,4
T240	77,7	93,4	169,6	164,2	170,4	135,0	45,6	20,4
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	44,4	47,6	48,47	38,58	53,86	46,6	5,62	2,51
Tch	624,8	145,2	118,0	698,3	689,4	455,1	296,9	132,8
T0	697,0	351,2	250,5	702,6	802,2	560,7	243,5	108,9
T60	290,2	119,2	278,3	414,0	458,2	312,0	132,8	59,4
T120	190,3	122,4	215,6	245,1	410,3	236,7	107,1	47,9
T240	82,8	95,4	93,4	142,2	240,4	130,8	65,4	29,2

Tabela 21 - Interleucina 1 β (ng/ml), dados individuais.

Sham	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	42,7	65,7	33,8	39,4	93,8	55,1	24,8	11,1
Tch	48,8	102,6	35,1	91,5	157,2	87,1	48,3	21,6
T0	68,6	49,1	32,9	58,5	169,9	75,8	54,2	24,2
T60	71,8	61,9	39,2	72,8	118,5	72,8	28,9	12,9
T120	48,4	50,9	34,7	30,6	88,9	50,7	23,1	10,3
T240	54,4	52,4	52,8	39,0	63,9	52,5	8,9	4,0
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	54,2	62,4	77,1	53,3	34,2	56,2	15,6	7,0
Tch	58,9	68,5	65,2	50,0	35,6	55,6	13,2	5,9
T0	83,8	96,3	70,1	77,6	47,3	75,0	18,2	8,1
T60	76,5	79,9	76,6	73,6	40,5	69,4	16,3	7,3
T120	204,8	315,3	230,4	159,9	63,3	194,7	92,7	41,5
T240	196,8	295,1	148,9	169,0	64,7	174,9	83,3	37,3
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	42,3	41,0	53,8	45,5	33,8	43,3	7,3	3,3
Tch	53,3	64,7	35,6	82,1	36,0	54,3	19,8	8,8
T0	83,6	97,3	52,4	74,6	83,7	78,3	16,6	7,4
T60	57,1	95,7	51,4	119,4	90,2	82,8	28,3	12,7
T120	47,8	64,2	75,1	104,3	80,6	74,4	20,9	9,3
T240	45,1	58,5	56,2	89,4	77,2	65,3	17,8	7,9
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	38,3	35,6	42,8	63,4	44,2	44,9	10,9	4,9
Tch	60,9	71,2	45,1	103,8	97,8	75,8	24,8	11,1
T0	59,5	136,1	70,6	195,0	175,3	127,3	60,8	27,2
T60	62,3	128,4	64,2	98,2	81,1	86,8	27,4	12,2
T120	35,1	121,1	93,6	110,5	67,1	85,5	34,8	15,5
T240	69,9	94,3	63,8	68,5	70,6	73,4	12,0	5,4

Tabela 22 - Interleucina 6 (ng/ml), dados individuais.

Sham	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	87,8	83,9	62,6	115,9	1503,4	370,7	633,5	283,3
Tch	167,9	192,7	56,2	142,6	1668,5	445,6	685,6	306,6
T0	206,8	229,5	125,4	200,7	1532,4	459,0	601,3	268,9
T60	192,5	187,1	180,1	205,1	1141,6	381,3	425,1	190,1
T120	214,8	180,1	129,5	273,7	1243,7	408,4	469,9	210,2
T240	84,4	86,2	64,4	136,7	317,5	137,8	103,9	46,5
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	69,5	56,1	48,2	97,6	69,7	68,2	18,8	8,4
Tch	168,9	326,7	128,1	110,6	130,2	172,9	88,6	39,6
T0	523,7	512,3	625,4	397,7	535,7	519,0	81,2	36,3
T60	506,9	700,5	1391,1	484,4	498,6	716,3	387,5	173,3
T120	696,9	730,1	2965,3	625,4	589,7	1121,5	1032,2	461,6
T240	470,7	459,3	2715,1	554,4	329,5	905,8	1014,6	453,8
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	109,3	54,5	41,3	66,7	133,6	81,1	38,9	17,4
Tch	147,0	132,9	70,5	206,6	136,4	138,7	48,4	21,6
T0	189,3	288,1	480,0	358,6	92,5	281,7	149,7	66,9
T60	206,2	153,6	311,1	942,2	99,5	342,5	344,2	153,9
T120	729,2	450,3	302,1	579,3	130,2	438,2	233,5	104,4
T240	98,6	136,0	65,3	234,6	113,3	129,6	64,1	28,7
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	64,4	360,4	390,0	67,0	189,1	214,2	155,7	69,6
Tch	113,3	708,0	1359,1	175,6	277,4	526,7	520,2	232,6
T0	283,9	1258,6	264,1	318,8	307,3	486,5	432,1	193,2
T60	263,8	1201,9	144,5	206,2	439,1	451,1	433,8	194,0
T120	90,0	1315,1	200,7	204,0	524,6	466,9	501,2	224,1
T240	58,0	460,3	162,3	209,4	194,4	216,9	148,3	66,3

Tabela 23 - Interleucina 10 (ng/ml), dados individuais.

Sham	Sham1	Sham2	Sham3	Sham4	Sham5	Média	DP	EP
TBL	57,7	56,0	68,6	36,8	72,2	58,3	13,8	6,2
Tch	49,4	52,8	47,9	55,5	36,8	48,5	7,1	3,2
T0	62,7	53,7	63,9	56,3	47,7	56,9	6,7	3,0
T60	49,9	48,8	26,2	78,2	48,4	50,3	18,5	8,3
T120	46,9	42,6	28,2	57,6	54,0	45,9	11,5	5,1
T240	43,6	35,8	49,3	30,2	67,0	45,2	14,2	6,4
RL	RL1	RL2	RL3	RL4	RL5	Média	DP	EP
TBL	46,6	64,8	40,4	41,8	47,5	48,2	9,8	4,4
Tch	43,4	55,5	32,0	40,4	40,4	42,3	8,5	3,8
T0	53,7	51,9	59,7	56,9	39,2	52,3	7,9	3,5
T60	78,5	160,3	52,8	88,4	34,5	82,9	48,2	21,6
T120	84,9	120,3	74,5	95,4	56,9	86,4	23,7	10,6
T240	58,6	42,3	41,8	78,9	61,0	56,5	15,4	6,9
HSD	HSD1	HSD2	HSD3	HSD4	HSD5	Média	DP	EP
TBL	51,9	37,9	46,6	50,6	36,2	44,7	7,2	3,2
Tch	33,7	50,2	61,6	44,4	44,9	46,9	10,1	4,5
T0	37,5	44,9	30,8	50,6	64,9	45,7	13,1	5,8
T60	32,9	70,6	44,9	59,7	94,3	60,5	23,8	10,6
T120	58,8	63,5	46,2	56,5	30,3	51,1	13,2	5,9
T240	53,7	40,4	29,5	61,1	43,5	45,7	12,2	5,5
PTX	PTX1	PTX2	PTX3	PTX4	PTX5	Média	DP	EP
TBL	62,5	29,6	31,2	71,4	27,4	44,4	20,9	9,3
Tch	76,5	41,6	34,1	60,5	38,7	50,3	17,8	7,9
T0	48,8	67,7	31,6	66,3	43,5	51,6	15,4	6,9
T60	45,7	70,0	36,2	54,8	37,1	48,7	14,0	6,3
T120	43,1	51,2	47,1	61,2	40,4	48,6	8,1	3,6
T240	51,0	60,5	28,7	66,3	32,0	47,7	16,8	7,5

Tabela 24 - Resultado das variáveis hemodinâmicas e respiratórias 30 minutos após a indução do choque hemorrágico nos grupos RL, HSD e PTX, em comparação ao grupo sham. Houve ajuste na variável mensurada para o momento inicial em todas as análises realizadas.

Variável	Diferença RL-Sham (IC 95%)	p	Diferença HSD-Sham (IC 95%)	p	Diferença PTX-Sham (IC 95%)	p
PAM	- 44,4 (-52,5 a -36,3)	<0,0001	-46,4 (-54,6 a -38,2)	<0,0001	-43,0 (-51,0 a -34,9)	<0,0001
FC	72,6 (31,2 a 114,0)	0,02	53,7 (12,5 a 94,9)	0,01	15,9 (-26,5 a 58,4)	0,44
PMAP	-5,5 (-11,3 a 0,30)	0,06	-1,9 (-7,7 a 3,8)	0,48	-4,0 (-9,8 a 1,7)	0,15
PAPO	-3,5 (-7,3 a 0,4)	0,07	-2,1 (-6,0 a 1,81)	0,27	-3,0 (-6,9 a 0,8)	0,11
PAD	-3,9 (-8,3 a 0,4)	0,07	-3,8 (-8,2 a 0,5)	0,07	- 3,5 (-7,8 a 0,8)	0,10
dPP	21,8 (2,0 a 41x,5)	0,03	16,3 (-3,2 a 35,9)	0,10	21,0 (1,4 a 40,6)	0,04
VPS	13,0 (-0,1 a 26,3)	0,05	7,4 (-5,5 a 20,2)	0,24	11,2 (-1,5 a 23,9)	0,08
IC	-5,6 (-8,8 a -2,4)	0,002	-2,7 (-6,2 a 0,8)	0,12	-4,4 (-7,6 a -1,3)	0,009
IFVP	-1085,7 (-1455,9 a -715,6)	<0,0001	-1114,4 (-1497,8 a -730,9)	<0,0001	-751,3 (-1132,4 a -370,2)	0,001
IFVR	-269,2 (-366,7 a -171,6)	<0,0001	-241,4 (-334,3 a -148,2)	<0,0001	-213,9 (-312,0 a -115,9)	<0,0001
PrCO2	48,9 (23,7 a 74,0)	0,001	25,2 (0,6 a 49,8)	0,04	30,3 (7,1 a 53,4)	0,01
pCO2 gap	45,4 (9,4 a 81,4)	0,02	18,4 (-20,0 a 56,9)	0,31	32,8 (-3,2 a 68,8)	0,07
Lactato	7,6 (1,7 a 13,6)	0,01	5,0 (-0,8 a 10,8)	0,08	4,3 (-1,3 a 9,9)	0,12
SvO2	-47,6 (-71,0 a -24,2)	0,001	-46,0 (-69,8 a -22,4)	0,001	-33,5 (-56,9 a -10,12)	0,008
pH arterial	-0,15 (-0,3 a 0,0)	0,04	-0,17 (-0,32 a -0,02)	0,03	-0,12 (-0,28 a 0,0)	0,11
<i>Burst - PMA</i>	156,9 (-293,0 a 606,9)	0,47	445,8 (-5,0 a 896,0)	0,05	213,0 (-244,8 a 670,0)	0,34
<i>Burst - DCFH</i>	2,4 (-9,6 a 14,4)	0,67	12,7 (0,1 a 24,4)	0,04	-0,17 (-11,5 a 11,2)	0,97
TNF alfa	-274,1 (-496,3 a -51,5)	0,02	-126,6 (-339,3 a 86,0)	0,22	174,5 (-36,6 a 385,6)	0,10
IL-1	-2,7 (-50,0 a 44,7)	0,90	21,3 (-28,0 a 70,5)	0,37	67,8 (18,9 a 116,6)	0,01
IL-6	348,0 (24,9 a 671,0)	0,04	98,5 (-223,0 a 419,9)	0,65	176,6 (-132,2 a 485,4)	0,24
IL-10	-4,0 (-20,4 a 12,3)	0,60	-10,4 (-27,3 a 6,5)	0,21	-4,5 (-21,5 a 12,4)	0,58

Tabela 25 - Análise comparativa (*random effect*) da evolução das variáveis hemodinâmicas, respiratórias e inflamatórias, após reposição volêmica, nos grupos RL, HSD e PTX.

Variável	HSD versus RL (IC 95%)	p	PTX versus RL (IC 95%)	p	PTX versus HSD (IC 95%)	p
PAM	10,4 (1,5 a 19,3)	0,02	-2,9 (-11,8 a 6,0)	0,52	-14,1 (-23,3 a -4,8)	0,003
FC	-4,6 (-43,3 a 33,9)	0,81	-22,8 (-70,8 a 25,1)	0,35	-13,6 (-62,0 a 34,7)	0,58
PMAP	0,50 (-4,3 a 5,3)	0,84	-5,3 (-10 a -0,7)	0,02	-5,6 (-10,1 a -1,0)	0,02
PAPO	-0,9 (-4,3 a 2,6)	0,62	0 (-3,4 a 3,4)	1,0	0,93 (-2,4 a 4,3)	0,56
PAD	0,3 (-1,4 a 1,9)	0,74	-1,6 (-3,2 a 0,1)	0,06	-1,85 (-3,4 a -0,3)	0,02
dPP	-3,5 (-11,0 a 4,0)	0,37	-1,3 (-8,8 a 6,3)	0,74	2,2 (-5,2 a 9,6)	0,56
VPS	0,6 (-6,3 a 7,5)	0,85	-1,9 (-8,7 a 4,9)	0,58	-2,5 (-9,7 a 4,7)	0,49
IC	-1,8 (-3,3 a -0,3)	0,02	-0,7 (-2,3 a 0,1)	0,42	1,2 (0,1 a 2,3)	0,03
IFVP	-284,0 (-545,9 a -22,1)	0,03	-158,4 (-432,2 a 115,5)	0,26	125,9 (-169,6 a 421,4)	0,40
IFVR	-77,0 (-162,2 a 8,2)	0,07	-55,8 (-146,6 a 35,1)	0,23	21,3 (-80,4 a 123,0)	0,68
PrCO ₂	7,3 (-3,3 a 17,9)	0,18	5,7 (-4,5 a 15,9)	0,23	-1,6 (-11,7 a 8,6)	0,76
pCO ₂ gap	-1,76 (-13,6 a 10,1)	0,77	-0,10 (-11,5 a 11,3)	0,98	1,3 (-10,5 a 13,1)	0,82
Lactato	-1,1 (-4,0 a 1,8)	0,46	-1,8 (-4,8 a 1,1)	0,23	-0,8 (-3,3 a 1,8)	0,55
SvO ₂	0,2 (-7,4 a 7,8)	0,95	1,1 (-7,0 a 9,3)	0,79	1,3 (-6,3 a 8,8)	0,74
pH arterial	-0,07 (-0,21 a 0,06)	0,29	-0,1 (-0,3 a 0,02)	0,10	0,0 (-0,2 a 0,1)	0,49
<i>Burst</i> - PMA	-310,6 (-497,8 a -123,5)	0,001	-429,0 (-610,5 -247,7)	<0,0001	-120,4 (-305,1 a 64,3)	0,20
<i>Burst</i> - DCFH	0,4 (-11,3 a 12,1)	0,94	-1,9 (-12,4 a 8,5)	0,72	-1,16 (-10,8 a 8,5)	0,81
TNF alfa	-510,4 (-639,1 a -381,7)	<0,0001	-562,3 (-750,2 a -374,4)	<0,0001	-53,1 (-123,7 a 17,5)	0,14
IL-1	-73,6 (-114,3 a -32,8)	<0,0001	-86,5 (-134,6 a -38,6)	<0,0001	-1,23 (-27,3 a 24,9)	0,93
IL-6	-384,2 (-925,6 a 157,2)	0,16	-505,2 (-1008,0 a -2,5)	0,049	-80,6 (-234,1 a 72,9)	0,30
IL-10	-18,5 (-33,0 a -4,1)	0,012	-26,5 (-40,5 a -12,4)	<0,0001	-7,7 (-16,3 a 0,9)	0,08

8.REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

8 – REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Alam HB, Stanton K, Koustova E, Burris D, Rich N, Rhee P. Effect of different resuscitation strategies on neutrophil activation in a swine model of hemorrhagic shock. *Resuscitation*. 2004;60:91-9.

Bahrami S, Zimmermann K, Szelenyi Z, Hamar J, Scheiflinger F, Redl H, et al. Small-volume fluid resuscitation with hypertonic saline prevents inflammation but not mortality in a rat model of hemorrhagic shock. *Shock*. 2006;25:283-289.

Bilkovski RN, Rivers EP and Horstc HM. Targeted resuscitation strategies after injury. *Curr Opin Crit Care*. 2004;10:529–38.

Bone RC, Sibbald WJ, Sprung CL. The ACCP-SCCM consensus conference on sepsis and organ failure. *Chest*. 1992;101:1481-3.

Botha AJ, Moore FA, Moore EE, Kim FJ, Banerjee A, Peterson VM. Postinjury neutrophil priming and activation: an early vulnerable window. *Surgery*. 1995;118:358-64.

Ciesla DJ, Moore EE, Zallen G, Biffi WL, Silliman CC. Hypertonic saline attenuation of polymorphonuclear neutrophil cytotoxicity: timing is everything. *J Trauma*. 2000;48:388-95.

Coimbra R, Junger WG, Liu FC, Loomis WH, Hoyt DB. Hypertonic/hyperoncotic fluids reverse prostaglandin E2 (PGE2)-induced T-cell suppression. *Shock*. 1995;4:45-9.

Coimbra R, Junger WG, Hoyt DB, Liu FC, Loomis WH, Evers MF. Hypertonic saline resuscitation restores hemorrhage-induced immunosuppression by decreasing prostaglandin E2 and interleukin-4 production. *J Surg Res*. 1996;64:203-9.

Coimbra R, Hoyt DB, Junger WG, Angle N, Wolf P, Loomis W, et al. Hypertonic saline resuscitation decreases susceptibility to sepsis after hemorrhagic shock. *J Trauma*. 1997;42:602-6.

Coimbra R, Porcides R, Loomis W, Melbostad H, Lall R, Deree J, Wolf P, Hoyt DB. HSPTX protects against hemorrhagic shock resuscitation-induced tissue injury: an attractive alternative to Ringer's lactate. *J Trauma*. 2006;60:41-51.

Cruz RJ, Jr., Yada-Langui MM, de Figueiredo LF, Sinosaki S, Rocha e Silva M. The synergistic effects of pentoxifylline on systemic and regional perfusion

after hemorrhage and hypertonic resuscitation. *Anesth Analg*. 2006;102:1518-24.

de Knecht C, Meylaerts SA, Leenen LP. Applicability of the trimodal distribution of trauma deaths in a Level I trauma center in the Netherlands with a population of mainly blunt trauma. *Injury*. 2008;39:993-1000.

Demetriades D, Murray J, Charalambides K, Alo K, Velmahos G, Rhee P, et al. Trauma fatalities: time and location of hospital deaths. *J Am Coll Surg*. 2004;198:20-6.

Deree J, de Campos T, Shenvi E, Loomis WH, Hoyt DB, Coimbra R. Hypertonic saline and pentoxifylline attenuates gut injury after hemorrhagic shock: the kinder, gentler resuscitation. *J Trauma*. 2007 Apr;62:818-27.

Deree J, Loomis WH, Wolf P, Coimbra R. Hepatic transcription factor activation and proinflammatory mediator production is attenuated by hypertonic saline and pentoxifylline resuscitation after hemorrhagic shock. *J Trauma*. 2008;64:1230-8.

Donnelly SC, Strieter RM, Kunkel SL, Walz A, Robertson CR, Carter DC, et al. Interleukin-8 and development of adult respiratory distress syndrome in at-risk patient groups. *Lancet*. 1993;341:643-7.

Donnelly TJ, Meade P, Jagels M, Cryer HG, Law MM, Hugli TE, et al. Cytokine, complement, and endotoxin profiles associated with the development of the adult respiratory distress syndrome after severe injury. *Crit Care Med*. 1994;22:768-76.

Egi A, Kawamoto M, Kurita S, Yuge O. Systolic arterial pressure variability reflects circulating blood volume alterations in hemorrhagic shock in rabbits. *Shock*. 2007;28:733-40.

Fernandes TR, Pontieri V, Moretti AI, Teixeira DO, Abatepaulo F, Soriano FG, Negri EM, Velasco IT, Souza HP. Hypertonic saline solution increases the expression of heat shock protein 70 and improves lung inflammation early after reperfusion in a rodent model of controlled hemorrhage. *Shock*. 2007;27:172-8.

Friedman Z, Berkenstadt H, Preisman S, Perel A. A comparison of lactated ringer's solution to hydroxyethyl starch 6% in a model of severe hemorrhagic shock and continuous bleeding in dogs. *Anesth Analg*. 2003;96:39-45.

Fujishima S, Aikawa N. Neutrophil-mediated tissue injury and its modulation. *Intensive Care Med*. 1995;21:277-85.

Gennarelli TA, Champion HR, Copes WS, Sacco WJ. Comparison of mortality, morbidity, and severity of 59,713 head injured patients with 114,447 patients with extracranial injuries. *J Trauma*. 1994;37:962-8.

Hensler T, Sauerland S, Bouillon B, Raum M, Rixen D, Helling HJ, et al. Association between injury pattern of patients with multiple injuries and circulating levels of soluble tumor necrosis factor receptors, interleukin-6 and interleukin-10, and polymorphonuclear neutrophil elastase. *J Trauma*. 2002;52:962-70.

Keel M, Trentz O. Pathophysiology of polytrauma. *Injury*. 2005;36:691-09.

Kong SE, Blennerhassett LR, Heel KA, McCauley RD, Hall JC. Ischaemia-reperfusion injury to the intestine. *Aust N Z J Surg*. 1998;68:554-61.

Kramer GC, Perron PR, Lindsey DC, Ho HS, Gunther RA, Boyle WA, et al. Small-volume resuscitation with hypertonic saline dextran solution. *Surgery*. 1986;100:239-47.

Lee CC, Chang IJ, Yen ZS, Hsu CY, Chen SY, Su CP, et al. Effect of different resuscitation fluids on cytokine response in a rat model of hemorrhagic shock. *Shock*. 2005;24:177-81.

Lopes MR, Oliveira MA, Pereira VO, Lemos IP, Auler JO, Jr., Michard F. Goal-directed fluid management based on pulse pressure variation monitoring during high-risk surgery: a pilot randomized controlled trial. *Crit Care*. 2007;11:R100.

Maningas PA. Resuscitation with 7.5% NaCl in 6% dextran-70 during hemorrhagic shock in swine: effects on organ blood flow. *Crit Care Med*. 1987;15:1121-6.

Martin C, Boisson C, Haccoun M, Thomachot L, Mege JL. Patterns of cytokine evolution (tumor necrosis factor-alpha and interleukin-6) after septic shock, hemorrhagic shock, and severe trauma. *Crit Care Med*. 1997;25:1813-9.

Mazzoni MC, Borgstrom P, Arfors KE, Intaglietta M. The efficacy of iso- and hyperosmotic fluids as volume expanders in fixed-volume and uncontrolled hemorrhage. *Ann Emerg Med*. 1990;19:350-8.

Meislin H, Criss EA, Judkins D, Berger R, Conroy C, Parks B, et al. Fatal trauma: the modal distribution of time to death is a function of patient demographics and regional resources. *J Trauma*. 1997;43:433-40.

Michard F, Boussat S, Chemla D, Anguel N, Mercat A, Lecarpentier Y, et al. Relation between respiratory changes in arterial pulse pressure and fluid

responsiveness in septic patients with acute circulatory failure. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000;162:134-8.

Michard F, Teboul JL. Predicting fluid responsiveness in ICU patients: a critical analysis of the evidence. *Chest*. 2002;121:2000-8.

Mock CN, Jurkovich GJ, nii-Amon-Kotei D, Arreola-Risa C, Maier RV. Trauma mortality patterns in three nations at different economic levels: implications for global trauma system development. *J Trauma*. 1998;44:804-12.

Nakayama S, Sibley L, Gunther RA, Holcroft JW, Kramer GC. Small-volume resuscitation with hypertonic saline (2,400 mOsm/liter) during hemorrhagic shock. *Circ Shock*. 1984;13:149-59.

Poli de Figueiredo LF, Peres CA, Attalah AN, Romaldini H, Miranda F Jr, Francisco J Jr, Burihan E. Hemodynamic improvement in hemorrhagic shock by aortic balloon occlusion and hypertonic saline solutions. *Cardiovasc Surg*. 1995;3:679-86.

Powers KA, Zurawska J, Szaszi K, Khadaroo RG, Kapus A, Rotstein OD. Hypertonic resuscitation of hemorrhagic shock prevents alveolar macrophage activation by preventing systemic oxidative stress due to gut ischemia/reperfusion. *Surgery*. 2005;137:66-74.

Rahal L, Garrido AG, Cruz RJ Jr, Silva E, Poli-de-Figueiredo LF. Fluid replacement with hypertonic or isotonic solutions guided by mixed venous oxygen saturation in experimental hypodynamic sepsis. *J Trauma*. 2009;67:1205-12.

Reichenhein ME, Werneck GL. Violent Death as a Cause of Years of Potential Life Lost in Rio de Janeiro, 1990 . *Cad. Saúde Públ.*, Rio de Janeiro, 10 (supplement 1): 188-198, 1994.

Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B, et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. *N Engl J Med*. 2001;345:1368-77.

Rocha e Silva M, Velasco IT, Nogueira da Silva RI, Oliveira MA, Negraes GA. Hyperosmotic sodium salts reverse severe hemorrhagic shock: other solutes do not. *Am J Physiol*. 1987;253:H751-62.

Rodgers KG. Cardiovascular shock. *Emerg Med Clin North Am*. 1995;13:793-810.

Rotstein OD. Modeling the two-hit hypothesis for evaluating strategies to prevent organ injury after shock/resuscitation. *J Trauma*. 2003;54(Suppl):S203-6.

Sauaia A, Moore FA, Moore EE, Moser KS, Brennan R, Read RA, et al. Epidemiology of trauma deaths: a reassessment. *J Trauma*. 1995;38:185-93.

Shackford SR, Mackersie RC, Davis JW, Wolf PL, Hoyt DB. Epidemiology and pathology of traumatic deaths occurring at a Level I Trauma Center in a regionalized system: the importance of secondary brain injury. *J Trauma*. 1989;29:1392-7.

Smith JA. Neutrophils, host defense, and inflammation: a double-edged sword. *J Leukoc Biol*. 1994;56:672-86.

Soreide K, Kruger AJ, Vardal AL, Ellingsen CL, Soreide E, Lossius HM. Epidemiology and contemporary patterns of trauma deaths: changing place, similar pace, older face. *World J Surg*. 2007;31:2092-103.

Trunkey DD. Trauma. Accidental and intentional injuries account for more years of life lost in the U.S. than cancer and heart disease. *Sci Am*. 1983;249:28-35.

Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M, Jr., Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. *Am J Physiol*. 1980;239:H664-73.

Velasco IT, Rocha e Silva M, Oliveira MA, Silva RI. Hypertonic and hyperoncotic resuscitation from severe hemorrhagic shock in dogs: a comparative study. *Crit Care Med*. 1989;17:261-4.

Wade CE, Kramer GC, Grady JJ, Fabian TC, Younes RN. Efficacy of hypertonic 7.5% saline and 6% dextran-70 in treating trauma: a meta-analysis of controlled clinical studies. *Surgery*. 1997;122:609-16.

Westphal G, Garrido Adel P, de Almeida DP, Rocha e Silva M, Poli-de-Figueiredo LF. Pulse pressure respiratory variation as an early marker of cardiac output fall in experimental hemorrhagic shock. *Artif Organs*. 2007;31:284-9.

Yada-Langui MM, Coimbra R, Lancellotti C, Mimica I, Garcia C, Correia N, Jr., et al. Hypertonic saline and pentoxifylline prevent lung injury and bacterial translocation after hemorrhagic shock. *Shock*. 2000;14:594-8.

Yada-Langui MM, Anjos-Valotta EA, Sannomiya P, Rocha e Silva M, Coimbra R. Resuscitation affects microcirculatory polymorphonuclear leukocyte behavior after hemorrhagic shock: role of hypertonic saline and pentoxifylline. *Exp Biol Med (Maywood)*. 2004;229:684-93.