Universidade de São Paulo
Faculdade de Medicina

Carolinne Torres Silva Dias

Mecanismos de hipoperfusão tecidual na sepse experimental e efeitos da reposição volêmica com solução salina hipertônica-isoncótica e pentoxifilina

São Paulo
2011

Carolinne Torres Silva Dias

Mecanismos de hipoperfusão tecidual na sepse experimental e efeitos da reposição volêmica com solução salina hipertônica-isoncótica e pentoxifilina

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

Programa de: Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Rocha e Silva

São Paulo

2011

Dados Internacionais de Catalogação na Publicação (CIP)

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

©reprodução autorizada pelo autor

Dias, Carolinne Torres Silva
Mecanismos de hipoperfusão tecidual na sepse experimental e efeitos da reposição volêmica com solução salina hipertônica-isoncótica e pentoxifilina / Carolinne Torres Silva Dias. -- São Paulo, 2011.
Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo. Programa de Anestesiologia.
Orientador: Maurício Rocha e Silva.

Descritores: 1.Choque séptico 2.Sepse 3.*Escherichia coli* 4.Perfusão 5.Soluções hipertônicas 6.Pentoxifilina 7.Soluções isotônicas 8.Porcos

USP/FM/DBD-142/11

Orientador

Prof. Dr. Mauricio Rocha e Silva

Professor Titular Emérito do departamento de Cardio-pneumologia

Editor Chefe da Revista CLINICS (ISSN-1807-5932)

Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

DEDICATÓRIA

À minha mãe Lurdes e meu pai Antônio, responsáveis por minha educação e formação moral.

Ao meu marido Huber, que esteve ao meu lado. Pelo apoio, compreensão, paciência, amizade e companheirismo.

Ao meu avô Duílio e avó Beth pelo incentivo aos estudos e à profissão.

Às minhas tias Terezinha e Amelinha e ao meu tio Bebeto. Pelos modelos como pessoas e por acreditarem em meu potencial.

Aos meus familiares e amigos por todo apoio e auxílio nesta batalha e conquista.

AGRADECIMENTOS

Ao Prof. Dr. Mauricio Rocha e Silva, pela oportunidade. Por dividir os ensinamentos, orientar e trabalhar lado a lado construindo este trabalho em conjunto.

Ao Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo, pela co-orientação e auxílio na confecção desta tese.

À Profa. Dra. Denise Tabacchi Fantoni por ter me mostrado novos caminhos e me dado a oportunidade de desenvolver este trabalho, pelo auxílio constante nas revisões deste trabalho e pelo apoio e suporte como pessoa e profissional.

Aos funcionários da divisão de experimentação do Instituto do Coração, especialmente: Sra. Elenice França, Sr. Nelson Correia Jr., Sr. Richard Silva, Sra. Liliane Ruiz, Srta. Sueli da Silva, Sr. Dario Ribeiro e Srs. Pedro e Anderson Benicio. Pelo auxílio na realização deste trabalho e pelo apoio moral que sempre me ajudou a superar os obstáculos.

Ao Prof. Dr. Nilson Roberti Benites, por me ceder o espaço e o material do laboratório de Bacteriologia e micologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da USP para a preparação do inoculo de Bactérias.

À técnica de laboratório Priscilla Anne Melville pelo auxilio na preparação do inoculo de bactérias e pelas sábias palavras de apoio.

Aos patologistas Carolina Gonçalves Pires e Daniel S. Sanches, pela realização da confecção das lâminas de histologia e análise histológica.

Ao Sr. Alexandre Biasi, pela realização minuciosa e detalhada da análise estatística.

À FAPESP pelo financiamento da pesquisa e bolsa nos primeiros anos do estudo.

Ao Instituto Adolfo Lutz pelo fornecimento da cepa bacteriana EPEC O55.

"A hundred times a day I remind myself that my inner and outer lives are based on the labors of other people, living and dead, and that I must exert myself in order to give in the same measure as I have received and am still receiving."

Albert Einstein

From "The World As I See It" (1930), reprinted in Ideas and Opinions.

"Cem vezes por dia lembro a mim mesmo que minha vida interior e exterior depende dos trabalhos de outros homens, vivos ou mortos, e que devo esforçar-me a fim de devolver na mesma medida o que recebi e continuo recebendo"

Albert Einstein

De "The World As I See It" (1930), retirado de"Ideas and Opinions".

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

Referências: adaptado de *International Comitee of Medical Journal Editors* (Vancouver).

Universidade de São Paulo. Faculdade de Medicina. Serviço de Biblioteca e documentação. Guia de apresentação de dissertações, teses e monografias, elaborado por: Anneliese Carneiro da Cunha, Maria Julia de A. L. Freddi, Maria Fazanelli Crestana, Marinalva de Souza Aragão, Suely Campos Cardoso, Valéria Vilhena. 3a edição São Paulo:DBD-FMUSP, 2011.

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

Dias, CTS. **Mecanismos de hipoperfusão tecidual na sepse experimental e efeitos da reposição volêmica com solução salina hipertônica-isoncótica e pentoxifilina.**

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

Programa de: Anestesiologia

Orientador: Prof. Dr. Maurício Rocha e Silva

Aprovado em: _____/_____/_____

Banca Examinadora

Prof. Dr. _____ Instituição: _____.

Julgamento: _____ Assinatura: _____.

Prof. Dr. _____ Instituição: _____.

Julgamento: _____ Assinatura: _____.

Prof. Dr. _____ Instituição: _____.

Julgamento: _____ Assinatura: _____.

Prof. Dr. _____ Instituição: _____.

Julgamento: _____ Assinatura: _____.

Prof. Dr. _____ Instituição: _____.

Julgamento: _____ Assinatura: _____.

SUMÁRIO

Lista de abreviaturas		
Lista de Ilustrações		
Resumo / Summary		
Introdução	**1**	
Objetivo	**5**	
Revisão da Literatura	**6**	
Material e Métodos	**28**	
Procedimento anestésico		28
Preparo cirúrgico		29
Ecodopplercardiograma		31
Protocolo experimental		33
Preparo e inoculação bacteriana		35
Protocolo de eutanásia		37
Análise histopatológica		37
Variáveis estudadas		38
Método estatístico		41
Resultados	**42**	
Peso e temperatura corpórea		42
Efeitos sistêmicos da inoculação bacteriana		44
Efeitos sistêmicos dos tratamentos		54
Fluido de tratamento		68
Mortalidade		69
Ecodopplercardiograma		69
Histopatológico		78
Discussão	**84**	
Conclusão	**99**	
Referências bibliográficas	**100**	
Apêndices		

LISTA DE ABREVIATURAS

- ΔD%- fração de encurtamento do ventrículo esquerdo
- Acetil-CoA- acetil-coenzima A
- ADP- adenosina difosfato
- ALI- injúria pulmonar aguda
- ATP- adenosina trifosfato
- BASES- brazilian sepsis epidemiological study
- BHI- brain and heart infusion broth
- BPM- batimentos cardíacos por minuto
- CaO_2- conteúdo arterial de oxigênio
- CO_2- dióxido de carbono
- CvO_2 - conteúdo venoso misto de oxigênio
- DC- débito cardíaco
- DMSO- síndrome da disfunção de múltiplos órgãos
- DP- desvio-padrão da média
- *E. coli- Escherichia coli*
- EB- excesso de base arterial
- ECO- ecocardiograma
- EGDT- early goal direct therapy
- EP- erro-padrão da média
- EPEC- enteropatogênica
- ERP- espessura relativa da parede miocárdica
- $EtCO_2$- fração expirada de dióxido de carbono
- FC- frequência cardíaca
- FE- fração de ejeção
- Hb- hemoglobina
- HCO_3^- bicarbonato
- HE- hematoxilina-eosina
- HES- hydroxietil starch
- HS- hipertônica-isoncótica
- HSPTX- hipertônica-isoncótica e pentoxifilina
- Ht- hematócrito
- IC- índice cardíaco
- iDO_2- índice da oferta de oxigênio
- IFVP- índice do fluxo venoso portal
- IFVR- índice do fluxo venoso renal
- IL- interleucina
- IM- intramuscular
- Int. Conf.- intervalo de confiança
- IPM- índice de performance miocárdico
- IRVS- índice da resistência vascular sistêmica
- ITEVE- índice do trabalho de ejeção do ventrículo esquerdo
- IV - intravenoso
- iVO_2- índice do consumo de oxigênio
- IVS- índice do volume sistólico
- LPS- lipopolissacárides
- NO- oxido nítrico
- O_2- oxigênio
- $PaCO_2$- pressão arterial de dióxido de carbono
- PAD- pressão de átrio direito

- PAM- pressão arterial média
- PaO_2- pressão arterial de oxigênio
- PAPM- pressão arterial pulmonar média
- PCO_2- pressão parcial de dióxido de carbono
- PEEP- pressão positiva no final da expiração
- pHa- pH arterial
- PO_2- pressão parcial de oxigênio
- POAP- pressão de oclusão da artéria pulmonar
- $PrCO_2$- pressão parcial regional de dióxido de carbono
- PTX- pentoxifilina
- PVC- pressão venosa central
- $PvCO_2$- pressão venosa mista de dióxido de carbono
- PvO_2- pressão venosa mista de oxigênio
- Razão E/A- razão da velocidade máxima da onda E pela A
- RL- Ringer lactato
- RPM- respirações por minuto
- RVS- Resistência vascular sistêmica
- SaO_2- saturação arterial de oxigênio
- SARA- síndrome da angustia respiratória aguda
- SC- superfície corpórea
- SIRS- síndrome da resposta inflamatória sistêmica
- SNA- sistema nervoso autônomo
- SO_2– saturação parcial de oxigênio
- SvO_2- saturação venosa mista de oxigênio
- TDE- tempo de desaceleração do pico E
- TEO_2- taxa de extração sistêmica de oxigênio
- TLR- toll like receptors
- TNFα- fator de necrose tumoral alfa
- TRIV- tempo de relaxamento isovolumétrico
- UFC- unidade formadora de colônia
- UTI- unidade de terapia intensiva
- UTI- unidade de tratamento intensivo
- VD- ventrículo direito
- VE- ventrículo esquerdo
- VEC- velocidade de encurtamento circunferencial
- VPC- complexo ventricular prematuro

LISTA DE ILUSTRAÇÕES

Figura 1. Dissecção da veia renal
Figura 2. Cateter de tonometria
Figura 3. Delineamento experimental
Figura 4. Temperatura T0-T90
Figura 5. Temperatura T90-T180
Figura 6. PAM T0-T90
Figura 7. PAPM T0-T90
Figura 8. TEO_2 T0-T90
Figura 9. Grad. veno-arterial CO_2 T0-T90
Figura 10. IRVS T0-T90
Figura 11. PAO_2 T0-T90
Figura 12. SvO_2 T0-T90
Figura 13. IC T0-T90
Figura 14. I. fluxo portal T0-T90
Figura 15. Hemoglobina T0-T90
Figura 16. Grad. jejuno-arterial CO_2 T0-T90
Figura 17. I. volume sistólico T0-T90
Figura 18. IDO_2 T0-T90
Figura 19. ITEVE T0-T90
Figura 20. Lactato T0-T90
Figura 21. PAM T90-T180
Figura 22. PAPM T90-T180
Figura 23. IRVS T90-T180
Figura 24. IC T90-T180
Figura 25. I. volume sistólico T90-T180
Figura 26. ITEVE T90-T180
Figura 27. I. fluxo portal T90-T180
Figura 28. Lactato T90-T180
Figura 29. SvO_2 T90-T180
Figura 30. IVO_2 T90-T180
Figura 31. IDO_2 T90-T180
Figura 32. TEO_2 T90-T180
Figura 33. Hemoglobina T90-T180
Figura 34. PAO_2 T90-T180
Figura 35. Grad. veno-arterial CO_2 T90-T180
Figura 36. Grad. jejuno-arterial CO_2 T90-T180
Figura 37. Fluido de resgate
Figura 38. Mortalidade
Figura 39. Imagem ecocardiográfica
Figura 40. VD/VE diástole T90-T180
Figura 41. VD/VE sístole T90-T180
Figura 42. TRIV T90-T180
Figura 43. TDE T0-T90
Figura 44. TDE T90-T180
Figura 45. Fração de ejeção T90-T180
Figura 46. Doppler septoE"/A" T90-T180
Figura 47. IPM T90-T180
Figura 48. Pulmão
Figura 49. Bronquíolo
Figura 50. Miocárdio
Figura 51. Fígado
Figura 52. Rim
Figura 53. Placa de peyer
Figura 54. Serosa intestinal
Figura 55. Cores dos grupos
Figura 56. Dados hemodinâmicos
Figura 57. Dados de oxigenação
Figura 58. Dados laboratoriais
Figura 59. Dados cardiológicos
Figura 60. Dados ecocardiográficos

Resumo

Dias, CTS. **Mecanismos de hipoperfusão tecidual na sepse experimental e efeitos da reposição volêmica com solução salina hipertônica-isoncótica e pentoxifilina.** São Paulo, SP, 2011. 111p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

A instabilidade hemodinâmica que é verificada no choque séptico tem como componente a redução da perfusão dos tecidos, que conhecidamente agrava a sua morbi-mortalidade. Sabendo-se disso, a escolha precoce e correta da terapia a ser instituída, incluindo o tipo e o tempo de administração de fluidos, é importante para que se aumente a taxa de sobrevivência desses pacientes. Deste modo, este experimento foi delineado para melhor compreender macro e micro hemodinamicamente esta síndrome, com o intuito de verificar os efeitos do tratamento precoce com a solução hipertônica-isoncótica e pentoxifilina em suínos em choque séptico experimental. Para tanto, avaliou-se os efeitos da solução hipertônica-isoncótica (Hyperhaes®) frente a sua associação ou não à pentoxifilina, em comparação ao cristalóide Ringer lactato. Foram utilizados 29 suínos machos e fêmeas com 29 kg em média. O choque séptico foi induzido por solução intravascular (0,6 x 10^{10} ufc/kg) da cepa O55 enteropatogênica de *Escherichia coli,* administrada durante 60 minutos. Os animais foram observados sem intervenção por 30 minutos e o tratamento foi escolhido randomicamente: grupo Ringer lactato (32ml/kg em 20 minutos, n=9); solução hipertônica-isoncótica (4 ml/kg em 5 minutos, n=7); solução hipertônica-isoncótica com pentoxifilina (4ml/kg e 25mg/kg, respectivamente, em 5 minutos, n=8) e grupo Controle (sem tratamento, n=5). Os animais receberam solução fisiológica 0,9% como fluidoterapia de manutenção (10 ml/kg/hora) sem qualquer outra intervenção além dos tratamentos estipulados em cada grupo, ao longo do período de avaliação. Foi realizada

avaliação hemodinâmica bem como da ventilação e oxigenação. Nos tempos 120 e 150 minutos observou-se a saturação venosa mista de oxigênio dos animais e no caso desta se encontrar abaixo de 70% fez-se novo fluido de resgate (grupos HS e HSPTX receberam 32 ml/kg de solução fisiológica 0,9% em 20 minutos e grupo RL, 32 ml/kg de Ringer Lactato, também em 20 min.). Amostras de tecido para exame histopatológico foram colhidas do coração, pulmão, jejuno, cólon, fígado e rins, e mantidos em solução 10% de formol tamponado. A inoculação de *E. coli* resultou em estado rápido e progressivo de deterioração hemodinâmica dos animais, com a presença de hipertensão pulmonar e sua conseqüente disfunção cardíaca (baixo débito cardíaco e fração de ejeção). Houve, em todos os grupos, a redução progressiva da pressão arterial média e sua estabilização em valores próximos a 50 mmHg aos 90 minutos, com a pressão arterial média pulmonar seguindo esta mesma tendência. Já em relação ao índice de resistência vascular sistêmica, ao longo do tempo, observou-se uma diminuição significativa entre os grupos Controle e HSPTX ($p < 0,01$) e entre os grupos Controle e RL ($p < 0,05$), com os valores do grupo Controle ficando acima dos demais. Quanto ao índice de fluxo portal houve diferença significativa entre os grupos HS e RL ao longo do tempo ($p < 0,05$) (decréscimo de 2,08 ml/min. do grupo HS em relação ao grupo RL). Já entre os grupos RL e HSPTX verificou-se uma diferença significativa ($p < 0,001$) de comportamento ao longo do tempo em relação aos valores de lactato, com o grupo HSPTX sofrendo aumento de 0,02 mmol/dl/min. em relação ao grupo RL. Os grupos HS e HSPTX mostraram redução dos valores do gradiente veno-arterial de CO_2 em relação aos grupos Controle e RL (-0,08 a -0,05 mmHg/min.), mas houve, em contrapartida, um acréscimo dos valores do gradiente jejuno-arterial de CO_2 dos grupos HS e HSPTX em relação ao RL (0,01 e 0,04 mmHg/min., respectivamente). A saturação venosa mista de oxigênio sofreu redução em seus valores durante a infusão de bactérias em todos os grupos e após a instituição dos tratamentos apresentou melhora em seus níveis apenas nos grupos HS e HSPTX, ficando acima de 70%, porém sem diferença estatística quando comparados aos grupos RL e Controle.

Com isso, as soluções de HS e HSPTX provaram serem opções para a terapia alvo-dirigida na fase inicial da sepse experimental em suínos, embora haja a necessidade de maior investigação sobre a origem dos altos níveis de lactato encontrados no grupo HSPTX.
Descritores: choque séptico, sepse, *Escherichia coli*, perfusão, soluções hipertônicas, pentoxifilina, soluções isotônicas, porcos.

ABSTRACT

Dias, CTS. **Mechanisms of tissue hypoperfusion in experimental sepsis and effects of volume resuscitation with hypertonic-isoncotic saline solution and pentoxiphylline.** São Paulo, SP, 2011. 111p. Tese (Doutorado) – Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo.

The septic shock hemodynamic instability has as major component the reduction of tissue perfusion, which is known to aggravate morbidity and mortality. Knowing this, the early and correct choice of therapy to be instituted, including the type and time of fluid inoculation is an important step to help increase the survival rate of these patients. Thus, this experiment was designed to better understand the macro and micro-hemodynamic events of this syndrome, in order to verify the perfusion effects of early treatment with hypertonic-isoncotic saline solution and pentoxiphylline in septic shocked pigs. We studied the effects of hypertonic-isoncotic saline solution (Hyperhaes ®) compared to its association or not to pentoxiphylline, and compared to crystalloid Ringer lactate. We used 29 male and female pigs of 29kg on average. Septic shock was induced by an intravascular solution (0.6 x 10^{10} cfu/kg) of an enteropathogenic strain (O55) of *Escherichia coli* for 60 minutes. The animals were observed without intervention for 30 minutes and treatment was chosen randomly: group Ringer lactate (32ml/kg in 20 minutes, n = 9); hypertonic-isoncotic saline solution (4 ml/kg in 5 minutes, n = 7); hypertonic-isoncotic saline solution with pentoxiphylline (4ml/kg and 25mg/kg, respectively, in 5 minutes, n = 8) and Control group (no treatment, n = 5). The animals received maintenance fluid (10 ml/kg/hour 0.9% saline solution) without any other intervention than the treatments of each group during the evaluation period. Hemodynamic, ventilation and oxygenation assessments were performed. The mixed venous oxygen saturation was

observed at 120 and 150 minutes and when it was below 70% a new fluid therapy was given (HSPTX and HS groups received 32 ml/kg of saline solution 0.9% in 20 minutes and RL group 32 ml/kg Ringer's lactate also in 20 min.). Tissue samples of the heart, lungs, jejunum, colon, liver and kidneys were collected for histopathological examination and kept in 10% buffered formaldehyde. Inoculation of *E. coli* resulted in a state of rapid and progressive hemodynamic deterioration with pulmonary hypertension and its consequent cardiac dysfunction (low cardiac output and ejection fraction). There was, in all groups, a progressive reduction of mean arterial pressure that stabilized close to 50 mmHg at 90 minutes, with the mean pulmonary arterial pressure following the same trend. In relation to systemic vascular resistance index, over time, there was a significant differentiation between HSPTX and Control groups ($p < 0.01$) and Control and RL groups ($p < 0.05$), with the Control group values above the others. In the rate of portal blood flow there was significant difference between HS and RL groups over time ($p < 0.05$) (decline of 2.08 ml/min. by HS group when compared to RL group). HSPTX and RL groups showed a significant behavior difference ($p < 0.001$) over time in their lactate levels, with the group HSPTX increasing their values 0.02 mmol/dl/min in relation to the RL group. Both HSPTX and HS groups dropped the veno-arterial gradient of CO2 in relation to the RL and Control groups (-0.08 to -0.05 mmHg / min.). However, there was an increase in the jejunum-arterial gradient of CO2 values on HSPTX and HS groups compared to RL (0.01 and 0.04 mmHg / min., respectively). The mixed venous oxygen saturation had a decreasing in its values during the bacteria infusion in all groups, but only the HS and HSPTX groups, after treatment, showed improvement in their levels (above 70%), nevertheless, there was no statistical difference among groups. HS and HSPTX solutions proved to be options for targeted therapies in the early phase of sepsis in pigs, although exist the need of more research to find out the origin of high lactate levels in the HSPTX group.

Descriptors: Septic shock, sepsis, *Escherichia coli*, perfusion, hypertonic solutions, pentoxiphylline, isotonic solutions, pigs.

INTRODUÇÃO

Ao final da década de 90, nos Estados Unidos, um grande estudo (n=192.980 pessoas) mostrou dados epidemiológicos concretos sobre a taxa de ocorrência da sepse grave (51,1% das internações anuais) e os gastos públicos relacionados a ela (16,7 bilhões de dólares) por ano, em todo país (*1*). No Brasil a realidade não é diferente, como mostrou o estudo BASES (Brazilian Sepsis Epidemiological Study), realizado entre os anos de 2001 e 2002 (*2, 3*).

Neste estudo (*3*), realizado com 1383 pacientes, constatou-se que a taxa de mortalidade de pacientes em choque séptico chegava a 52,5%, se assemelhando aos dados obtidos no estudo americano. Fato que demonstra que apesar de toda a gama de conhecimento adquirido ao longo das últimas décadas na área da saúde, a incidência de pacientes sépticos que vêm a óbito nas UTI permanece extremamente alta (*3*).

A sepse grave pode ser definida como uma resposta inflamatória sistêmica a um foco infeccioso seguida pelo comprometimento da função orgânica devido à hipoperfusão tecidual. Já o choque séptico é o agravamento dessa condição com a presença de hipotensão arterial não reversível apenas por meio de reposição volêmica, com a presença ou não de hiperlactatemia e/ou oligúria (*4*).

A resposta inflamatória sistêmica desencadeada por um agente infeccioso, ou mediadores por ele produzidos ou liberados, se caracteriza pela ativação de polimorfonucleares e macrófagos, e por sua interação com o endotélio vascular. Subseqüentemente ocorre uma complexa cadeia de eventos relacionando hipovolemia, disfunção miocárdica e a distribuição irregular do fluxo sanguíneo, resultando no comprometimento da perfusão e

oxigenação tecidual (*5, 6*). O desencadeamento desse quadro e sua não reversão levam à disfunção de múltiplos órgãos e posteriormente à morte (*5*).

No início da década de 2000, Rivers et. al (*7*) concluíram que a terapia precoce de pacientes sépticos graves ou em choque séptico guiada por parâmetros hemodinâmicos resulta em benefícios a curto e longo prazo. A simples identificação dos pacientes de alto risco de colapso cardiovascular e a intervenção precoce nestes, buscando o restabelecimento do balanço entre a oferta e o consumo de oxigênio, seria a principal causa destes benefícios (*3*).

Rivers et al. demonstraram em seu estudo que ao chegar na sala de emergência muitos pacientes com infecção já se encontram hipovolêmicos e com alteração da função miocárdica, exigindo, portanto, rápido tratamento com reposição de grandes volumes de fluido e/ou drogas vasoativas (*7*). Essa situação precoce de hipoperfusão tecidual observada era especialmente indicada através da alteração dos níveis de oxigenação tecidual e de lactato sérico (*7, 8*). Sendo essa intervenção terapêutica precoce denominada de EGDT ("Early-goal directed therapy").

A correção do déficit de volume sanguíneo se dá através da melhoria do desempenho miocárdico, pelo aumento do volume diastólico final do ventrículo esquerdo, acarretando na melhora do transporte de oxigênio e da perfusão tecidual. Podendo, assim, minimizar os distúrbios microcirculatórios encontrados (*7, 9-11*).

O EGDT, como ficou conhecido, modula alguns dos componentes da resposta inflamatória refletindo diretamente em uma melhora orgânica funcional. A recuperação dos pacientes, assim como a redução dos custos efetivos foram demonstrados também em outros estudos semelhantes, revelando resultados similares ou até mesmo melhores que àqueles inicialmente encontrados (*12*).

Baseando-se em índices de perfusão global como a pressão arterial média (PAM), o lactato e a saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2),

como marcadores de um adequado quadro de oxigenação tecidual, os princípios do EGDT foram, inclusive, incorporados nas “Surviving Sepsis Guidelines”. Sendo os principais alvos a adequação do transporte de oxigênio e a melhoria da perfusão tecidual dentro das seis primeiras horas de hospitalização de um paciente (*13*).

Nas últimas décadas alguns pesquisadores têm dado ênfase a estudos relacionados às alterações encontradas na microcirculação de pacientes sépticos graves, mesmo após sua “adequada” ressuscitação. Marcantes alterações têm sido observadas em relação à patência e velocidade de fluxo da microvasculatura durante o choque, mesmo após o restabelecimento da perfusão tecidual (*13*).

O adequado tratamento inicial com volume tem sido amplamente buscado para integrar o protocolo de EGDT e resultar numa incidência menor de morbi-mortalidade em pacientes em sepse grave. Como ainda não existem evidências que indiquem a utilização de colóides em detrimento a cristalóides ambos podem ser utilizados no dia a dia de uma UTI (*14*).

No entanto, em momentos nos quais há a necessidade de uma rápida reposição volêmica e de pequenos volumes de infusão, antes mesmo da chegada do paciente grave ao hospital, uma terapia diferenciada pode trazer mais benefícios ao seu usuário e àquele que a instituiu (*15*).

A reposição volêmica de pacientes em choque com pequenos volumes já é amplamente utilizada e a principal solução utilizada nesses casos é a salina hipertônica (*15*). Tendo em vista a sua rápida expansão volêmica, seu efeito cardiovascular inotrópico e a modulação inflamatória alcançada – efeitos estes atribuídos à sua alta osmolaridade (*15*).

O uso em conjunto da solução salina hipertônica e de colóides encontrou nessa relação um sinergismo interessante: a rápida expansão volêmica com redução de parte do edema celular e sua permanência por períodos maiores no compartimento intravascular (*15*).

A pentoxifilina, uma metilxantina inibidora da fosfodiesterase, possui propriedades hemorreológicas que beneficiam o fluxo sanguíneo na

microcirculação (*16*). Há estudos mostrando inclusive sua atuação na cascata inflamatória, com a modulação da produção de substâncias pró e antiinflamatórias, como o próprio radical livre NO (óxido nítrico) (*16*).

O uso da pentoxifilina em conjunto com a solução salina hipertônica pode trazer, como comprovado por Coimbra et. al, ainda mais benefícios ao paciente séptico. O seu uso mostrou-se eficaz na inibição da ativação de neutrófilos, in vitro, assim como de mediadores inflamatórios, como o TNF-α e o NF-κβ (*17*).

No presente estudo testou-se a hipótese de que a associação de uma solução salina hipertônica-isoncótica (Hyperhaes®) e a metilxantina pentoxifilina (Trental®) poderia oferecer benefícios ao tratamento dos distúrbios de pacientes em choque séptico de modo superior àquele observado em protocolos de fluidoterapia comumente utilizados, como o Ringer lactato e a solução salina hipertônica-isoncótica isolada.

Neste experimento, portanto, verificaram-se possíveis benefícios hemodinâmicos e da perfusão ao utilizar-se a solução hipertônica-isoncótica conjuntamente com a pentoxifilina em suínos em choque séptico experimental.

OBJETIVO

Os objetivos deste estudo foram:

Avaliar a hipótese de que a reposição volêmica com solução salina hipertônica-isoncótica associada à metilxantina pentoxifilina pode promover melhora do desempenho hemodinâmico e da perfusão tecidual quando comparada à solução salina hipertônica-isoncótica isoladamente ou à solução de Ringer lactato.

Avaliar o desequilíbrio hemodinâmico precoce, e sua resposta frente à reposição volêmica, através do uso da ecodopplercardiografia na sepse experimental de suínos.

REVISÃO DE LITERATURA

O choque séptico continua figurando entre as principais causas de morte em Unidades de Tratamento Intensivo (UTI). O índice de insucesso no tratamento desta síndrome pode chegar a 50% dos casos, como no caso do Brasil, de acordo com o estudo BASES (*3*).

Ao longo das décadas as taxas de morbidade e mortalidade da sepse grave têm aumentado de acordo com o prolongamento da expectativa de vida da população, e a elucidação de seus mecanismos vem se tornado cada vez mais importante (*18*).

Apesar de inúmeros esforços para melhorar os meios diagnósticos e os procedimentos terapêuticos a mortalidade de pacientes sépticos permaneceu praticamente inalterada desde a década de 1960 até 1990 (*18*).

De modo a reduzir este índice, profissionais da saúde têm trabalhado para implementar procedimentos com foco na intervenção precoce através de algoritmos desenvolvidos para a identificação da população de risco e o pronto estabelecimento de terapias (*18*).

O foco do tratamento na pronta intervenção, com as metas propostas pela “The Surviving Sepsis Campaign” promoveu profundas mudanças conceituais (*12*). Como conseqüência, nos últimos anos, tem-se visto a redução da taxa de mortalidade pela sepse grave (*18, 19*).

O termo sepse tem origem grega no termo *sepo* que significa “entrar em putrefação” e denota “a morte tecidual que resulta em doença” desde a época de Hipócrates, há aproximadamente 3 mil anos. O termo sepse tem persistido até a atualidade, com o estabelecimento de uma ligação entre os sintomas encontrados e os microorganismos (*20*). Já a palavra choque vem do francês *choquer* que significa “colidir com” e se aplica a resposta do corpo a invasão de microorganismos e suas repercussões fisiológicas (*20*).

A avaliação do quadro séptico mostra-se difícil devido a complexidade em se distinguir a resposta inflamatória exacerbada da sepse grave em si, numa população tão heterogênea (*19*).

Normalmente a cascata imunológica assegura pronta resposta sistêmica à invasão microbiana em humanos. Por outro lado, o estabelecimento do sítio infeccioso pode ocasionar um processo de imunodeficiência ou até mesmo a excessiva resposta inflamatória do hospedeiro (*21*).

- Fisiopatologia do choque séptico

.1. Inflamação

A patogênese da sepse resulta da resposta inflamatória exacerbada mediada pela produção excessiva de citocinas e ativação do sistema imune, ambos levando a danos teciduais e disfunção orgânica (*22*).

O reconhecimento de lipopolissacárides (LPS) bacterianas por receptores TLR ("toll like receptors") de monócitos ou macrófagos leva a produção de citocinas pró-inflamatórias, quimiocinas e NO (*22*).

Dentre as citocinas liberadas e comumente relacionadas à resposta inflamatória exacerbada as de maior gama de ações deletérias são o TNFα e a interleucina 1β (IL1β), que possuem efeitos orgânicos sinérgicos (*21*).

Pode-se citar também a interleucina 6 (IL-6) como responsável pelo aumento das proteínas de fase aguda, produção de anticorpos, hipotensão arterial, redução sistêmica de tiroxina e de catecolaminas (*16*). A interleucina 8 (IL-8) como responsável por recrutar e ativar leucócitos polimorfonucleares através da quimiotaxia (*16, 21*). Por outro lado tem-se a interleucina 12 (IL-12) responsável por regular a resposta inflamatória de neutrófilos, macrófagos e células T "Killer" (*8*) e a interleucina 10 (IL-10) como responsável por suprimir a produção de citocinas inflamatórias, a hipersensibilidade tardia e levar à direta inibição da produção do TNFα por macrófagos (*22*).

A liberação de citocinas é responsável por diversos eventos observados nos pacientes com sepse, como, por exemplo: a febre; a

hipotensão (*22*); a variação da resistência e permeabilidade vascular (*8*); a depressão miocárdica e o aumento da taxa metabólica (*12, 23*).

A produção exacerbada de citocinas leva também a um conjunto de agressões endoteliais, que, por sua vez, acarretam na exposição de proteínas de adesão do endotélio, as quais possibilitam a marginação e adesão leucocitária e plaquetária (*22, 23*).

Além da ativação de leucócitos mononucleares ocorre a ativação e migração de polimorfonucleares comandada por elementos quimiotáticos. Há a passagem destes pelo endotélio, interstício e junções celulares e sua instalação em locais e órgãos específicos, como: pulmões, fígado e intestinos (*22, 23*).

A supressão inata dessa cascata de reações endoteliais é feita em parte por células com receptores agonistas colinérgicos. Através de estímulos vagais pode haver redução da liberação de citocinas, supressão das moléculas de adesão e inibição da migração leucocitária (*22*).

Há, também, na presença de hipóxia tecidual, um aumento na produção e liberação de radicais livres. Seus efeitos deletérios têm origem principal na peroxidação de lípides que induzem à disfunção das membranas celulares (*24*). Dentre os principais componentes dessa categoria se pode citar aqueles de radicais superóxidos: o peróxido de hidrogênio e os radicais hidroxila (*16*).

Os radicais livres são os responsáveis pelos danos na microcirculação e pelas alterações enzimáticas, protéicas e lipídicas sofridas pelos tecidos (*24*).

.2. Hipotensão arterial sistêmica

Vários fatores, dentre eles a vasodilatação sistêmica e periférica, o mau funcionamento da bomba cardíaca e a própria hipovolemia levam à redução da pressão arterial sistêmica (*25*).

Quando combinados, esses fatores causam um déficit no transporte e na oferta de oxigênio, caracterizando o que se conhece por hipóxia tecidual (*12, 26*).

A vasodilatação sistêmica tem origem geralmente na interação de mediadores inflamatórios e radicais livres com o endotélio vascular. Eles atuam reduzindo a eficácia da ação de hormônios, como a vasopressina, e o correto funcionamento do aparato celular, como a deficiência nos canais de membrana. A vasoplegia é caracterizada pela não responsividade vascular às catecolaminas (*12, 27*).

Outro fator importante, o extravasamento capilar, ocorre devido à ação proteolítica de algumas substâncias sobre as pontes celulares de união endotelial, aumentando o espaço físico entre as células e permitindo a passagem de fluido e até mesmo de macromoléculas (*28*). Essa perda intersticial de fluidos leva, por conseguinte, à hipovolemia relativa (*19*).

Um terceiro fator determinante para hipotensão arterial sistêmica é a depressão miocárdica. Ela caracteriza-se por uma perda parcial da função sistólica seguida por diminuição da fração de ejeção do ventrículo esquerdo. Essa depressão pode ser decorrente da presença sérica de substâncias inflamatórias como o TNFα, a IL-1β e o próprio NO (*19, 29*).

.3. Disfunções cardíacas do choque séptico

A disfunção miocárdica tem sido interpretada como uma evidência pré-terminal e irremediável, no choque séptico. Atualmente, porém, está claro que a dilatação bi-ventricular e a redução da fração de ejeção estão presentes em praticamente todos os pacientes em sepse grave ou choque séptico (*2, 23, 30*).

Vieillard-Baron e colaboradores em 2003 demonstraram que 65% dos 183 pacientes em choque séptico, que foram prontamente submetidos a exames ecocardiográficos, apresentaram características hiperdinâmicas na admissão da UTI (*26*). Evidências colhidas ao longo desses últimos anos indicam que os pacientes que se recuperaram do choque séptico manifestaram consistentemente esse estado hiperdinâmico circulatório, com alto débito cardíaco (DC) e reduzida resistência vascular sistêmica (RVS) (*23*).

A depressão cardíaca além de ser um evento comum no paciente séptico é também precoce e sua identificação e tratamento contribuem de maneira importante para o prognóstico clínico final (*26*).

Inicialmente, no choque séptico, tem-se uma limitação do débito cardíaco por redução do retorno venoso, ou seja, da pré-carga (*26, 31*). O volume de sangue central constitui a reserva de pressão de enchimento do ventrículo esquerdo e é normalmente mobilizado pela sístole do ventrículo direito, após a sístole do ventrículo esquerdo. No paciente hipovolêmico verifica-se a alteração da pressão de enchimento devido a uma excessiva pressão das vias aéreas e/ou da pressão pleural, alterando o fluxo sanguíneo das veias intratorácicas para as extratorácicas (*26*).

Em seguida, a liberação de fatores depressores como as citocinas (TNFα e a IL-1β), seria a responsável pela continuidade na cadeia de eventos da disfunção miocárdica (*19, 32*).

Em nível celular, a redução da contratilidade miocárdica parece também estar relacionada à liberação sérica de NO. Os radicais livres têm um papel importante no metabolismo anaeróbio, agindo como segundos mensageiros para ativação da transcrição de fatores responsáveis pela resposta dos tecidos à hipóxia e à disóxia e atuando também na manutenção da concentração intracelular miocárdica de cálcio (*23, 24, 29, 33*).

Parâmetros hemodinâmicos como o débito cardíaco têm se demonstrado pouco sensíveis na detecção da presença de alterações cardiovasculares. Esse fato ocorre devido à dilatação das câmaras cardíacas. Já que esta mascara o déficit da pós-carga fazendo com que o débito cardíaco nem sempre esteja reduzido em pacientes portadores de depressão miocárdica (*34*).

A utilização da FE, por exemplo, como meio de predizer alterações na função sistólica não é um método acurado pelo fato de ser influenciada não apenas pela contratilidade cardíaca, mas também pela pré e pós-carga (*26, 35*). Já o seu aumento ao longo do tempo, após instituição da terapia, geralmente indica um bom prognóstico e a efetividade do tratamento (*34*).

O estudo ecocardiográfico, no entanto, pode identificar áreas de hipocinesia, alterações no volume sistólico final e da fração de ejeção (FE). O “status” hipocinético cardíaco é reconhecido ecocardiograficamente através de uma sensível redução da função sistólica do ventrículo esquerdo (*26, 35*).

Alterações na função diastólica do ventrículo esquerdo (VE) também são comuns e ocorrem quando há elevação da pressão de oclusão da artéria pulmonar e a FE está normal ou aumentada. Os aumentos do átrio esquerdo e da freqüência cardíaca podem estar relacionados com a origem dessa alteração (*35*).

Estudos ecocardiográficos recentes de pacientes sépticos indicam um preenchimento de ventrículo esquerdo mais demorado e um relaxamento ventricular aberrante (*23, 36, 37*). O ventrículo direito dos sobreviventes geralmente apresenta uma dilatação significativa e uma redução da fração de ejeção, assim como uma diminuição da sua força de contração (*23, 36*). Alguns trabalhos também indicam uma lacuna na correlação entre a pressão atrial direita e o volume diastólico final ventricular esquerdo, sugerindo uma alteração na complacência ventricular (*23, 36, 37*).

Em relação à perfusão coronariana, esta parece estar normal ou elevada nos pacientes sépticos (*23*).

Assim como qualquer alteração que aumente a pós-carga do ventrículo direito, como a presença de pressão positiva no final da expiração (PEEP) ou o aumento de pressão pulmonar, alterações como o tromboembolismo pulmonar ou o desenvolvimento da SARA (síndrome da angustia respiratória aguda) podem ser os responsáveis pelas alterações na função ventricular direita durante o choque séptico (*35*). E estas podem levar ao insucesso do tratamento com fluidos devido à inabilidade de expansão de volume sanguíneo pelo excesso de pressão adjacente (*26*). Assim sendo, a utilização de um exame de imagem como a ecocardiografia traz respostas

relativas à origem e ao desenvolvimento dessas alterações, guiando o tratamento da melhor forma.

Como muitas vezes ocorre dilatação ventricular esquerda e direita, concomitantemente, o melhor método para se mensurar a alteração ventricular direita é a sua comparação com o ventrículo esquerdo. Toma-se, para tanto, a medida de ambas as cavidades no final de seu movimento (seja diastólico ou sistólico) e divide-se o tamanho do ventrículo direito pelo esquerdo. A razão encontrada anula as variações individuais de tamanho cardíaco (*35*).

Uma adequada avaliação da pré-carga pode ser de grande ajuda na caracterização do quadro volêmico do paciente e sua responsividade à fluidoterapia. Esse dado é fornecido através da medida ecocardiográfica do volume e da área telediastólicos do VE. Com o uso da função Doppler consegue-se inclusive obter o padrão do fluxo transmitral e venoso pulmonar para auxiliar nessa caracterização (*26, 35*).

O uso da função Doppler na obtenção da pré-carga traz informações adicionais importantes, como: alterações precoces e tardias na função ventricular, o tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) e o tempo de desaceleração do pico E (TDE). No entanto, esta avaliação deve ser feita em conjunto com a análise global da função cardíaca já que esses parâmetros são dependentes tanto de fatores intrínsecos quanto extrínsecos ao órgão (*35*).

Alterações cardíacas intrínsecas podem trazer informações equivocadas em relação à melhor maneira de se avaliar a condição volêmica do paciente ou sua resposta frente à fluidoterapia. Sendo a melhor maneira de se fazer isso a mensuração contínua da pressão atrial direita (relacionada à pré-carga) ou medida da variação do diâmetro da veia cava inferior durante o ciclo respiratório (relacionada a variação na pressão de pulso) (*25, 26, 35*).

Em animais de experimentação, o uso do ecocardiograma como metodologia não invasiva para a análise da função e estrutura cardíacas, também vem se tornando rotina graças ao avanço tecnológico e desenvolvimento de transdutores ultrassonográficos com freqüências maiores, que proporcionam uma resolução adequada da imagem de pequenas estruturas (*38*).

.4. Hipóxia tecidual

A principal causa da redução da oferta de oxigênio às células está associada à hipoperfusão tecidual. O fluxo sanguíneo heterogêneo pode afetar a distribuição sanguínea regional inter e intra-órgãos, e com o aumento da taxa metabólica tecidual verifica-se um alargamento entre os índices de oferta (DO_2) e de consumo de oxigênio (VO_2), que resulta em maior extração tecidual de oxigênio (TEO_2) (*12, 33, 39*).

A distância entre os capilares sanguíneos e as células do tecido torna-se particularmente problemática para alguns órgãos em situações de reduzida perfusão. As células centro-lobulares hepáticas são um bom exemplo dessa relação. A difusão de oxigênio, realizada célula a célula, em condições fisiológicas, chega a níveis bastante baixos da PO_2, deixando este tecido susceptível à hipóxia em casos de baixa tensão de oxigênio ou aumento do metabolismo, podendo levar ao aparecimento precoce de áreas de necrose tecidual (*40*).

A distribuição regional e microcirculatória do débito cardíaco são determinadas por uma complexa interação endotelial, neural, metabólica e de fatores farmacológicos (*33*).

Como visto, a redistribuição do fluxo sanguíneo tecidual é comandada pela demanda metabólica regional. Porém na sepse grave há a perda dessa modulação de tônus vascular, reduzindo a capacidade das arteríolas de direcionar o fluxo sanguíneo corretamente. Essa falha no direcionamento sanguíneo é a causa principal do aparecimento de áreas heterogêneas de perfusão (*27*), ou, como são conhecidas, áreas de “shunt” circulatório.

O “shunt” periférico é caracterizado pela inabilidade do oxigênio disponível em atingir determinado tecido através do fluxo sanguíneo por perda da auto-regulação capilar à resposta humoral. Nesses casos o restabelecimento circulatório periférico é essencial, pois mesmo com o DO_2 e o VO_2 normais há hipóxia grave em determinadas regiões (*33*).

.5. Disfunção autonômica no choque séptico

Há uma forte correlação entre a disfunção autonômica e a piora do prognóstico do paciente séptico (*27*).

O sistema nervoso autônomo é responsável pela adaptação do organismo frente ao estresse orgânico. O balanço autonômico para manutenção da homeostasia depende de mecanismos centrais e periféricos de controle. Sendo os barorreceptores e quimiorreceptores os principais responsáveis pela adequação da freqüência cardíaca, tônus veno-arterial, freqüência respiratória e, consequentemente, manutenção da oferta de sangue e oxigênio aos tecidos (*27*).

Um efeito colinérgico antiinflamatório também ocorre por meio da estimulação eferente vagal e agonista colinérgica, levando a redução da liberação de citocinas pró-inflamatórias. E o exemplo desta relação homeostática autonômica ficou demonstrado através da vagotomia esplênica realizada por Shimaoka M. e colaboradores em 2008 (*22*). Após a realização da vagotomia um aumento significativo da produção de TNFα era observado concomitantemente e em contraste, a direta estimulação elétrica vagal atenuava a liberação de TNFα, protegendo os animais durante o choque endotóxico (*22*).

Ao atingir níveis críticos de hipóxia tecidual o sistema nervoso autônomo passa a atuar de modo a privilegiar o fluxo sanguíneo de alguns órgãos, como: o cérebro, o miocárdio e as adrenais. Com a contínua piora nos índices de oxigenação um quadro de disfunção morfológica das mitocôndrias pode se instalar (alteração da crista interna mitocondrial), com um contínuo déficit da produção energética. A célula entra, então, em

processo degenerativo, sem conseguir realizar a manutenção de seu meio interno e da integridade de suas membranas (*27, 40*).

Com medidas de ressuscitação objetivando suplementar os déficits de DO_2 e VO_2, os baixos fluxos sanguíneos regionais encontrados no choque séptico podem ser compensados, tornando o tecido oxigênio-independente. Uma vez atingida essa compensação quaisquer disfunções microcirculatórias e de disóxia tecidual encontradas têm origem na disfunção metabólica celular, e não mais se relacionam à pressão de oxigênio ofertada aos tecidos. A disfunção celular por sua vez, quando não contornada progride para a disfunção de múltiplos órgãos (*40*).

.6. Disfunção de múltiplos órgãos

A síndrome de disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) é uma das principais causas de morte em pacientes graves. O quadro de SDMO possui inúmeras variações de acordo com a causa inicial, às características genéticas e/ou co-morbidades do paciente, assim como o seu manejo inicial (*19*).

A resposta inflamatória sistêmica (SIRS), e a hipoperfusão tecidual são os principais responsáveis pela perpetuação desta síndrome e consequentemente piora no prognóstico do paciente (*33*). Há a amplificação da resposta inflamatória culminando em ativação endotelial e possível formação de trombos, em seguida ocorre uma alteração do metabolismo celular tecidual devido à deterioração do sistema de produção energético (*33*).

Os diversos órgãos são acometidos durante a instalação da SDMO de maneira heterogênea dependendo do grau de sensibilidade dos leitos vasculares ao estímulo inflamatório (*32*). Os pulmões, fígado e rins são os órgãos mais comumente afetados pela disóxia durante a sepse grave, no entanto, o funcionamento de outros tecidos como o cardíaco, o músculo esquelético, o cérebro e a microcirculação podem ser também gravemente afetados (*40*).

Os pulmões são extremamente sensíveis ao desenvolvimento do quadro de injúria pulmonar aguda (ALI) assim que a inflamação sistêmica se instala. Os aumentos de pressão da artéria pulmonar, da resistência vascular e da permeabilidade capilar em conjunto com a diminuição da complacência e da capacidade residual funcional pulmonar dão origem ao quadro de edema e hipóxia que constituí esta síndrome (*41*).

As atividades energético-dependentes de transporte ativo de solutos e fluidos através do epitélio alveolar ocorrem sob quaisquer circunstâncias, e a presença de hipóxia vascular pulmonar induz à proliferação de musculatura lisa e ao remodelamento vascular, para manutenção de tais atividades. Estas alterações, por sua vez, podem contribuir para a instalação da hipertensão pulmonar observada (*40*).

A ativação dos macrófagos e fibroblastos alveolares em adição a liberação de citocinas compromete a produção mitocondrial e faz deste órgão o primo alvo da disfunção orgânica. Estes agentes adicionados às células inflamatórias sistêmicas contribuem com os fatores IL1β e TNFα para a instalação da ALI (*40*).

A hipoperfusão regional ocasionada no choque séptico leva, também, os rins e intestinos a sérios danos teciduais (*42*). Podendo ocorrer, em muitos casos, insuficiência renal aguda, com baixo fluxo sanguíneo local e o alto índice de renina sérica. Essa insuficiência é oriunda de forte isquemia regional, podendo levar a degeneração celular (*42*).

O trato gastrintestinal, ricamente inervado por fibras simpáticas, apresentando baixa tensão de oxigênio em sua mucosa e elevada taxa metabólica, é suscetível à diminuição do fluxo sanguíneo, gerada pela hipovolemia no choque séptico. Esta redução da DO_2 sem redução de sua demanda (VO_2) cria uma situação de rápida deterioração metabólica regional (*43*). Inicialmente há a diminuição da perfusão e oxigenação gastrintestinais seguida de perda da integridade da barreira mucosa com

conseqüente translocação de bactérias e suas toxinas para a corrente sanguínea (*9, 33, 43-46*).

Considerando a precocidade da disfunção do território esplâncnico e sua restauração tardia após ressuscitação volêmica, as alterações celulares induzidas por esta hipoperfusão podem ser os fatores perpetuadores futuros da resposta inflamatória sistêmica e disfunção de múltiplos órgãos (*9, 25, 30, 43-45, 47*).

A atenuação da resposta inflamatória inicial, portanto, pode ter implicações positivas na modulação do componente citopático da SDMO da sepse grave e consequentemente no prognóstico do paciente (*40*).

.7. Avaliação da Perfusão Tecidual

A identificação precoce e a correção da disóxia tecidual reduzem complicações e a mortalidade de pacientes graves (*48*).

A hipovolemia, independente de sua causa, pode gerar alterações metabólicas como o aumento da osmolaridade sérica, aumento da osmolaridade e densidade urinária, concentração do hematócrito, o aumento do lactato sérico e acidose ou alcalose metabólica. As alterações ocasionadas desencadeiam mecanismos de ação compensatória que culminam em taquicardia, redução das pressões, redução do volume diastólico final, aumento da interferência ventilatória na circulação, entre outras (*33*).

As mudanças hemodinâmicas são acompanhadas por alterações nos gases sanguíneos que indicam deterioração metabólica tecidual. Essas incluem o progressivo aumento da taxa de extração tecidual de oxigênio e da redução da saturação venosa de oxigênio. Há o aumento nos níveis de lactato sérico, uma consequente acidose metabólica e o aumento dos gradientes de gás carbônico (*7, 12, 19, 49*).

A pressão arterial sistêmica deve ser considerada uma variável secundária na monitorização do paciente séptico, já que a sua regulação se

dá através de barorreceptores por arco reflexo e este mantém o parâmetro constante mesmo após mudanças no débito cardíaco. A pressão arterial como parâmetro isolado, portanto, não é suficiente para a identificação da presença ou ausência de hipoperfusão tecidual em pacientes sépticos (*50*).

Apesar disso, estudos observacionais, recentemente publicados, demonstram a associação entre um bom prognóstico em pacientes em choque séptico e pressões arteriais médias acima de 65 mmHg, assim como saturações venosas de oxigênio acima de 70% (*4, 50*).

O débito cardíaco mostra-se variável de acordo com a demanda metabólica, sendo, portanto, uma boa ferramenta na detecção de alterações hemodinâmicas antes e após a instituição da terapia (*50*). No entanto é importante a correta interpretação desta variável pelo profissional da saúde, quando se trata da mensuração pelo cateter pulmonar de termodiluição (*50*).

Já o uso da ecocardiografia permite a mensuração não invasiva do débito cardíaco de maneira bastante sensível, assim como de fluxos como o aórtico e das veias-cavas através do método Doppler. Tais mensurações são válidas na avaliação do volume intravascular antes e após o desafio hídrico, devido ao pulso venoso observado nestas estruturas vasculares durante a inspiração do paciente (*51*).

A investigação da pressão de gás carbônico regional ($PrCO_2$) mostra-se, também, importante no manejo do paciente em choque. O aumento do gradiente entre o $PrCO_2$ e o arterial ($PaCO_2$) indica alterações metabólicas regionais e pode fornecer informações sobre a adequação da oxigenação celular e função mitocondrial local após a instituição do tratamento (*25, 32*).

Como o CO_2 (dióxido de carbono) é um produto metabólico obrigatório celular, a alteração em sua concentração durante a isquemia ou hipóxia tecidual reflete a inadequada perfusão e “washout” tecidual, quando há estabilidade respiratória (*48*).

Por esse motivo a tonometria tem sido de grande utilidade na monitorização da tensão da PCO_2 tecidual como método indireto de verificação da perfusão. O princípio em sua utilização é simples e baseado na medida do PCO_2 local, refletindo a produção tissular através da difusão do CO_2 produzido pelas células para o lúmen (*48*). Tem sido proposto também como método sensível para detectar a adequação da perfusão tecidual como marcador de prognóstico, avaliando a resposta do organismo ao tratamento instituído e fazendo parte das metas de avaliação da ressuscitação (*48*).

O "clearance" de lactato nas seis primeiras horas do tratamento da sepse grave está diretamente relacionado à preservação da função orgânica e consequentemente ao prognóstico do paciente (*4, 12*). No entanto, o lactato de maneira estática e como parâmetro único não é uma ferramenta confiável para traduzir a oxigenação tecidual, pois apesar do nível de lactato sérico ser utilizado como meio de se avaliar o quadro metabólico celular podemos encontrar alterações em seus níveis não relacionadas à hipóxia, como: o seu aumento após administração de fluidos que o contenha; a redução de seus níveis através do seu consumo como fonte energética e até mesmo seu aumento devido à falha em sua metabolização hepática e renal (*12, 14, 32, 39*). Até mesmo a presença de endotoxinas em contato com as células pode reduzir ou inativar a utilização da enzima piruvato-desidrogenase no ciclo de Krebs, o que faria com que a célula passasse a produzir lactato sem que de fato haja uma situação de hipóxia (*4, 25, 33*).

A utilização de medidas seriadas do lactato concomitantemente aos níveis de saturação venosa mista de oxigênio (SvO_2), no entanto, podem servir muito bem ao propósito da monitoração do balanço sistêmico do fornecimento e da demanda de oxigênio durante o tratamento do paciente séptico (*12*).

Baixos valores da SvO_2 são associados ao débito cardíaco inadequado e podem guiar as metas de ressuscitação do paciente de forma a aumentar a oferta de oxigênio aos tecidos e minimizar a hipoperfusão tecidual (*48*).

Esta variável tem sido utilizada com sucesso na avaliação precoce hemodinâmica de pacientes sépticos (*48*). Sua redução ao longo do tempo pode ser associada a um mau prognóstico, apesar de, na sepse, podermos encontrar valores altos da SvO_2 em organismos com má distribuição do fluxo sanguíneo, já que, o retorno do sangue se dá sem a oportunidade de transferência do oxigênio para o tecido. A hipóxia citopática também é discutida como fenômeno que invalida a mensuração da SvO_2, pois o consumo do O_2 (oxigênio) pelas células e o nível adequado da SvO_2 não refletem a real situação tissular (*48*).

O uso conjunto de variáveis hemodinâmicas, de algoritmos e da seleção das metas de tratamento juntamente com a "pontualidade" de cada intervenção ajudam a diminuir a taxa de morbidade e mortalidade, o uso de vasopressores e o consumo de material hospitalar em pacientes sépticos graves (*12*).

.8. Estratégias de Expansão Volêmica

O suporte hemodinâmico e respiratório atua diretamente melhorando as trocas gasosas, a oxigenação e a perfusão tecidual. A suplementação com oxigênio ou o uso da ventilação mecânica, de fluidos, de fármacos inotrópicos e de vasoativos pode ajudar a atingir essas metas (*19*).

Outro fator de mesma importância é a instituição da antibioticoterapia apropriada de maneira rápida para que a morbidade e a mortalidade sejam reduzidas (*19*).

A terceira, mas não menos importante, estratégia, aqui citada, de tratamento do paciente séptico grave é a ressuscitação volêmica. No decorrer do quadro séptico há um aumento acentuado da permeabilidade vascular e há perda de fluido para o interstício. Nesta fase a reposição hídrica deve ser mais agressiva, podendo, no entanto, ocorrer edema. Dessa forma se for combatida a hipovolemia a partir de uma reposição hídrica eficaz e guiada continuamente por parâmetros de oxigenação tecidual há a possibilidade maior de sucesso terapêutico (*12*).

Atualmente o tratamento do quadro séptico está embasado em diretrizes da “Surviving Sepsis Campaign”. Dentre os tratamentos propostos estão a fluidoterapia guiada pela saturação venosa de oxigênio, o controle glicêmico, a utilização de proteína C ativada recombinante humana, uma estratégia ventilatória protetora e baixas doses de corticóide (*4*).

A correção da hipovolemia apresenta fundamentalmente dois mecanismos de ação: o aumento da pré-carga que consequentemente leva ao aumento do débito cardíaco; e o aumento da pressão arterial sistêmica que causa a redistribuição do fluxo sanguíneo e a melhora da oferta de oxigênio aos tecidos (*14, 33*).

O cerne do tratamento do paciente séptico está na reposição volêmica imediata com resolução dos sintomas que cercam a hipovolemia, e para isso, atualmente, têm-se usado com sucesso as metas de perfusão e oxigenação tecidual utilizadas por Rivers e sua equipe em 2001 (*7, 18*). O protoloco proposto por Rivers et al. (*7*) envolve a busca de níveis fisiológicos de marcadores da oxigenação tecidual. Os níveis de lactato, saturação venosa central de oxigênio e do gradiente veno-arterial de CO_2 constituem algumas dessas metas (*7, 25, 39*).

Mesmo após a normalização dos sinais vitais, da pressão arterial sistêmica, da pressão venosa central e do débito urinário a ressuscitação volêmica deve ser mantida e guiada por variáveis de oxigenação tecidual, para que haja de fato uma redução da morbi-mortalidade dos pacientes sépticos graves (*4, 7, 12, 14*), já que ainda assim pode haver hipoperfusão sanguínea regional.

Para reverter o déficit hídrico e adequar a oferta de oxigênio, a reposição com fluidos é inevitável. No entanto, o fluido a se utilizar continua sendo alvo de uma série de estudos que buscam avaliar sob quais circunstâncias cada um trará mais benefícios ao paciente (*14, 19*).

Não existe, no entanto, uma indicação bastante evidente que mostre benefícios da utilização exclusiva de um em detrimento a outro tipo de fluido

(*52*). Muitas vezes a utilização conjunta e de acordo com o quadro clínico do paciente, será a de melhor resultado (*18*).

.8.1. Cristalóides

As soluções isotônicas são utilizadas geralmente como primeira escolha. Este tipo de solução gera uma expansão intravascular, que, apesar de fugaz, contribui com a estabilização volêmica (*52*).

O Ringer lactato, desde a segunda guerra mundial, tem sido utilizado como fluido de eleição no tratamento do choque hipovolêmico. Uma grande quantidade de fluido é necessária, neste caso, para a expansão e manutenção volêmica do paciente, devido ao seu menor potencial expansivo e duração intravascular. Nesse caso a maior parte (cerca de 75%) do fluido infundido fica depositada no interstício e no intracelular (*14, 19, 52*).

A solução de Ringer lactato quando comparada a solução fisiológica a 0,9% contém menos cloreto em sua fórmula devido à adição do lactato, reduzindo a incidência de acidose hiperclorêmica mesmo após infusão de grandes volumes. Outro fator positivo desta solução seria a quantidade isotônica de sódio e cálcio encontrada em sua composição (*52, 53*).

Os cristalóides devem ser empregados principalmente em casos não emergenciais devido ao seu menor custo e menor interferência sobre as atividades de coagulação e função renal. Utilizando-se de uma maior quantidade num tempo maior de infusão, na maioria dos casos, conseguem-se resultados muito semelhantes aos dos demais fluidos (*14, 19*).

Para a manutenção da volemia através de cristalóides repetidas infusões são necessárias, e o excesso de fluido acumulado no interstício, devido a sua baixa pressão oncótica e consequente extravasamento capilar, podem levar ao edema intersticial e tissular, piorando a oxigenação e predispondo à síndrome compartimental (*52*).

.8.2. Solução Salina Hipertônica

Uma grande expansão volêmica é obtida através de pequena quantidade de solução quando se utiliza o ganho osmótico da solução salina hipertônica (*15*).

Em condições de choque e sepse, existe também um aumento da viscosidade sangüínea e da resistência hidráulica por edema das hemácias e células endoteliais, gerando diminuição do fluxo capilar. Pequenas quantidades de solução salina hipertônica corrigem rapidamente estas alterações e melhoram a perfusão dos leitos microvasculares (*4, 8, 15, 54, 55*). Há, portanto, além da expansão de volume do plasma uma melhora da oferta de oxigênio aos tecidos (*19*).

A hiperosmolaridade contida na solução salina hipertônica pode, além de causar esse “seqüestro” de fluidos, gerar um aumento da pressão arterial sistêmica por ação de mecanismos neuro-humorais (*52*). E a própria hemodiluição causada por terapia agressiva com cristalóides pode ser em parte revertida através da sua utilização (*52*).

Esta solução também promove outros benefícios hemodinâmicos sistêmicos como a vasodilatação periférica, por efeito relaxante direto na musculatura vascular e o aumento dos fluxos coronário, renal, esquelético e intestinal. Possui também um efeito inotrópico positivo bastante eficiente (*15*).

Outro potencial benefício desta solução é a imunomodulação observada em modelos animais de choque hemorrágico e de sepse experimentais, com benefícios superiores àqueles observados com as soluções cristalóides convencionais (9, 10, 15, 19, 52, 55, 56).

Há um processo imunomodulador atuando através da atenuação da adesão e do rolamento leucocitário junto ao endotélio vascular (*57*). Alguns pesquisadores observaram, em nossos laboratórios, que durante o tratamento do choque séptico experimental havia redução da interação neutrófilo-endotélio e uma menor perda da integridade endotelial, assim como menor incidência de apoptose celular, após a instituição de

fluidoterapia com solução hipertônica, quando comparado ao Ringer lactato (*43*).

.8.3. Colóides

As soluções colóides quando comparadas aos cristalóides têm a capacidade de corrigir com maior rapidez a hipovolemia. Seu potencial expansivo também é prolongado, ficando por tempo prolongado no intravascular após sua administração. O seu potencial oncótico também faz com que parte do líquido que havia extravasado retorne ao intravascular (*14*).

Porém devido ao seu valor financeiro mais expressivo e sua limitação na quantidade diária de uso devido aos efeitos colaterais associados, seu uso precisa ser mais comedido (*19*).

Dentre esses efeitos colaterais podemos citar a redução da atividade do fator VII, prolongando o tempo de protrombina na cascata de coagulação, alterando esse processo (*19*). E os efeitos sobre a função renal, que têm sido reduzidos com o advento de novas gerações desses compostos (*14*).

Reações anafiláticas também já foram descritas na literatura (*57*).

As soluções de “Hydroxyethyl Starch” (HES) a 6 ou 10% constituem uma boa opção para a reposição volêmica a base de colóides, com alto potencial oncótico e permanecia intravascular de aproximadamente 8 horas. Os efeitos de anafilaxia são bastante reduzidos, sendo próximos aos da albumina humana (cerca de 0,1%), não constituindo restrição ou contra-indicação à sua utilização, portanto (*52*).

.8.4. Solução salina hipertônica-isoncótica

Sua criação foi inspirada no trabalho de 1986 de Kramer e sua equipe, no qual o grupo utilizou o cloreto de sódio a 7,5% conjuntamente ao colóide 6% Dextran-70 para conseguir uma rápida e permanente expansão volêmica (*15*).

A solução salina hipertônica-isoncótica tem sido utilizada para a estabilização hemodinâmica da macro e microcirculação de pacientes em choque, devido a sua rápida expansão volêmica e incremento cardíaco após pequena quantidade de volume infundido (*57*).

Trata-se de uma solução isoncótica hipertônica de cloreto de sódio a 7,2% e poli (O-2 hidroxietil) amido a 6% (58).

Devido à sua alta osmolaridade (2464 mOsm/l) há o desvio do líquido do compartimento intersticial e intracelular para o intravascular. A resposta dos parâmetros hemodinâmicos como, a pressão arterial e o débito cardíaco, à sua infusão, é rápida, se feita de maneira adequada (tempo X quantidade). O aumento do volume intravascular dura um período de tempo de aproximadamente 4 horas e deve ser estabilizado pela administração imediata de uma terapia convencional de volume (cristalóides e/ou colóides) após sua infusão (58).

O aumento da osmolaridade plasmática causa um incremento volêmico e possui um conhecido efeito inotrópico positivo. Pode haver também uma redução da resistência vascular sistêmica e pulmonar por ação da solução hipertônica junto ao peptídeo natriurético atrial e seu segundo mensageiro (monofosfato de guanosina) (*57*). Os fluxos regionais podem ser beneficiados com a terapia devido à estabilização micro e macro-hemodinâmica, reduzindo as injúrias de isquemia e reperfusão do tecido.

A solução de Hyperhaes® possui principal indicação como substância de reposição volêmica, em dose única e reduzida, para situações de hipovolemia e choque. Se administrada em afecções sem choque hipovolêmico acentuado, pode acarretar em vasodilatação ou sintomas de sobrecarga de volume (insuficiência cardíaca esquerda, arritmias e hipertensão pulmonar) (*57, 58*).

.8.5. Pentoxifilina

Como já citado anteriormente, a resposta inflamatória exacerbada desencadeada pela sepse é tão letal quanto à própria hipotensão. Portanto, além do desafio hídrico deve-se cuidar também em modular esta resposta inflamatória. Para tanto, vários autores têm lançado mão de substâncias inibidoras ou moduladoras de componentes pró-inflamatórios, como no caso de inibidores da enzima conversora da angiotensina I para a II, já estudados em nosso laboratório (*59*), antitrombina III (*60*), pentoxifilina (*61-63*), entre outros (*64*).

A pentoxifilina, uma metilxantina inibidora não-seletiva da fosfodiesterase, tem sido utilizada no tratamento da claudicação intermitente em portadores de doença arterial periférica. As propriedades hemorreológicas (capacidade de alteração da conformação das hemácias) desta substância exercem uma melhora do fluxo e da perfusão de várias regiões microcirculatórias (16, 56, 65).

Foi demonstrado que a pentoxifilina exerce efeitos protetores que minimizam as respostas pró-inflamatórias responsáveis pela injúria tecidual, reduzindo alterações pulmonares e de translocação bacteriana intestinal (*16, 65*), observadas na ressuscitação convencional (16). Estudos subseqüentes confirmaram uma potencial aplicabilidade da utilização de pentoxifilina com a solução salina hipertônica na redução de lesões pulmonares induzidas pelo uso do Ringer lactato, devido a uma menor interação entre os leucócitos e células endoteliais (16, 56).

Estudos utilizando a pentoxifilina no tratamento pré-operatório de pacientes humanos constataram a redução nos níveis séricos de TNFα e IL-6 (63, 66, 67), e foi descrita também a menor sensibilização de nociceptores por meio de substâncias pró-inflamatórias perante a utilização desta substância (61). Efeitos possivelmente encontrados por meio da redução dos níveis de citocinas pró-inflamatórias devido a sua capacidade de ligação a polimorfonucleares e conseqüente inibição destes (67). A sua ação inibidora de fosfodiesterases também já foi documentada, assim como, a redução de

danos celulares por modulação das espécies reativas de oxigênio (63, 66, 67).

Os benefícios esperados no presente estudo através do uso concomitante da solução salina hipertônica-isoncótica Hyperhaes® e da metilxantina pentoxifilina devem-se à somatória das ações positivas de cada um desses fluidos. A rápida expansão plasmática alcançada, a redução do edema celular e intersticial, a maior permanência vascular dos fluidos, a imunomodulação e a melhoria do desempenho cardíaco assim como da microcirculação são os principais exemplos das ações aqui objetivadas. Buscando, para tanto, benefícios para diversas faces da fisiopatologia do choque séptico.

MATERIAL E MÉTODOS

Este estudo foi aprovado pelo Comitê de Ética em Pesquisa (CAPPesq) da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo e conduzido dentro das normas de conduta do guia nacional de regulamentações para uso e cuidados com animais de laboratórios.

Foram utilizados 29 suínos saudáveis, da raça large-white-landrace, machos e fêmeas, de 22 a 39 quilos (média 29,84 ± 2 Kg), oriundos de granjas de alto padrão sanitário. Os valores individuais de peso, sua média e desvio padrão estão presentes nas tabelas do item APÊNDICES. Anteriormente ao experimento e correspondente anestesia dos animais estes foram privados de alimentos sólidos por 12 horas e restrição hídrica de 10 horas.

2. Procedimento anestésico

Administrou-se como pré-anestesia 5 mg/kg de quetamina S+ (Cristália®) associada a 0,35 mg/kg de midazolam (Hipolabor®), ambos por via intramuscular (IM).

O acesso venoso periférico foi estabelecido por meio da canulação da veia periférica do pavilhão auricular com um cateter de polietileno de número 20. A fluidoterapia foi então instituída com um bolus inicial de solução fisiológica 0,9% de 5 ml/kg/hora (bomba de infusão Baxter®), equivalente às horas de jejum hídrico, sendo este jejum estimado em cerca de 10 horas. Durante todo o protocolo experimental foi realizada fluidoterapia de manutenção (solução fisiológica 0,9%) de 10 ml/kg/hora para repor as perdas hídricas relacionadas ao procedimento cirúrgico.

A indução anestésica foi realizada com propofol na dose de 5 mg/kg, intravenoso (IV) (Cristália®), titulando-se até que se tornasse possível a

intubação orotraqueal. Os animais foram então intubados com sondas endotraqueais que variaram de 6,0 a 7,5, dependendo do seu tamanho.

A manutenção anestésica foi realizada com isoflurano (Cristália®) na concentração de 1,4 a 1,6% (Takaoka Fuji®), verificada por meio do analisador de gases anestésicos (Datex-Ohmeda®).

A ventilação mecânica (Takaoka Fuji®) foi iniciada e o animal posicionado em decúbito dorsal. O modo ventilatório instaurado foi o de volume controlado. A frequência respiratória foi adequada para que o CO_2 expirado ficasse em torno de 35-45 mmHg. A fração inspirada de O_2 fornecida foi de 100% em um volume corrente de 10 ml/kg e uma PEEP de 5 mmHg foi mantida até o inicio da infusão bacteriana. Ao final da fase de estabilização foi realizada uma manobra de recrutamento alveolar (aumento da pressão inspiratória de pico das vias aéreas até 40 cmH_2O por 3 ciclos respiratórios completos) e a PEEP interrompida para o início da infusão bacteriana.

Eletrodos para obtenção de traçado eletrocardiográfico e frequência cardíaca, bem como sensores de temperatura, oximetria de pulso e capnografia, foram devidamente posicionados para que se desse início a monitorização do animal (Monitor Dixtal 2020).

Administrou-se pancurônio (Cristália®) como bloqueador muscular (bomba de infusão linear Samtronic ST680®) numa taxa de infusão contínua de 0,75 mg/kg/hora após instituição de bolus inicial de 0,4 mg/kg. Para assegurar a analgesia durante o ato cirúrgico realizou-se a administração contínua de Fentanil (Hipolabor®) na dose de 0,05 mg/kg/hora, após o bolus inicial de 0,025mg/kg (bomba de infusão Baxter®).

3. Preparo cirúrgico

O preparo cirúrgico foi iniciado com a dissecção das artéria e veia femorais direitas, permitindo por meio de incisão a colocação de cateteres de polietileno.

O cateter colocado na veia femoral foi introduzido até a veia cava inferior e o cateter posicionado na artéria femoral até a artéria aorta abdominal. A outra extremidade deste cateter foi ligada a uma linha de aquisição de pressão arterial contínua do monitor multiparamétrico utilizado (Dixtal DX2020®).

Iniciou-se, então, a laparotomia xifo-pubiana mediana, com o auxílio de eletro-cautério (Valleylab Force2®), para o posicionamento dos fluxômetros das veias renal e porta, tonômetro jejunal e cateter vesical, num mesmo plano cirúrgico.

Deu-se início ao procedimento pela dissecção da veia porta e renal (figura 1), para o posicionamento dos respectivos fluxômetros (T206 Transonic Systems Inc.®). Por meio de cistotomia introduziu-se a sonda de foley n° 22 (Solidor®) com sua extremidade ligada a um coletor de urina graduado (Frasco semi-rígido em Polipropileno - Comac®) para a mensuração e avaliação do débito urinário ao longo do tempo experimental. Por último realizou-se a enterotomia na porção proximal do jejuno, para a colocação da sonda de tonometria (Tonocap, DATEX Engstrom®), posicionada em sentido cranial a 10 cm de distância da incisão (figura 2).

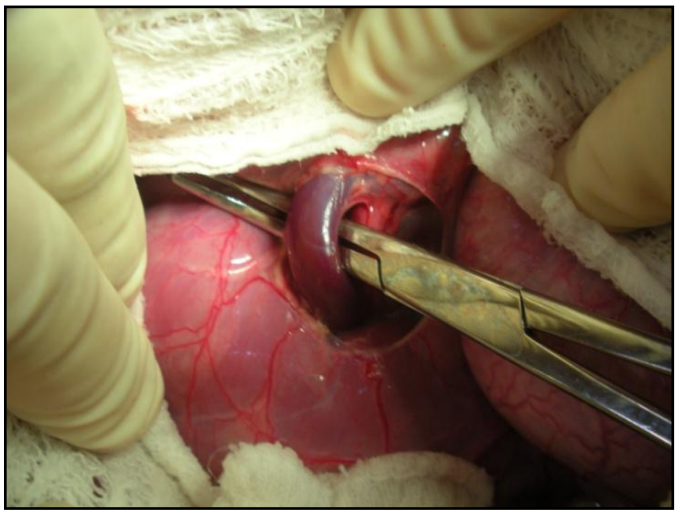
O fechamento da cavidade durante o tempo experimental foi realizado por meio de pinças Backaus ao longo de toda a incisão cirúrgica.

A veia jugular foi dissecada para o posicionamento do cateter pulmonar termo-volumétrico, guiado pelas curvas atrial, ventricular e pulmonar, respectivamente, e seu achatamento no momento de oclusão no tronco da artéria pulmonar (Swan Ganz® 7F). Este cateter ao ser conectado ao aparelho Vigilance Edwards® forneceu o débito cardíaco, a pressão média da artéria pulmonar e a pressão de oclusão da artéria pulmonar ao longo do tempo.

A introdução do cateter da veia hepática (Intracath® n°4) também se deu pela veia jugular, com a conferência de seu correto posicionamento

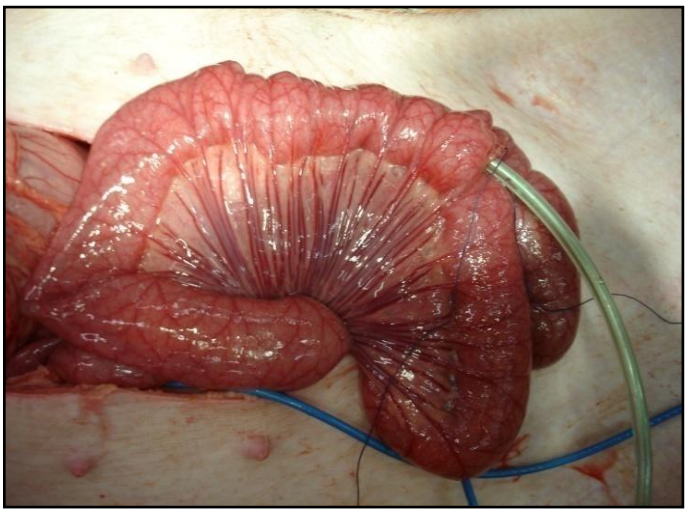
sendo realizada manualmente pela palpação do cateter em região vascular hepática.

Figura 1 - Foto demonstrando a dissecção da veia renal para a colocação do fluxômetro.



FONTE**:** Carolinne Torres Silva Dias.

Figura 2 - Cateter de tonometria posicionado no jejuno proximal do animal.



FONTE: Carolinne Torres Silva Dias.

4. Ecodopplercardiograma

O ecodopplercardiograma (ACUSON - Cypress Cardiovascular System Plus®) foi realizado por profissional treinado e qualificado.

Após o tempo de estabilização iniciou-se a aquisição de imagens e medidas ecocardiográficas que perdurou até o final do estudo, sendo

repetida a cada 30 minutos. O animal foi posicionado em decúbito lateral esquerdo para a obtenção das janelas acústicas.

O estudo do Doppler tecidual para análise da velocidade diastólica das paredes do VE também foi realizado, pela colocação do volume-amostra no nível do anel mitral das paredes septal e lateral do VE.

Foram utilizadas as janelas: longitudinal paraesternal direita, para a obtenção dos cortes longitudinal e transversal, e a longitudinal paraesternal esquerda, para a obtenção dos cortes apical (quatro e cinco câmaras).

A função sistólica foi avaliada pelas frações de ejeção pelo método de Simpson modificado e de encurtamento e velocidade de encurtamento circunferencial (VEC-circ/seg).

A função diastólica foi analisada utilizando-se os índices derivados da curva de velocidade de fluxo diastólico mitral e do fluxo sistólico da via de saída do ventrículo esquerdo obtidos pela técnica de Doppler pulsátil. A curva de velocidade do fluxo diastólico foi obtida a partir da imagem apical de quatro câmaras, posicionando-se o volume-amostra próximo à face ventricular da valva mitral.

A curva de velocidade dos fluxos para análise do tempo de relaxamento isovolumétrico (TRIV) foi obtida posicionando-se o volume-amostra numa posição intermediária entre a valva mitral e a via de saída do ventrículo esquerdo. Foi determinado, então, o TRIV, entre o final do fluxo sistólico na via de saída do ventrículo esquerdo e o início do fluxo diastólico mitral.

A avaliação do Doppler tecidual foi realizada para a obtenção dos picos de velocidade diastólica máxima rápida (E") e lenta (A") das paredes septal e lateral do VE. Em seguida, obtiveram-se as razões dos picos E" e A", tanto para a parede septal (E"/A"s) quanto para a parede lateral do VE (E"/A"p).

Após a aquisição destas medidas, obteve-se a razão do pico E do fluxo transmitral pelo pico E´s já que segundo Nagueh e cols. (1997) (*68*), este

índice guarda importante correlação com o nível da pressão de oclusão da artéria pulmonar nos seres humanos.

Além das avaliações das funções sistólicas e diastólicas em separado, foi utilizado outro método de avaliação funcional combinado, o índice de performance miocárdico (IPM). Para tanto, mediu-se o tempo de fechamento da valva mitral (a), tempo de ejeção e TRIV, com o tempo de ejeção tendo sido obtido pela medida da duração do fluxo de via de saída do ventrículo esquerdo (b). Pela fórmula (a)-(b)/b, obteve-se, então, o IPM.

Todas as medidas seguem as recomendações da Sociedade Americana de Ecocardiografia (*69*).

5. Protocolo experimental

Os animais foram distribuídos aleatoriamente, por meio de sorteio prévio, em 4 grupos:

- Ringer lactato (RL) (n = 9) – animais submetidos ao insulto séptico e ressuscitação volêmica com Ringer lactato (32 ml/kg em 20 minutos);
- Solução salina hipertônica–isoncótica (Hyperhaes®) (HS) (n = 7) – animais submetidos ao insulto séptico e ressuscitação volêmica inicial com solução hipertônica-isoncótica (4 ml/kg em 5 minutos);
- Solução salina hipertônica–isoncótica e Pentoxifilina (HSPTX) (n = 8) - animais submetidos ao insulto séptico e ressuscitação volêmica inicial com solução hipertônica-isoncótica (4 ml/kg em 5 minutos) e administração conjunta de Pentoxifilina (25 mg/kg) também em cinco minutos;
- Controle (C) (n = 5) – animais submetidos a insulto séptico sem ressuscitação volêmica posterior.

Tempos experimentais:

Após a instrumentação do animal observou-se um período de estabilização de 30 minutos e em seguida iniciou-se a fase experimental.

Na coleta dos dados hemodinâmicos basais (T0) realizou-se exame de ecodopplercardiografia basal e foram coletadas amostras de sangue dos leitos venoso misto, arterial e hepático. Nesse momento, iniciou-se a infusão das bactérias por um período de 60 minutos.

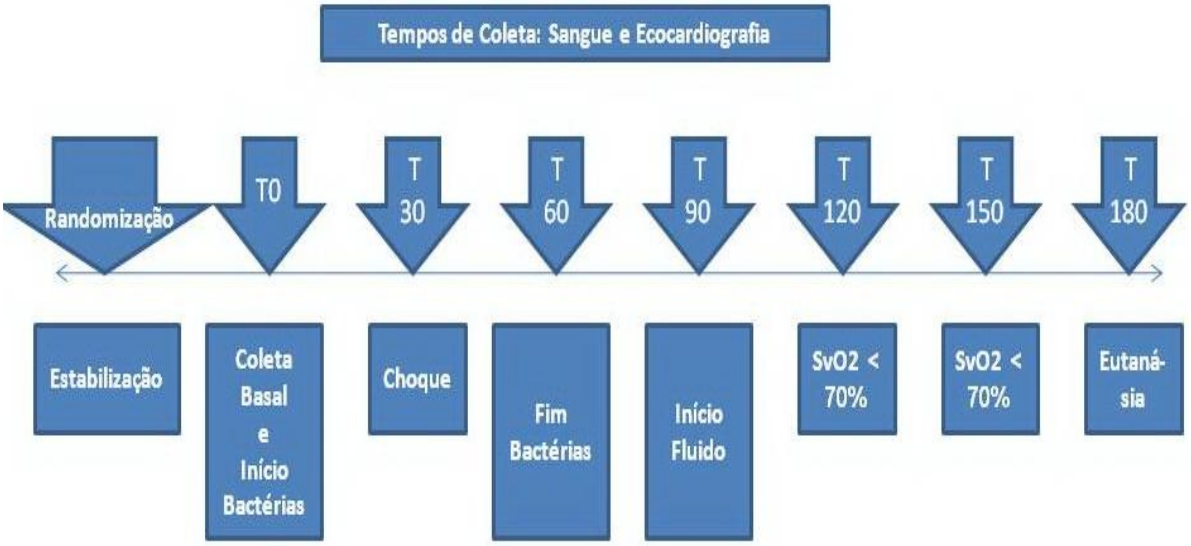
Com o término da inoculação bacteriana observou-se o animal sem intervenções por 30 minutos e em seguida administrou-se a solução de ressuscitação de acordo com cada grupo, sendo que no caso do grupo Controle não foi realizada qualquer intervenção. O tempo de infusão das soluções variou de acordo com o fluido utilizado. Sendo esta realizada em 20 minutos para o grupo Ringer lactato e em 5 minutos nos grupos com solução salina hipertônica-isoncótica.

Decorridos 120 e 150 minutos da administração da bactéria observou-se a saturação venosa mista de oxigênio dos animais e no caso desta se encontrar abaixo de 70% fez-se nova fluidoterapia de resgate. No caso do grupo Ringer lactato mais uma infusão de 32ml/kg em 20 minutos foi feita e nos demais grupos (excetuando-se o Controle) uma infusão de solução fisiológica 0,9% nesta mesma taxa. O grupo Controle sofreu apenas a intervenção cirúrgica e inoculação bacteriana, sem ressuscitação volêmica posterior.

Os parâmetros foram avaliados para fins estatísticos no T0 (início de infusão bacteriana) e decorridos 30, 60, 90, 120 e 180 minutos. Sendo o animal eutanasiado logo em seguida.

O Delineamento proposto está demonstrado na figura 3.

Figura 3 – Delineamento experimental ao longo do tempo



T0 a T180 representam os minutos experimentais (0 a 180 minutos). SvO_2 representa a saturação venosa mista de oxigênio.
Estabilização – 30 minutos após instrumentação cirúrgica;
T0 - Coleta de dados basais – Ecocardiografia, amostras sanguíneas e parâmetros hemodinâmicos, Início de infusão endovenosa bacteriana (0,6 $X10^{10}$ ufc);
T30 – Observação e coleta de dados;
T60 – Fim da infusão bacteriana;
T90 – Início do resgate hídrico selecionado na randomização;
T120 – Verificação da SvO_2 e nova reposição hídrica no caso da SvO_2 < 70%;
T150 - Nova verificação da SvO_2 e nova reposição hídrica no caso da SvO_2 < 70%;
T180 – Final da coleta de dados, eutanásia e coleta de amostras para exame histopatológico.

6. Preparo e inoculação bacteriana

As bactérias *Escherichia coli (E. coli)* enteropatogênicas (EPEC) da cepa O55 foram adquiridas do Instituto Adolfo Lutz, fornecidas liofilizadas e em ampolas de vidro, que foram armazenadas sob refrigeração (0 a 4°C).

Para a obtenção da alíquota a ser utilizada em cada um dos procedimentos fez-se os repiques da suspensão de bactérias em placas de Agar MacConkey. Este procedimento consistiu em suspender as bactérias liofilizadas em solução fisiológica a 0,9% em temperatura ambiente. Em

seguida esta solução foi colocada em meio líquido de cultivo (caldo BHI – brain and heart infusion broth), que após 24 horas de crescimento em estufa seca a 32°C, foi armazenado sob refrigeração. A cada semana uma porção desse meio foi inoculada em uma nova placa de Agar MacConkey. Após o crescimento nesta placa, também em estufa a 32ºC, fez-se a coleta de inúmeras unidades formadoras de colônias (ufc) e as mesmas foram suspensas em solução fisiológica a 4°C até que se observasse a última escala visual de contagem do método McFarland (aproximadamente 0,6 X 10^{10} ufc). Pronta esta suspensão, sua espectrofotometria foi realizada para a padronização da absorbância (0,95 a 0,99, em 625 nanômetros (nm) de comprimento de onda), através de diluições com a própria solução fisiológica a 0,9%. Esta padronização se tornou necessária para que a quantidade de bactérias inoculadas fosse semelhante para todos os animais.

Para a padronização inicial da solução a suspensão bacteriana foi sucessivamente diluída na proporção de 1:10 e semeada em placas de TSA, sendo incubadas a 37ºC durante 24 horas, para posterior contagem das colônias. Desta forma, foi possível correlacionar a absorbância da solução ao número de unidades formadoras de colônias. Uma absorbância entre 0,95 a 0,99 em comprimento de onda de 625 nm representou a suspensão com 3 x 10^{9} células/ml ou 0,6 x 10^{10} ufc/ml de *E. coli* vivas.

A solução bacteriana foi feita com um dia de antecedência de cada estudo e ficou sob refrigeração (0 a 4° C) até ser utilizada na inoculação intravenosa do suíno.

Toda a manipulação de bactérias foi realizada no laboratório de bacteriologia da Faculdade de Medicina Veterinária e Zootecnia da Universidade de São Paulo, sob orientação do Prof. Dr. Nilson Roberti Benites e colaboração da técnica de laboratório Priscilla Anne Melville.

A solução bacteriana contida e transportada em tubos estéreis foi retirada da geladeira (0 a 4°C) e deixada em temperatura ambiente por dez minutos para sua posterior inoculação no animal.

Esta solução teve sua taxa de inoculação calculada para que sua totalidade fosse administrada em 60 minutos. A quantidade de 1 ml/kg de peso da solução 0,6 $x10^{10}$ ufc foi dividida por 60 minutos e seu resultado foi introduzido como taxa de infusão na bomba de infusão linear (**Harvard Apparatus®**).

7. Protocolo de eutanásia

Os animais foram eutanasiados ao final do protocolo experimental com sobredose de anestésico volátil (cerca de 3,5% de isoflurano), seguido de 20ml de cloreto de potássio intravenoso e verificação de parada cardíaca total.

As incisões foram suturadas e o animal acondicionado em saco branco hospitalar com descrição de lixo contaminante para posterior congelamento em câmara fria até a sua coleta por veiculo e órgão específico da prefeitura de São Paulo.

8. Análise Histopatógica

Ao final de cada experimento foram colhidos fragmentos de tecido do lobo apical e basal pulmonar direito, do miocárdio dos ventrículos direito e esquerdo, de fragmento proximal do jejuno, de fragmento do cólon descendente, do lobo hepático direito e de tecido renal contendo região cortical e medular. As amostras de cerca de 1,5 cm^3 foram colhidas aleatoriamente e sempre pela mesma pessoa. Todas as peças foram fixadas em solução de formol tamponado a 10% em volume pelo menos 10 vezes superior ao da peça. Posteriormente, no laboratório de patologia animal da FMVZ-USP, foram também tratadas e inclusas em parafina para posteriormente serem feitos cortes de 4µm (micrômetros) e estes serem corados pelo método hematoxilina-eosina (HE).

Cada peça cortada e corada foi analisada em microscópio óptico. As imagens foram analisadas por dois patologistas de maneira cega e aleatória.

9. Variáveis estudadas

9.1. Foram analisadas variáveis hemodinâmicas e laboratoriais ao longo do tempo experimental de acordo com a descrição a seguir:

A pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) foi mensurada continuamente nos diversos momentos experimentais, sendo os seus valores expressos em milímetros de mercúrio (mmHg).

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

O débito cardíaco (DC) foi obtido pela injeção, em bolos, de 5 ml de solução salina a 0,9%, à temperatura de 0 a 4ºC, no final da expiração. Cada registro resultou da média aritmética de três mensurações consecutivas, com variação menor do que 10% entre si, expresso em litros por minuto (L/min). Já o índice cardíaco (IC) foi calculado através da divisão do DC pela superfície corpórea (SC) do suíno, expresso em litros por minuto por metro quadrado ($L/min/m^2$).

A superfície corpórea foi calculada a partir do peso corpóreo do animal, determinado em quilogramas (*70*).

$$IC = DC / SC \text{ no qual a } SC = (9 \times \text{peso em gramas}^{2/3}) \times 10^{-4}$$

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

Os fluxos das veias porta (FVP) e renal (FVR) foram 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 SC e expressos em $ml/min/m^2$.

$$IFVR = FVR / SC \text{ e } IFVP = FVP / SC$$

Índices de resistência vascular sistêmica e pulmonar

Os índices de resistência vascular sistêmica e pulmonar (IRVS e IRVP) foram calculados pela diferença entre a PAM e a PAD, e a PAPM (pressão média da artéria pulmonar) e a POAP, respectivamente, divididos pelo índice cardíaco e multiplicados por 79,92, que é uma constante de conversão de mmHg x min/L para dina x segundo/centímetro^5 x metro^2 (dina.s/cm^5.m^2).

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

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

9.2. Variáveis laboratoriais

Os valores de oxigenação, eletrólitos e metabólitos foram obtidos através das amostras de sangue dos leitos arterial, venoso misto e hepático. Foram avaliados pelo analisador de gases sangüíneos *Stat-Profile Ultra-C®* (Nova Biomedical, Walthan, MA, EUA).

Gradiente veno-arterial de CO_2

O gradiente veno-arterial de dióxido de carbono foi obtido pela diferença entre a pressão parcial de dióxido de carbono do sangue venoso misto ($PvCO_2$) e no sangue arterial ($PaCO_2$), expresso em mmHg.

$$\text{Gradiente veno-arterial de } CO_2 = PvCO_2 - PaCO_2$$

Gradiente jejuno-arterial de CO_2

O gradiente jejuno-arterial de CO_2 foi obtido pela diferença entre a pressão parcial de CO_2 do sangue venoso da veia hepática ($PrCO_2$) e, no sangue arterial ($PaCO_2$), expresso em mmHg.

$$\text{Gradiente jejuno-arterial de } CO_2 = PrCO_2 - PaCO_2$$

9.3. Medidas de transporte de oxigênio

Conteúdo de Oxigênio

O conteúdo de oxigênio, expresso em ml/dl, foi obtido pelas taxas de hemoglobina (Hb), da saturação de oxigênio (SO_2) e da pressão parcial de

oxigênio (PO_2). Estes dados foram utilizados para o cálculo da oferta, consumo e taxas de extração sistêmica de oxigênio.

Conteúdo sanguíneo arterial, venoso misto e hepático de oxigênio foi calculado utilizando-se a mesma fórmula, como mostra o quadro a seguir.

$$\text{Conteúdo de Oxigênio} = (Hb \times SO_2 \times 1{,}34) + (PO_2 \times 0{,}0031)$$

1,34 = Coeficiente de ligação do O_2 com a hemoglobina; 0,0031 = Coeficiente de solubilidade de O_2 no plasma

Oferta sistêmica de oxigênio

A oferta sistêmica de oxigênio (DO_2), expressa em ml/min, foi calculada a partir do débito cardíaco (DC) e do conteúdo arterial de oxigênio (CaO_2), utilizando-se a fórmula:

$$DO_2 = DC \times CaO_2 \times 10$$

Taxa de extração sistêmica de oxigênio

A taxa de extração de oxigênio sistêmica (TEO_2) expressa em percentagem (%), foi obtida a partir do conteúdo de oxigênio nos sangues arterial e venoso misto (CaO_2 e CvO_2, respectivamente), utilizando-se a seguinte fórmula:

$$TEO_2 = [(CaO_2 - CvO_2) / CaO_2] \times 100$$

9.4. Variáveis obtidas através da tonometria gástrica

Pressão parcial de dióxido de carbono regional

A pressão parcial de dióxido de carbono regional ($PrCO_2$) foi obtida nos momentos experimentais, pela leitura no monitor de tonometria TONOCAP® (Datex - Engstrom Division). E foi medida em mmHg.

9.5. Superfície corpórea

A superfície corpórea suína para os cálculos dos índices foi derivada da fórmula clássica (*70*):

$$S = (9 \times \text{peso em gramas}^{2/3}) \times 10^{-4}$$

10. Método estatístico

Os dados foram expressos como média e erro padrão da média. As diferenças foram consideradas estatisticamente significativas quando $p<0,05$.

O comportamento das variáveis hemodinâmicas e respiratórias na fase de infusão de bactérias foi comparado entre os grupos (RL, HS, HSPTX e Controle) utilizando modelos de efeitos aleatórios. Os seguintes co-fatores foram incluídos nos modelos: valor basal da variável hemodinâmica ou respiratória de interesse, tempo e termo de interação entre tempo e tipo de fluido.

Da mesma forma, na fase de infusão dos fluidos, o efeito de cada fluido sobre as variáveis hemodinâmicas e respiratórias foi avaliado por modelos de efeitos aleatórios. Os co-fatores incluídos nos modelos foram o valor de base da variável hemodinâmica ou respiratória de interesse, o tempo e o termo de interação entre tempo e tipo de fluido. Aqui, o valor de base das variáveis hemodinâmicas ou respiratórias é o valor imediatamente antes do início da infusão de fluidos (T90).

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

Com a análise de regressão linear não permitindo a interação entre todos os dados e podendo acarretar em perda de interpretações relevantes (*71*), tomou-se o seguinte caminho: analisou-se o conjunto pareado de dados a serem testados a partir de um teste T ou análise de variância bicaudal (*71*). Essas comparações entre variáveis contínuas com variâncias diferentes foram realizadas pelo teste t de Student para variâncias diferentes e teve os graus de liberdade aproximados pela fórmula de Satterthwaite ou pelo teste “Wilcoxon Rank Sum”, quando apropriado.

RESULTADOS

O valor médio e o erro-padrão dos parâmetros observados em cada grupo estão apresentados em gráficos. Já os valores médios individuais, em cada um dos momentos, estão dispostos em tabelas no item APÊNDICES.

1. Peso dos animais

O peso dos animais variou entre 22 e 39 kg. As médias de cada grupo estão representadas a seguir, assim como seus respectivos erros-padrão: RL (26,56 ± 0,87), HS (28,14 ± 1,36), HSPTX (32,31 ± 1,59) e Controle (32,4 ± 1,4).

Houve diferença estatística dos grupos Controle e RL em relação ao peso corpóreo ($p < 0,01$) e por isso todas as comparações de variáveis hemodinâmicas entre os grupos foram feitas em relação aos seus índices (tabela 1).

Tabela 1 - Tabela de comparação entre os grupos em relação ao peso e a superfície corpórea.

Variável	Comparação	Int.Conf. 95%	p <
Peso	Controle X RL	26,35 a 30, 92	0,01
	Controle X HS	27,41 a 32,41	0,06
	Controle X HSPTX	30,00 a 34,69	0,97
Superfície Corpórea	Controle X RL	1,07 a 1,20	0,01
	Controle X HS	1,10 a 1,23	0,06
	Controle X HSPTX	1,17 a 1,29	0,95

Int. Conf. – Intervalo de Confiança.

2. Temperatura corpórea

Durante a fase de inoculação bacteriana houve diferença ao longo do tempo da temperatura corpórea dos grupos RL ($p < 0,03$, 95% Int. Conf. -0,01 a -0,0008) e HSPTX ($p < 0,001$, 95% Int. Conf. -0,01 a -0,005) em relação ao grupo Controle (figura 4). Diferença esta que se manteve durante

a fase de tratamento entre os grupos RL e HSPTX e o grupo Controle ($p < 0,001$ e 0,01, respectivamente).

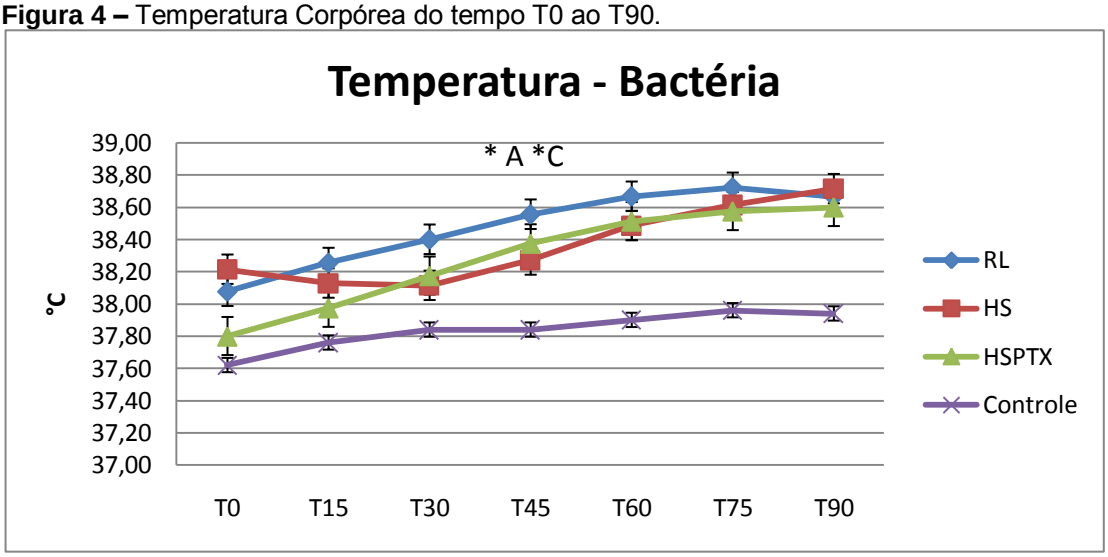
O grupo HS mostrou tendência semelhante aos demais grupos em relação à diferenciação ao grupo C ($p = 0,06$, 95% Int. Conf. -0,009 a 0,0003) na fase de bactérias, mas não durante o tratamento ($p = 0,3$). No entanto, houve diferença do grupo HS em relação ao grupo RL ($p < 0,001$, 95% Int. Conf. 0,006 a 0,01) ao longo do tempo.

Apesar de todos sofrerem reduções em seus valores de temperatura corpórea após a instituição dos tratamentos esta foi visualmente maior no grupo Controle (figura 5).

Já o grupo HS apresentou o comportamento mais estável, com a temperatura demonstrando-se praticamente inalterada ao longo do tempo (taxa de aumento de 0,002 °C por minuto em relação ao grupo Controle).

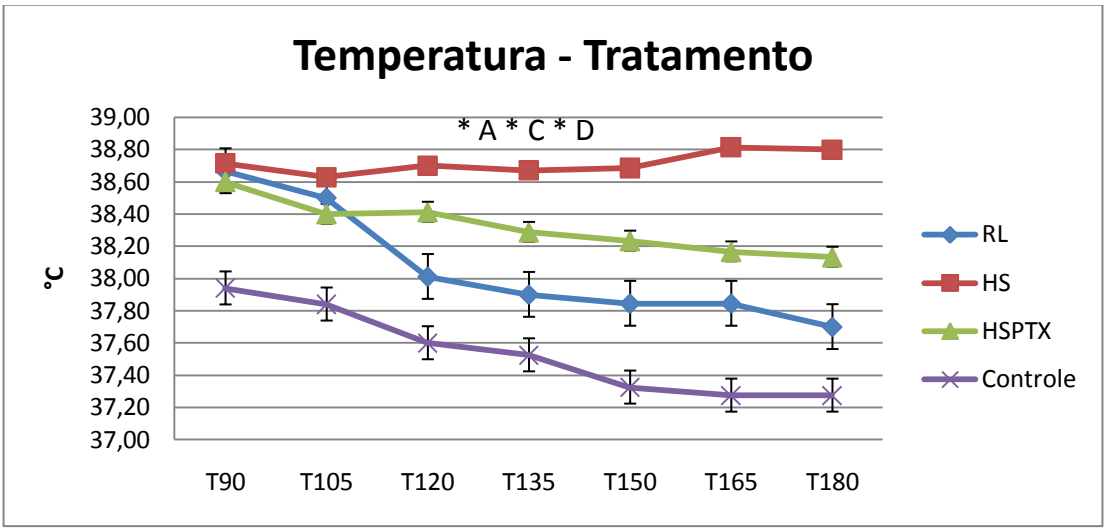
No entanto, ao final do experimento, os valores de todos os grupos (Controle, RL, HS e HSPTX) permaneceram estatisticamente iguais aos basais (T0) ($P > 0,05$) (figura 5).

Figura 4 – Temperatura Corpórea do tempo T0 ao T90.



* diferença estatística entre os grupos. A = Controle X RL, C = Controle X HSPTX, D= RL X HS. T0 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

Figura 5 - Temperatura Corpórea do tempo T90 ao T180.



* diferença estatística entre os grupos. A = Controle X RL, C = Controle X HSPTX, D= RL X HS. T0 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

3. Efeitos sistêmicos da inoculação bacteriana

O modelo experimental de choque séptico agudo com a inoculação IV em porcos de solução contendo bactéria *E. coli* mostrou-se eficaz em desenvolver um estado de choque séptico grave num curto período de tempo, demonstrando alterações hemodinâmicas importantes e semelhantes às encontradas em estudos clínicos.

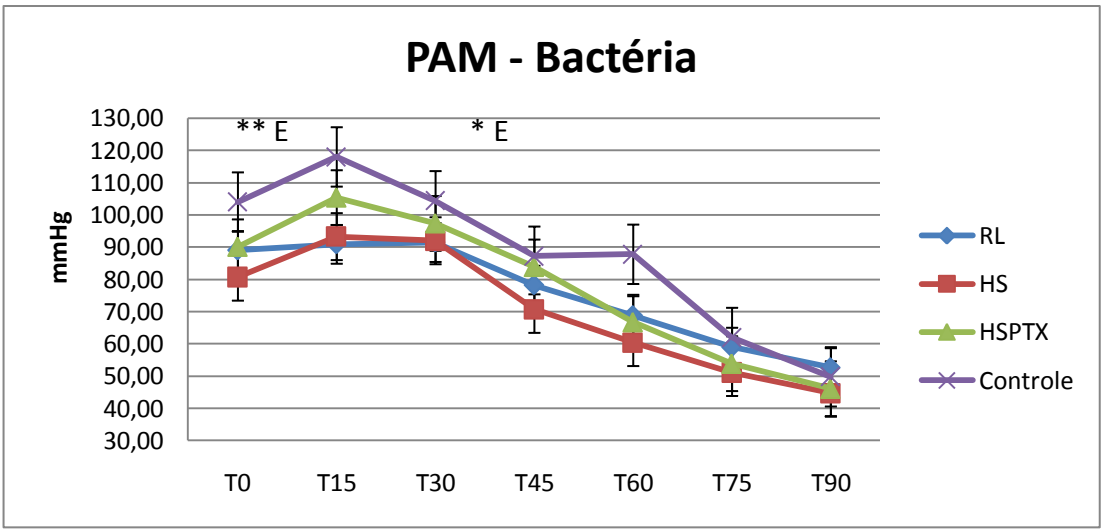
Observou-se a deterioração hemodinâmica nos primeiros momentos experimentais, durante a infusão bacteriana, em todos os grupos de maneira semelhante.

3.1. Pressão Arterial Média (PAM)

Verificou-se incremento da PAM aos 15 minutos seguido pelo decréscimo de seus valores aos 30, 60 e 90 minutos. Redução esta que alcançou em média 36% em relação aos valores basais (figura 6).

Os grupos RL e HSPTX apresentaram diferenças estatísticas entre si em relação aos valores basais ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. 4,21 a 29,89) e esta diferença se mostrou presente também ao longo do tempo ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. – 0,52 a -0,01).

Figura 6 – Pressão arterial média do momento T0 ao T90.



* diferença estatística entre os grupos ao longo do tempo, ** diferença entre os grupos no valor de base. E = RL X HSPTX. T0 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

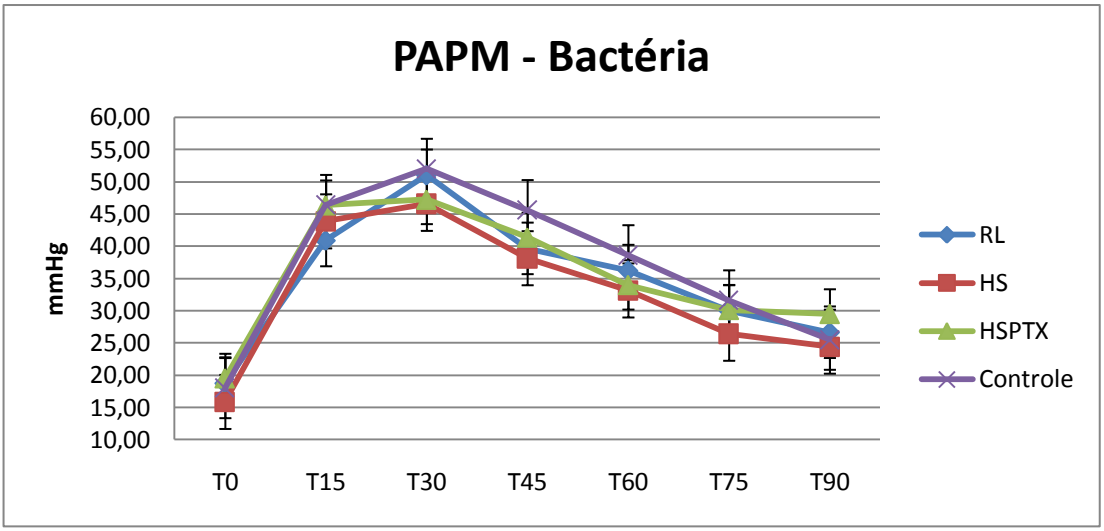
Houve incremento dos valores da pressão média da artéria pulmonar (175%) (figura 7), da extração sistêmica de oxigênio (figura 8), do gradiente veno-arterial de CO_2 (81%) (figura 9), da pressão de oclusão de artéria pulmonar, e da resistência vascular sistêmica (figura 10), com os picos de aumento aos 30 minutos de infusão bacteriana.

Um decréscimo, no entanto, foi observado neste mesmo momento (T30), nos valores da pressão parcial arterial de oxigênio (23% abaixo do valor basal encontrado) (figura 11), da saturação venosa mista de oxigênio (19%) (figura 12), do índice cardíaco (44%) (figura 13) e do índice de fluxo portal (55%) (figura 14).

3.2. Pressão Arterial Pulmonar Média (PAPM)

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos avaliados (figura 7).

Figura 7 - Pressão arterial pulmonar média do momento T0 ao T90.



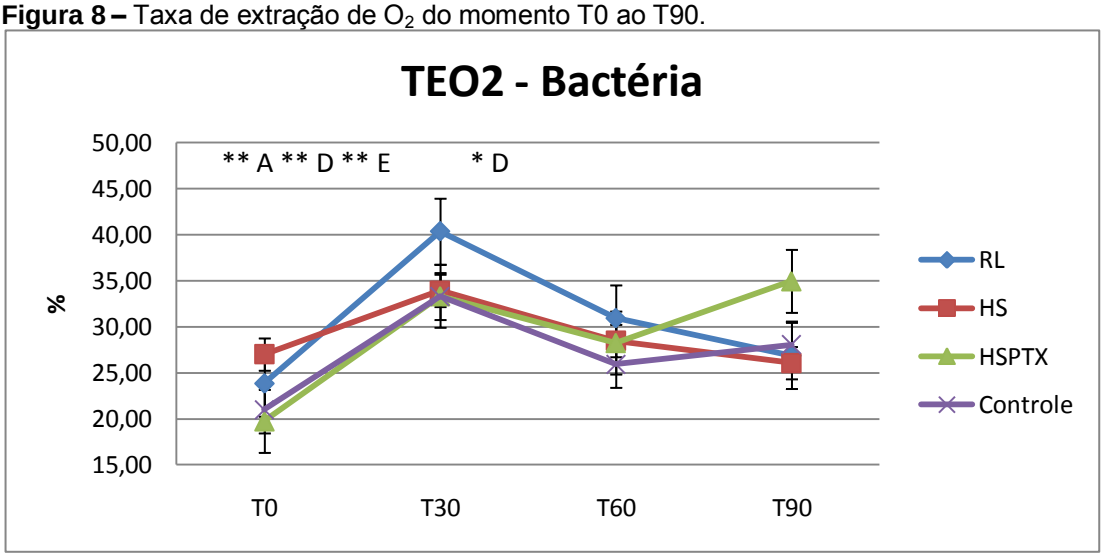
PAPM – Pressão arterial pulmonar média. T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

3.3. TEO_2

Houve diferença estatística do valor de base da TEO_2 dos grupos Controle e RL ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. 2,17 a 30,53), RL e HS ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. -35,18 a -7,54) e RL e HSPTX ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. 2,17 a 30,53) (figura 8).

Mas essa diferença manteve-se presente ao longo do tempo apenas entre os grupos RL e HS ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. 0,006 a 0,51) e RL e HSPTX ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. 0,05 a 0,54).

Figura 8 – Taxa de extração de O_2 do momento T0 ao T90.

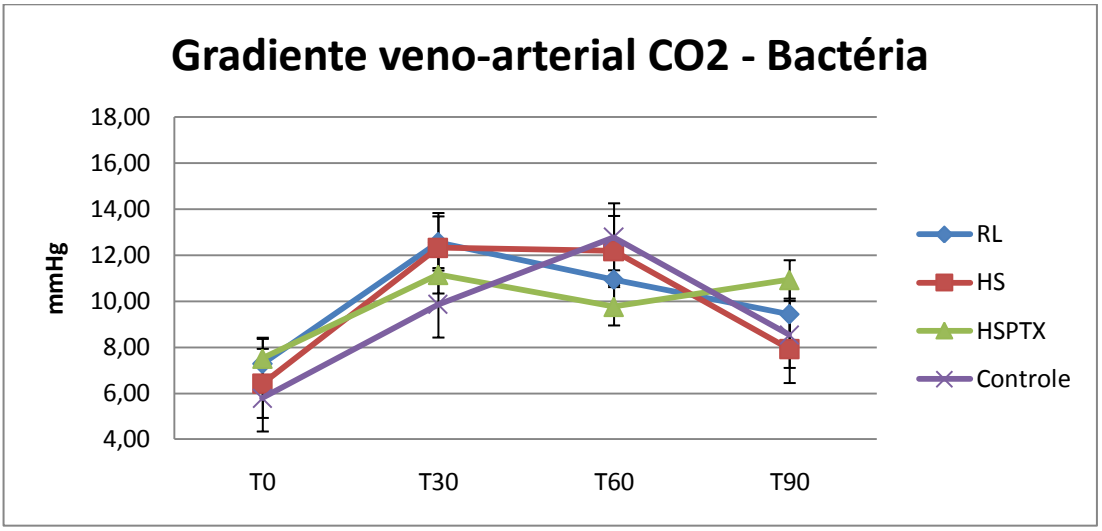


TEO_2 – Taxa de extração de oxigênio. * diferença estatística entre os grupos, ** diferença entre os grupos no valor de base. A = Controle X RL, D = RL X HS, E = RL X HSPTX. T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

3.4. Gradiente Veno-Arterial CO_2

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos avaliados (figura 9).

Figura 9 – Gradiente veno-arterial CO_2 do momento T0 ao T90.

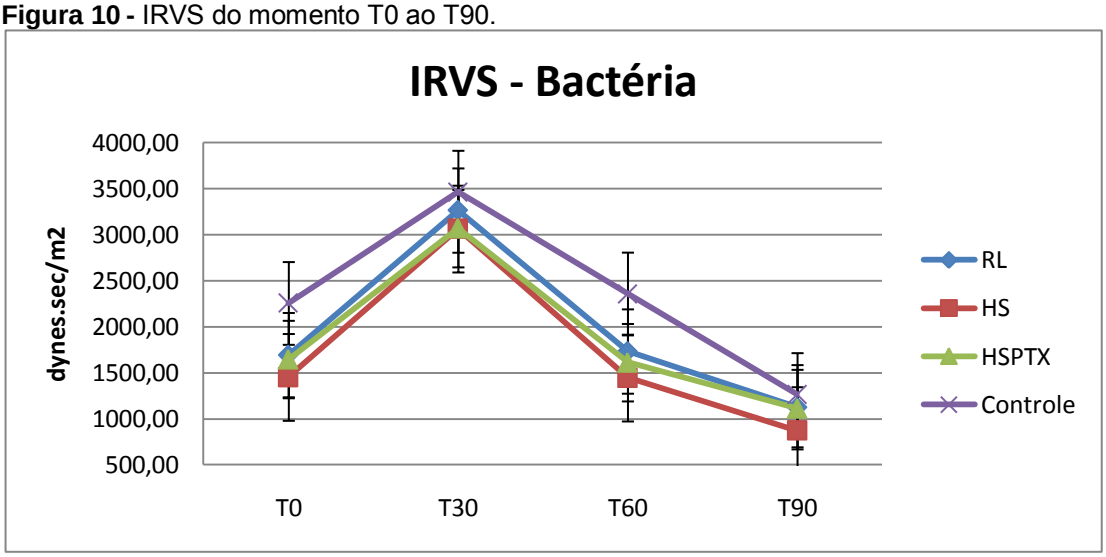


T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

3.5. IRVS

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos avaliados (figura 10).

Figura 10 - IRVS do momento T0 ao T90.

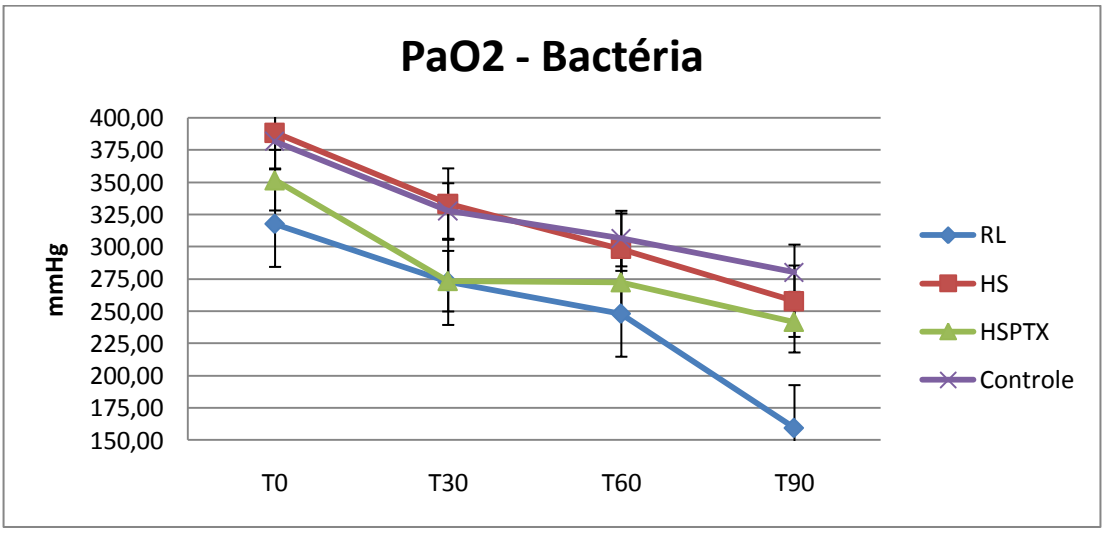


IRVS – índice da resistência vascular sistêmica. T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

3.6. PaO_2

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos avaliados (figura 11).

Figura 11 - Pressão parcial de O_2 arterial do momento T0 ao T90.

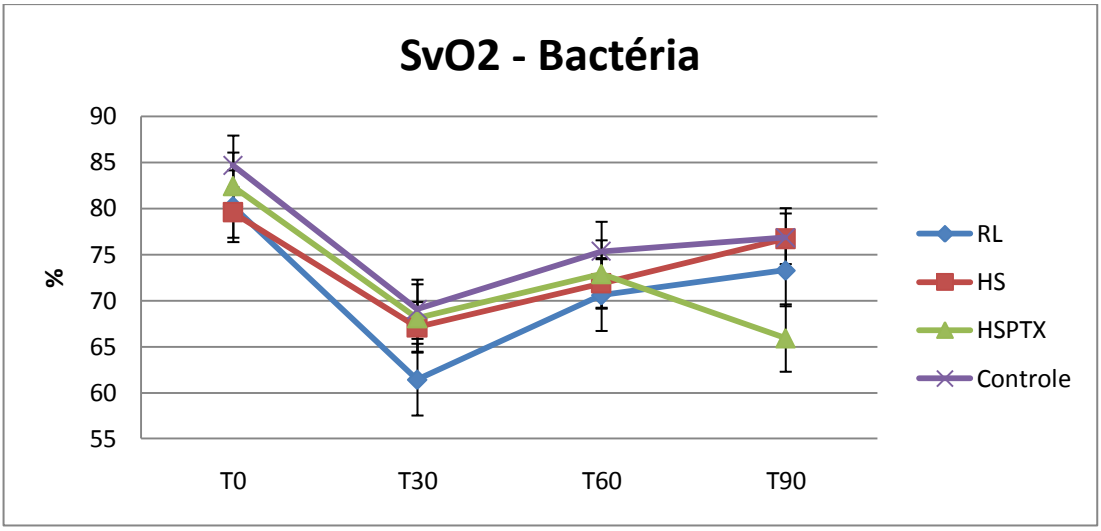


PaO2 – pressão parcial de oxigênio. T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

3.7. SvO_2

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos avaliados (figura 12).

Figura 12 – Saturação venosa mista de O_2 do momento T0 ao T90.

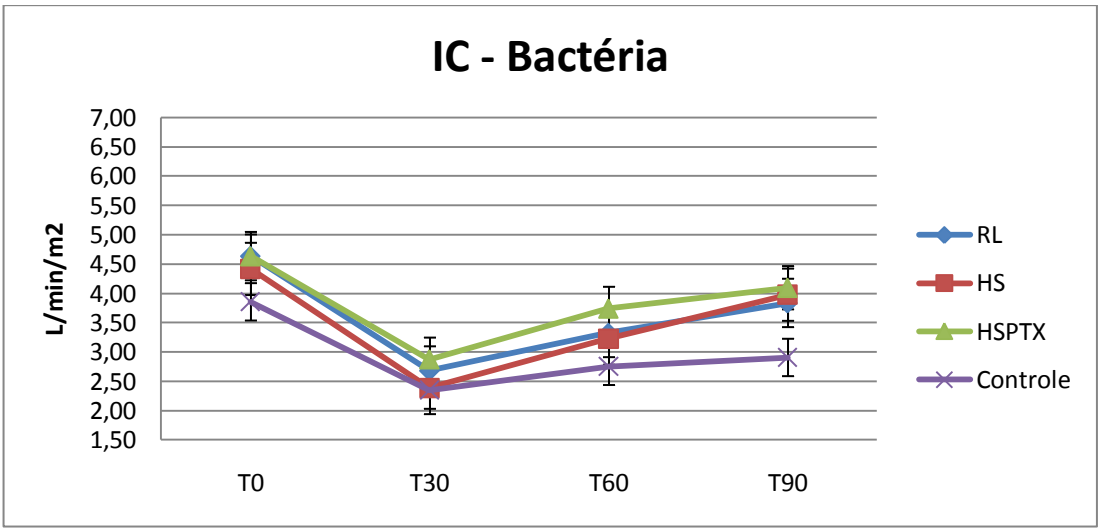


SvO2 – saturação venosa mista de oxigênio. T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

3.8. Índice Cardíaco

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos avaliados (figura 13).

Figura 13 - IC do momento T0 ao T90.

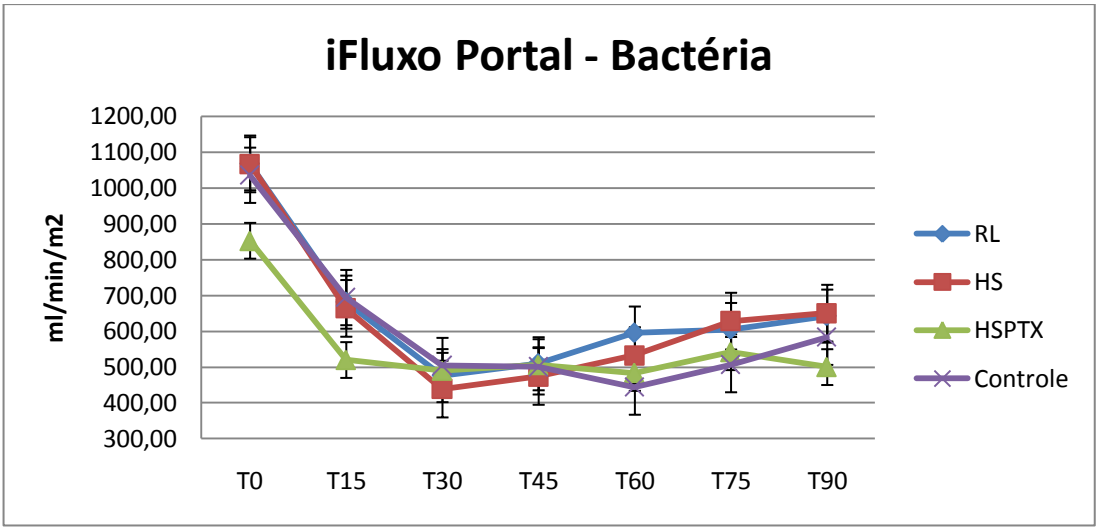


IC – índice cardíaco. T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

3.9. Índice de Fluxo Portal

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos avaliados (figura 14).

Figura 14 – Índice do fluxo portal do momento T0 ao T90.



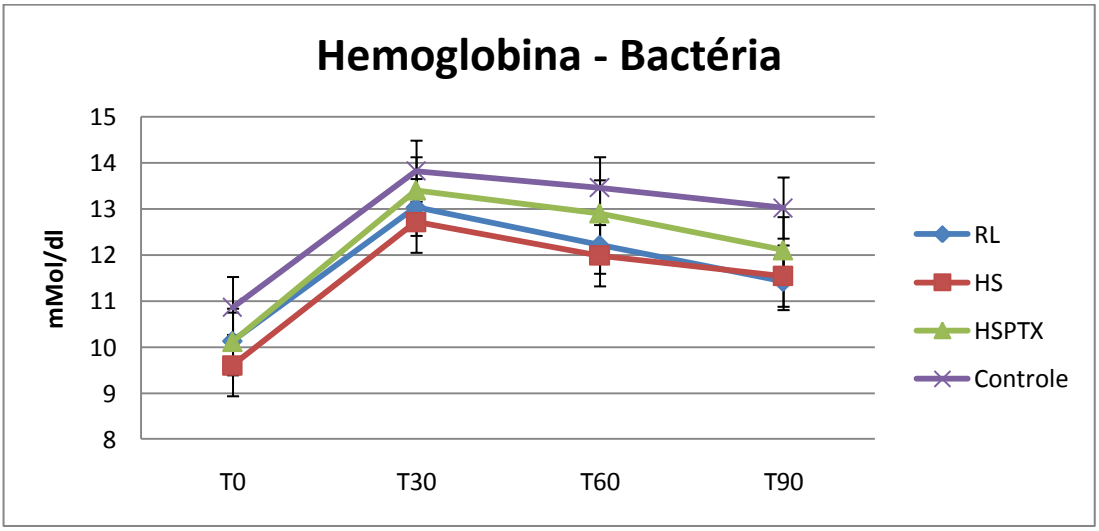
iFluxo Portal – índice de fluxo portal. T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

3.10. Hemoglobina

Os níveis de hemoglobina (figura 15) sofreram um aumento de 29% aos 30 minutos seguidos por leve e constante redução até os 90 minutos, não retornando, portanto, ao basal.

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos avaliados.

Figura 15 - Hemoglobina do momento T0 ao T90.



T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

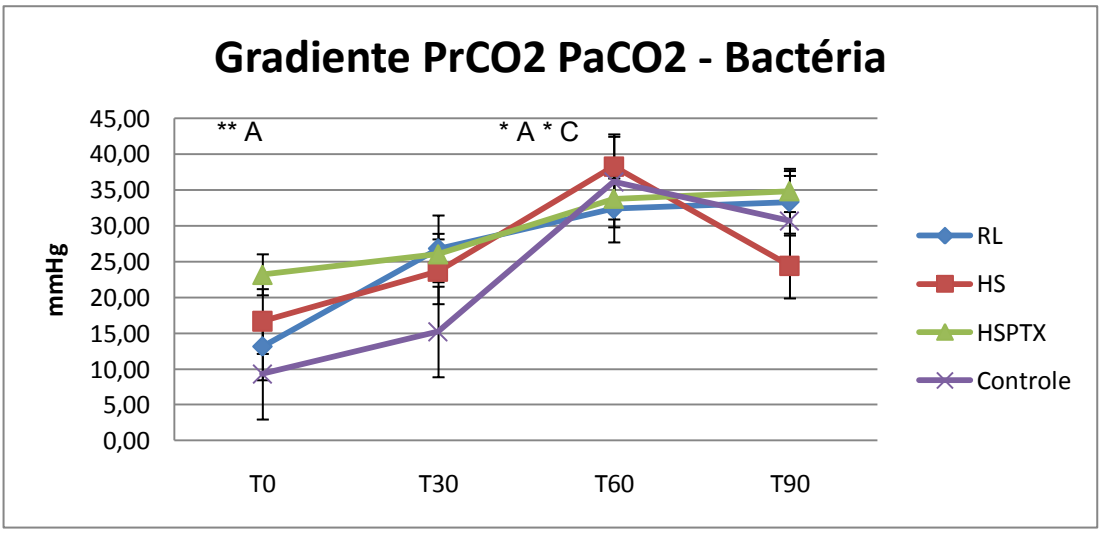
3.11. Gradiente $PrCO_2$ - $PaCO_2$

O gradiente jejuno-arterial de CO_2 (figura 16) apresentou o seu pico de aumento um pouco mais tardio, aos 60 minutos, seguido também por redução dos valores aos 90 minutos.

Em relação ao gradiente jejuno-arterial de CO_2 houve diferença estatística no valor base para os grupos Controle e RL ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. 0,94 a 41,4). Diferença esta que se manteve ao longo do tempo ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. -1,04 a -0,22) (figura 16).

Ao longo do tempo também se pode observar uma diferença estatística entre os grupos Controle e HSPTX com $p < 0,01$ e 95% de Int. Conf. -0,90 a -0,14.

Figura 16 – Gradiente jejuno-arterial de CO_2 do momento T0 ao T90.



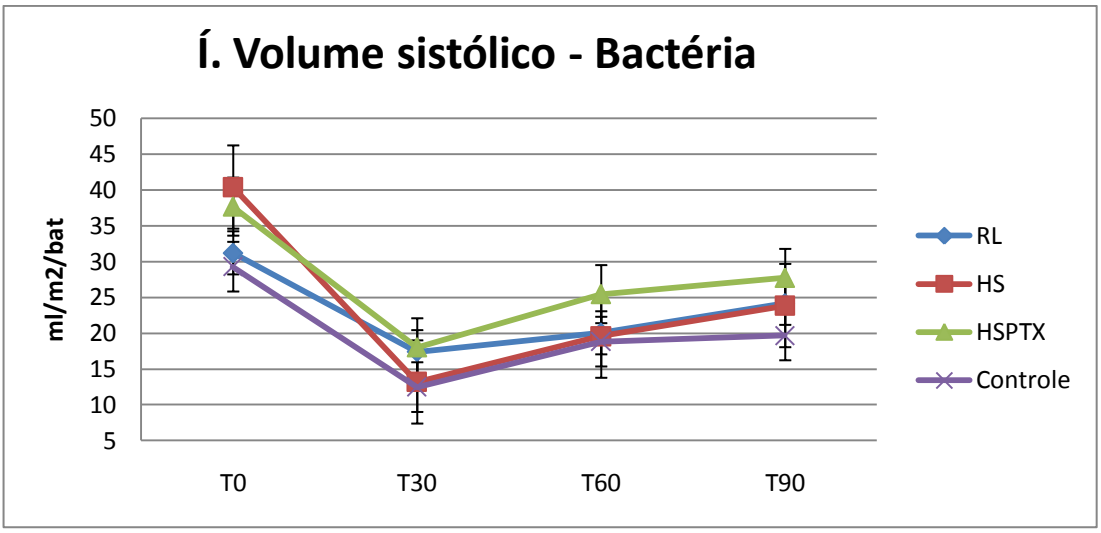
Gradiente $PrCO_2$-$PaCO_2$ - gradiente jejuno-arterial de dióxido de carbono. * diferença estatística entre os grupos, ** diferença entre os grupos no valor de base. A = Controle X RL, C = Controle X HSPTX. T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

Já os índices do volume sistólico (figura 17) e de oferta de oxigênio (figura 18) sofreram redução em seus valores inversamente proporcionais aos aumentos observados anteriormente. Redução máxima aos 30 minutos, seguida de pequena recuperação dos valores aos 60 e 90 minutos.

3.12. Índice do volume sistólico

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos avaliados (figura 17).

Figura 17 – Índice do volume sistólico do momento T0 ao T90.

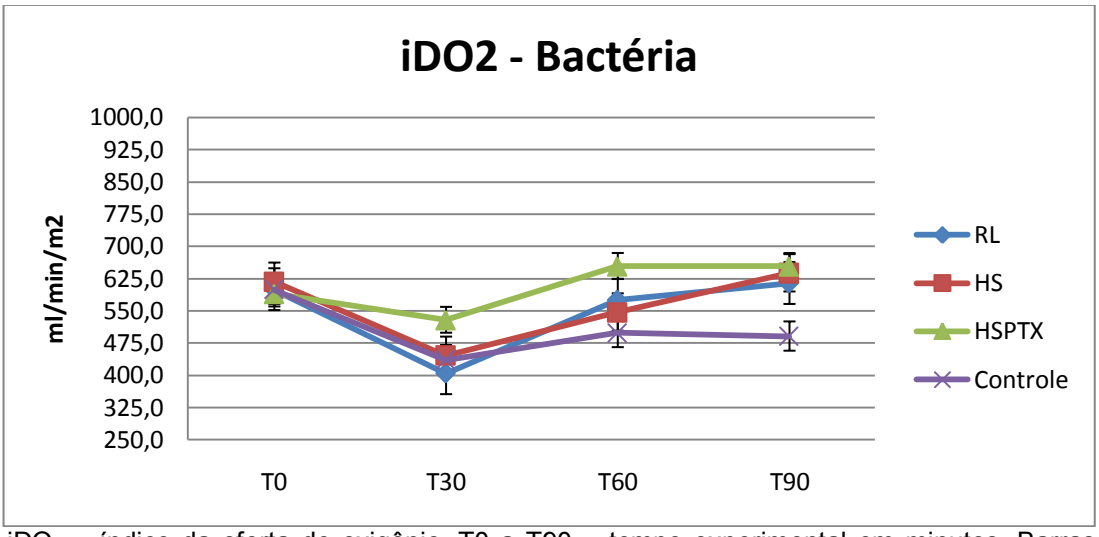


í.Volume sistólico – índice do volume sistólico. T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

3.13. IDO2

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos avaliados (figura 18).

Figura 18 – Índice da oferta de O_2 do momento T0 ao T90.

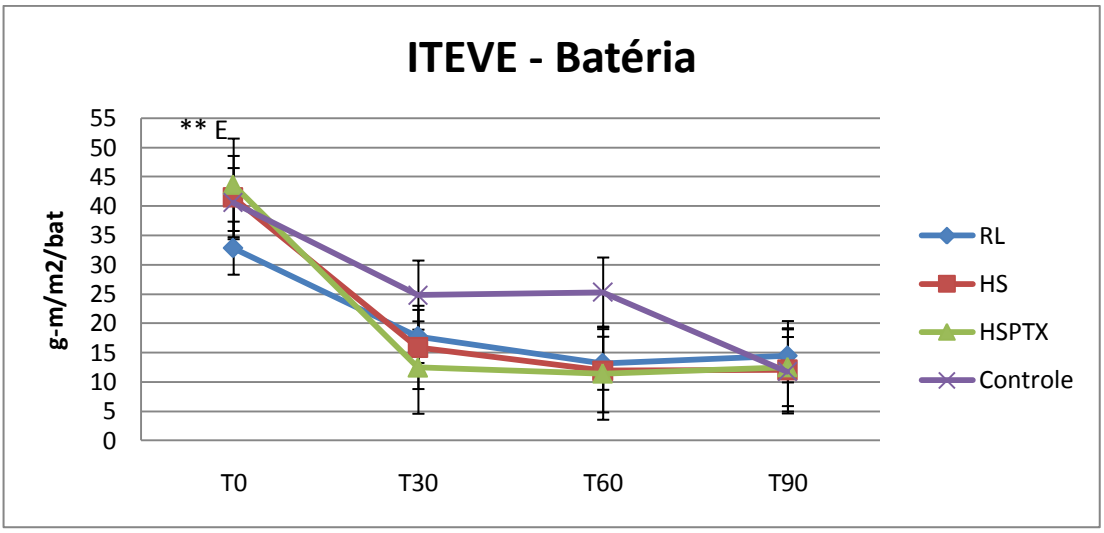


iDO_2 – índice da oferta de oxigênio. T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão

3.14. Índice do Trabalho de ejeção do VE

O índice de trabalho de ejeção do ventrículo esquerdo (figura 19) decaiu ao longo dos primeiros 90 minutos. O ITEVE demonstrou diferença estatística entre os valores de base dos grupos RL e HSPTX ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. -22,56 a -0,22), mas esta diferença não foi observada ao longo do tempo.

Figura 19 – Índice do trabalho de ejeção do VE do momento T0 ao T90.



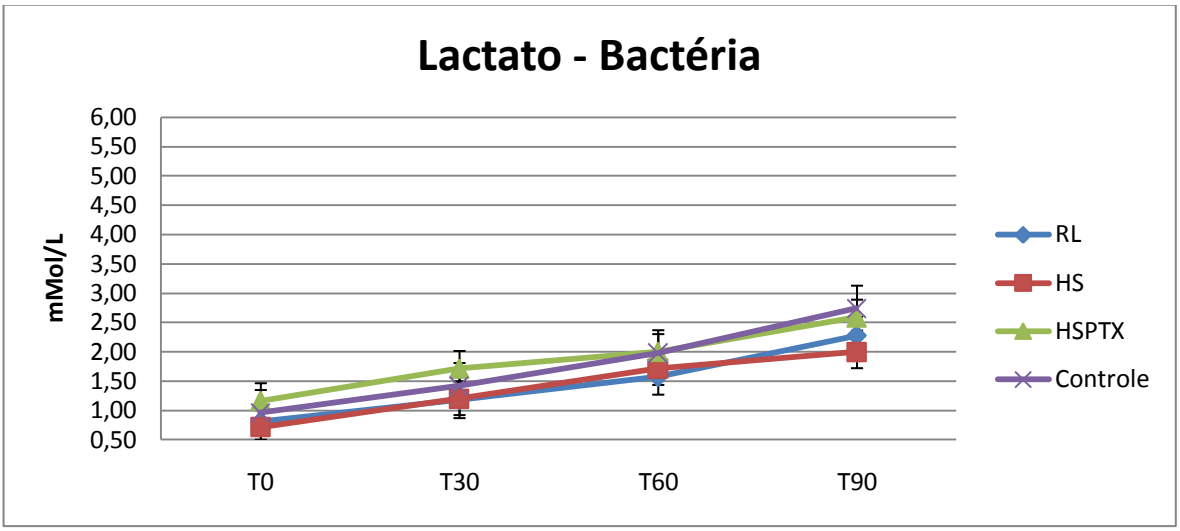
ITEVE – índice do trabalho de ejeção do ventrículo esquerdo. ** diferença entre os grupos no valor de base. E = RL X HSPTX. T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

3.15. Lactato

O lactato arterial (figura 20) apenas manteve-se em constante elevação ao longo do tempo nos primeiros 90 minutos experimentais.

Não houve diferenças estatísticas entre os grupos avaliados.

Figura 20 – Lactato sérico arterial do momento T0 ao T90.



T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

4. Efeitos sistêmicos do Tratamento

1.1. PAM

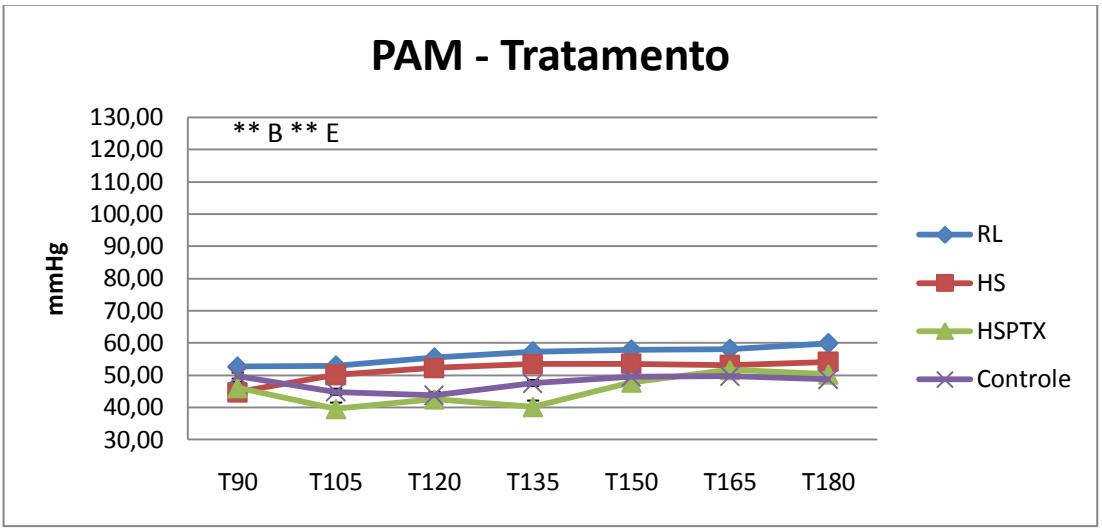
Aos 90 minutos de experimento os grupos apresentaram uma redução de seus valores basais em média de 55%, sofrendo estabilização desses valores independentemente da instituição dos tratamentos até o final do experimento (figura 21).

Os grupos Controle e HS apresentaram diferença significativa de comportamento em relação aos valores de base, ou seja, aos 90 minutos ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. 4,46 a 18,67), porém não mostraram a mesma diferença temporalmente dos 90 aos 180 minutos ($p=0,99$).

E os grupos RL e HSPTX, também apresentaram diferença significativa de comportamento entre si, mas apenas em relação aos valores base ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. -15,01 a -3,61).

Ao final os valores dos grupos não retornaram ao basal (T0) ($P < 0,001$).

Figura 21 – Pressão arterial média do momento T90 ao T180.



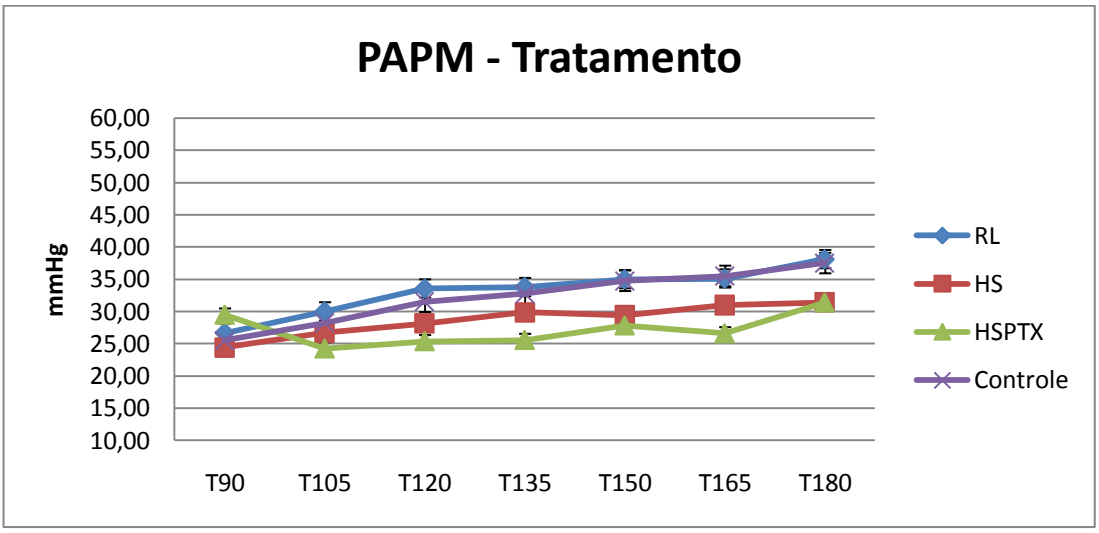
PAM – pressão arterial média. ** diferença entre os grupos no valor de base. B = Controle X HS, E = RL X HSPTX. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

1.2. PAPM

Seguindo-se ao momento T90 (início do tratamento) os grupos apresentaram aumento da pressão arterial pulmonar média (figura 22), sem que houvesse diferenças significativas entre os grupos, no entanto.

Ao final os valores dos grupos tratados (RL, HS e HSPTX) não retornaram ao basal (T0) ($P < 0,001$).

Figura 22 - Pressão arterial pulmonar média do momento T90 ao T180



PAPM – pressão arterial pulmonar média. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

1.3. IRVS

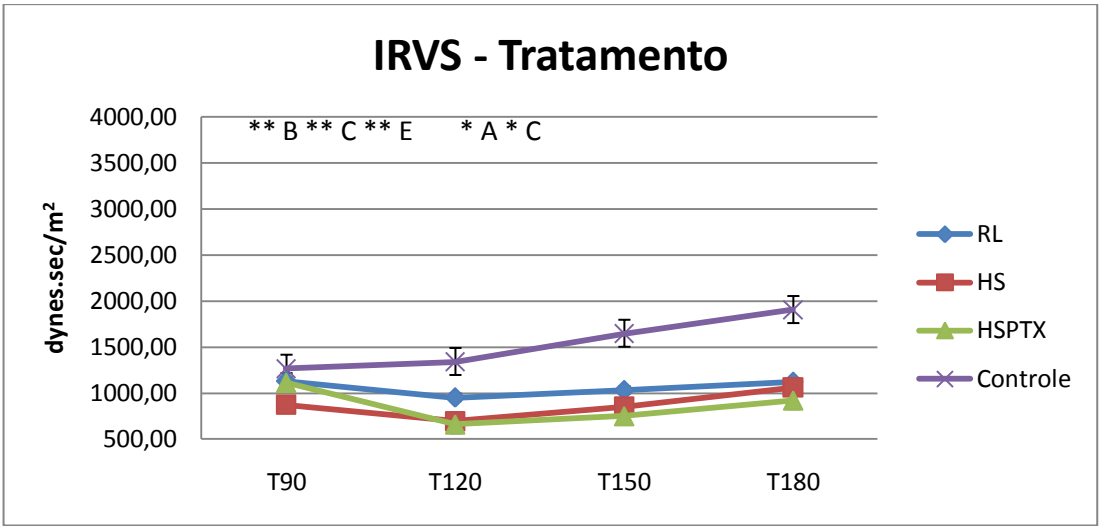
Todos os grupos sofreram aumentos em seus índices de resistência vascular sistêmica a partir dos 120 minutos (figura 23), com destaque para o grupo Controle. Aos 90 minutos, no entanto, todos estavam abaixo dos valores basais.

Houve diferença estatística entre os grupos Controle X HS ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. -701,58 a -47, 93), Controle X HSPTX ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. -744,59 a -102,30) e RL X HSPTX ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. -472,80 a -38,51) em relação aos valores de base.

Já ao longo do tempo observou-se a manutenção da diferença entre os grupos Controle X HSPTX ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. -10,02 a -1,47). Também ao longo do tempo foi detectada diferença estatistica entre o grupo Controle e o RL ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. -8,69 a -0,76).

Ao final os valores dos grupos tratados (RL, HS e HSPTX) não retornaram estatisticamente ao basal (T0) ($P < 0,05$).

Figura 23 – Índice de resistência vascular sistêmica do momento T90 ao T180



IRVS – índice de resistência vascular sistêmica. * Diferença estatística ao longo do tempo, ** diferença entre os grupos no valor de base. A = Controle X RL, B = Controle X HS, C = Controle X HSPTX, E = RL X HSPTX. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

1.4. Índice cardíaco

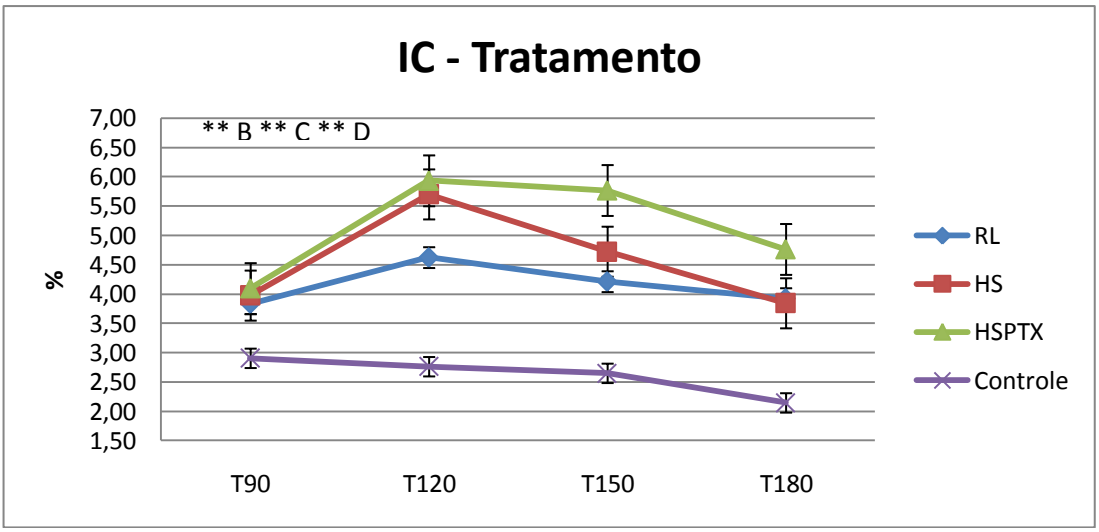
O grupo Controle quando comparado aos grupos HS e HSPTX apresentou diferença estatística significativa relativa aos valores basais ($p < 0,01$, com 95% de intervalos de confiança de, respectivamente, 0,83 a 3,95 e 0,72 a 3,80). Houve, no entanto redução constante de seus valores (HS e

HSPTX) ao longo do tempo (-0,04 e -0,02 L/min./m^2, respectivamente) (figura 24).

Já o grupo RL apresentou, em relação ao HS, diferença significativa quanto aos valores de base ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. 0,04 a 2,80). E ao longo do tempo, o grupo HS, assim como o grupo HSPTX, mostrou um leve aumento no IC em relação ao grupo RL (1,42 e 1,27 L/min./m^2, respectivamente).

Ao final os valores do grupo tratado com HSPTX não retornaram ao basal (T0) ($P < 0,05$).

Figura 24 – índice cardíaco do momento T90 ao T180



IC – índice cardíaco. ** diferença entre os grupos no valor de base. B = Controle X HS, C = Controle X HSPTX, D = RL X HS. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

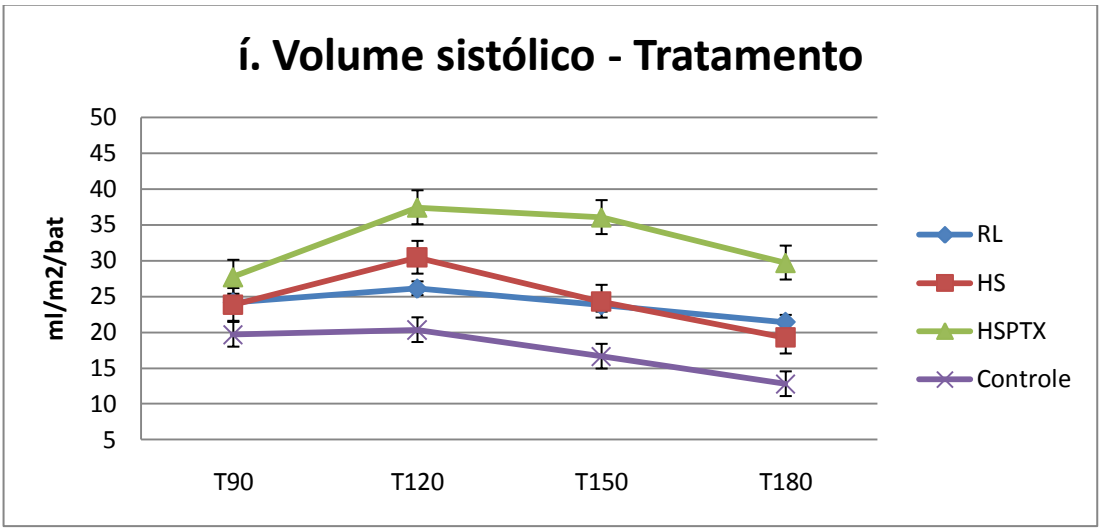
1.5. Índice do Volume Sistólico

A avaliação dos momentos nos mostra que o grupo Controle, ao contrário dos demais, apresentou apenas redução dos valores do índice do volume sistólico ao longo do tempo (figura 25).

Já os demais grupos apresentaram recuperação dos seus valores basais aos 120 minutos, com o grupo HSPTX mantendo-se muito acima dos demais apesar de sua semelhante tendência de ação.

A partir dos 120 minutos experimentais houve nova redução dos valores dos grupos tratados (figura 25), não significativa, e ao final apenas os valores do grupo RL retornaram ao basal (T0) ($P > 0,1$).

Figura 25 - Índice do volume sistólico do momento T90 ao T180.



í.Volume sistólico – índice do volume sistólico. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

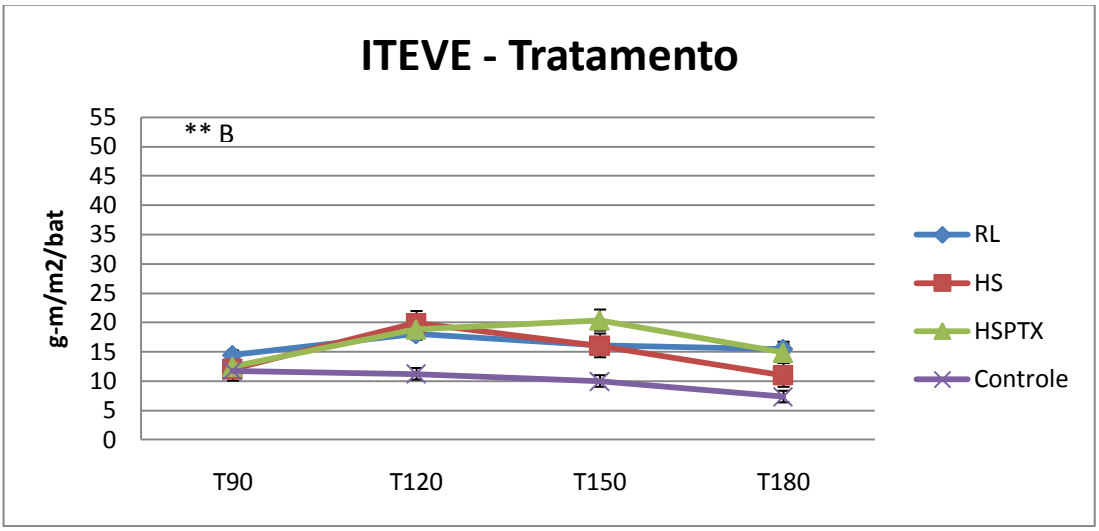
1.6. Índice do Trabalho de Ejeção do VE

O grupo Controle apresentou apenas redução do índice do trabalho de ejeção do VE ao longo do tempo (figura 26).

Houve diferença estatística entre os grupos Controle e HS, mas apenas em relação aos valores de base ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. 2,44 a 18,48).

Ao final os valores dos grupos tratados (RL, HS e HSPTX) não retornaram ao basal (T0) ($P < 0,05$).

Figura 26 – Índice do trabalho de ejeção do VE do momento T90 ao T180



ITEVE – índice do trabalho de ejeção do ventrículo esquerdo. ** diferença entre os grupos no valor de base. B = Controle X HS. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

1.7. Índice do Fluxo Portal

Os grupos Controle X RL ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. 20,14 a 343,01), Controle X HS ($p <0,01$, 95% Int. Conf.78,44 a 414,95) e Controle X HSPTX ($p <0,01$, 95% Int. Conf. 95,97 a 430,44) apresentaram diferenças significativas de comportamento iniciais, e não apresentaram essas mesmas diferenças ao longo do tempo.

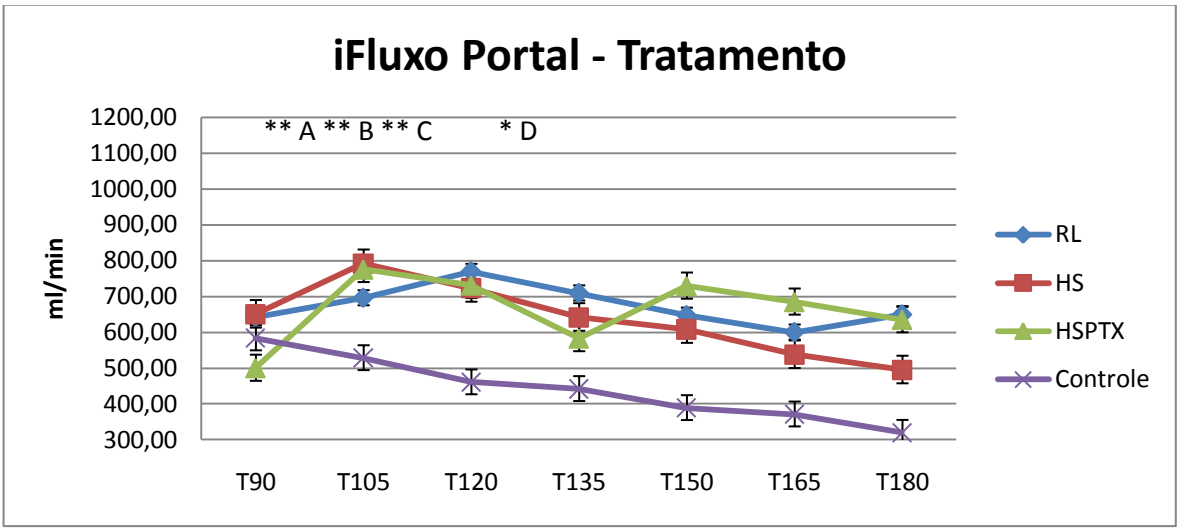
Já o grupo HS em relação ao RL se diferiu significativamente ao longo do tempo ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. -4,01 a -0,14).

Esses resultados são explicados pelo decréscimo sofrido nos valores do índice de fluxo portal do grupo HS em relação ao grupo RL (-2,08 ml/min.), enquanto grupo HSPTX apresentou apenas uma leve redução (-0,0009 ml/min.).

O grupo Controle apresentou, por sua vez, apenas tendência a redução de seus valores ao longo do tempo (figura 27).

Ao final os valores dos grupos tratados (RL, HS e HSPTX) não retornaram ao basal (T0) ($P < 0,01$).

Figura 27 – Índice de fluxo portal do momento T90 ao T180



iFluxo portal – índice do fluxo portal. * diferença estatistica ao longo do tempo, ** diferença entre os grupos no valor de base. A = Controle X RL, B = Controle X HS, C = Controle X HSPTX e D = RL X HS. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

1.8. Lactato arterial

Os grupos Controle e HS apresentaram diferença significativa de comportamento ao longo do tempo ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. -0,03 a -0,001).

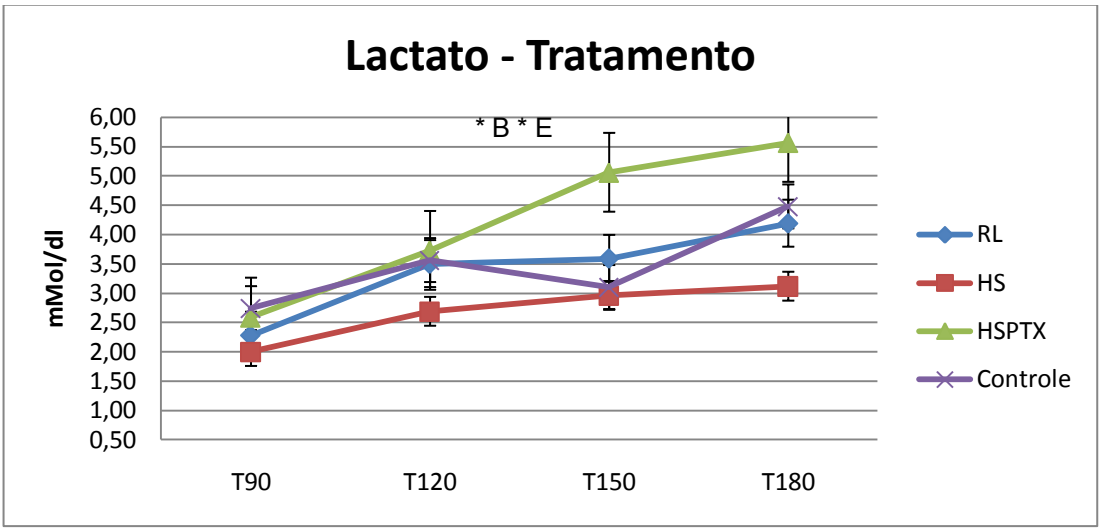
E os grupos RL X HSPTX também mostraram uma diferença, sendo neste caso bastante significativa ($p < 0,001$, 95% Int. Conf. 0,01 a 0,03) de comportamento ao longo de tempo, com o grupo HSPTX sofrendo aumento de 0,02 mmol/dl/min. nos seus níveis de lactato em relação ao grupo RL.

Os grupos apresentaram aumento dos valores de lactato ao longo do tempo, com o grupo HSPTX se destacando a partir dos 120 minutos (figura 28). Já o grupo HS apresentou os menores níveis de lactato alcançados entre os grupos.

Ao final os valores dos grupos tratados (RL, HS e HSPTX) não retornaram ao basal (T0) ($P < 0,001$).

Os lactatos hepático e venoso misto seguiram a mesma tendência de comportamento ao longo do tempo (APÊNDICES).

Figura 28 – Lactato arterial do momento T90 ao T180



* diferença estatistica ao longo do tempo. B = Controle X HS e E = RL X HSPTX. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

1.9. SvO_2

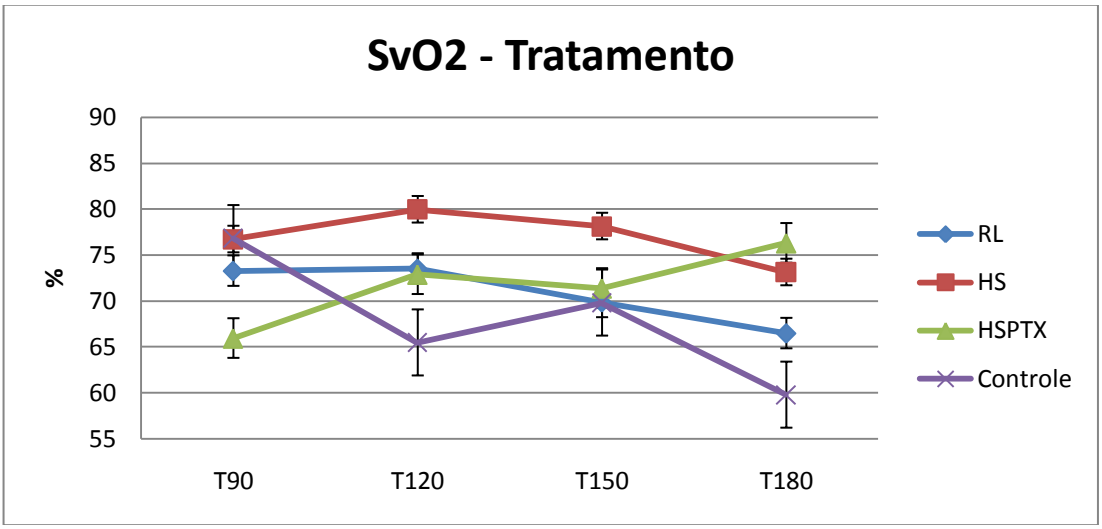
Observamos que os grupos não apresentaram diferença significativa de comportamento tanto inicialmente quanto ao longo do tempo ($p > 0,05$).

Houve, no entanto, um pequeno acréscimo nos valores da SvO_2 dos grupos tratados ao compará-los com o grupo Controle (0,07 a 0,12 %/min.) (figura 29).

Ao final os valores dos grupos tratados com RL e HSPTX não retornaram ao basal (T0) ($P < 0,01$), ao contrário do grupo HS ($P=0,11$).

A saturação hepática de oxigênio apresentou pouca alteração ao longo do tempo e em relação aos diferentes grupos (APÊNDICES).

Figura 29 – Saturação venosa mista de O_2 do momento T90 ao T180



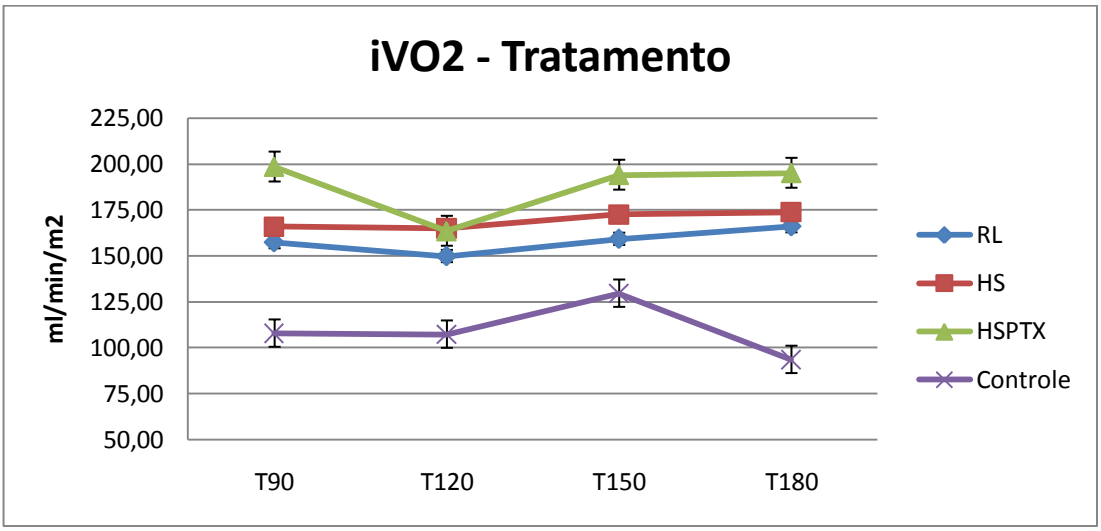
SvO_2 – saturação venosa mista de oxigênio. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

1.10. Índice do Consumo Sistêmico de Oxigênio

Os grupos apresentaram comportamentos bastante distintos ao longo do tempo (figura 30) e não apresentaram diferenças estatísticas.

Ao final os valores de todos os grupos permaneceram semelhantes aos basais (T0) (P > 0,1).

Figura 30 – Índice do consumo de oxigênio do momento T90 ao T180



iVO_2 – índice do consumo de oxigênio. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

1.11. Índice da Oferta de Oxigênio

Observou-se diferença significativa entre os grupos Controle X HS ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. 118,02 a 591,25) e Controle X HSPTX ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. 53,82 a 521,25), mas apenas em seus comportamentos iniciais.

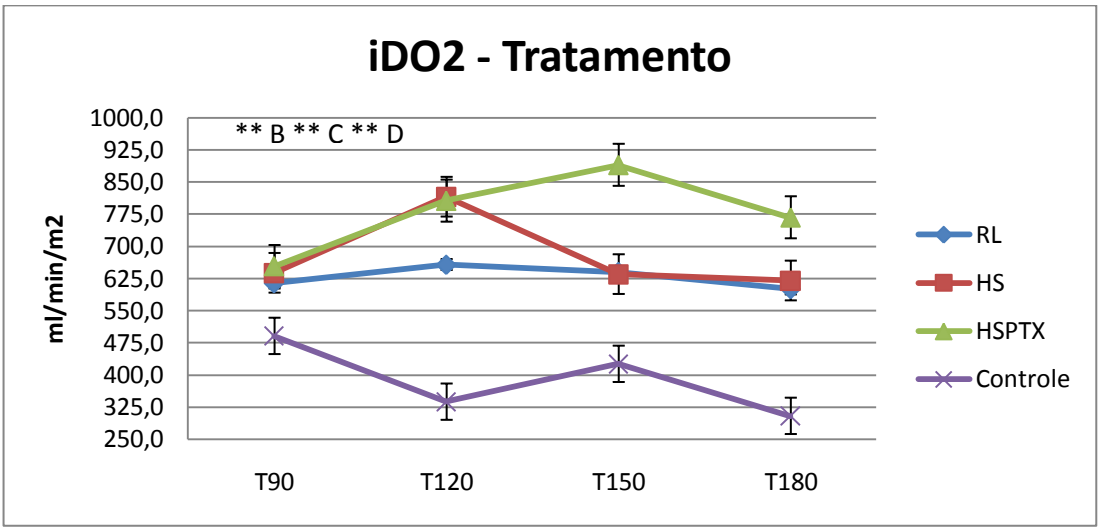
O grupo RL em relação ao grupo HS apresentou diferença significativa inicialmente ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. 1,68 a 408,36), mas não ao longo do tempo.

Ao longo do tempo houve um decréscimo considerável dos valores da DO_2 nos grupos HS (-2,24 ml/min./m^2) e HSPTX (-0.2 ml/min./m^2) quando comparados ao grupo RL.

Aos 90 minutos houve o restabelecimento do iDO_2 basal e o seu aumento até o momento final de avaliação para todos os grupos tratados, exceto para o grupo Controle. Neste grupo observamos apenas a redução dos valores ao longo do tempo (figura 31).

Ao final os valores dos grupos tratados (RL, HS e HSPTX) retornaram ao basal (T0) ($P > 0,1$).

Figura 31 – Índice da oferta de O_2 do momento T90 ao T180.



IDO_2 – índice da oferta de oxigênio. ** diferença entre os grupos no valor de base. B = Controle X HS, C = Controle X HSPTX e D = RL X HS. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

1.12. TEO_2

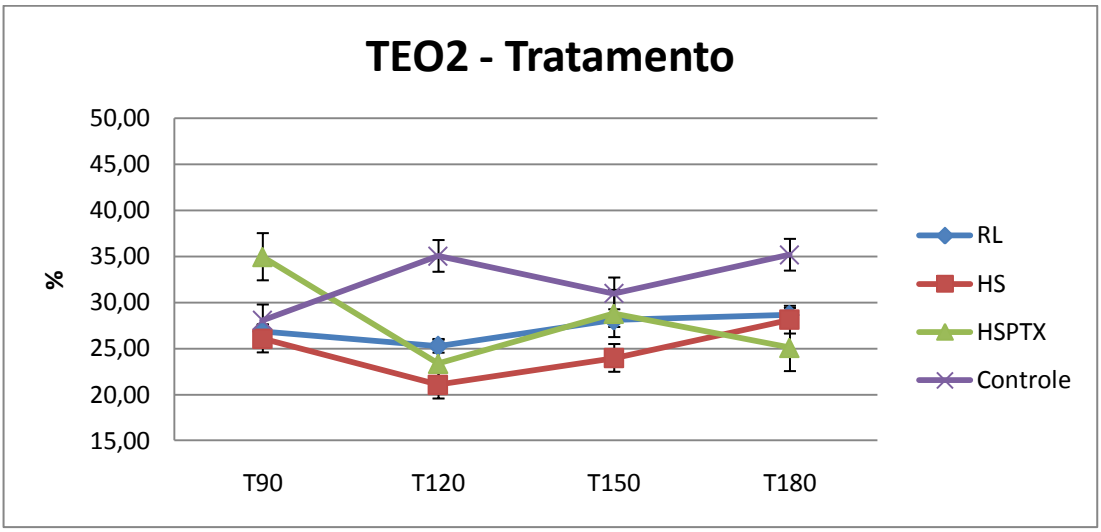
Não houve diferenças estatísticas entre os grupos.

Os grupos HS e HSPTX, no entanto, apresentaram aumento ao longo do tempo nos valores de TEO_2 (0,03 e 0,005 %/min., respectivamente), em relação ao grupo RL (figura 32).

O grupo Controle sofreu leve aumento ao longo do tempo.

Ao final os valores dos grupos tratados (RL, HS e HSPTX) retornaram ao basal (T0) (P > 0,05).

Figura 32 – Taxa de extração sistêmica de O_2 do momento T90 ao T180.



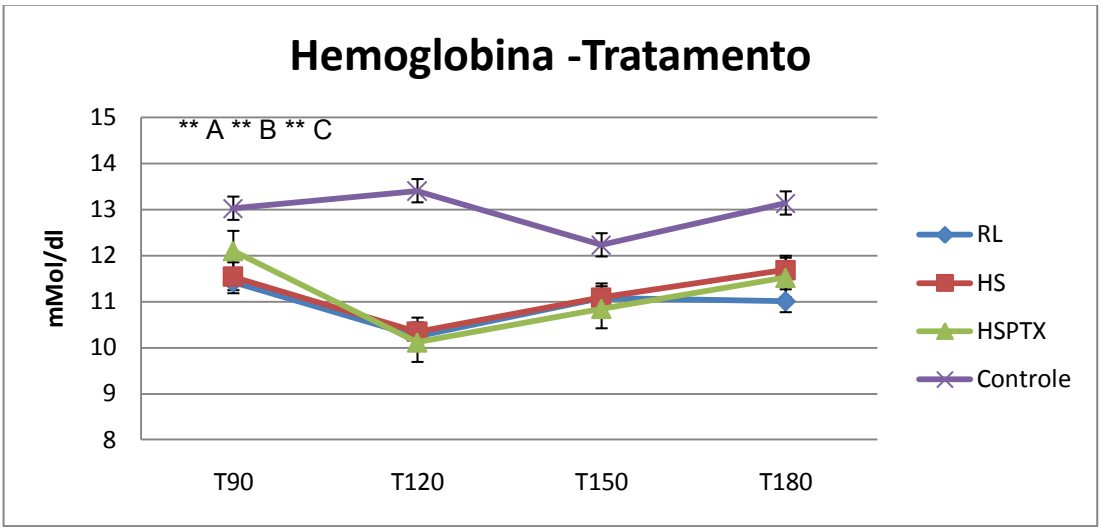
TEO_2 – taxa de extração de oxigênio. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

1.13. Hemoglobina arterial

Houve diferença estatística entre os grupos Controle X RL (p < 0,05, 95% Int. Conf. -2,83 a -0,22), Controle X HS (p < 0,01, 95% Int. Conf. –3,28 a -0,58) e Controle X HSPTX (p < 0,001, 95% Int. Conf. -3,78 a -1,16) em relação aos valores basais. Não ocorrendo o mesmo ao longo de tempo, no entanto.

Os grupos RL, HS, HSPTX a partir do momento 90 apresentaram redução visível dos seus valores (cerca de -1,5 a -2,4 mmol/dl/min. em relação ao grupo controle) e o grupo Controle se manteve relativamente estável, permanecendo com valores superiores aos demais grupos até o final do experimento (figura 33). Ao final os valores dos grupos tratados com RL e HSPTX retornaram ao basal (P > 0,1).

Figura 33 - Hemoglobina do momento T90 ao T180



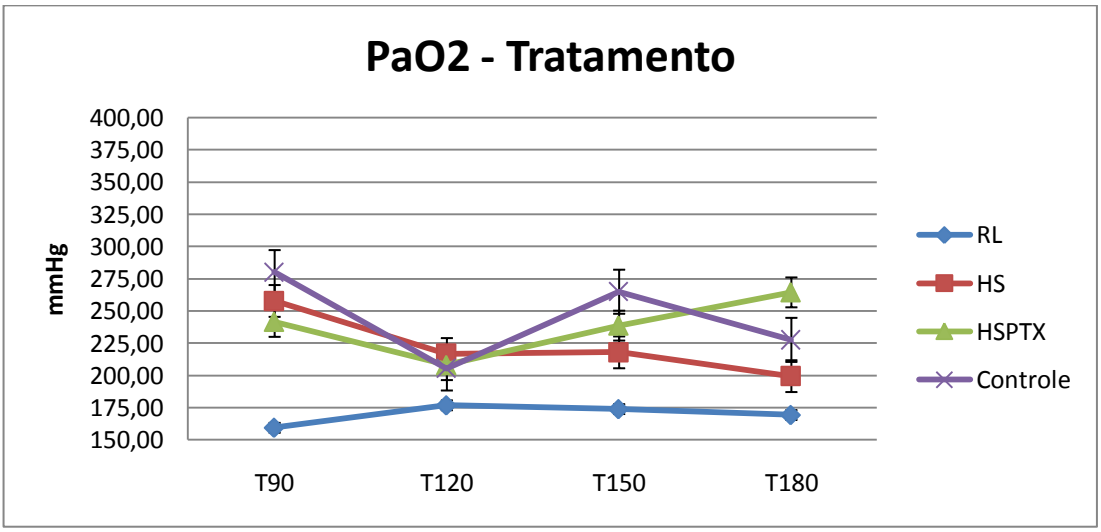
** diferença entre os grupos no valor de base. A = Controle X RL, B = Controle X HS e C = Controle X HSPTX. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

1.14. Pressão Parcial de O_2 arterial

Os valores mais baixos foram encontrados no grupo RL ao longo de todo tempo experimental (figura 34). Mas não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos.

Ao final os valores do grupo tratado com HSPTX retornaram ao basal (T0) ($p > 0,05$).

Figura 34 – Pressão parcial de O_2 do momento T90 ao T180



PaO_2 – Pressão parcial de oxigênio arterial. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

1.15. Gradiente veno-arterial de CO_2

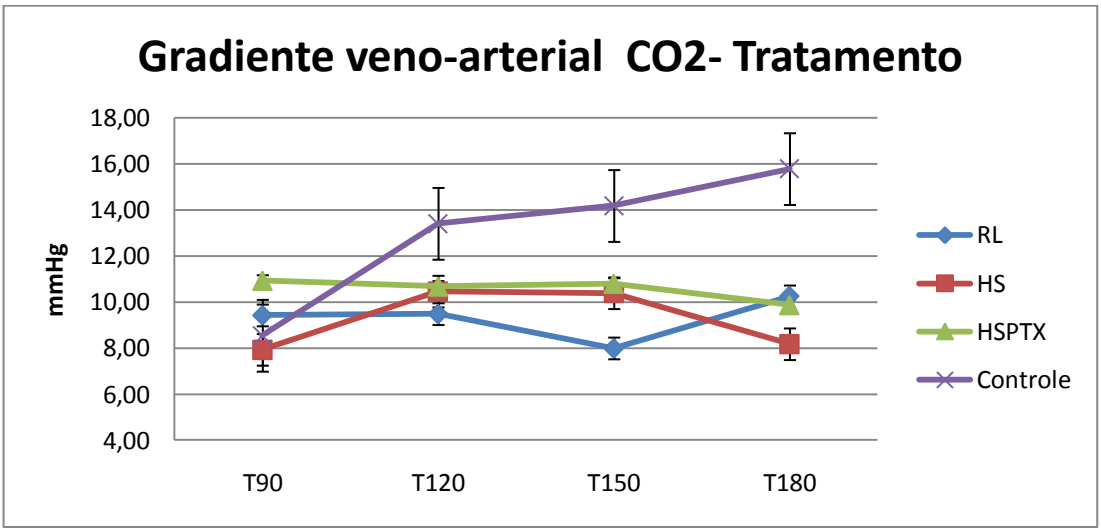
Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos.

O grupo Controle após os 90 minutos apresentou um aumento bastante importante e diferenciado dos demais grupos (figura 35).

Os grupos HS e HSPTX mostraram um comportamento ao longo do tempo de redução de seus valores do gradiente veno-arterial de CO_2 tanto em relação ao grupo Controle quanto ao grupo RL (-0,08 a -0,05 mmHg/min.)

Ao final os valores dos grupos tratados com RL e HS retornaram ao basal ($p > 0,1$).

Figura 35 – Gradiente veno-arterial de CO_2 do momento T90 ao T180



Gradiente veno-arterial de CO_2 – gradiente veno-arterial de dióxido de carbono. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

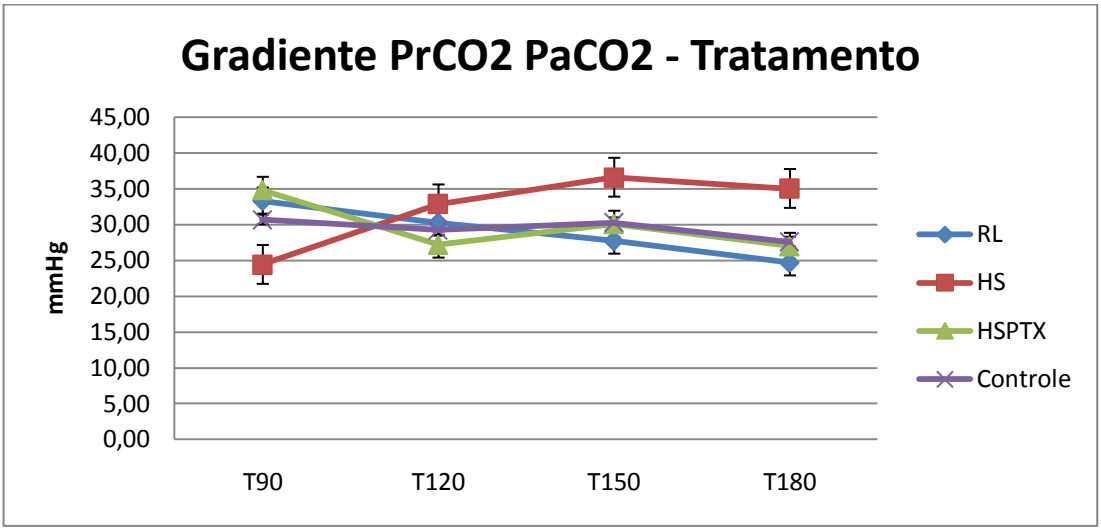
1.16. Gradiente jejuno-arterial de CO_2

Não foram encontradas diferenças estatísticas entre os grupos.

Há, no entanto, um maior acréscimo ao longo do tempo dos valores em milímetros de mercúrio de HS e HSPTX em relação ao RL, 0,01 e 0,04 mmHg/min., respectivamente. Aumento este mais visível no grupo HS (figura 36).

Ao final os valores dos grupos tratados não retornam ao basal (T0) ($P < 0,05$).

Figura 36 – Gradiente jejuno-arterial de CO_2 do momento T90 ao T180



Gradiente $PrCO_2$-$PaCO_2$ – gradiente jejuno-arterial de dióxido de carbono. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

A $PrCO_2$ de maneira isolada apresentou comportamento muito semelhante entre os grupos ao longo do tempo de estudo (APÊNDICES).

1.17. Alterações ácido-básicas

O pH declinou ao longo do tempo de maneira semelhante em todos os grupos, reduzindo 0,2 unidades de medida em média até o final do estudo (APÊNDICES).

Já o déficit de base e o bicarbonato declinaram de maneira mais intensa ao longo do tempo experimental com a congruência entre os grupos também presente. Ao final chegaram a uma redução dos seus valores de 9 e 7 mmol/L, em média, respectivamente.

5. Fluido de tratamento

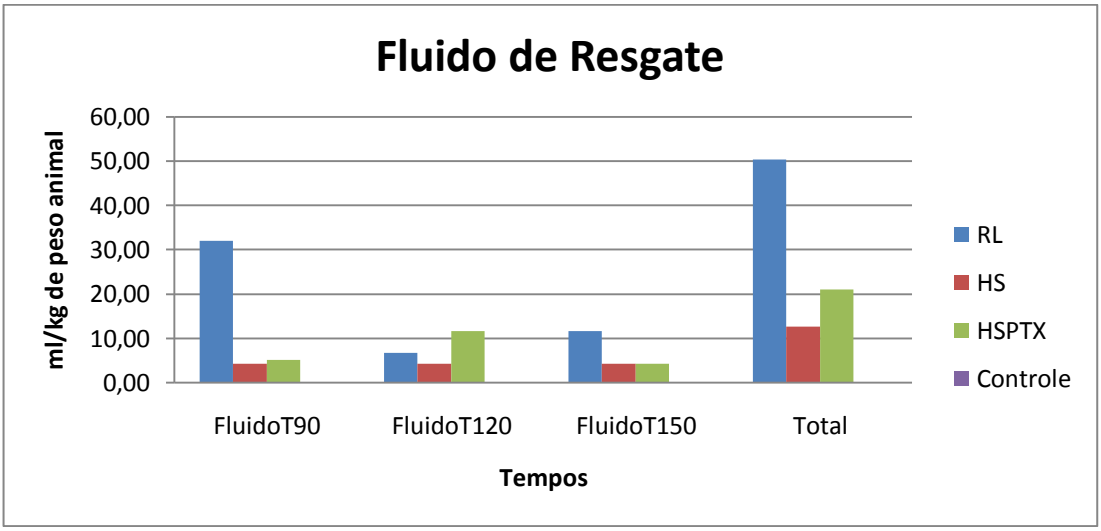
A figura 37 mostra a quantidade de fluido de resgate utilizado ao longo do estudo em cada um dos grupos comparativamente nos tempos de tratamento 90, 120 e 150 minutos.

O grupo controle como não recebeu nenhum fluido de resgate, apenas a manutenção de 10 ml/kg/hora, aparece com o valor zero (figura 37).

O grupo HS recebeu apenas 18,45% e o grupo HSPTX 33% do fluido recebido pelo grupo RL. Quando se observa apenas as quantidades de fluido utilizadas no resgate nos momentos T120 e T150 (SvO_2 < 70%) o grupo RL continua proporcionalmente recebendo mais fluido que os demais, no entanto, observamos uma diferença evidente entre os grupos HS e HSPTX com percentuais em relação ao RL de 33 e 81%, respectivamente.

Estatisticamente o grupo RL recebeu uma quantidade significativamente maior de fluido que os grupos HS e HSPTX aos 90 minutos experimentais ($p < 0,001$) e ao levar em consideração toda a quantidade de fluido administrada (90, 120 e 150 minutos) por quilo de peso animal por grupo esta diferença apenas se mantém existente entre os grupos RL e HS ($p < 0,001$).

Figura 37 – Representa a quantidade de fluidos, em mililitros por quilo de peso, utilizados no resgate hídrico dos animais em cada uma dos grupos.

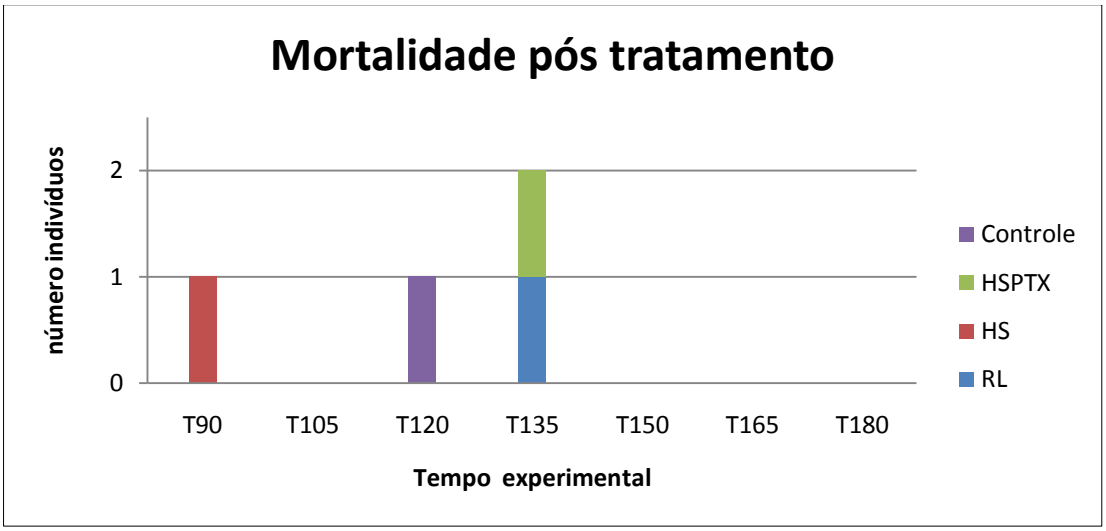


T90, T120 e T150, respectivamente 90, 120 e 150 minutos experimentais.

6. Mortalidade após instituição de tratamentos

Os grupos apresentaram uma taxa de mortalidade (figura 38) igual entre si em tempos diversos.

Figura 38 – Mortalidade dos animais de cada grupo após instituição de tratamentos

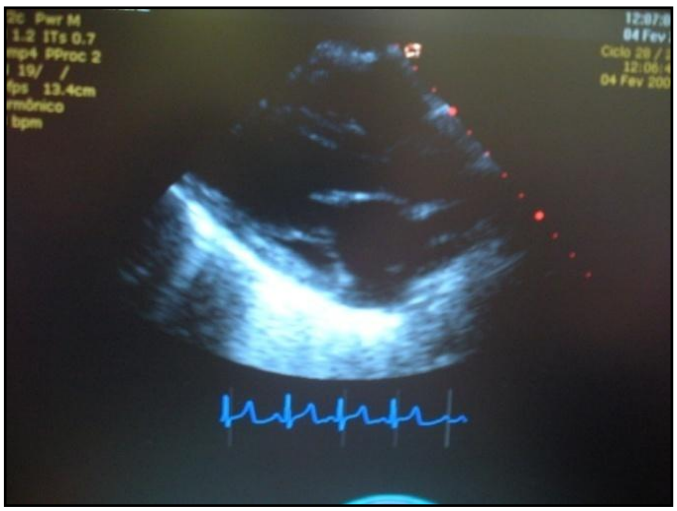


T90 a T180 representando respectivamente dos 90 aos 180 minutos experimentais.

7. Ecodopplercardiograma (ECO)

A ecodopplercardiografia ao longo do estudo sofreu uma série de limitações que fizeram com que alguns parâmetros não fossem obtidos em determinados animais ou momentos, seja pelo posicionamento destes na mesa seja por suas janelas acústicas permitirem ou não a realização do exame. No entanto a não obtenção das medidas deu-se principalmente no início do estudo (T30) permitindo que a análise da projeção cardíaca de cada tratamento fosse realizada (figura 39).

Figura 39 - Fotografia demonstrando imagem de ecodopplercardiograma do momento T30 do suíno em sepse



FONTE: Carolinne Torres S. Dias.

7.1. Avaliação qualitativa

Nesta avaliação não foi possível a diferenciação entre os grupos pelo fato do estudo ter se desenvolvido de modo cego. Apenas após a análise quantitativa das imagens obtidas e tratamento estatístico foi realizada tal diferenciação.

Basal: Função cardíaca aparentemente sem alterações dignas de nota em todos os animais válidos (que entraram no estudo).

30 minutos: Detecta-se já neste momento a presença de disfunção cardíaca. Percebe-se um aumento acentuado das câmaras do ventrículo e átrio direitos e uma disfunção diastólica do ventrículo esquerdo. Há presença de movimento paradoxal do septo interventricular, provavelmente causado pelo aumento de pressão ventricular direita observada (em parte relacionada ao aumento da pressão pulmonar). Também está presente uma redução da câmara ventricular esquerda.

60 minutos (término da infusão bacteriana): Persistência do quadro anterior sem maiores deteriorações.

90 minutos: Há uma melhora relativa do quadro cardíaco concomitante à redução da pressão pulmonar. Observa-se a redução do movimento paradoxal do septo interventricular, embora ainda haja o aumento do ventrículo direito. Há, no entanto, a melhora da contratilidade do ventrículo esquerdo. O Doppler tecidual também demonstra neste momento deterioração da complacência ventricular, como identificado nos momentos 30 e 60 minutos após a infusão bacteriana. Neste momento percebe-se a ocorrência de contrações ventriculares pré-maturas (VPC).

120 minutos (após a fluidoterapia): Pode-se observar uma melhora da contratilidade cardíaca e o fim do movimento paradoxal do septo interventricular em alguns animais. Porém as alterações nos tamanhos das câmaras cardíacas ainda persistem. Nos demais animais o quadro se assemelha ao observado nos 90 minutos experimentais, excetuando-se por um incremento da freqüência cardíaca neste momento.

150 minutos: Início do segundo quadro de deterioração observado. Não há alterações dignas de nota em relação aos tamanhos das câmaras, porém

mostra uma piora da contratilidade e complacência ventricular, seguidas por queda da pressão arterial e incremento ainda maior da freqüência cardíaca.

180 minutos: Há a ocorrência de dois fenômenos distintos neste momento: em alguns animais observa-se a manutenção do quadro anterior sem maiores deteriorações, e em outros uma contínua deterioração do quadro.

7.2. Avaliação Quantitativa

7.2.1. Razão Diastólica VD/VE – Bactéria

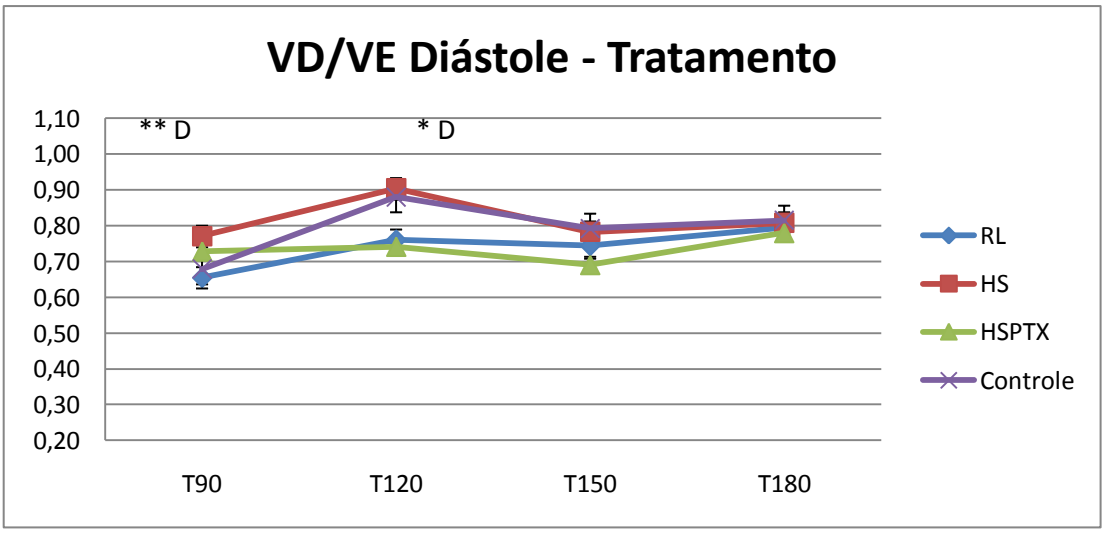
Não houve diferença estatística entre os grupos ao longo do tempo de inoculação bacteriana.

7.2.2. Razão Diastólica VD/VE – Tratamento

Como mostra a figura 40, todos os grupos se mantêm congruentes ao longo do tempo após os 90 minutos. Houve diferença estatística entre o grupo RL e o grupo HS tanto em relação aos valores basais ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. 0,06 a 0,60) quanto ao longo do tempo ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. -0,009 a -0,002).

Ao final os valores do grupo tratado com HSPTX retornaram estatisticamente ao basal (T0) ($P > 0,1$).

Figura 40 – Razão VD/VE no final da diástole do momento T90 ao T180



VD/VE Diástole – razão entre o ventrículo direito e o esquerdo no final da diástole. * diferença estatística ao longo do tempo, ** diferença entre os valores de base. D = RL X HS. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

7.3. Razão Sistólica VD/VE – Bactéria

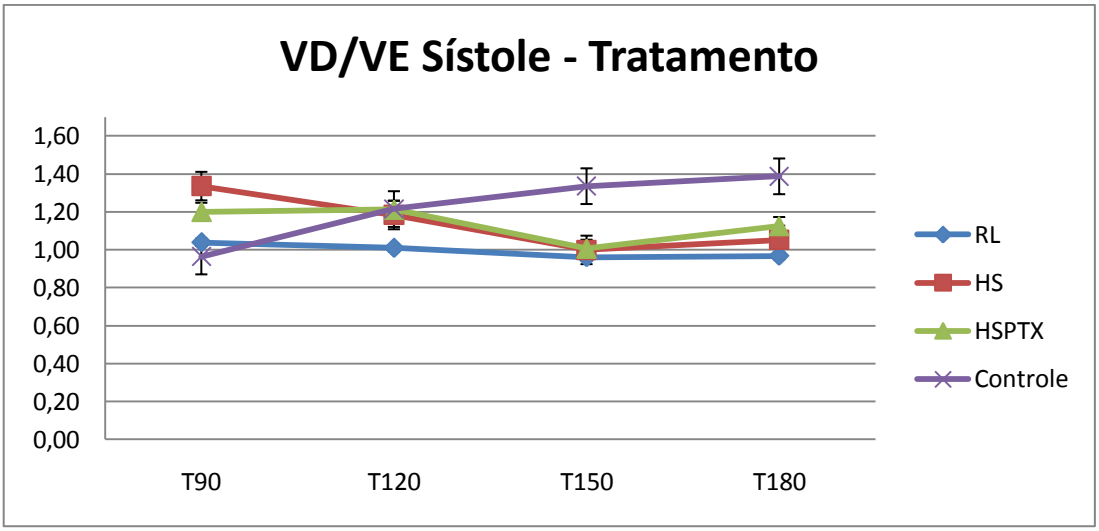
Não houve diferença estatística entre os grupos ao longo do tempo de inoculação bacteriana e ao final os valores não retornaram estatisticamente ao basal (P > 0,1).

7.4. Razão Sistólica VD/VE – Tratamento

O grupo Controle se manteve em constante aumento ao longo do tempo (figura 41). Mas não houve diferença estatística entre os grupos ao longo do tempo.

O grupo HSPTX manteve-se constante ao longo do estudo terminando próximo ao valor basal e ao final os valores dos grupos Controle e HSPTX retornaram ao basal (T0) (P > 0,1).

Figura 41 - Razão VD/VE no final da sístole do momento T90 ao T180



VD/VE Sístole – razão entre o ventrículo direito e o esquerdo no final da sístole. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

7.5. Tempo de Relaxamento Isovolumétrico - Bactéria

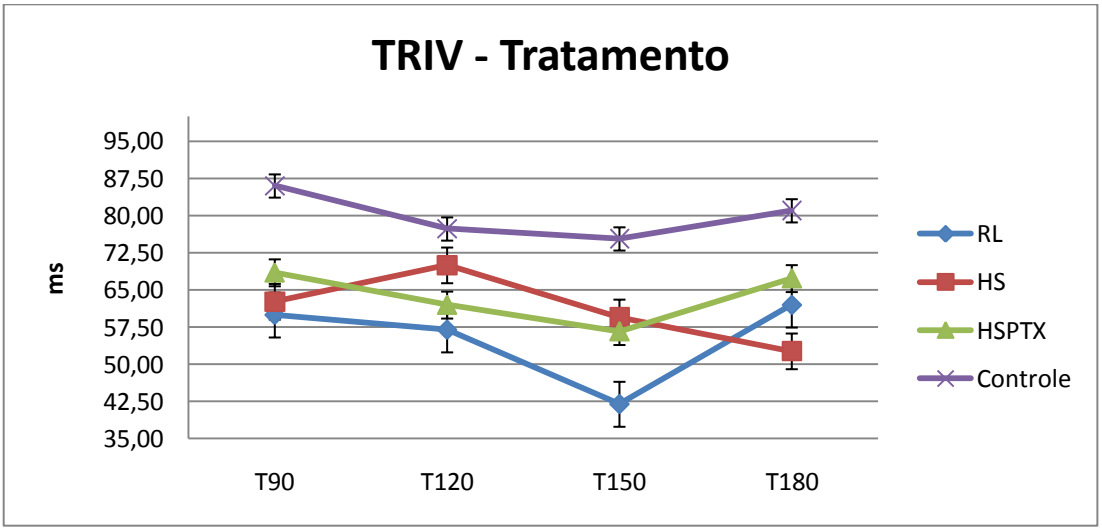
Os grupos RL, HS e HSPTX apresentaram redução de seus valores em relação ao longo do tempo. Porém não houve diferença estatística entre os grupos ao longo do tempo de inoculação bacteriana.

7.6. Tempo de Relaxamento Isovolumétrico - Tratamento

O grupo Controle manteve-se estável em níveis bastante acima dos demais grupos ao longo do tempo (figura 42). Mas não houve diferença estatística entre os grupos ao longo do tempo.

Ao final os valores dos grupos tratados (RL, HS e HSPTX) retornaram ao basal (P > 0,05).

Figura 42 – TRIV do momento T90 ao T180

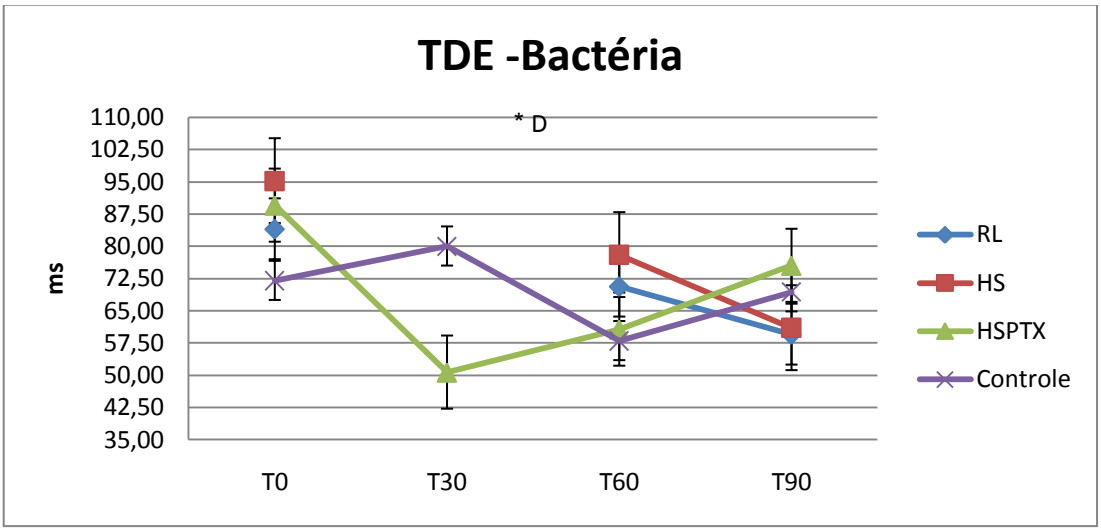


TRIV – Tempo de relaxamento isovolumétrico. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

7.7. Tempo de desaceleração do PICO E - Bactéria

O grupo Controle apresenta redução de seus valores ao longo do tempo experimental (figura 43). Houve diferença estatística entre os grupos RL e HSPTX (p < 0,05, 95% Int. Conf. 4,60 a 87,00).

Figura 43 – TDE do momento T0 ao T90



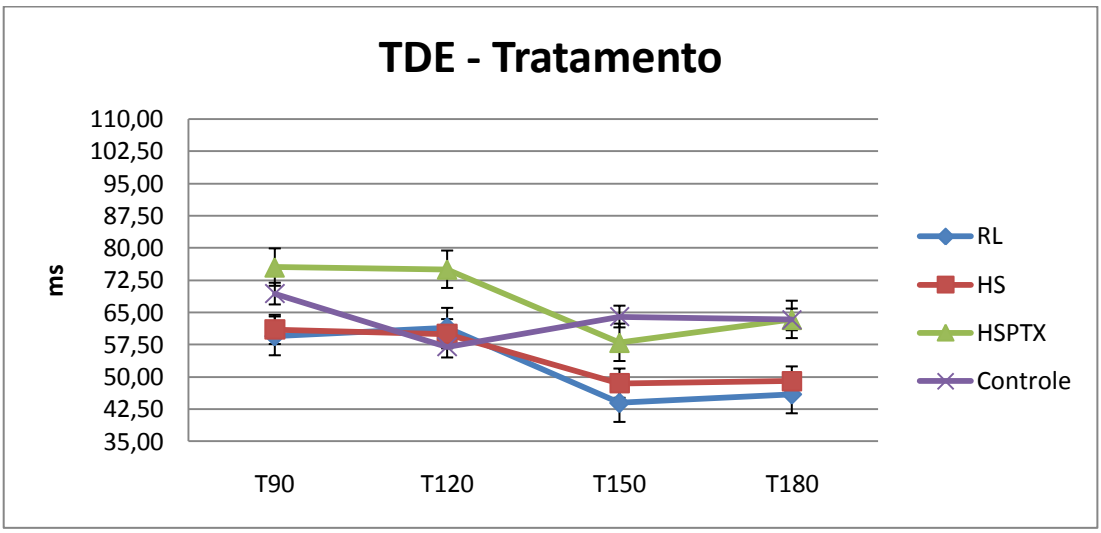
TDE – Tempo de desaceleração do Pico E. * diferença significativa ao longo do tempo. D = RL X HS. T0 a T90 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

7.8. Tempo de desaceleração do PICO E - Tratamento

O grupo RL mostra a mesma tendência em reduzir seus valores após os 120 minutos que os demais grupos tratados. Já o grupo Controle se mantém constante ao longo do tempo (figura 43).

Não houve diferença estatística entre os grupos ao longo do tempo e ao final os valores do grupo tratado com HSPTX retornaram ao basal (T0) ($P > 0,05$).

Figura 44 – TDE do momento T90 ao T180



TDE – Tempo de desaceleração do Pico E. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

7.9. Fração de Ejeção - Bactéria

Não houve diferença estatística entre os grupos ao longo do tempo.

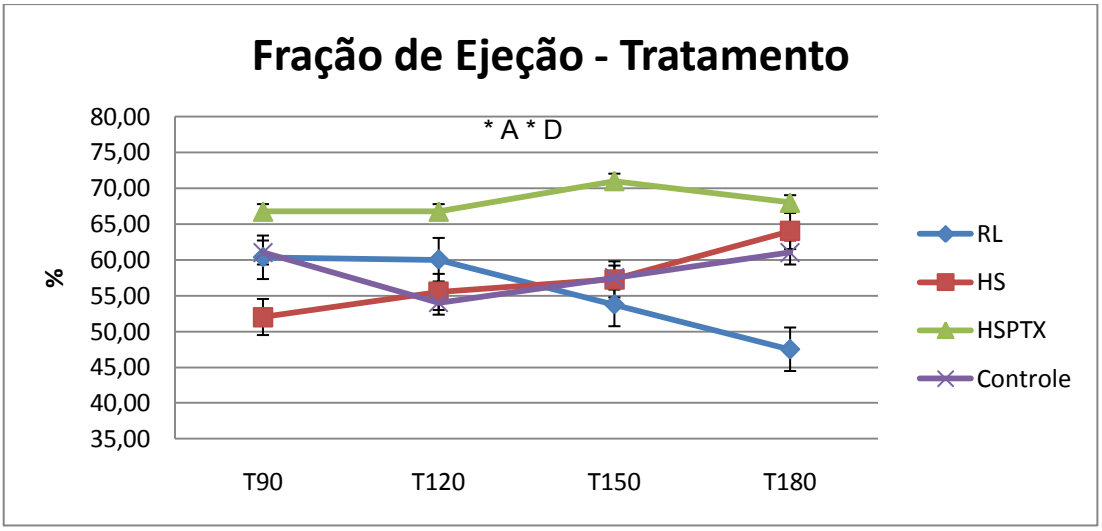
7.10. Fração de Ejeção - Tratamento

O grupo HSPTX se manteve estável após a instituição do tratamento. Já o grupo RL caiu constantemente até os 180 minutos e os demais grupos apresentaram acréscimos em seus valores (figura 45).

Houve diferença estatística entre os grupos Controle e RL ($p < 0,05$, 95% Int. Conf. -0,44 a -0,01) e os grupos RL e HS ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. 0,08 a 0,50) ao longo do tempo.

Ao final, no entanto, os valores dos grupos tratados RL, HS e HSPTX retornaram ao basal (T0) ($P > 0,5$).

Figura 45 – Fração de ejeção do momento T90 ao T180



FE – fração de ejeção. * diferença estatística ao longo do tempo. A = Controle X RL e D = RL x HS. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

7.11. Razão E"/A" septo – Bactéria

Não houve diferença estatística entre os grupos ao longo do tempo.

7.12. Razão E"/A" septo – Tratamento

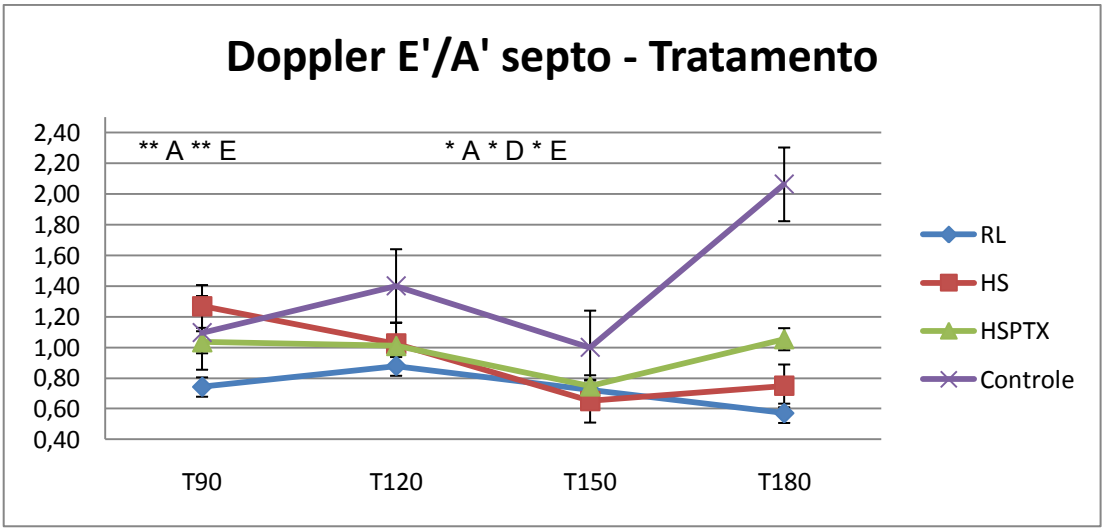
Enquanto o grupo Controle apresentou seus valores aumentados ao longo do tempo, após os 90 minutos, os demais grupos se mantiveram relativamente estáveis ao longo do tempo (figura 46).

Houve diferença estatística tanto nos valores basais ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. 0,77 a 2,87) quanto ao longo do tempo ($p < 0,001$, 95% Int. Conf. -0,04 a -0,01) entre os grupos Controle e RL.

O grupo RL se difere significativamente também do grupo HSPTX em relação ao valor base ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. -2,26 a -0,58) e ao longo do tempo ($p < 0,001$, 95% Int. Conf. 0,01 a 0,03) e apenas ao longo do tempo ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. 0,004 a 0,03) em relação ao grupo HS.

Ao final os valores dos grupos tratados RL, HS e HSPTX retornaram ao basal (T0) ($P > 0,5$).

Figura 46 – Doppler „E/"A" do momento T90 ao T180.



Doppler „E/"A" – Doppler medido no septo interventricular com a razão entre entrada rápida e a demorada de sangue na sístole. * diferença estatística ao longo do tempo, ** diferença estatística entre os valores de base. A = Controle X RL , D = RL X HS e E = RL x HSPTX. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão. Barras indicam erro-padrão.

7.13. Índice de Performance Miocárdica do VE – Bactéria

Não houve diferença estatística entre os grupos ao longo do tempo.

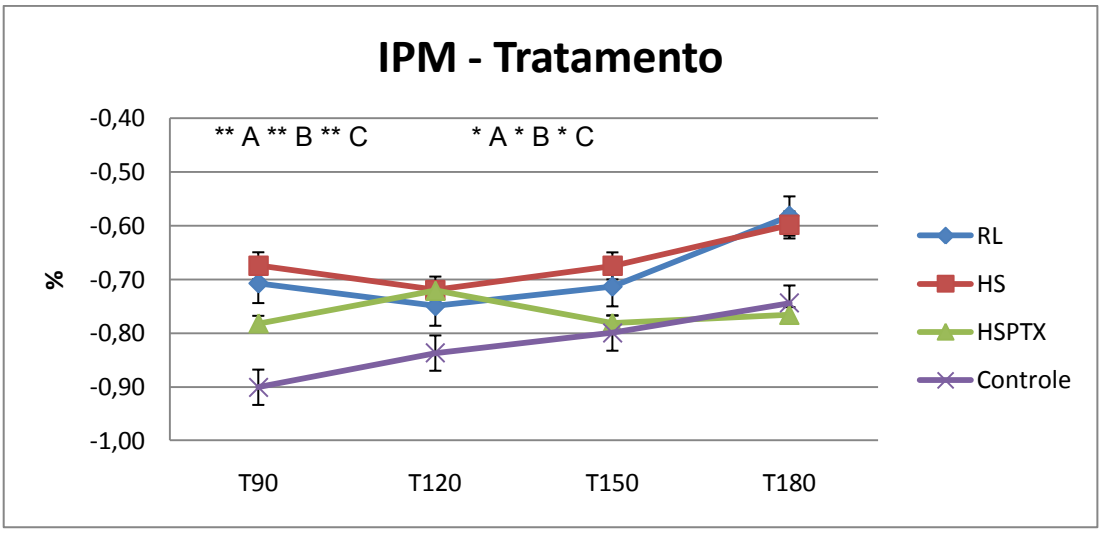
7.14. Índice de Performance Miocárdica do VE – Tratamento

Os grupos apresentaram aumento em seus valores ao longo do tempo (figura 47).

Houve diferença estatística entre os grupos Controle X RL ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. -2,40 a -0,67), Controle X HS ($p < 0,001$, 95% Int. Conf. -2,14 a -0,63) e Controle X HSPTX ($p < 0,001$, 95% Int. Conf. -2,19 a -0,72), em relação aos valores basais.

Ocorrendo o mesmo ao longo do tempo experimental: Controle X RL ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. 0,005 a 0,03), Controle X HS ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. 0,006 a 0,02) e Controle X HSPTX ($p < 0,01$, 95% Int. Conf. 0,007 a 0,03).

Figura 47 – IPM do momento T90 ao T180



IPM – índice de performance miocárdica. * diferença estatística ao longo do tempo, ** diferença estatística entre os valores de base. A = Controle X RL , B = Controle X HS e C = Controle x HSPTX. T90 a T180 = tempo experimental em minutos. Barras indicam erro-padrão.

8. Histopatológico

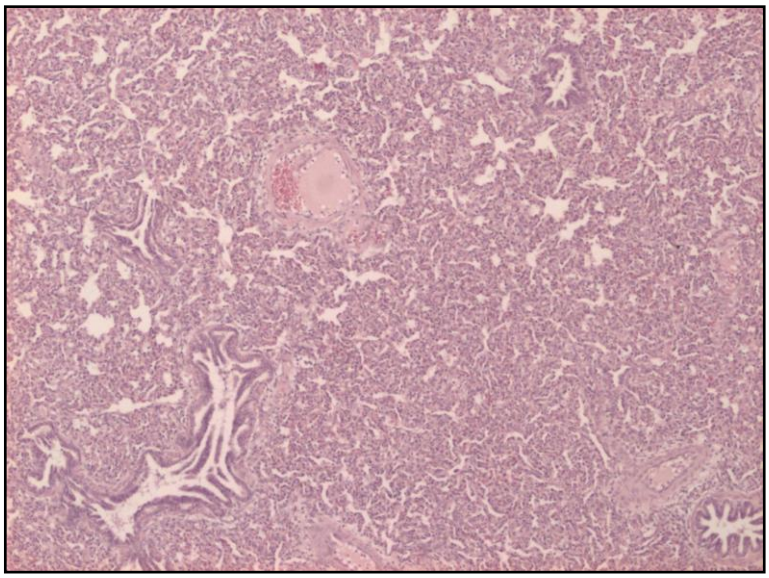
8.1. Avaliação qualitativa

Pulmões

Podem-se observar eventos deletérios, como: pneumonia intersticial grave (figura 48), broncopneumonia (figura 49), edema intersticial moderado, congestão pulmonar moderada, espeçamento do septo alveolar (grupo HS) e a presença de focos hemorrágicos (grupo HSPTX). A totalidade dos animais apresentou, no entanto, algum grau de pneumonia, variando de discreta (pequenos focos) a grave (grande parte do tecido analisado).

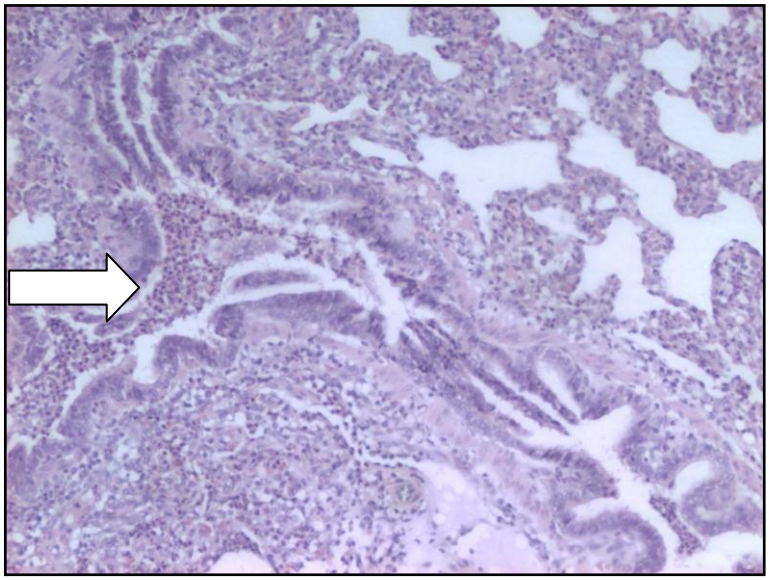
Uma observação a ser feita em relação aos grupos tratados com HS seria a de que os infiltrados inflamatórios destes grupos não possuem em sua vasta maioria a presença de neutrófilos, diferentemente dos grupos controle e RL. Já os macrófagos e linfócitos estão presentes em quase todos os infiltrados inflamatórios pulmonares encontrados. O grupo Controle apresentou, diferentemente dos demais grupos, uma exsudação focal alveolar.

Figura 48 - Pulmão com quadro de pneumonia intersticial, mostrando intenso infiltrado inflamatório difuso no interstício pulmonar e brônquios e bronquíolos congestos



Aumento 4x – Grupo HS, FONTE: Carolina Gonçalves Pires

Figura 49 - Detalhe de bronquíolo com infiltrado inflamatório (seta) característico de broncopneumonia

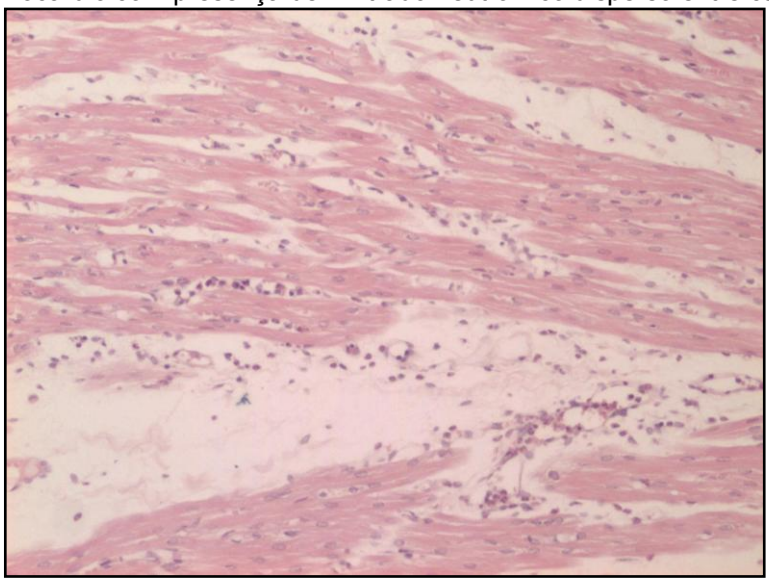


Aumento 10x – Grupo HSPTX. FONTE: Carolina Gonçalves Pires

Coração

Foi observada a presença de um foco de infiltrado neutrofílico disperso entre os cardiomiócitos do ventrículo direito em região perivascular associada ao interstício (figura 50) em um animal do grupo controle. Nos demais animais e grupos não houve alteração.

Figura 50 - Miocárdio com presença de infiltrado neutrofílico disperso entre cardiomiócitos



Aumento 4x – Grupo Controle. FONTE: Carolina Gonçalves Pires

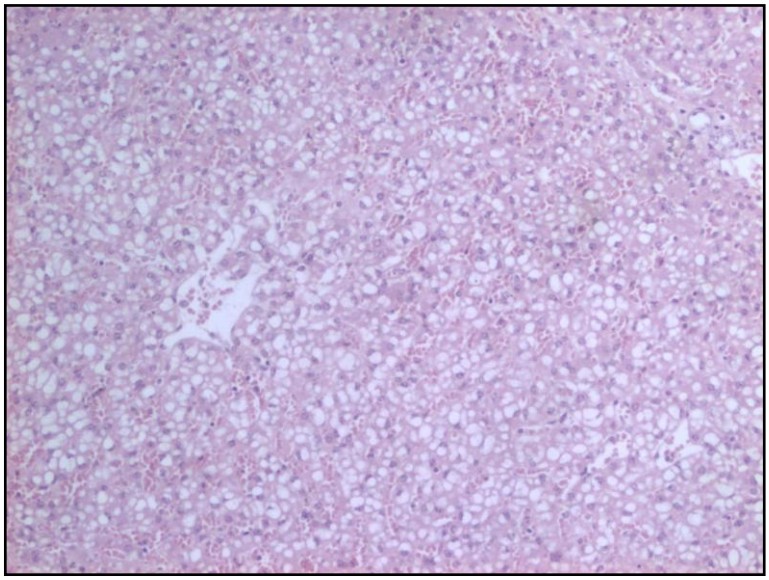
Fígado

Todos os grupos apresentaram um discreto infiltrado inflamatório, em sua maioria composto por neutrófilos e poucos linfócitos.

Todos os grupos apresentaram também algum grau de degeneração hepática, principalmente macrogoticular. O grau mais grave de degeneração, no entanto, foi encontrado em um animal do grupo HSPTX (figura 51). Casos moderados puderam ser evidenciados no grupo Controle.

A congestão hepática discreta, moderada e inclusive grave possui exemplares nos grupos HS, HSPTX e Controle.

Figura 51 - Fígado com presença de degeneração macrogoticular grave



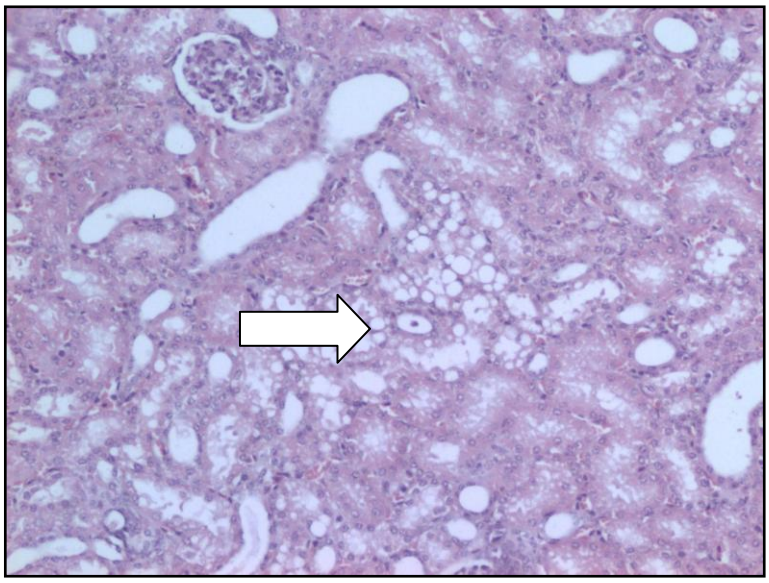
Aumento 10x – Grupo HSPTX. FONTE: Carolina Gonçalves Pires

Rim

Um infiltrado inflamatório foi encontrado nos rins dos animais de todos os grupos exceto do grupo RL, que não apresentou nenhum tipo de lesão renal microscópica.

As lesões mais graves foram evidenciadas nos grupos tratados com HSPTX. Entre estas estão: a congestão moderada e a nefrose. Estando esta nefrose presente em 3 dos 7 animais do grupo HSPTX cuja análise histopatológica foi realizada (figura 52).

Figura 52 – Rim com a presença de infiltrado inflamatório moderado e nefrose (seta)



Aumento 10x - Grupo HS+PTX. FONTE: Carolina Gonçalves Pires

Intestino Delgado

Lâmina Própria

Todos os grupos apresentaram infiltrados inflamatórios nesta região. Pudemos encontrar de maneira dispersa macrófagos e eosinófilos além de linfócitos.

Houve aqui, mais uma vez, uma tendência quimiotática celular que se traduziu na presença de plasmócitos nos sítios inflamatórios apenas dos grupos tratados com HS.

Submucosa

Presença de infiltrado inflamatório apenas dos grupos tratados com HS. Apresentaram áreas edemaciadas os grupos Controle, HS e HSPTX.

Serosa

Presença de sítios inflamatórios nos grupos Controle, HS e HSPTX. Houve presença de neutrófilos em todos os grupos neste sítio. O grupo controle apresentou também discreto edema nesta região.

Placas de Peyer

Houve hiperplasia das placas nos grupos Controle, RL e HSPTX (figura 53).

Intestino Grosso (Cólon)

Lâmina Própria

Todos os grupos apresentaram infiltrados inflamatórios nesta região com a presença constante de linfócitos.

Houve aqui, mais uma vez, uma tendência quimiotática celular que se traduziu na presença de plasmócitos nos sítios inflamatórios apenas dos grupos tratados com HS.

Os grupos Controle e HSPTX apresentaram edema nesta região, tendo o primeiro grupo obtido o maior grau de lesão.

Submucosa

Presença de infiltrado inflamatório em todos os grupos sem predileção por tipo celular.

Todos os grupos apresentaram edema nesta região, estando o maior grau de lesão localizado no grupo Controle.

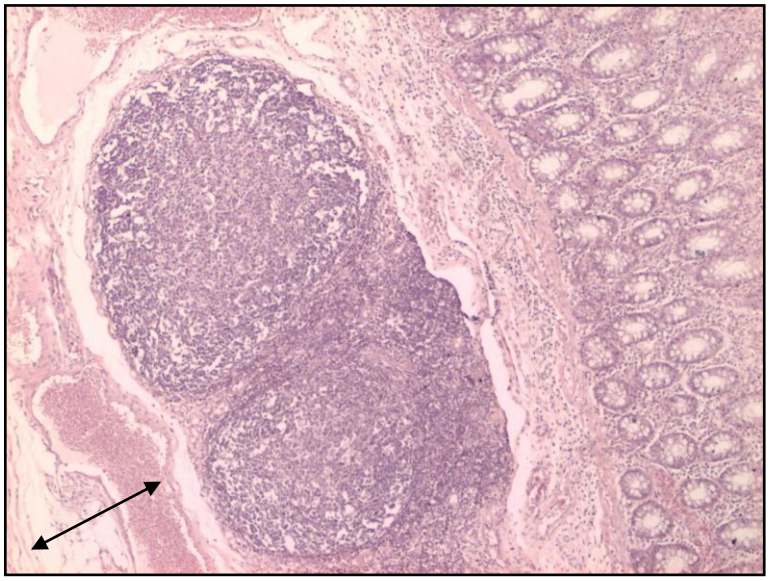
Serosa

Presença de infiltrado inflamatório em todos os grupos sem predileção por tipo celular. Edema evidenciado principalmente no grupo RL (figura 54).

Muscular

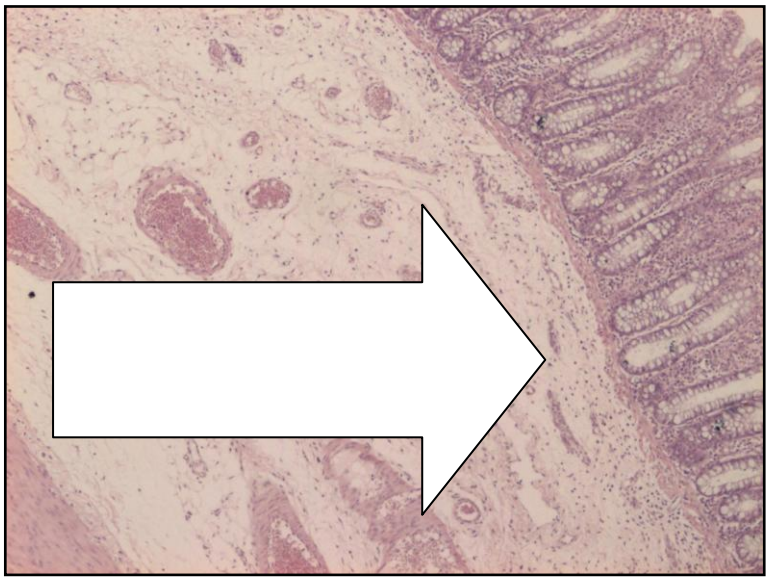
Presença de infiltrado inflamatório em todos os grupos. O infiltrado neutrofílico foi evidenciado apenas no grupo HSPTX.

Figura 53 – Hiperplasia de placa de Peyer (seta) e edema em submucosa com infiltrado inflamatório discreto



Aumento 4x – Grupo RL. FONTE: Carolina Gonçalves Pires

Figura 54 – Edema em serosa intestinal com distanciamento entre região de vilosidades e camada muscular (representado pela seta)



Aumento 4x – Grupo RL. FONTE: Carolina Gonçalves Pires

DISCUSSÃO

1. Modelo experimental

A bactéria Gram negativa *E.coli* é o patógeno que mais freqüentemente acomete humanos mundialmente, e 15% desses casos acabam tornando-se casos de sepse (*8, 64*). Em 24 países da Europa a *E. coli* é o terceiro agente causador de sepse mais frequente em UTI (*8*).

A escolha da utilização deste patógeno para a indução do modelo experimental de choque séptico deste trabalho adveio tanto da sua alta incidência quanto da conhecida técnica metodológica já utilizada em nossos laboratórios com o modelo canino (*53, 54, 59*).

Dentre os danos causados pela inoculação endovenosa de *E. coli* em suínos encontrou-se a redução da função cardíaca, a lesão tecidual pulmonar direta com presença de hipertensão pulmonar e falência respiratória (redução da PaO_2 com aumento da $PaCO_2$) com ativação celular de mono e polimorfonucleares (*72*).

As endotoxinas das paredes de bactérias Gram negativas, por sua vez, têm pouca toxicidade direta, dependendo de sua lise e exposição dos LPS de sua membrana para que haja ligação com os fosfolipídios das células do sistema imune e sua ativação. Mudanças ocasionadas pelas endotoxinas no processo de fosforilação e alterações na atividade de proteínas fosfatases (serina e treonina) podem explicar em parte as alterações cardíacas, através da menor entrada de cálcio nos retículos sarcoplasmáticos e consequentemente redução cinética do relaxamento cardíaco (*73*).

Com o interesse em estudar as alterações cardiovasculares, presentes no choque séptico, através da ecocardiografia e das avaliações

hemodinâmicas, o modelo de indução de choque séptico através da inoculação intravenosa de *E. coli* mostrou-se, por este lado, também satisfatório.

A estratégia de reposição hídrica de cada um dos grupos do presente estudo foi baseada nos resultados positivos encontrados em trabalhos anteriores de nosso grupo: a solução de Ringer lactato fornecida em 20 minutos a uma taxa de 32 ml/kg para os animais do grupo RL (*53*) (*59*), o uso da solução salina hipertônica isoncótica na dose de 4 ml/kg por 5 minutos (*43*), e a própria utilização da solução hipertônica, que é estudada em nossos laboratórios desde a década de 1980 (*9, 15, 54, 74*).

O uso da pentoxifilina adveio, por sua vez, do já demonstrado sucesso em moderar parte da resposta inflamatória dos pacientes sépticos graves, assim como dos benefícios microcirculatórios demonstrados por sua capacidade hemorreológica (*16*), e o seu uso em conjunto com a solução salina hipertônica foi consequente à extensão de suas aplicabilidades em casos de sepse grave (*17, 56, 65*).

A utilização da pentoxifilina em conjunto com a solução salina hipertônica a 7,2% em meio a 6% do colóide “Hydroxyethylstarch” mostrou-se passível de investigação, portanto, tornando-se o alvo de nossa pesquisa.

Nos primeiros pilotos foi estabelecido que o tempo de infusão bacteriana sugerido inicialmente seria pequeno (30 minutos) e a taxa de infusão muito rápida, levando os animais a óbito. Deste modo, um tempo maior foi estipulado e a inoculação passou a ser realizada em 60 minutos. Este delineamento de 30 minutos de infusão já havia sido testado anteriormente em nosso laboratório e produzido resultados satisfatórios, porém utilizando como modelo o cão (*59*).

No caso do presente estudo houve uma reação exacerbada dos suínos à rápida inoculação bacteriana, ocasionando um aumento agudo e acentuado da pressão arterial pulmonar, levando a uma instabilidade cardiovascular acentuada e em grande parte das vezes fatal. Uma

constituição diferente do sistema retículo-endotelial pulmonar parece ser nos suínos a possível explicação para tal comportamento (*8*).

2. Alterações Hemodinâmicas

Os diferentes protocolos de ressuscitação do presente estudo, baseados exclusivamente em suporte volêmico com fluidos, não se mostraram eficientes em reverter os efeitos causados pela inoculação bacteriana, referentes aos parâmetros macro-hemodinâmicos – hipotensão arterial e hipertensão pulmonar - acompanhando inclusive a mesma tendência do grupo Controle. No entanto, deve-se evidenciar o fato dos grupos HS e HSPTX terem recebido menos fluido de resgate num tempo 4 vezes mais rápido que o grupo RL.

Estes dados embasam o fundamento da utilização de pequenas quantidades de fluido, que podem ser rapidamente infundidas, para a sustentação hemodinâmica do paciente até sua chegada na unidade de tratamento intensivo (*54*). Já que há uma comprovada relação entre a melhora do prognóstico do paciente com a precocidade da ressuscitação hídrica realizada (*54*).

A solução hipertônica está intrinsecamente relacionada à expansão volêmica, tão eficiente quanto à obtida através de grandes volumes de cristalóides (*15, 52, 54*). Este evento se dá por meio de sua ação osmótica responsável por drenar o líquido do extra para o intravascular. O não incremento das pressões sistêmicas nos grupos HS e HSPTX, nesse caso, também pode ser atribuído ao potencial efeito vasodilatador que este fluido promove (*15*). Em ambos os casos o incremento osmótico após o tratamento pode ser avaliado através do aumento dos valores de sódio e cloro séricos verificados nos 2 grupos experimentais HS e HSPTX (APÊNDICES, figura 60).

A temperatura, apesar da pequena variação apresentada (aproximadamente 1°C), mostrou-se significativamente diferente. Os grupos que receberam fluidoterapia em maior quantidade (RL e HSPTX)

apresentaram as maiores perdas, sendo estas provavelmente relativas à administração de fluidos em temperatura ambiente (cerca de 20º C).

A redução da PAM observada a partir dos 15 minutos do início da inoculação bacteriana é vinculada à redução da resistência vascular sistêmica, e o mecanismo principal para a ocorrência desta seria a liberação de mediadores inflamatórios e a presença de disfunção autonômica (*27*). Tal comportamento foi também observado por Coimbra e colaboradores em 2006, porém em modelo de choque hemorrágico (*17*).

A liberação de citocinas induz uma crescente produção de NO e este, por sua vez, causa vasodilatação nos leitos vasculares, reduzindo a PAM e consequentemente a pré-carga. Estes mediadores parecem agir negativamente na contratilidade cardíaca por meio da redução da eficiência da utilização do cálcio pelos miócitos (*75*). A resposta autonômica simpática, no entanto, pôde ser visualizada nos primeiros 15 minutos, nos quais houve aumento dos valores da PAM acima do basal.

O desempenho miocárdico inadequado é caracterizado pela depressão sistólica do ventrículo esquerdo, alteração da complacência ventricular e disfunção ou dilatação diastólica. Sendo esta uma complicação comum encontrada nos estágios iniciais do choque séptico (*31*). Nos grupos HS e HSPTX apesar do aumento do índice cardíaco, da fração de ejeção e do índice do volume sistólico, não se verificou um aumento proporcional relativo ao trabalho de ejeção ventricular, podendo, portanto ser interpretado como uma deficiência de complacência miocárdica.

As respostas às variações da oxigenação estão reduzidas nos pacientes sépticos graves devido à diminuição da sensibilidade ao quimiorreflexo (*27*).

Sendo a sensibilidade desta resposta indicadora da interação adequada entre as vias simpato e parasimpatomiméticas (*27*), o incremento do índice cardíaco após a instituição dos tratamentos evidencia a resposta autonômica presente, principalmente dos grupos tratados com solução

salina hipertônica-isoncótica, sem que houvesse alteração alguma na pressão arterial média. Demonstrando, neste caso, o privilégio autonômico do sítio cardíaco.

A fração de ejeção dos grupos tratados retorna ao nível basal ao final do experimento, com o grupo HS demonstrando os maiores valores. A melhora da função sistólica parece ser a melhor explicação para este evento (*26*), mas, no entanto, a fração de ejeção demonstra apenas uma aproximação da função sistólica, pois esta não é afetada apenas pela contratilidade, mas também pelas pré e pós-cargas (*26*). De modo que tendo havido redução da resistência vascular sistêmica, diminuindo a pós-carga do VE, não se pode avaliar de maneira solitária este parâmetro para referir-se à contratilidade miocárdica (*26*).

A disfunção do VD também pode ser observada em casos de choque séptico e a sua ocorrência pode explicar inclusive alguns casos em que há inabilidade da expansão volêmica em melhorar o estado clínico do paciente, já que a pré-carga continua evidentemente reduzida (*26*). Nesses casos o suporte inotrópico é requerido (*26*). As alterações como o tromboembolismo pulmonar ou o desenvolvimento da SARA que levam ao aumento da PAPM podem ser também componentes da disfunção ventricular direita observada, causando a redução da pós-carga do VD (*35*).

Houve, no entanto, uma melhora relativa à disfunção diastólica de complacência encontrada, evidenciada pela manutenção da razão VD/VE no final da sístole do grupo HSPTX e pela redução da razão dos segmentos E"/A" do Doppler tecidual do septo miocárdico nos grupos tratados, voltando inclusive aos índices basais. Demonstrando uma boa capacidade da expansão volêmica realizada em melhorar a pré-carga, principalmente no grupo com pentoxifilina.

O índice de performance miocárdico fornece valioso prognóstico clínico já que parece ser independente da frequência cardíaca, pressão arterial, geometria ventricular, regurgitação valvar, pré e pós-cargas (*76*).

O IPM é um índice temporal avaliado através do modo Doppler que combina o desempenho sistólico e diastólico miocárdico. (*77*). Conceitualmente simples, é descrito como sendo mais preciso para análise da função cardíaca global do que os parâmetros de avaliação isolada (*78*) (*79*) e representa a razão do tempo total gasto na atividade isovolumétrica (contração isovolumétrica e relaxamento isovolumétrico) pelo tempo de ejeção.

No presente estudo nota-se a manutenção deste índice ao longo do tempo (em torno de -0,75) no grupo HSPTX e um crescente aumento dos valores nos demais grupos. Os níveis mais altos deste índice correspondem a situações de disfunção cardíaca mais grave (*76*). Sendo que, desta forma, através do IPM pode-se dizer que o tratamento com HSPTX preservou a função cardíaca por um maior tempo em relação aos demais grupos.

Logo após o início da inoculação bacteriana percebeu-se um acentuado incremento da PAPM com os tratamentos não surtindo na resolução deste quadro hipertensivo. Semelhantemente ao encontrado por Aghajani E. e colaboradores em 2009 em seus experimentos (*75*).

O aumento da PAPM está ligado ao início do quadro de SDMO (síndrome da disfunção de múltiplos órgãos) causando o aumento da taxia de macrófagos e polimorfonucleares, principalmente para o endotélio pulmonar, e a liberação sistêmica de citocinas pró-inflamatórias e antiinflamatórias (como as IL1β, 6 e 10, assim como o TNFα) (*8, 17*).

Uma constituição diferente do sistema retículo-endotelial pulmonar parece ser a possível explicação para a instalação precoce de hipertensão pulmonar. Verificou-se através do exame de histopatologia presença de macrófagos e neutrófilos alveolares que seriam responsáveis pelo aumento tão acentuado da pressão pulmonar. Estes, quando ativados, levam à perda da integridade da barreira endotelial pulmonar, dando início ao quadro de edema intersticial e colapso alveolar (*8*).

Já a saturação venosa mista de oxigênio, antes tida como uma indicadora do débito cardíaco, é sabidamente agora influenciada por outras variáveis, como a alteração no nível de hemoglobinas (*80*). Neste estudo, no entanto, obteve-se pouca variação em relação aos níveis de hemoglobina arterial. Assim sendo as alterações na SvO_2 observadas provavelmente mostram a situação orgânica do balanço da oferta e da demanda de oxigênio, corroborando o fato de ser utilizada com sucesso, portanto, para substituir as medidas da DO_2 e do VO_2 em pacientes críticos (*50*).

A saturação venosa mista de oxigênio apesar de não ter apresentado diferenças estatisticamente significativas, mostrou importante diferença absoluta entre os grupos. De fato, os grupos HS e HSPTX apresentaram, após a instituição dos respectivos tratamentos, níveis de saturação venosa mista de oxigênio dentro dos limites tidos como normais (acima de 70%), indicando uma situação de restauração da oxigenação tissular e de sucesso dos tratamentos, fato não evidenciado nos demais grupos.

Já a pressão arterial média, ao longo do tempo, permaneceu estatistica e visualmente semelhante em todos os grupos, não apresentando nenhuma melhora hemodinâmica em relação aos tratamentos instituídos.

A melhora evidenciada através da SvO_2, e não evidenciada pela PAM, leva à discussão sobre o real significado da manutenção dos níveis pressóricos em valores fisiológicos em pacientes críticos de UTI, e a constante inoculação de fluidos nestes em busca de “end points”.

A redução de respostas do sistema autônomo está intrinsecamente relacionada ao mau prognóstico e o funcionamento adequado deste mecanismo influencia diretamente a sensibilidade dos reflexos à variação volêmica (*27*). O controle da pressão arterial deve ser cauteloso, portanto, pois a inoculação de grande quantidade de fluidos em nada auxiliará a terapêutica se não for feito um suporte vasopressor conjuntamente a ele. Fato evidenciado neste estudo, através da falha da reposição volêmica em restaurar a pressão arterial, e corroborado por Rivers e colaboradores em

2001 (*7*), com a melhoria de ambos os parâmetros, SvO_2 e Pressão Arterial, através do uso de vasoativos em seus protocolos.

No entanto, não se pode deixar de pensar na elevação dos níveis de SvO_2 oriunda da má distribuição do fluxo sanguíneo, que faz com que haja o retorno da circulação venosa sem o sangue ter transferido o oxigênio para os tecidos adjacentes (*50*). Deste modo, para colher informações sobre a microcirculação, avaliaram-se também o fluxo da veia porta e o sangue do território hepático.

Demonstrando claramente que a oxigenação de determinados sítios orgânicos pode ter permanecido aquém do ideal, mesmo com valores normais da saturação venosa mista de oxigênio, a saturação hepática de oxigênio no grupo HS não demonstrou o mesmo incremento do grupo HSPTX. Ficando seus níveis abaixo de 70%, assim como os dos grupos RL e Controle. Já o grupo HSPTX alcançou também no território hepático os patamares do sucesso em relação à restauração da saturação de oxigênio.

Já o fluxo esplâncnico regional reduz-se devido à disfunção hemodinâmica da microvasculatura desta região seguida da lesão endotelial causada no choque séptico (*28*). O acometimento precoce destes órgãos dá-se devido à sensibilidade exacerbada dos seus leitos vasculares ao estímulo inflamatório sistêmico que leva à redistribuição dos fluxos para outros territórios (*28*).

Os grupos apresentaram-se muito similares em relação à $PrCO_2$ separadamente, mas ao avaliar-se o gradiente jejuno–arterial de CO_2 observou-se um aumento constante, embora não significativo, desses valores no grupo HS, a partir dos 90 minutos, sem que os demais o acompanhassem.

Ao rápido incremento do conteúdo de dióxido de carbono da mucosa jejunal atribui-se a estase sanguínea que ocorre nestes leitos vasculares. Desta maneira o CO_2 liberado pelas células em sofrimento metabólico fica estagnado no leito vascular das proximidades. Estes danos levam a perda

da integridade da barreira da mucosa intestinal, que, por sua vez, leva ao detrimento ainda maior do quadro do paciente séptico grave (*48*). O incremento do gradiente jejuno-arterial de CO_2 observado, portanto, demonstra tanto a falha na retirada do CO_2 produzido dos leitos vasculares quanto o aumento de sua produção pelas células em anaerobiose.

Ainda no âmbito microcirculatório sabe-se que o fígado é parcialmente protegido da redução da perfusão esplâncnica pela resposta tampão da artéria hepática. Essa resposta ocorre principalmente através da interação entre a veia porta e o fluxo da artéria hepática, na qual há uma tendência em manter-se o fluxo hepático em detrimento ao fluxo mesentérico, em situações de baixo fluxo sanguíneo sistêmico (*32*). A terapia, nestes casos, deve incluir métodos de redução aos danos ao território esplâncnico para que a incidência de falência múltipla de órgãos seja reduzida e consequentemente a mortalidade (*25, 33*).

Para a verificação de tais alterações regionais pode-se utilizar a mensuração do fluxo portal, que neste estudo cursou com um discreto aumento de seus índices após a instituição dos tratamentos, demonstrando uma resposta positiva, porém parcial, desta variável.

Apesar de os tratamentos propostos terem falhado em restaurar o fluxo basal regional esplâncnico de maneira geral, pode-se depreender que os grupos RL e HSPTX mostraram-se superiores ao grupo HS ao longo do tempo, por apresentarem menores gradientes jejuno-arteriais de CO_2, apesar de não haver diferença estatística.

Portanto, levando-se em conta a melhora microcirculatória do grupo HSPTX devido aos valores de saturação venosa mista e hepática de oxigênio acima de 70% e redução dos valores do gradiente jejuno–arterial de CO_2 verificados, neste grupo, ao longo do tempo, pode-se pressupor que a pentoxifilina, como também demonstrado em outros estudos (*16, 56, 65*) possui ação benéfica junto à microcirculação.

A redução do índice de resistência vascular sistêmica verificada durante as diferentes fases do estudo está provavelmente relacionada à liberação dos mediadores inflamatórios (TNFα, IL2, 6, 8 e 15 e NO) e sua interação com o endotélio (*12, 27*), causando vasodilatação. Este aumento do continente vascular, por sua vez, faz com que haja redução das pressões sistêmicas mesmo que o índice cardíaco esteja aumentado, como se pode observar nos resultados, principalmente nos grupos tratados com HS (*81*).

Dentre os resultados obtidos pode-se dar especial atenção aos valores séricos do lactato arterial do grupo HSPTX que se apresentaram significativamente mais elevados que todos os demais após os 120 minutos experimentais. Já o lactato do grupo HS permaneceu estável e em níveis mais baixos, mostrando uma diferença provavelmente causada pela adição da pentoxifilina à solução salina hipertônica-isoncótica. Esta tendência se repetiu também nos índices de lactato venoso misto e hepático.

Como se sabe há uma correlação com altos índices de lactato e a taxa de mortalidade na sepse grave, mas mesmo assim a origem do aumento deste metabólito não é demonstrada facilmente (*82*).

Algumas explicações aqui são cabíveis, apesar de antagônicas. E deve-se levar em consideração fatores relacionados e não relacionados à hipóxia tecidual.

Primeiramente pode-se estar observando o “washout” do lactato produzido na microcirculação, durante o período de choque, através da ação da pentoxifilina na melhora microcirculatória. Podendo este efeito ser observado no curto período de tempo de desenvolvimento da doença e de acompanhamento dos resultados (*83*).

Este fenômeno pode ser embasado pelo fato da saturação venosa mista e hepática de oxigênio deste grupo estar dentro dos valores normais ao final do experimento, o que não ocorre em nenhum dos demais grupos, inclusive no HS. Assim como pela presença da redução do gradiente jejuno-arterial de CO_2 semelhante aos grupos Controle e RL. O que denota a

menor presença de hipoperfusão tecidual e consequente hipóxia tissular nestes animais após a instituição do tratamento.

O lactato é produzido normalmente em tecidos com metabolismo alto ou aumentado, mesmo na ausência de hipoperfusão tecidual ou hipoxemia grave (*40, 82, 83*). Portanto, com o aumento metabólico de determinados órgãos, exemplificados aqui pelo músculo cardíaco através do aumento do índice cardíaco, do índice do volume sistólico e da fração de ejeção cardíaca, observados especialmente no grupo HSPTX, pode-se pensar em um aumento do lactato oriundo de maior atividade orgânica global e não apenas referente ao metabolismo anaeróbico instalado, ou até mesmo no direcionamento do fluxo sanguíneo para novas áreas perfundidas, aumentando a retirada do lactato destes sítios.

Neste caso através da mensuração dos níveis de piruvato (único meio de formação de lactato) (*82*) ou da inoculação de dicloroacetato, conhecido por aumentar a oxidação do piruvato quando há a presença de oxigênio, seria possível avaliar a presença de hipóxia e, consequentemente, estimar a origem do lactato produzido (*39, 40*).

Sob condições normais há a oxidação da molécula de glicose em acetil-CoA (acetil-coenzima A) através da enzima piruvato desidrogenase. A substância dicloroacetato tendo uma ação catalisadora sobre tal enzima aumenta essa oxidação. No entanto, se houver um déficit de oxigenação celular o incremento na produção de acetil-CoA através do consumo de piruvato não se dá corretamente (*39*). Alguns autores indicam inclusive a possibilidade do déficit da atividade da enzima piruvato desidrogenase ser um dos responsáveis pelo aumento da produção de lactato pelas células, através da sua metabolização a partir da molécula de glicose e de piruvato (*39*).

No entanto, como estes testes não foram realizados e a origem do lactato produzido permanece uma incógnita, deve-se levar em consideração outra hipótese.

Esta está relacionada a um efeito deletério da pentoxifilina dentro da sua associação à solução hipertônica-isoncótica no suíno, ocasionando disfunção celular e consequente maior produção de lactato. Esta hipótese pode ser embasada pelo aumento de sua produção através do metabolismo anaeróbio.

Efeitos colaterais do uso da pentoxifilina são raros e geralmente envolvem sintomas gastrointestinais, hipotensão e raros relatos de urticária (*84, 85*). No entanto, efeitos colaterais envolvendo o uso concomitante da pentoxifilina com outros fármacos têm sido divulgados. É o caso do estudo que mostra a maior dilatação do ventrículo esquerdo em ratos hipertensos após o uso da pentoxifilina concomitante a um beta agonista (*86*) e de um estudo que demonstra a morte de ratos por edema agudo de pulmão após a infusão de pentoxifilina seguida à anestesia com tiopental (*87*). Pereda et. al discutem, neste último caso, duas principais causas para esse edema pulmonar agudo, o bloqueio completo da produção de óxido nítrico pela ação sinérgica bloqueadora da pentoxifilina e do tiopental, fazendo com que o efeito protetor do NO nos pulmões seja interrompido ou a possível alteração da permeabilidade endotelial pulmonar pela redução da expressão do fator de crescimento endotelial vascular (*87*).

Os níveis de lactato sérico aumentam gradativamente e são mantidos altos pela estase sanguínea e pelo déficit circulatório nos leitos vasculares (*39, 82*).

Nesse caso observou-se, de fato, um aumento da taxa de consumo (VO_2) e da oferta de oxigênio tecidual (DO_2), principalmente no grupo HSPTX. Aumentos estes que corroboram com um possível shunt circulatório prejudicando as trocas gasosas entre capilares sanguíneos e o tecido (*40*), já que não foram acompanhados pela taxa de extração tecidual de oxigênio (TEO_2) deste mesmo grupo.

Outra causa de aumento dos níveis do lactato que vale a pena ser levada em consideração nesta discussão é a própria síndrome da resposta

inflamatória sistêmica (SIRS), que normalmente está associada à hiperlactatemia por hipóxia tecidual, mas que também pode aumentar os níveis de lactato através da produção de piruvato em determinados tecidos, como por exemplo, o pulmonar. A redução da atividade da enzima piruvato desidrogenase faz, neste caso, com que haja maior produção de lactato por este tecido (*82*). Nesse estudo verificou-se uma redução de até 50% na pressão parcial de oxigênio arterial que poderia justamente estar associada à lesão pulmonar.

Quando se pensa, no entanto, em falha na depuração do lactato, pode-se também ligar esta às lesões dos órgãos responsáveis (rins e fígado) (*12, 14, 32, 64, 80, 82*). Lesões estas também demonstradas através do estudo histopatológico.

O grupo HSPTX apresentou o mais grave quadro de lesão observada, em um de seus quatro animais acometidos por esse tipo de lesão, constituída por degeneração hepática macrogoticular difusa. Houve também a presença de nefrose em três dos sete animais avaliados nesse grupo (42%).

Nos casos de disfunção renal e hepática de pacientes sépticos graves além da inadequada depuração do lactato pode haver o incremento de sua produção por esses órgãos (*82*). E o acontecimento concomitante desses eventos aumenta ainda mais a taxa de mortalidade em UTI (Odds Ratio de 7,64) (*82*).

Com o metabolismo corpóreo tendendo em parte ao anaeróbio e com os níveis de lactato se elevando há também uma queda nos valores do pH sanguíneo (*83*). Em relação à acidose metabólica, neste estudo, observada, podem-se descrever três origens principais: o aumento do lactato, a acidose hiperclorêmica, a utilização orgânica do tampão bicarbonato e o aumento da PCO_2.

Pode-se corroborar a acidose encontrada em todos os animais com a redução dos valores de déficits de base e de bicarbonato ao longo do tempo

em todos os animais. Sendo que estes meios de determinação de acidose metabólica conseguem avaliar outras fontes de acidose, como ânions GAP além do próprio lactato (*88*).

O meio ácido por si pode levar a uma maior dissociação da molécula de oxigênio da hemoglobina fazendo com que ocorra um aumento da “entrega” de oxigênio sem que necessariamente haja o seu consumo (*39*). A hemoglobina arterial manteve-se igual para todos os grupos tratados, não sendo, portanto, a anemia fonte de questionamento.

- Limitações do estudo e considerações gerais

Alguns dos animais já apresentaram anormalidades cardíacas verificadas pelo ecocardiografista aos 15 minutos do experimento, não resistindo por mais de 30 minutos ao choque, fazendo com que o protocolo inicial de 30 minutos de infusão bacteriana fosse alterado para 60 minutos, reduzindo a taxa de indução de sepse.

Um quadro hipodinâmico instalava-se logo no início da infusão bacteriana (cinco primeiros minutos), levava à grave deterioração hemodinâmica seguida pelo óbito dos animais por parada cardíaca.

Nesses casos a primeira variável medida continuamente a evidenciar a morte eminente dos animais, através da redução de seus valores, foi a PCO_2 expirada ($ETCO_2$) (APÊNDICES) seguida pela saturação sanguínea por oximetria e somente depois pela pressão arterial sistêmica.

Tratou-se de um experimento controlado com modelo artificial de choque séptico com dose bacteriana elevada, sendo deste modo considerado artificial.

Havia em alguns dos animais a possibilidade de acometimento patológico pulmonar prévio.

A técnica anestésica utilizada e a ventilação mecânica podem ter atuado modificando parte da resposta cardiorrespiratória encontrada, fazendo com que os dados aferidos não possam ser transportados diretamente ao paciente clínico acordado e em ventilação espontânea.

CONCLUSÃO

A reposição volêmica guiada pela SvO_2 e constituída apenas pelo uso de soluções de reposição promoveu efeitos transitórios e insuficientes para uma completa restauração da perfusão tecidual.

Os grupos tratados com solução salina hipertônica-isoncótica mostraram-se semelhantes ao Ringer lactato na promoção de benefícios hemodinâmicos dos animais em choque séptico, tendo sido instituídos, no entanto, em menor tempo e quantidade significantemente menor.

A adição de pentoxifilina à solução salina hipertônica-isoncótica apesar de ocasionar um aumento sérico na concentração de lactato, levou a uma melhora cardíaca global e uma melhora na perfusão tissular.

Através da avaliação ecocardiográfica a solução salina hipertônica (HS) demonstrou melhoria significativa na pós-carga cardíaca quando comparada ao tratamento com Ringer lactato.

Houve melhoria significativa relativa à complacência cardíaca, presente tanto no grupo HS quanto HSPTX.

REFERÊNCIAS

[1] Angus DC, Linde-Zwirble WT, Lidicker J, Clermont G, Carcillo J, Pinsky MR. Epidemiology of severe sepsis in the United States: analysis of incidence, outcome, and associated costs of care. Critical care medicine. 2001 Jul;29(7):1303-10.

[2] Hotchkiss RS, Karl IE. The pathophysiology and treatment of sepsis. The New England journal of medicine. 2003 Jan 9;348(2):138-50.

[3] Silva E, Pedro Mde A, Sogayar AC, Mohovic T, Silva CL, Janiszewski M, et al. Brazilian Sepsis Epidemiological Study (BASES study). Critical care (London, England). 2004 Aug;8(4):R251-60.

[4] Dellinger RP, Levy MM, Carlet JM, Bion J, Parker MM, Jaeschke R, et al. Surviving Sepsis Campaign: international guidelines for management of severe sepsis and septic shock: 2008. Critical care medicine. 2008 Jan;36(1):296-327.

[5] Wenzel RP. Treating sepsis. The New England journal of medicine. 2002 Sep 26;347(13):966-7.

[6] Matot I, Sprung CL. Definition of sepsis. Intensive care medicine. 2001;27 Suppl 1:S3-9.

[7] 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. The New England journal of medicine. 2001 Nov 8;345(19):1368-77.

[8] Castellheim A, Thorgersen EB, Hellerud BC, Pharo A, Johansen HT, Brosstad F, et al. New biomarkers in an acute model of live Escherichia coli-

induced sepsis in pigs. Scandinavian journal of immunology. 2008 Jul;68(1):75-84.

[9] Cruz RJ, Jr., Yada-Langui MM, Garrido AG, Figueiredo LF, Rocha e Silva M. [Early effects of 7.5% hypertonic saline solution on splanchnic perfusion after hemorrhagic shock]. Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia. 2006 Mar-Apr;21(2):106-12.

[10] Pascual JL, Khwaja KA, Ferri LE, Giannias B, Evans DC, Razek T, et al. Hypertonic saline resuscitation attenuates neutrophil lung sequestration and transmigration by diminishing leukocyte-endothelial interactions in a two-hit model of hemorrhagic shock and infection. The Journal of trauma. 2003 Jan;54(1):121-30; discussion 30-2.

[11] Wilson MA, Chou MC, Spain DA, Downard PJ, Qian Q, Cheadle WG, et al. Fluid resuscitation attenuates early cytokine mRNA expression after peritonitis. The Journal of trauma. 1996 Oct;41(4):622-7.

[12] Otero RM, Nguyen HB, Huang DT, Gaieski DF, Goyal M, Gunnerson KJ, et al. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock revisited: concepts, controversies, and contemporary findings. Chest. 2006 Nov;130(5):1579-95.

[13] Mohammed I, Nonas SA. Mechanisms, detection, and potential management of microcirculatory disturbances in sepsis. Critical care clinics. Apr;26(2):393-408, table of contents.

[14] Vincent JL, Gerlach H. Fluid resuscitation in severe sepsis and septic shock: an evidence-based review. Critical care medicine. 2004 Nov;32(11 Suppl):S451-4.

[15] Coimbra R, Porcides R, Loomis W, Melbostad H, Lall R, Deree J, et al. HSPTX protects against hemorrhagic shock resuscitation-induced tissue

injury: an attractive alternative to Ringer's lactate. The Journal of trauma. 2006 Jan;60(1):41-51.

[16] Claessens YE, Dhainaut JF. Diagnosis and treatment of severe sepsis. Critical care (London, England). 2007;11 Suppl 5:S2.

[17] Silva MRe, Figueiredo LFPd. Small volume of hypertonic saline as the initial fluid replacement in experimental hypodinamic sepsis. Clinics. 2005;60:159-72.

[18] Coimbra R, Melbostad H, Hoyt DB. Effects of phosphodiesterase inhibition on the inflammatory response after shock: role of pentoxifylline. The Journal of trauma. 2004 Feb;56(2):442-9.

[19] 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. Anesthesia and analgesia. 2006 May;102(5):1518-24.

[20] Easby J, Greaves I. Current concepts in the diagnosis and management of trauma-related sepsis. Trauma. 2004 2004;6(1):1-11.

[21] Nduka OO, Parrillo JE. The pathophysiology of septic shock. Critical care clinics. 2009 Oct;25(4):677-702, vii.

[22] Wheeler AP, Bernard GR. Treating patients with severe sepsis. The New England journal of medicine. 1999 Jan 21;340(3):207-14.

[23] Court O, Kumar A, Parrillo JE, Kumar A. Clinical review: Myocardial depression in sepsis and septic shock. Critical care (London, England). 2002 Dec;6(6):500-8.

[24] Garrido A, Figueiredo LFPd, Cruz R, Silva MRe. Modest and transient systemic and splanchnic hemodynamic and metabolic benefits after fluid challenge in a severe sepsis model. Shock (Augusta, Ga. 2003;19(3).

[25] Vieillard-Baron A, Prin S, Chergui K, Dubourg O, Jardin F. Hemodynamic instability in sepsis: bedside assessment by Doppler echocardiography. American journal of respiratory and critical care medicine. 2003 Dec 1;168(11):1270-6.

[26] Shimaoka M, Park EJ. Advances in understanding sepsis. European journal of anaesthesiology. 2008;42:146-53.

[27] Joshi MS, Julian MW, Huff JE, Bauer JA, Xia Y, Crouser ED. Calcineurin regulates myocardial function during acute endotoxemia. American journal of respiratory and critical care medicine. 2006 May 1;173(9):999-1007.

[28] Hirsch T, Jacobsen F, Steinau HU, Steinstraesser L. Host defense peptides and the new line of defence against multiresistant infections. Protein and peptide letters. 2008;15(3):238-43.

[29] 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. The Journal of trauma. 2009 Dec;67(6):1205-12.

[30] Gunn SR, Fink MP, Wallace B. Equipment review: the success of early goal-directed therapy for septic shock prompts evaluation of current approaches for monitoring the adequacy of resuscitation. Critical care (London, England). 2005 Aug;9(4):349-59.

[31] Schueller PO, Steiner S, Hennersdorf MG, Strauer BE. Cardiac chemoreflex sensitivity in critically ill patients. J Physiol Pharmacol. 2008 Dec;59 Suppl 6:623-7.

[32] Akamine N, Silva E, Junior CJF, Knobel E. Fisiopatologia do choque e da disfunção de múltiplos órgãos. In: Knobel E, ed. *Condutas no paciente grave*. 3 ed. São Paulo: Atheneu 2006:3124.

[33] Geoghegan-Morphet N, Burger D, Lu X, Sathish V, Peng T, Sims SM, et al. Role of neuronal nitric oxide synthase in lipopolysaccharide-induced tumor necrosis factor-alpha expression in neonatal mouse cardiomyocytes. Cardiovascular research. 2007 Jul 15;75(2):408-16.

[34] Silva E, Junior CJF, Akamine N, Sogayar AMCB, Knobel E. Sepse e Choque Séptico. In: Knobel E, ed. *Condutas no paciente grave*. São Paulo: Atheneu 2006:3124.

[35] Leach RM, Treacher DF. The pulmonary physician in critical care * 2: oxygen delivery and consumption in the critically ill. Thorax. 2002 Feb;57(2):170-7.

[36] ver Elst KM, Spapen HD, Nguyen DN, Garbar C, Huyghens LP, Gorus FK. Cardiac troponins I and T are biological markers of left ventricular dysfunction in septic shock. Clinical chemistry. 2000 May;46(5):650-7.

[37] Jakob SM, Tenhunen JJ, Laitinen S, Heino A, Alhava E, Takala J. Effects of systemic arterial hypoperfusion on splanchnic hemodynamics and hepatic arterial buffer response in pigs. American journal of physiology. 2001 May;280(5):G819-27.

[38] Garcia-Vicente E, Campos-Nogue A, Gobernado Serrano MM. [Echocardiography in the Intensive Care Unit]. Medicina intensiva / Sociedad Espanola de Medicina Intensiva y Unidades Coronarias. 2008 Jun-Jul;32(5):236-47.

[39] Parker MM, McCarthy KE, Ognibene FP, Parrillo JE. Right ventricular dysfunction and dilatation, similar to left ventricular changes, characterize the cardiac depression of septic shock in humans. Chest. 1990 Jan;97(1):126-31.

[40] Goldfarb RD, Marton A, Szabo E, Virag L, Salzman AL, Glock D, et al. Protective effect of a novel, potent inhibitor of poly(adenosine 5'-diphosphate-ribose) synthetase in a porcine model of severe bacterial sepsis. Critical care medicine. 2002 May;30(5):974-80.

[41] Pawlush DG, Moore RL, Musch TI, Davidson WR, Jr. Echocardiographic evaluation of size, function, and mass of normal and hypertrophied rat ventricles. J Appl Physiol. 1993 May;74(5):2598-605.

[42] Loiacono LA, Shapiro DS. Detection of hypoxia at the cellular level. Critical care clinics. 2010;26(2):409-21, table of contents.

[43] Gore DC, Jahoor F, Hibbert JM, DeMaria EJ. Lactic acidosis during sepsis is related to increased pyruvate production, not deficits in tissue oxygen availability. Annals of surgery. 1996 Jul;224(1):97-102.

[44] Qu P, Hamada M, Ikeda S, Hiasa G, Shigematsu Y, Hiwada K. Time-course changes in left ventricular geometry and function during the development of hypertension in Dahl salt-sensitive rats. Hypertens Res. 2000 Nov;23(6):613-23.

[45] Doig CJ, Sutherland LR, Sandham JD, Fick GH, Verhoef M, Meddings JB. Increased intestinal permeability is associated with the development of multiple organ dysfunction syndrome in critically ill ICU patients. American journal of respiratory and critical care medicine. 1998 Aug;158(2):444-51.

[46] Jakob SM. Clinical review: splanchnic ischaemia. Critical care (London, England). 2002 Aug;6(4):306-12.

[47] Ackland G, Grocott MP, Mythen MG. Understanding gastrointestinal perfusion in critical care: so near, and yet so far. Critical care (London, England). 2000;4(5):269-81.

[48] Oldenburg WA, Lau LL, Rodenberg TJ, Edmonds HJ, Burger CD. Acute mesenteric ischemia: a clinical review. Archives of internal medicine. 2004 May 24;164(10):1054-62.

[49] Figueiredo LFPd, Junior RJC, Silva MRe. Gas tonometry for evaluation of gastrointestinal perfusion: experimental models of trauma, shock and complex surgical maneuvers. . Acta cirurgica brasileira / Sociedade Brasileira para Desenvolvimento Pesquisa em Cirurgia. 2002;17:211-9.

[50] Almac E, Siegemund M, Demirci C, Ince C. Microcirculatory recruitment maneuvers correct tissue CO2 abnormalities in sepsis. Minerva anestesiologica. 2006 Jun;72(6):507-19.

[51] Garrido AG. Efeitos hemodinâmicos sistêmicos e regionais da infusão de cristalóides em modelo experimental de choque séptico hipodinâmico. São Paulo: Universidade de São Paulo; 2003.

[52] Casserly B, Read R, Levy MM. Hemodynamic monitoring in sepsis. Critical care clinics. 2009 Oct;25(4):803-23, ix.

[53] Griffee MJ, Merkel MJ, Wei KS. The role of echocardiography in hemodynamic assessment of septic shock. Critical care clinics. Apr;26(2):365-82, table of contents.

[54] Ribeiro MA, Jr., Epstein MG, Alves LD. Volume replacement in trauma. Ulus Travma Acil Cerrahi Derg. 2009 Jul;15(4):311-6.

[55] Garrido AG, Poli de Figueiredo LF, Cruz RJ, Jr., Silva E, Rocha ESM. Short-lasting systemic and regional benefits of early crystalloid infusion after intravenous inoculation of dogs with live Escherichia coli. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al. 2005 Jun;38(6):873-84.

[56] Garrido Adel P, Cruz RJ, Jr., Poli de Figueiredo LF, Rocha e Silva M. Small volume of hypertonic saline as the initial fluid replacement in experimental hypodynamic sepsis. Critical care (London, England). 2006;10(2):R62.

[57] Poli-de-Figueiredo LF, Cruz RJ, Jr., Sannomiya P, Rocha ESM. Mechanisms of action of hypertonic saline resuscitation in severe sepsis and septic shock. Endocrine, metabolic & immune disorders drug targets. 2006 Jun;6(2):201-6.

[58] Schroth M, Plank C, Meissner U, Eberle KP, Weyand M, Cesnjevar R, et al. Hypertonic-hyperoncotic solutions improve cardiac function in children after open-heart surgery. Pediatrics. 2006 Jul;118(1):e76-84.

[59] Frenesius-kabi. Hyperhaes solução para perfusão. 2010 [cited; http://www.frenesius-kabi.com.br/file/pdf/BULA-Hyper-Haes.pdf]. Available from:

[60] Rahal L, Garrido AG, Cruz RJ, Jr., Rocha e Silva M, Poli-de-Figueiredo LF. Systemic and regional hemodynamic effects of enalaprilat infusion in experimental normotensive sepsis. Brazilian journal of medical and biological research = Revista brasileira de pesquisas medicas e biologicas / Sociedade Brasileira de Biofisica [et al. 2006 Sep;39(9):1205-15.

[61] Dickneite G, Leithauser B. Influence of antithrombin III on coagulation and inflammation in porcine septic shock. Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology. 1999 Jun;19(6):1566-72.

[62] Wordliczek J, Szczepanik AM, Banach M, Turchan J, Zembala M, Siedlar M, et al. The effect of pentoxifiline on post-injury hyperalgesia in rats and postoperative pain in patients. Life sciences. 2000 Feb 11;66(12):1155-64.

[63] Mandi Y, Farkas G, Ocsovszky I, Nagy Z. Inhibition of tumor necrosis factor production and ICAM-1 expression by pentoxifylline: beneficial effects in sepsis syndrome. Research in experimental medicine. 1995;195(5):297-307.

[64] Mandi Y, Farkas G, Ocsovszky I. Effects of pentoxifyllin and PentaglobinO on TNF and IL-6 production in septic patients. Acta microbiologica et immunologica Hungarica. 1995;42(3):301-8.

[65] 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. Experimental biology and medicine (Maywood, NJ. 2004 Jul;229(7):684-93.

[66] Coimbra R, Loomis W, Melbostad H, Tobar M, Porcides RD, Hoyt DB. LPS-stimulated PMN activation and proinflammatory mediator synthesis is downregulated by phosphodiesterase inhibition: role of pentoxifylline. The Journal of trauma. 2004 Dec;57(6):1157-63.

[67] Elbim C, Lefebvre M, Hakim J, Gougerot-Pocidalo MA. Effects of pentoxifylline on human polymorphonuclear neutrophil responses to TNF in whole blood. European cytokine network. 1995 Mar-Apr;6(2):113-20.

[68] Nagueh SF, Middleton KJ, Kopelen HA, Zoghbi WA, Quinones MA. Doppler tissue imaging: a noninvasive technique for evaluation of left ventricular relaxation and estimation of filling pressures. Journal of the American College of Cardiology. 1997 Nov 15;30(6):1527-33.

[69] Salemi VM, Pires MD, Cestari IN, Cestari IA, Picard MH, Leirner AA, et al. Echocardiographic assessment of global ventricular function using the myocardial performance index in rats with hypertrophy. Artificial organs. 2004 Apr;28(4):332-7.

[70] Tei C. New non-invasive index for combined systolic and diastolic ventricular function. Journal of cardiology. 1995 Aug;26(2):135-6.

[71] Tei C, Nishimura RA, Seward JB, Tajik AJ. Noninvasive Doppler-derived myocardial performance index: correlation with simultaneous measurements of cardiac catheterization measurements. J Am Soc Echocardiogr. 1997 Mar;10(2):169-78.

[72] Sahn DJ, DeMaria A, Kisslo J, Weyman A. Recommendations regarding quantitation in M-mode echocardiography: results of a survey of echocardiographic measurements. Circulation. 1978 Dec;58(6):1072-83.

[73] Udelsmann A, Lorena SE, Girioli SU, Silva WA, de Moraes AC. Hemodynamic effects of the acute intoxication with bupivacaine, levobupivacaine and 50% enantiomeric excess mixture: an experimental study in pigs. Revista brasileira de anestesiologia. 2007 Feb;57(1):63-73.

[74] Kirkwood BR, Sterne JAC. Essential Medical Statistics. 2 ed. London: Blackwell Science 2003.

[75] Aghajani E, Korvald C, Nordhaug D, Sager G, Revhaug A, Myrmel T. E. Coli sepsis induces profound mechanoenergetic inefficiency in the porcine left ventricle. Shock (Augusta, Ga. 2004 Feb;21(2):103-9.

[76] Rivers EP, Coba V, Whitmill M. Early goal-directed therapy in severe sepsis and septic shock: a contemporary review of the literature. Current opinion in anaesthesiology. 2008 Apr;21(2):128-40.

[77] Velasco IT, Pontieri V, Rocha e Silva M, Jr., Lopes OU. Hyperosmotic NaCl and severe hemorrhagic shock. The American journal of physiology. 1980 Nov;239(5):H664-73.

[78] Parker SJ, Watkins PE. Experimental models of gram-negative sepsis. The British journal of surgery. 2001 Jan;88(1):22-30.

[79] Joulin O, Marechaux S, Hassoun S, Montaigne D, Lancel S, Neviere R. Cardiac force-frequency relationship and frequency-dependent acceleration of relaxation are impaired in LPS-treated rats. Critical care (London, England). 2009;13(1):R14.

[80] Nichols D, Nielsen ND. Oxygen delivery and consumption: a macrocirculatory perspective. Critical care clinics. Apr;26(2):239-53, table of contents.

[81] Mehta PA, Dubrey SW. High output heart failure. Qjm. 2009 Apr;102(4):235-41.

[82] Karatzis EN, Giannakopoulou AT, Papadakis JE, Karazachos AV, Nearchou NS. Myocardial performance index (Tei index): evaluating its application to myocardial infarction. Hellenic J Cardiol. 2009 Jan-Feb;50(1):60-5.

[82] Gladden, L. B. Lactate metabolism: a new paradigm for the third millennium. J Physiol. 2004. Jul; 558(1): 5-30.

[83] Vernon C, Letourneau JL. Lactic acidosis: recognition, kinetics, and associated prognosis. Critical care clinics. Apr;26(2):255-83, table of contents.

[84] Ward A, Clissold SP. Pentoxifylline. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties, and its therapeutic efficacy. Drugs. 1987 Jul;34(1):50-97.

[85] Seoane-Leston FJ, Anibarro-Bausela MB, Mugica-Garcia MV, Aguilar-Martinez A. Urticaria caused by pentoxifylline. J Investig Allergol Clin Immunol. 2009;19(1):74-5.

[86] Badenhorst D, Anamourlis C, Gibbs M, Maseko M, Osadchii O, Woodiwiss AJ, et al. A phosphodiesterase inhibitor promotes the premature development of adverse cardiac remodelling mediated by beta-adrenergic activation in hypertension. South African medical journal = Suid-Afrikaanse tydskrif vir geneeskunde. 2004 Oct;94(10):833-4.

[87] Pereda J, Gomez-Cambronero L, Alberola A, Fabregat G, Cerda M, Escobar J, et al. Co-administration of pentoxifylline and thiopental causes death by acute pulmonary oedema in rats. British journal of pharmacology. 2006 Oct;149(4):450-5.

[88] Morris CG, Low J. Metabolic acidosis in the critically ill: part 1. Classification and pathophysiology. Anaesthesia. 2008 Mar;63(3):294-301.

APÊNDICES

Os dados estão expostos da seguinte forma: Os diferentes grupos receberam diferentes cores que os representam (figura 55).

Figura 55 – Demonstração da disposição dos grupos e das cores que os representam As variáveis colhidas e abaixo apresentadas seguem este mesmo padrão.

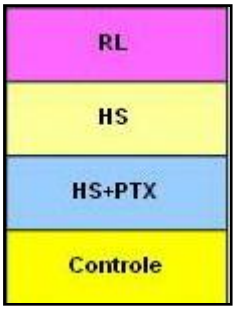


Figura 56 – Dados macrohemodinâmicos. Valores médios dos grupos ao longo do tempo.

Parâmetros	T0	T30	T60	T90	T 120	T 150	T 180
PAM	89,00	91,44	68,78	52,67	55,44	57,89	59,89
PAM	80,71	92,00	60,43	44,71	52,29	53,57	54,14
PAM	90,13	97,38	66,75	46,13	42,63	47,83	50,33
PAM	100,57	105,57	92,29	51,29	46,00	51,33	51,67
PAPM	18,78	51,00	36,22	26,67	33,56	35,00	38,11
PAPM	15,86	46,57	33,14	24,43	28,14	29,43	31,43
PAPM	19,50	47,25	34,00	29,50	25,38	27,83	32,33
PAPM	17,86	52,57	39,43	27,71	32,00	36,17	39,33
PAOP	6,56	36,75	25,56	8,44	10,00	10,78	7,13
PAOP	5,43	37,14	19,50	12,00	5,00	5,33	13,67
PAOP	6,86	38,14	26,00	11,43	11,57	5,67	14,20
PAOP	5,00	34,00	15,57	8,71	5,86	6,83	9,50
PVC	6,22	11,44	7,78	6,89	8,22	8,00	8,00
PVC	1,43	3,43	3,14	2,29	4,14	3,57	3,57
PVC	5,00	10,38	6,38	4,13	5,13	5,00	5,20
PVC	1,29	8,86	7,71	6,71	4,57	2,33	3,17
FC	160,44	177,78	165,22	158,44	159,33	177,11	187,78
FC	110,29	189,71	171,43	171,86	192,57	196,29	200,43
FC	125,38	159,63	149,50	147,00	160,63	162,83	163,00
FC	135,00	189,57	147,86	145,14	136,43	161,00	170,67
DC	5,03	2,91	3,61	4,19	5,04	4,65	4,28
DC	4,94	2,69	3,63	4,50	6,41	5,33	4,34

DC	6,48	3,45	4,53	4,94	7,23	7,08	5,83
DC	5,01	3,31	3,87	4,19	4,23	3,80	3,15
Peso	26,56						
Peso	28,14						
Peso	32,31						
Peso	32,71						
Sup. Corp.	1,08						
Sup. Corp.	1,13						
Sup. Corp.	1,24						
Sup. Corp.	1,23						
Temperatura	38,08	38,40	38,67	38,67	38,01	37,84	37,70
Temperatura	38,21	38,11	38,49	38,71	38,70	38,69	38,80
Temperatura	37,80	38,18	38,51	38,60	38,41	38,23	38,13
Temperatura	37,71	37,93	37,99	38,04	37,70	37,45	37,43
IRVS	1690,25	3201,97	1719,90	1126,69	952,55	1027,34	1114,30
IRVS	1451,99	3062,14	1444,97	874,81	696,45	853,08	1060,37
IRVS	1518,73	3066,95	1611,77	1113,71	661,10	751,74	916,03
IRVS	2123,54	3811,75	2313,57	1259,96	1329,58	1476,09	1736,88
IRVP	232,40	600,67	276,02	437,70	443,33	524,48	627,81
IRVP	186,17	321,90	404,18	318,36	363,01	441,86	424,32
IRVP	214,44	377,60	248,64	416,37	351,01	386,49	419,63
IRVP	271,38	395,40	635,20	503,17	549,85	848,13	1085,15
Diurese	388,75	445,00	486,88	515,63	528,13	528,13	535,00
Diurese	250,00	316,43	301,67	347,86	360,71	363,57	368,57
Diurese	296,88	353,75	370,00	387,50	387,50	463,33	463,33
Diurese	432,86	460,00	535,71	602,86	602,86	620,00	643,33
índice fluxo portal	1128,02	508,02	557,40	641,88	749,35	662,77	586,31
índice fluxo portal	1067,29	438,82	532,32	650,69	723,04	608,18	495,23
índice fluxo portal	852,75	489,93	483,73	500,14	731,24	547,08	476,67
índice fluxo portal	1035,59	403,64	355,52	466,77	368,67	311,09	255,89
índice Fluxo Renal	123,24	81,10	82,07	69,95	46,76	42,05	35,09
índice Fluxo Renal	108,15	63,91	67,90	41,06	46,71	36,09	24,31
índice Fluxo Renal	165,40	109,65	98,97	63,29	50,46	46,64	47,95
índice Fluxo Renal	157,17	110,71	143,87	81,23	65,36	39,20	37,76

T0 a T180 equivalente aos tempos experimentais: Basal a 180 minutos.

Figura 57 – Dados relativos à oxigenação tecidual. Valores médios dos grupos ao longo do tempo.

Parâmetros	**T0**	**T 30**	**T 60**	**T 90**	**T 120**	**T150**	**T180**
$PrCO_2$	58,29	76,38	87,88	90,00	87,83	84,83	86,00

$PrCO_2$	62,86	74,67	91,17	90,20	93,00	92,83	94,33
$PrCO_2$	64,13	77,25	91,63	95,00	92,38	90,00	87,33
$PrCO_2$	52,43	65,14	85,57	89,43	89,14	85,83	86,33
$ETCO_2$	44,22	42,22	47,22	47,00	47,11	48,44	44,22
$ETCO_2$	39,57	42,00	45,71	48,43	51,14	49,86	48,29
$ETCO_2$	38,75	38,25	44,13	44,50	48,25	48,67	49,33
$ETCO_2$	38,86	39,43	42,86	45,86	45,43	48,67	46,17
$PaCO_2$	44,04	48,30	52,94	54,97	56,87	57,39	60,09
$PaCO_2$	46,20	51,06	52,37	61,89	59,84	56,46	59,11
$PaCO_2$	40,95	51,21	57,86	60,20	65,20	61,31	60,35
$PaCO_2$	41,91	49,06	50,01	58,71	60,01	55,73	60,97
$PvCO_2$	51,32	60,84	63,87	64,39	66,34	66,78	69,04
$PvCO_2$	52,61	63,37	64,56	69,81	70,30	66,84	67,29
$PvCO_2$	48,46	62,36	67,63	69,23	75,88	72,11	70,22
$PvCO_2$	47,66	58,34	62,31	65,64	72,40	70,38	76,18
$PhCO_2$	52,94	63,49	62,87	68,01	69,40	70,59	71,78
$PhCO_2$	52,09	62,36	64,40	72,80	73,27	71,41	71,37
$PhCO_2$	49,68	62,30	69,14	71,75	79,49	72,53	73,53
$PhCO_2$	48,46	57,97	61,69	62,54	71,94	66,90	78,40
PaO_2	302,44	261,67	248,11	159,67	176,94	174,00	154,61
PaO_2	388,43	296,26	298,29	257,86	216,71	236,43	199,57
PaO_2	352,38	273,38	272,41	241,61	208,08	238,73	264,50
PaO_2	367,29	262,00	290,43	276,29	179,17	259,83	189,40
PvO_2	93,36	72,77	71,62	75,12	87,97	75,37	80,72
PvO_2	76,04	59,76	60,17	69,50	82,46	80,39	74,36
PvO_2	61,70	55,40	63,90	66,85	75,55	70,54	81,08
PvO_2	82,83	71,94	78,87	85,40	81,80	79,88	56,90
PhO_2	72,81	72,62	66,29	90,08	76,04	87,07	84,52
PhO_2	74,86	75,39	73,71	79,44	76,77	70,06	61,09
PhO_2	57,18	66,65	66,14	65,30	61,40	63,86	65,17
PhO_2	68,61	59,99	65,43	66,33	57,90	58,50	81,75
$SatO_2$	100,33	100,04	99,99	99,02	97,70	96,78	97,64
$SatO_2$	100,23	97,60	100,46	100,27	100,24	99,99	99,36
$SatO_2$	100,04	99,55	98,43	95,43	94,39	94,41	98,83
$SatO_2$	99,99	99,91	99,43	97,41	95,73	97,97	97,35
SvO_2	80,24	61,42	70,60	73,28	73,51	69,87	66,48
SvO_2	79,57	64,73	71,87	76,71	79,96	78,13	73,13
SvO_2	82,41	68,11	72,89	65,94	72,89	71,39	76,30
SvO_2	84,16	68,46	74,49	77,97	67,83	69,70	60,00
$ShtO_2$	81,64	61,26	68,71	68,89	68,41	67,53	62,17
$ShtO_2$	76,87	68,36	71,94	68,61	73,03	65,47	63,47
$ShtO_2$	78,15	70,66	72,43	63,28	64,21	66,87	70,00

$ShtO_2$	85,50	75,03	77,66	78,00	66,46	70,92	53,35
gradiente veno-arterial CO_2	7,28	12,54	10,92	9,42	9,48	7,99	8,96
gradiente veno-arterial CO_2	6,41	12,31	12,19	7,93	10,46	10,39	8,17
gradiente veno-arterial CO_2	7,51	11,15	9,76	9,03	10,68	10,80	8,46
gradiente veno-arterial CO_2	5,74	9,29	12,30	6,93	12,39	12,56	13,04
Grad jejuno-arterial CO_2	8,90	15,19	9,92	13,04	12,53	10,94	11,69
Grad jejuno -arterial CO_2	5,89	11,30	12,03	10,91	13,43	14,96	12,26
Grad jejuno -arterial CO_2	8,73	11,09	11,28	11,55	14,29	11,21	11,30
Grad jejuno -arterial CO_2	6,54	8,91	11,67	3,83	11,93	0,01	14,94
CaO_2	15,04	18,90	17,71	16,18	14,42	15,42	15,61
CaO_2	14,54	18,17	17,63	16,86	15,06	16,12	16,74
CaO_2	15,12	19,36	18,49	16,81	13,97	13,13	12,47
CaO_2	15,81	19,02	19,00	17,93	15,69	16,99	17,53
CvO_2	11,55	11,38	12,26	11,80	10,81	11,16	10,53
CvO_2	10,72	11,98	12,61	12,49	11,87	12,33	12,10
CvO_2	12,06	12,99	13,31	10,97	10,79	9,69	9,37
CvO_2	12,50	12,77	14,10	13,69	11,88	11,89	10,49
ChO_2	11,96	11,47	12,16	11,27	10,43	10,83	9,87
ChO_2	10,60	12,57	12,58	11,19	10,80	10,67	10,79
ChO_2	11,52	13,80	13,59	10,96	9,62	9,16	8,78
ChO_2	12,97	14,14	15,00	13,57	11,56	9,21	8,06
DO_2 sist.	747,81	487,63	578,13	630,61	646,45	584,98	639,13
DO_2 sist.	713,89	489,90	635,57	747,18	949,55	852,63	725,62
DO_2 sist.	980,69	660,43	824,55	820,51	1022,69	852,51	733,09
DO_2 sist.	724,95	546,77	626,54	618,21	495,36	477,25	289,35
DO_2 hep.	696,80	453,64	603,12	626,89	680,10	604,41	621,45
DO_2 hep.	637,72	435,37	565,14	659,60	843,29	755,44	641,48
DO_2 hep.	810,18	546,72	676,27	676,09	833,37	919,55	793,26
DO_2 hep.	587,12	440,01	504,68	497,85	401,85	383,71	240,79
TEO_2 sist.	22,96	39,38	30,80	26,72	25,20	27,99	28,59
TEO_2 sist.	26,69	34,23	28,28	25,91	20,93	23,57	28,02
TEO_2 sist.	20,32	33,18	28,10	34,83	23,24	28,64	24,95
TEO_2 sist.	20,91	31,49	25,98	24,51	21,89	29,47	31,68
TEO_2 hep.	20,44	38,76	31,48	29,90	27,66	29,65	31,52
TEO_2 hep.	27,31	31,37	28,15	33,00	26,97	34,29	35,95
TEO_2 hep.	23,09	29,39	27,26	35,27	33,37	33,03	29,63
TEO_2 hep.	17,37	23,89	20,50	24,43	24,38	34,42	34,98
VO_2	169,54	163,57	190,81	174,69	166,47	159,40	165,84
VO_2	190,80	164,48	182,22	193,55	191,29	195,49	200,97
VO_2	188,97	207,59	228,51	249,19	206,09	245,62	246,78
VO_2	159,49	200,27	170,73	131,37	41,03	184,34	109,83

T0 a T180 equivalente aos tempos experimentais: Basal a 180 minutos, art. – arterial, sist. – sistêmico, hep. = hepático.

Figura 58 – Dados laboratoriais. Valores médios dos grupos ao longo do tempo.

Parâmetros	T0	T30	T60	T90	T120	T150	T180
pH art	7,32	7,25	7,21	7,19	7,14	7,13	7,11
pH art	7,34	7,25	7,25	7,20	7,17	7,17	7,15
pH art	7,40	7,28	7,23	7,22	7,13	7,12	7,12
pH art	7,39	7,29	7,29	7,22	7,20	7,21	7,15
pH venoso	7,29	7,21	7,18	7,16	7,11	7,10	7,09
pH venoso	7,32	7,22	7,21	7,17	7,13	7,13	7,12
pH venoso	7,36	7,24	7,20	7,17	7,10	7,08	7,08
pH venoso	7,35	7,27	7,23	7,20	7,16	7,15	7,11
pH Hepático	7,28	7,21	7,17	7,16	7,11	7,09	7,09
pH Hepático	7,32	7,22	7,22	7,17	7,14	7,13	7,12
pH Hepático	7,36	7,25	7,20	7,18	7,10	7,08	7,08
pH Hepático	7,35	7,28	7,24	7,22	7,16	7,18	7,11
Hb art.	10,13	13,03	12,21	11,42	10,24	11,08	11,01
Hb art.	9,60	12,71	11,99	11,54	10,34	11,09	11,69
Hb art.	10,11	13,40	12,90	12,10	10,11	10,84	11,52
Hb art.	10,59	13,13	13,10	12,59	11,29	11,87	12,38
Hb venoso	10,17	13,21	12,29	11,48	10,34	11,28	11,06
Hb venoso	9,43	13,06	12,44	11,50	10,47	11,11	11,64
Hb venoso	10,34	13,49	12,90	11,56	10,39	10,79	11,52
Hb venoso	10,44	13,26	13,41	12,51	12,61	11,93	12,17
Hb hep.	10,38	13,40	12,51	11,61	10,80	11,32	11,26
Hb hep.	9,71	13,03	12,41	11,56	10,59	11,43	11,99
Hb hep.	10,48	13,75	13,21	12,20	10,63	10,71	11,80
Hb hep.	10,69	13,44	13,63	12,41	12,57	10,58	11,92
Ht art.	31,30	40,04	37,53	35,26	31,66	34,22	34,02
Ht art.	29,77	39,13	36,94	35,61	31,99	34,13	36,01
Ht art.	31,29	41,18	39,71	37,26	31,25	33,44	35,48
Ht art.	32,73	40,29	40,27	38,71	34,74	36,57	39,75
Ht venoso	31,46	40,62	37,81	35,38	31,96	34,92	34,17
Ht venoso	29,21	40,10	38,26	35,49	32,33	34,29	35,90
Ht venoso	31,95	41,51	39,66	35,66	32,09	33,34	35,48
Ht venoso	32,23	40,67	41,19	38,43	38,76	36,72	37,42
Ht hep.	32,09	41,17	38,54	35,92	33,31	34,91	34,71
Ht hep.	30,10	40,01	38,23	35,61	32,71	35,29	36,89
Ht hep.	32,39	45,04	44,91	41,80	38,31	33,04	36,33
Ht hep.	32,91	41,20	41,87	38,20	38,69	37,08	36,68
HCO3 art.	21,71	19,20	18,62	18,18	16,43	16,06	15,68
HCO3 art.	24,40	20,30	20,31	20,29	18,30	17,64	17,23
HCO3 art.	24,63	21,21	20,75	20,43	17,41	16,23	15,87
HCO3 art.	24,23	21,71	20,53	20,10	18,99	18,67	17,40
HCO3 venoso	22,03	19,56	18,96	18,11	16,70	16,04	15,72

HCO3 venoso	24,40	20,90	20,97	20,27	18,50	17,76	17,09
HCO3 venoso	25,01	21,75	20,66	19,61	17,58	15,97	15,52
HCO3 venoso	24,21	22,17	21,26	20,24	18,84	18,23	17,17
HCO3 hep.	22,29	19,76	18,97	18,63	16,71	16,12	15,84
HCO3 hep.	23,66	21,11	21,07	20,53	19,21	18,37	17,67
HCO3 hep.	25,38	22,06	21,34	20,70	17,95	16,11	16,02
HCO3 hep.	24,64	22,59	21,84	21,03	18,81	18,75	17,73
Be art.	-3,20	-5,90	-6,42	-6,92	-9,07	-9,38	-9,64
Be art.	0,01	-4,36	-4,37	-4,00	-6,70	-7,46	-7,90
Be art.	0,18	-3,06	-3,45	-3,70	-7,51	-9,09	-9,55
Be art.	-0,24	-2,67	-3,97	-4,09	-5,77	-6,08	-8,12
Be venoso	-2,10	-3,68	-4,77	-5,98	-7,90	-8,39	-8,70
Be venoso	0,63	-2,01	-2,20	-3,17	-5,61	-6,44	-7,14
Be venoso	1,36	-0,88	-2,31	-3,71	-6,45	-8,57	-9,10
Be venoso	0,33	-0,63	-1,74	-3,00	-4,11	-5,33	-6,22
Be hep.	-1,72	-3,29	-4,57	-4,99	-7,56	-7,92	-8,26
Be hep.	-0,07	-2,40	-2,00	-2,61	-4,67	-5,17	-5,93
Be hep.	1,94	-0,54	-1,39	-2,03	-5,55	-8,36	-8,10
Be hep.	0,81	-0,36	-1,16	-2,24	-4,21	-4,26	-5,43
Lactato art.	0,81	1,18	1,58	2,28	3,50	3,59	4,19
Lactato art.	0,71	1,20	1,71	2,00	2,69	2,96	3,11
Lactato art.	1,16	1,71	2,00	2,59	3,73	5,06	5,57
Lactato art.	0,97	1,31	1,84	2,67	3,53	3,22	4,95
Lactato venoso	0,87	1,16	1,56	2,23	3,72	3,78	4,09
Lactato venoso	0,79	1,13	1,47	2,07	2,64	2,77	2,99
Lactato venoso	1,13	1,69	1,89	2,50	3,89	5,00	5,48
Lactato venoso	1,00	1,29	1,80	2,61	3,37	3,47	5,05
Lactato hep.	0,90	1,18	1,64	2,23	3,83	3,80	4,28
Lactato hep.	0,77	1,53	1,40	1,77	2,50	2,60	2,94
Lactato hep.	1,09	1,68	1,85	2,36	3,94	4,79	5,50
Lactato hep.	1,09	1,40	1,80	2,51	3,46	3,45	4,93
Na art	138,89	138,78	139,33	139,00	139,11	139,25	139,11
Na art	139,14	140,14	139,71	139,71	148,14	146,86	146,71
Na art	140,25	140,50	140,63	140,50	149,00	148,86	149,17
Na art	138,71	139,14	139,43	138,43	139,57	140,67	140,83
Na venoso	140,00	140,00	139,89	140,11	139,78	139,75	139,67
Na venoso	139,86	140,43	140,00	140,43	148,86	147,86	147,43
Na venoso	140,75	140,88	141,25	141,13	148,88	149,43	149,67
Na venoso	139,29	139,57	139,57	139,29	139,71	140,67	141,00
Na Hep	139,56	139,67	139,89	139,00	139,67	139,88	139,78
Na Hep	139,71	140,00	139,57	140,71	148,57	147,86	147,14
Na Hep	140,63	140,88	141,00	141,13	148,25	149,14	149,50
Na Hep	139,29	139,00	138,71	139,71	140,00	140,00	141,00
K art	4,02	4,28	4,19	4,32	4,23	4,38	4,47

K art	3,90	3,87	4,06	4,19	3,80	4,16	4,63
K art	3,50	3,74	3,86	3,93	3,71	3,89	3,92
K art	3,60	3,73	3,79	3,81	3,87	3,62	3,97
K venoso	3,98	4,33	4,28	4,29	4,27	4,43	4,60
K venoso	3,86	3,94	4,19	4,14	3,83	4,13	4,49
K venoso	3,61	3,80	3,79	3,76	3,90	3,81	3,87
K venoso	3,57	4,47	3,94	3,74	3,96	3,85	4,15
K hep	4,06	4,42	4,32	4,41	4,37	4,50	4,87
K hep	3,94	4,11	4,26	4,16	3,96	4,31	4,76
K hep	3,68	3,83	3,93	3,95	3,80	3,81	4,05
K hep	3,63	3,84	3,93	3,79	3,91	3,97	4,30
Ca art	1,09	1,13	1,09	1,13	1,09	1,09	1,11
Ca art	1,21	1,10	1,11	1,14	1,11	1,09	1,07
Ca art	1,13	1,14	1,13	1,14	1,07	1,05	1,10
Ca art	1,09	1,17	1,03	1,22	1,08	1,10	1,11
Ca venoso	1,10	1,08	1,10	1,10	1,13	1,14	1,09
Ca venoso	1,16	1,11	1,18	1,10	1,11	1,05	1,00
Ca venoso	1,14	1,17	1,16	1,07	1,10	1,07	1,06
Ca venoso	1,10	1,18	1,20	1,17	1,19	1,14	1,13
Ca hep	1,14	1,08	1,12	1,15	1,12	1,13	1,13
Ca hep	1,12	1,08	1,16	1,08	1,11	1,15	1,11
Ca hep	1,19	1,20	1,18	1,11	1,12	1,05	1,12
Ca hep	1,13	1,20	1,22	1,13	1,18	1,18	1,16
Cl art	108,56	110,11	111,33	111,67	112,56	112,22	112,89
Cl art	107,43	113,71	114,43	113,43	124,43	118,43	119,57
Cl art	109,00	110,63	111,13	111,13	121,13	121,29	121,33
Cl art	107,00	109,00	109,57	109,86	112,57	111,33	112,75
Cl venoso	107,56	108,11	109,67	111,11	111,33	111,56	111,67
Cl venoso	106,57	110,29	112,43	112,14	122,29	117,43	116,57
Cl venoso	107,88	108,50	110,00	110,50	119,63	120,71	120,67
Cl venoso	107,29	107,43	108,86	109,14	109,86	111,00	111,00
Cl hep	107,00	107,67	109,11	109,50	111,00	111,33	111,56
Cl hep	109,29	109,86	111,00	111,57	122,71	118,14	116,00
Cl hep	107,38	108,25	108,88	109,63	119,25	120,57	120,50
Cl hep	106,43	107,14	108,00	109,14	109,57	115,00	110,00
Glicose art	101,06	92,31	76,89	71,74	57,34	60,69	64,03
Glicose art	100,29	85,11	82,80	82,29	67,89	56,83	50,91
Glicose art	82,54	82,29	75,34	72,51	76,89	70,20	53,74
Glicose art	90,00	100,80	81,00	90,00	77,40	19,80	12,60

T0 a T180 equivalente aos tempos experimentais: Basal a 180 minutos, art. – arterial, sist. – sistêmico, hep. = hepático.

Figura 59 – Dados relativos ao estudo cardiológico.

Parâmetros	T0	T30	T60	T90	T120	T150	T180
IC	4,63	2,39	3,32	3,84	4,62	3,75	3,92
IC	4,42	2,38	3,23	3,98	5,70	4,72	3,84
IC	5,34	2,88	3,74	4,10	5,93	4,33	3,57
IC	3,68	2,37	2,68	2,83	2,80	2,26	1,90
índice vol. Sist	31,20	14,92	20,04	24,16	26,10	20,40	18,37
índice vol. Sist	40,39	13,18	19,57	23,85	30,43	24,29	19,29
índice vol. Sist	41,83	18,02	25,44	27,71	37,41	36,03	29,69
índice vol. Sist	29,33	13,56	19,99	22,10	22,76	18,36	14,50
índice T. Ejeção VE	32,82	11,84	12,01	14,44	18,03	14,28	13,77
índice T. Ejeção VE	41,45	10,21	11,91	10,88	19,88	16,04	11,01
índice T. Ejeção VE	48,21	8,56	8,54	12,50	13,83	15,27	11,15
índice T. Ejeção VE	39,91	12,56	19,77	11,86	11,44	10,00	7,85

T0 a T180 equivalente aos tempos experimentais: Basal a 180 minutos, vol. = volume, T. =Trabalho, sist. = sistólico, VE = ventrículo esquerdo.

Figura 60 – Dados ecocardiográficos

tempos/parâmetros	T0	T30	T60	T90	T120	T150	T180
VD diástole	1,45		2,22	2,11	2,27	2,19	2,18
VD diástole	1,90		2,65	2,42	2,79	2,37	2,24
VD diástole	1,76	2,42	2,48	2,46	2,52	2,13	2,52
VD diástole	2,01	2,37	2,70	2,13	2,41	2,33	2,34
VE diástole	4,21		2,96	3,22	2,99	2,94	2,74
E diástole	4,04		3,09	3,15	3,09	3,03	2,77
VE diástole	4,33	3,20	3,42	3,39	3,40	3,09	3,23
VE diástole	3,76	3,36	2,89	3,14	2,74	2,95	2,87
VD sístole	0,85		2,08	2,14	1,88	1,83	1,80
VD sístole	1,53		2,57	2,29	2,53	2,02	2,12
VD sístole	1,53	3,04	2,75	2,63	2,64	2,13	2,41
VD sístole	1,73	2,59	2,91	2,08	2,40	2,28	2,35
Fluxo artéria pulmonar Pressão	4,05		1,80	1,80	2,00	1,85	2,10
Fluxo artéria pulmonar Pressão	3,17		1,80	2,85	2,65	3,48	2,80
Fluxo artéria pulmonar Pressão	3,20	1,77	2,10	2,20	3,73	3,63	3,00
Fluxo artéria pulmonar Pressão	3,55	1,60	1,35	1,35	1,80	1,10	0,95
Fluxo aórtico Velocidade	0,97		0,75	0,74	1,03	1,05	1,10
Fluxo aórtico Velocidade	0,99		0,73	1,10	0,95	0,94	0,86
Fluxo aórtico Velocidade	0,89	0,66	0,72	0,72	0,96	0,95	0,84
Fluxo aórtico Velocidade	0,93	0,78	0,71	0,84	0,83	0,88	0,87
Fluxo aórtico Pressão	3,75		2,55	2,20	4,37	3,40	4,80
Fluxo aórtico Pressão	4,08		2,13	4,80	3,63	3,83	3,00
Fluxo aórtico Pressão	3,20	1,77	2,10	2,20	3,73	3,63	3,00
Fluxo aórtico Pressão	3,27	2,40	2,00	2,85	2,95	3,33	3,65

VE 4 câmaras Diástole A	14,77		12,61	11,96	10,72	11,26	11,88
VE 4 câmaras Diástole A	16,16		12,06	10,33	12,19	10,35	11,14
VE 4 câmaras Diástole A	17,48	9,29	11,77	11,93	12,53	12,62	11,55
VE 4 câmaras Diástole A	16,04	9,65	10,56	10,33	9,17	8,80	11,04
VE 4 câmaras Sístole A	7,79		6,99	5,87	5,40	6,40	8,62
VE 4 câmaras Sístole A	10,55		7,63	6,17	5,96	5,74	6,18
VE 4 câmaras Sístole A	8,05	5,72	6,18	5,80	6,17	5,01	5,48
VE 4 câmaras Sístole A	8,27	4,04	8,04	5,52	5,11	5,48	5,31
VE 2 câmaras Diástole A	14,56		10,64	10,54	9,60	10,83	11,00
VE 2 câmaras Diástole A	15,41		11,61	9,18	11,05	10,25	9,39
VE 2 câmaras Diástole A	16,24	11,23	13,80	13,01	13,09	12,41	9,84
VE 2 câmaras Diástole A	17,15	12,61	9,90	9,82	9,67	8,36	8,59
VE 2 câmaras Sístole A	7,66		6,84	5,48	5,92	6,71	7,62
VE 2 câmaras Sístole A	8,47		6,80	6,28	7,50	5,70	4,90
VE 2 câmaras Sístole A	8,19	6,77	6,87	6,54	6,77	5,87	4,87
VE 2 câmaras Sístole A	8,09	7,06	6,53	5,25	6,14	4,77	5,65
Fração de ejeção (%)	63,50		54,00	60,33	60,00	53,75	47,50
Fração de ejeção (%)	54,00		53,50	52,00	55,50	57,25	64,00
Fração de ejeção (%)	65,75	48,67	66,00	66,75	66,75	71,00	68,00
Fração de ejeção (%)	71,00	67,00	44,00	61,00	54,00	57,50	61,00
Átrio Esq. (cm)	2,58		2,07	2,18		2,81	
Átrio Esq. (cm)	2,77		2,92	2,64	2,59	2,87	2,45
Átrio Esq. (cm)	2,80	2,77	2,74	2,51	2,73	2,46	2,51
Átrio Esq. (cm)	3,07	2,70	2,44	2,47	2,87	2,61	2,73
Tempo Desaceleração Pico E (ms)	84,00		70,67	59,50	61,50	44,00	46,00
Tempo Desaceleração Pico E (ms)	95,20		78,00	61,00	60,00	48,50	49,00
Tempo Desaceleração Pico E (ms)	89,50	50,67	60,67	75,50	75,00	58,00	63,33
Tempo Desaceleração Pico E (ms)	72,00	80,00	58,00	69,33	57,00	64,00	63,33
Fecha/o Mitral (ms)	270,00		227,00	224,00	178,00	150,00	
Fecha/o Mitral (ms)	316,50		205,00	194,50	229,00	164,50	169,50
Fecha/o Mitral (ms)	303,50	238,00	262,67	267,00	216,00	234,00	214,67
Fecha/o Mitral (ms)	244,33	272,00	227,33	253,33	266,67	238,67	258,00
tempo abertura aórtico (ms)	273,00		224,00	188,00	206,00	182,67	177,00
tempo abertura aórtico (ms)	226,50		182,00	222,80	236,00	160,00	156,50
tempo abertura aórtico (ms)	273,00	158,00	241,33	247,00	228,00	252,00	226,00
tempo abertura aórtico (ms)	262,00	196,00	211,00	228,00	158,00	178,67	138,00
TRIV(ms)	72,00		79,00	60,00	57,00	42,00	
TRIV(ms)	86,40		68,67	62,67	70,00	59,50	52,67
TRIV(ms)	73,50	78,00	65,33	68,50	62,00	56,67	67,33
TRIV(ms)	86,00	68,00	62,00	86,00	77,33	75,33	81,00
VTI(cm)	2,15		1,70	2,18	1,10	0,79	0,83
VTI(cm)	1,77		0,96	1,17	0,97	1,13	0,80
VTI(cm)	1,88	0,87	1,30	1,48	1,78	1,80	1,73
VTI(cm)	1,24	1,00	1,00	1,20	1,00	0,54	0,60

Raíz Aórtica	1,65		1,66	1,63	1,64	1,60	1,73
Raíz Aórtica	1,64		1,70	1,69	1,66	1,61	1,60
Raíz Aórtica	1,65	1,54	1,50	1,51	1,55	1,57	1,64
Raíz Aórtica	1,66	1,58	1,62	1,63	1,46	1,54	1,53
Doppler E' PAREDE	0,28		0,48	0,22	0,22	0,24	
Doppler E' PAREDE	0,28		0,25	0,29	0,22	0,41	0,33
Doppler E' PAREDE	0,25	0,18	0,23	0,22	0,26	0,32	0,25
Doppler E' PAREDE	0,31	0,42	0,33	0,14	0,10	0,13	0,08
DopplerA' PAREDE	0,34		0,38	0,29	0,27	0,30	
DopplerA' PAREDE	0,39		0,24	0,32	0,24	0,27	0,37
DopplerA' PAREDE	0,30	0,29	0,25	0,24	0,34	0,22	0,22
DopplerA' PAREDE	0,27	0,34	0,28	0,08	0,12	0,17	0,20
S' PAREDE	0,26		0,27	0,24	0,29	0,27	
S' PAREDE	0,20		0,25	0,21	0,24	0,28	0,26
S' PAREDE	0,21	0,20	0,20	0,20	0,21	0,24	0,19
S' PAREDE	0,24	0,24	0,29	0,09	0,07	0,08	0,14
Doppler E' SEPTO	0,21		0,16	0,12	0,13	0,12	0,11
Doppler E' SEPTO	0,22		0,23	0,19	0,18	0,21	0,25
Doppler E' SEPTO	0,26	0,20	0,24	0,23	0,25	0,21	0,19
Doppler E' SEPTO	0,26	0,22	0,20	0,14	0,14	0,11	0,19
Doppler A' SEPTO	0,27		0,26	0,16	0,19	0,17	0,16
Doppler A' SEPTO	0,20		0,27	0,36	0,22	0,27	0,25
Doppler A' SEPTO	0,30	0,30	0,21	0,23	0,26	0,24	0,26
Doppler A' SEPTO	0,35	0,35	0,28	0,15	0,14	0,13	0,17
S'SEPTO	0,17		0,14	0,15	0,17	0,15	0,09
S'SEPTO	0,21		0,22	0,24	0,20	0,15	0,22
S'SEPTO	0,22	0,21	0,19	0,19	0,22	0,19	0,22
S'SEPTO	0,32	0,28	0,20	0,11	0,13	0,12	0,15
E'/A' par	0,82		1,26	0,76	0,81	0,80	
E'/A' par	0,73		1,04	0,91	0,90	1,55	0,88
E'/A' par	0,82	0,63	0,93	0,92	0,77	1,42	1,12
E'/A' par	1,15	1,24	1,18	1,75	0,83	0,76	0,40
E'/A' sep	0,76		0,64	0,76	0,69	0,71	0,69
E'/A' sep	1,11		0,85	0,52	0,83	0,79	1,02
E'/A' sep	0,87	0,67	1,11	1,00	0,93	0,89	0,74
E'/A' sep	0,75	0,63	0,71	0,91	0,98	0,82	1,15

T0 a T180 equivalente aos tempos experimentais: Basal a 180 minutos.

Tabela 2 – Fluidos de tratamento em mililitros por quilo de peso por animal. Valores Individuais.

Fluído ml	Animal	T90	T120	T150	TOTAL individual
RL	RL 1	864			864
	RL 2	960			960
	RL 3	752		752	1504
	RL 4	928	622		1550
	RL 5	864			864
	RL 6	800	800	800	2400
	RL 7	736		434	1170
	RL 8	912			912
	RL 9	960			960
TOTAL RL					15342
TOTAL RL / INDIVÍDUO					1704
HS	HS 1	111			111
	HS 2	90			90
	HS 3	160	832	832	1824
	HS 4	124			124
	HS 5	112			112
	HS 6	110			110
	HS 7	136			136
TOTAL HS					2507
TOTAL HS / INDIVÍDUO					358
HSPTX	HSPTX 1	131			131
	HSPTX 2	199			199
	HSPTX 3	141			141
	HSPTX 4	168	1024		1192
	HSPTX 5	168			168
	HSPTX 6	204			204
	HSPTX 7	147	896		1043
	HSPTX 8	178	1088	1088	2354
TOTAL HSPTX					5432
TOTAL HSPTX / INDIVÍDUO					679

T90, T120 e T150 – tempos em minutos equivalentes (90, 120 e 150 minutos). Total RL, HS e HSPTX – Total de fluido infundido em cada grupo ao final do estudo. Total Grupo/Indivíduo – Total de fluido infundido por número de indivíduos de cada grupos ao final do estudo.

Tabela 3 – Mortalidade ao longo do estudo, antes e após a instituição dos tratamentos. Valores Individuais.

Mortalidade	RL	HS	HSPTX	Controle
T0				1
T15	1	2		4
T30	1	1		1
T45	1			
T60	1		1	
T75				1
T90		1		
T105				
T120				1
T135	1		1	
T150				
T165				
T180				
Total	5	4	2	8

Número real de indivíduos (1 a 8). T0 a T180 - equivalente aos tempos experimentais: 0 a 180 minutos.