Adriano José Pereira

Gradientes de oxigênio, glicose, dióxido de carbono e lactato em diferentes compartimentos vasculares

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

Programa: Anestesiologia Orientador: Prof. Dr. Eliézer Silva Co-orientador: Prof. Dr. Luiz Francisco Poli de Figueiredo

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

Pereira, Adriano José

Gradientes de oxigênio, glicose, dióxido de carbono e lactato em diferentes compartimentos vasculares / Adriano José Pereira. -- São Paulo, 2011. Tese(doutorado)--Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo.

Programa de Anestesiologia. Orientador: Eliézer Silva.

Co-orientador: Luiz Francisco Poli de Figueiredo.

Descritores: 1.Metabolismo energético 2.Coração 3.Hipóxia celular 4.Oxigênio 5.Dióxido de carbono 6.Ácido láctico 7.Glicose 8.Modelos animais

USP/FM/DBD-218/11

Dedico o presente trabalho aos meus amigos Prof. Eliézer e Prof. Poli, à minha esposa Alessandra e aos meus pais (Rosa e Jacinto). Todos, indispensáveis para que eu chegasse até aqui. Certa feita, vislumbrei o mar... E, com a ajuda de muitos,

construí meu barco, ganhei remos e até um motor popa para navegar mais rapidamente! Há cinco anos percebi que era possível voar!! Não que eu não acreditasse que pudesse, mas a insegurança e o medo faziam suas visitas.

Agradeco, primeiramente e especialmente, ao professor, chefe, intensivista, gremista,

gestor, amigo e piloto profissional Eliézer, por ter me presenteado

com as hélices e asas, pelos verdadeiros ensinamentos,

que me permitiram construir meu primeiro avião, alçar os primeiros vôos.

E chegamos a treinar fazer pousos de emergência durante as tormentas...

Ao Prof. Poli, mestre nas artes da cartografia e segurança de vôo, *expert* em mecânica e em vôos durante tempestades (o texto vai ficar curto para listar todas as credenciais de meus instrutores), pela precisão cirúrgica em todas as intervenções,

pela pronta resposta e disponibilidade infinita, sempre presente quando necessário...

Obrigado pelo hangar e pelos ajustes no motor!

Agradecimento ao Paulo, amigo e co-piloto, pelas ricas discussões sobre a rota, velocidade, autonomia de vôo... Confesso que me surpreendeu

com ajustes mecânicos improváveis e interessantíssimos!

À minha esposa Alessandra, que não se contentou em se comunicar comigo apenas pelo rádio, mas guis entrar na aeronave,

mesmo num cockpit apertado, não só para fazer companhia durante as intempéries

mas chegando a fazer as vezes do co-piloto, em não raras ocasiões!

Aos meus pais que, tentando esconder seu medo de alturas, "rezaram por dentro"

nos momentos em que o combustível parecia ser insuficiente, mas sempre "acenavam

sorridentes por fora", durante todo o tempo, para me transmitir confiança...

Obrigado pelo capacete, o sistema de ejeção em caso de acidentes e

o belo macacão de piloto!

Aos meus amigos instrutores, me lembrarei de cada uma das lições,

das mais divertidas (e mais frequentes!)

às mais duras, principalmente porque estou aprendendo a voar não só observando peritos, mas tendo a oportunidade de voar junto deles...

E que a vida nos tornem dignos de identificar, cada vez mais, novos mares a serem transpostos e insumos que nos permitam buscar meios para transpô-los.

(Já estou pensando em foguetes...)

É claro que os mares serão infinitos, mas o que importa é a idéia, o processo de trabalharmos continuamente na busca de novos continentes, algo que certamente nos fará pessoas melhores e mais aptas ao serviço voltado àqueles que estão construindo suas aeronaves, ou barcos, ou jangadas, ou principalmente,

àqueles que ainda nem sabem da existência do mar...

Agradecimento especial à FAPESP, pelo auxílio financeiro (na compra de algumas peças para o avião!) – processo no. 2006/00561-9 – Projeto de Pesquisa Regular

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

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

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

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

(...) Valeu a pena? Tudo vale a pena Se a alma não é pequena. (...) Deus ao mar o perigo e o abismo deu, Mas nele é que espelhou o céu.

(Fernando Pessoa – Livro "Mensagem", 1934)

SUMÁRIO

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS LISTA DE FIGURAS LISTA DE TABELAS RESUMO SUMMARY 1 INTRODUÇÃO..... 25 1.1 Hipóxia e pacientes graves - contexto geral: da primeira mensuração do oxigênio sanguíneo ao uso clínico da SvcO2 25 1.2 Diferenças entre saturação central e mista de oxigênio: a controvérsia 27 1.3 Diferencas entre a saturação central e mista de oxigênio: importância clínica potencial 31 1.4 "Gradientes de oxigênio, glicose, dióxido de carbono e lactato em diferentes compartimentos vasculares": fases do estudo (perspectiva cronológica) 33 1.5 "Gradientes de oxigênio, glicose, dióxido de carbono e lactato em diferentes compartimentos vasculares": introdução ao metabolismo miocárdico nas doenças graves 35 2 OBJETIVOS 39 3 MATERIAS E MÉTODOS 40 3.1 Animais de experimentação 40 3.2 Protocolo anestésico 41 3.3 Preparo cirúrgico e monitorização 41 3.4 Modelos experimentais 43 3.4.1 Grupo 1 – Sham 43 3.4.2 Grupo 2 – Sepse 44 3.4.3 Grupo 3 – Hipóxia anêmica 44 3.4.4 Grupo 4 – Hipóxia estagnante 45 3.4.5 Grupo 5 – Hipóxia hipóxica 46 3.5 Coleta de dados 48 3.6 Análise estatística 49 4 RESULTADOS 51 4.1 Gradientes transmiocárdicos - metabolismo miocárdico em modelos 51 de hipóxia tecidual 4.1.1 Variáveis hemodinâmicas 51 4.1.2 Variáveis de oxigenação 54 4.1.3. Saturação de O₂ (SO₂), lactato e glicose na circulação arterial pulmonar e coronariana 55 4.1.4 Cardiac Power (CPO) versus saturação de oxigênio do seio coronário 63 4.1.5 Gradientes sistêmicos e transmiocárdicos de lactato e glicose 65 4.1.6 Comparações entre diferentes modelos: DO₂ como parâmetro 70 4.1.6.1 Variáveis de interesse como função da DO₂ 70 4.1.6.2 Comparações para a mesma DO₂ 85 4.1.7 Análise do CO₂ transmiocárdico e demais variáveis relacionadas 87 4.1.7.1 Comportamento da PCO₂ coronariana, arterial e venosa mista 87

4.2 Estudo sobre a origem dos gradientes centrais para pulmonares e apresentação de novos gradientes de CO ₂ e glicose	91
4.2.1 Comportamento dos gradientes centrais para pulhonares de SO ₂ e lactato	91
4.2.2 Potenciais novos gradientes centrais para pulmonares: CO ₂ não foi significativo	93
<i>do gradiente de glicose e seu comportamento em relação à gravidade</i> 4.2.4 Influência dos compartimentos nos gradientes centrais para	96
pulmonares	100
5.1 Características e detalhes do estudo	109
5.1.1 Sobre os modelos experimentais utilizados: parâmetros técnicos e	
éticos	109
5.1.2 Particularidades dos modelos em suínos, no contexto do presente	
estudo 5.1.2 Derticularidades de modele de binévie binévies: especite de "dans	111
sobre dano"	11/
5 1 4 Análise dos modelos animais de sepse atualmente utilizados em	114
pesquisa	114
5.2 Gradientes transmiocárdicos - análise do metabolismo miocárdico em	
modelos de hipóxia tecidual	118
5.2.1 Metabolismo energético miocárdico: sumário dos principais	
achados	118
5.2.2 Comportamento dos modelos: variáveis hemodinâmicos e de	400
OXIGENAÇÃO	120
circulação arterial e pulmonar: os diferentes padrões 5.2.4 CPO (<i>Cardiac Power Output</i>): trabalho <i>versus</i> metabolismo	123
miocárdicos	127
5.2.4.1 Heterogeneidade na distribuição do fluxo sanguíneo coronariano regional e dificuldades técnicas na mensuração direta do fluxo coronário	
	127
5.2.4.2 CPO (Cardiac Power Output)	130
5.2.5 Gradientes transmiocárdicos de lactato e glicose em modelos de hipóxia: a variação no substrato energético miocárdico quando a	130
compensação por fluxo parece ser limitada	135
5.2.5.1 Quantificação dos gradientes 5.2.5.2 Particularidades na interpretação dos dados do grupo hipóxia	136
estagnante	137
mecanismos	137
5.2.5.4 Literatura e metabolismo energético miocárdico em modelos de bipóxia e doenças graves	137
5.2.5.5 CPO e comparações padronizadas entre os modelos	144
5.2.6 Comparações entre diferentes modelos: DO ₂ como parâmetro	146
5.2.6.1 Comparações para mesma DO ₂	150
5.2.7 CO2 transmiocárdico	151
5.2.7.1 Gradientes sistêmicos e regionais de CO ₂ : revisão da literatura	151

5.2.7.2 PCO ₂ coronário, arterial e venoso misto	155
apresentação de novos gradientes de CO_2 e glicose - ensaios	158
5.3.1 Nota metodológica: particularidades da análise do IME	158
5.3.2 Gradientes centrais para pulmonares de SO ₂ e lactato	159
5.3.3 Novos gradientes centrais para pulmonares de CO_2 e glicose	160
5.3.4 Ensaios sobre a origem dos gradientes centrais para pulmonares -	
tendências ao longo do tempo acompanham o seio coronário	161
6 CONSIDERAÇÕES FINAIS	165
6.1 Limitações	165
6 2 Perspectivas	167
7 CONCLUSÕES	171
8 ANEXOS	173
$\Delta = SUPLEMENTO$	173
Sunlemento – resultados	173
I Dados complementares sobre a análise do CO ₂ transmiocárdico	173
1 Análise do quociente respiratório sistêmico (ORS) e miocárdico	170
(ORM)	173
12 Comportamento do conteúdo sanguíneo total de CO ₂ (ctCO ₂) ao	170
longo do tempo: análise qualitativa	170
Il Gradiontos regionais do Or lactato COr o glicoso om outros	173
in Gradientes regionals de O_2 , lactato, O_2 e glicose em outros compartimentos vascularos	10/
III Gradientes regionais: gradientes transenáticos	104
III 1 Análico proliminar do motabolismo bonático om modolos do binóvia	100
Suplomento discussão	205
L Discusção complementar cobre a análico de CO, transmiseórdico	205
1. Discussão complemental sobre a analise do CO_2 transmicicatulo	205
limitação do RCO	205
111111111111111111111111111111111111	205
dificuldadaa	200
L2 Análica do CO, coronariona, pagaívois interpretaçãos	200
1.3 Analise do CO_2 coronaliano, possíveis interpretações	211
1.4 Calculo do ciCO ₂ , inflitações matematicas	213
Il Gradientes regionals de O_2 , lactato, O_2 e glicose em outros	04 E
compartimentos vasculares – analise qualitativa	210
II.1 A menor SO ₂ do organismo e as diferenças atrio / vela cava superior	216
II.2 O maior CO_2 , a menor concentração de lactato e os gradientes de	040
	218
III Metabolismo regional e outras analises possíveis: dados preliminares	004
sobre os gradientes transepaticos	221
III.1 Sobre o fluxo e CO_2 transepatico	222
III.2 Sobre o comportamento e metabolismo da glicose no figado	223
B – ESTRUTURA DE TEMPO DOS MODELOS	225
9 REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS	227

LISTA DE ABREVIATURAS, SÍMBOLOS E SIGLAS

(em ordem de aparição no texto)

SvcO₂ – saturação venosa central de oxigênio

SDMO – síndrome da disfunção de múltiplos órgãos

UTI – unidade de terapia intensiva

SRIS – síndrome da resposta inflamatória sistêmica

DC – débito cardíaco

TEO₂ – taxa de extração de oxigênio

DO₂ – oferta de oxigênio

VO₂ – consumo de oxigênio

SvO₂ – saturação venosa mista de oxigênio

O₂ – oxigênio

CO₂ – dióxido de carbono

ScsO₂ – saturação de oxigênio do seio coronário

AGL – ácidos graxos livres

ATP – adenosina trifosfato

NYHA – "New York Heart Association"

ICC – insuficiência cardíaca congestiva

KCI – cloreto de potássio

PO₂ – pressão parcial de oxigênio

PEEP – pressão positiva expiratória final

PaCO₂ – pressão parcial arterial de dióxido de carbono

etCO₂ – dióxido de carbono expirado ("end-tidal CO₂")

Ht – hematócrito

BL – baseline

FiO₂ – fração inspirada de oxigênio

CPO - trabalho cardíaco ("cardiac power output")

PH – potencial hidrogeniônico

BE – excesso de base ("base excess")

PCO₂ – pressão parcial de dióxido de carbono

SO₂ – saturação de oxigênio

Hb – hemoglobina

CaO₂ – conteúdo arterial de oxigênio

CvO₂ – conteúdo venoso de oxigênio

 $C(a-v)O_2$ – diferença venoarterial de oxigênio

Hba – hemoglobina arterial

SaO₂ = saturação arterial de oxigênio

PaO₂ = pressão parcial de oxigênio arterial

Hbv = hemoglobina venosa mista

PvO₂ = pressão parcial de oxigênio venoso misto

DC = débito cardíaco

PAM = pressão arterial média

QRS – quociente respiratório sistêmico

QRM – quociente respiratório miocárdico

ctCO2 - conteúdo sanguíneo total de dióxido de carbono

PCO₂v – pressão parcial de dióxido de carbono venoso misto

PCO₂a – pressão parcial de dióxido de carbono arterial

PCO₂cs – pressão parcial de dióxido de carbono no seio coronário

C(a-cs)O₂ – diferença coronarioarterial de oxigênio

DP – desvio-padrão

EP – erro-padrão

GLM – modelo linear generalizado ("Generalized Linear Model")

FC – frequência cardíaca

PVC – pressão venosa central

POAP – pressão de oclusão da artéria pulmonar

DGLUH – diferença/gradiente de glicose transmiocárdico

DLACH – diferença/gradiente de lactato transmiocárdico

LACP - lactato pulmonar (artéria pulmonar)

LACA – lactato arterial

DLACS – diferença/gradiente de lactato sistêmico

DGLUS – diferença/gradiente de glicose sistêmico

GLUP – glicose pulmonar (artéria pulmonar)

GLUA – glicose arterial

LACSC – lactato no seio coronário

GLUSC – glicose no seio coronário

 HCO_3^- – ânion bicarbonato

SC – seio coronário

VCS – veia cava superior

VCI – veia cava inferior

V ou VD – ventrículo direito

AP – artéria pulmonar

AT ou AD – átrio direito

GSO₂S – gradiente central /pulmonar de saturação de oxigênio no grupo sepse

GSO₂C – gradiente central /pulmonar de saturação de oxigênio no grupo controle

ANOVA – análise de variância ("analysis of variance")

GCO₂ – gradiente central /pulmonar de dióxido de carbono

GGLI_S ou GGLU_S – gradiente central /pulmonar de glicose no grupo sepse

GGLI_C ou GGLU_C – gradiente central /pulmonar de glicose no grupo controle

GjaCO₂ – gradiente jejunoarterial de dióxido de carbono

GhpCO₂ – gradiente hepatoportal de dióxido de carbono

SH – veia supra-hepática

GhaCO₂ – gradiente hepatoarterial de dióxido de carbono

P – veia porta

A ou ART – artéria femoral (artéria sistêmica)

LPS - lipopolissacáride

NO - óxido nítrico

VE – ventrículo esquerdo

V/Q – ventilação-perfusão

DAC – doença arterial coronariana

MVO₂ – consumo de oxigênio miocárdico

NOS – óxido nítrico-sintase

L-NAME – L-nitro arginina metil-éster

SMT – S-metilisotiuréia

O – oxigênio atômico

IC – índice cardíaco

HIF – fator indutor de hipóxia ("hypoxia inducible-factor") H₂CO₃ – ácido carbônico H⁺ – cátion hidrogênio PCR – parada cardiorrespiratória

LISTA DE FIGURAS

Figura 1 – Estrutura de tempo do grupo sepse	44
Figura 2 – Estrutura de tempo do grupo hipóxia anêmica	45
Figura 3 – Estrutura de tempo do grupo hipóxia estagnante	46
Figura 4 – Estrutura de tempo do grupo hipóxia hipóxica	47
Figura 5 – Médias da SO ₂ , lactato e glicose no grupo sham	58
Figura 6 - Médias da SO ₂ , lactato e glicose no grupo sepse	59
Figura 7 - Médias da SO ₂ , lactato e glicose na hipóxia anêmica	60
Figura 8 - Médias da SO ₂ , lactato e glicose na <i>hipóxia estagnante</i>	61
Figura 9 - Médias da SO ₂ , lactato e glicose na <i>hipóxia hipóxica</i>	62
Figura 10 – Cardiac Power Output e saturação de O_2 do seio coronário	
(sham)	64
Figura 11 – Cardiac Power Output e saturação de O ₂ do seio coronário	
(sepse)	64
Figura 12 - Cardiac Power Output e saturação de O ₂ do seio coronário	
(hipóxia anêmica)	64
Figura 13 – Cardiac Power Output e saturação de O ₂ do seio coronário	
(hipóxia estagnante)	65
Figura 14 – Cardiac Power Output e saturação de O_2 do seio coronário	
(hipóxia hipóxica)	65
Figura 15 – Comparações entre gradientes coronários e sistêmicos de	
lactato e glicose – sham	68
Figura 16 – Comparações entre gradientes coronários e sistêmicos de	
lactato e glicose – sepse	68
Figura 17 – Comparações entre gradientes coronários e sistêmicos de	
lactato e glicose – hipóxia anêmica	69
Figura 18 – Comparações entre gradientes coronários e sistêmicos de	
lactato e glicose – hipóxia estagnante	69
Figura 19 – Comparações entre gradientes coronários e sistêmicos de	
lactato e glicose – hipóxia hipóxica	70
Figura 20 – Comparação entre CPO x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
controle (médias e EP)	71
Figura 21 - Comparação entre CPO x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
sepse (médias e EP)	71
Figura 22 - Comparação entre CPO x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
hipóxia anêmica (médias e EP)	72
Figura 23 - Comparação entre CPO x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
hipóxia estagnante (médias e EP)	72
Figura 24 - Comparação entre CPO x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
hipóxia hipóxica (médias e EP)	73
Figura 25 - Comparação entre VO ₂ x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
controle (médias e EP)	74
Figura 26 - Comparação entre VO ₂ x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
sepse (médias e EP)	74
Figura 27 - Comparação entre VO ₂ x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
hipóxia anêmica (médias e EP)	75
Figura 28 - Comparação entre VO ₂ x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
hipóxia estagnante (médias e EP)	75

Figura 29 - Comparação entre VO ₂ x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	76
	10
Figura 30 - Comparação entre SCSO ₂ x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
	11
Figura 31 - Comparação entre SCSO ₂ x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
	//
Figura 32 - Comparação entre $ScsO_2 \times DO_2$ ao longo do tempo, no grupo	
hipoxia anemica (medias e EP)	78
Figura 33 - Comparação entre ScsO ₂ x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
hipóxia estagnante (médias e EP)	78
Figura 34 - Comparação entre ScsO ₂ x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
hipóxia hipóxica (médias e EP)	79
Figura 35 - Comparação entre DLAC x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
controle (médias e EP)	80
Figura 36 - Comparação entre DLAC x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
sepse (médias e EP)	80
Figura 37 - Comparação entre DLAC x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
hipóxia anêmica (médias e EP)	81
Figura 38 - Comparação entre DLAC x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
hipóxia estagnante (médias e EP)	81
Figura 39 - Comparação entre DLAC x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
hipóxia hipóxica (médias e EP)	82
Figura 40 - Comparação entre DGI U x DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	
controle (médias e FP)	83
Figura 41 - Comparação entre DGLU x D Ω_0 ao longo do tempo, no grupo	00
sense (médias e FP)	83
Figure 42 - Comparação entre DGLU y DO ₂ ao longo do tempo, no grupo	00
hinóxia anômica (médias e EP)	81
Figure $43 = Comparação optro DGLU x DO, so longo do tompo, no grupo$	04
hipóxia estagnanto (módias o ED)	Q /
Figure 44. Comparação optro DCLU y DO, so longo do tompo, no grupo	04
Figura 44 - Comparação entre DGLO $X DO_2$ ao longo do tempo, no grupo bipáxico finázico (mádico o ED)	05
Figure 45 Médice de CO, pe grupe controlo	00
Figure 45 - Médias de CO_2 no grupo controle	87
Figura 46 - Médias de CO ₂ no grupo sepse	00
Figura 47 - Medias de CO_2 no grupo nipoxía anemica	88
Figura 48 - Medias de CO ₂ no grupo nipoxía estagnante	89
Figura 49 - Medias de CO_2 no grupo hipoxia hipoxica	89
Figura 50 – Medias dos gradientes centrais para pulmonares de SO ₂ (Δ	
$SO_2 = SO_2$ arteria pulmonar – SO_2 veia cava superior) nos grupos sepse	
e controle	92
Figura 51 – Médias dos gradientes centrais para pulmonares de lactato	
$(\Delta LAC = lactato artéria pulmonar – lactato veia cava superior) nos grupos$	
sepse e controle	92
Figura 52 – Médias dos gradientes centrais para pulmonares de PCO ₂ (Δ	
$PCO_2 = PCO_2$ artéria pulmonar – PCO_2 veia cava superior) nos grupos	
sepse e controle	93
Figura 53 - Probabilidade Normal dos resíduos padronizados para	
variável pCO ₂	94
Figura 54 - Probabilidade Normal dos resíduos padronizados para	
variável PCO ₂ por compartimentos	95

Figura 55 – Médias dos gradientes centrais para pulmonares de glicose $(\Delta GLI = glicose artéria pulmonar – glicose veia cava superior) nos grupos$	
sepse e controle	96
Figura 56 - Probabilidade Normal dos resíduos padronizados para	
variável Glicose	98
Figura 57 - Probabilidade Normal dos resíduos padronizados para	
variável Glicose por compartimento	98
Figura 58 - Imagem radioscópica do coração do suíno	113

ANEXO A - SUPLEMENTO

Figura 59 – Boxplots para quociente respiratório sistêmico (QRS), ao	
longo do tempo, grupo controle	174
Figura 60 - Boxplots para quociente respiratório sistêmico (QRS), ao	
longo do tempo, grupo sepse	174
Figura 61 - Boxplots para quociente respiratório sistêmico (QRS), ao	
longo do tempo, grupo hipóxia anêmica	175
Figura 62 - Boxplots para quociente respiratório sistêmico (QRS), ao	
longo do tempo, grupo hipóxia estagnante	175
Figura 63 - Boxplots para quociente respiratório sistêmico (QRS), ao	
longo do tempo, grupo hipóxia hipóxica	176
Figura 64 - Boxplots para quociente respiratório miocárdico (QRM), ao	
longo do tempo, grupo controle	176
Figura 65 - Boxplots para quociente respiratório miocárdico (QRM), ao	
longo do tempo, grupo sepse	177
Figura 66 - Boxplots para quociente respiratório miocárdico (QRM), ao	
longo do tempo, grupo hipóxia anêmica	177
Figura 67 - Boxplots para quociente respiratório miocárdico (QRM), ao	
longo do tempo, grupo hipóxia estagnante	178
Figura 68 - Boxplots para quociente respiratório miocárdico (QRM), ao	
longo do tempo, grupo hipóxia hipóxica	178
Figura 69 – Médias para ctCO ₂ (vol% ou ml/100 ml) nos compartimentos	
arterial, pulmonar e coronariano, ao longo do tempo, no grupo controle	180
Figura 70 - Médias para ctCO ₂ (vol% ou ml/100 ml) nos compartimentos	
arterial, pulmonar e coronariano, ao longo do tempo, no grupo sepse	180
Figura 71 - Médias para ctCO ₂ (vol% ou ml/100 ml) nos compartimentos	
arterial, pulmonar e coronariano, ao longo do tempo, no grupo hipóxia	
	181
Figura 72 - Médias para $ctCO_2$ (vol% ou ml/100 ml) nos compartimentos	
arterial, pulmonar e coronariano, ao longo do tempo, no grupo hipóxia	
estagnante	181
Figura 73 - Médias para ctCO ₂ (vol% ou ml/100 ml) nos compartimentos	
arterial, pulmonar e coronariano, ao longo do tempo, no grupo hipóxia	
	182
Figura 74 – Grafico da função $f(x) = ctCO_2 = 54,50437051 \cdot \{[1-(0,0289)]$	
11,3)] / [(3,352-(0,456x)] . (8,142-7,276)}	183
Figura $75 - Pontos (x,y)$ da tunção $f(x) = ctCO_2 = 54,50437051$. {[1-	400
(U,U289 . 11,3)] / [(3,352-(U,456X)] . (8,142-7,276)}	183
Figura 76 – Medias da SO ₂ , em diferentes compartimentos vasculares,	405
ao longo do tempo, no grupo controle	185

Figura 77 - Médias da SO ₂ , em diferentes compartimentos vasculares, ao	
longo do tempo, no grupo sepse	185
Figura 78 - Médias da SO ₂ , em diferentes compartimentos vasculares, ao	
longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica	186
Figura 79 - Médias de SO ₂ , em diferentes compartimentos vasculares, ao	
longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante	186
Figura 80 - Médias de SO ₂ , em diferentes compartimentos vasculares, ao	
longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica	187
Figura 81 - Médias da PCO ₂ , em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo controle	188
Figura 82 - Médias da PCO ₂ , em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo sepse	189
Figura 83 - Médias da PCO ₂ , em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica	189
Figura 84 - Médias de PCO ₂ , em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante	190
Figura 85 - Médias de PCO ₂ , em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica	190
Figura 86 - Médias de lactato, em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo controle	192
Figura 87 - Médias de lactato, em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo sepse	192
Figura 88 - Médias de lactato, em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica	193
Figura 89 - Médias de lactato, em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante	193
Figura 90 - Médias de lactato, em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica	194
Figura 91 - Médias de glicose, em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo controle	195
Figura 92 - Médias de glicose, em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo sepse	195
Figura 93 - Médias de glicose, em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica	196
Figura 94 - Médias de glicose, em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante	196
Figura 95 - Médias de glicose, em diferentes compartimentos vasculares,	
ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica	197
Figura 96 - Médias de fluxo portal, ao longo do tempo, para os grupos	
sepse e hipóxia estagnante	199
Figura 97 – Médias dos gradientes jejunais de CO ₂ (tonometria) para os	
grupos sepse e hipóxia estagnante (Gja $CO_2 = PCO_2$ jejunal – PCO_2	
arterial)	199
Figura 98 – Média da pressão parcial de CO ₂ (PCO ₂) na veia porta, na	
veia supra-hepática D (SH) e na artéria femoral, ao longo do tempo, para	_
o grupo sepse	200
Figura 99 – Média da pressão parcial de CO_2 (PCO ₂) na veia porta, na	
veia supra-hepática D (SH) e na artéria femoral, ao longo do tempo, para	_
o grupo hipóxia estagnante	200

Figura 100 – Médias dos gradientes hepatoportais de CO ₂ para os	
grupos sepse e hipóxia estagnante	201
Figura 101 – Médias dos gradientes hepatoarteriais (artéria hepática) de	
CO ₂ para os grupos sepse e hipóxia estagnante	201
Figura 102 – Média das concentrações de glicose (mg/dl) nas veias	
porta, supra-hepática D (SH) e na artéria femoral, ao longo do tempo,	
para o grupo controle	203
Figura 103 – Média das concentrações de glicose (mg/dl) nas veias	
porta, supra-hepática D (SH) e na artéria femoral, ao longo do tempo,	
para o grupo hipóxia hipóxica	204
Figura 104 – Média dos gradientes hepatoportais (SH-P) e	
hepatoarteriais (SH-A) de glicose para o grupo controle	204
Figura 105 – Média dos gradientes hepatoportais (SH-P) e	
hepatoarteriais (SH-A) de glicose para o grupo hipóxia hipóxica	205

LISTA DE TABELAS

Tabela 1 – Variáveis hemodinâmicas – Sham	53
Tabela 2 – Variáveis hemodinâmicas – Sepse	53
Tabela 3 – Variáveis hemodinâmicas – Hipóxia anêmica	53
Tabela 4 – Variáveis hemodinâmicas – Hipóxia estagnante	53
Tabela 5 – Variáveis hemodinâmicas – Hipóxia hipóxica	53
Tabela 6 – Variáveis de oxigenação – Sham	54
Tabela 7 – Variáveis de oxigenação – Sepse	55
Tabela 8 – Variáveis de oxigenação – Hipóxia anêmica	55
Tabela 9 – Variáveis de oxigenação – Hipóxia estagnante	55
Tabela 10 – Variáveis de oxigenação – Hipóxia hipóxica	55
Tabela 11 – Comparações dos gradientes transmiocárdicos de lactato	
(DLAC) por valores similares de DO ₂ , grupo a grupo	86
Tabela 12 – Comparações dos gradientes transmiocárdicos de glicose	
(DGLU) por valores similares de DO ₂ , grupo a grupo	86
Tabela 13 – Estruturas de correlação e valores de AIC e BIC para	
variável PCO ₂	94
Tabela 14 - ANOVA para variável PCO ₂	95
Tabela 15 - Comparação da PCO ₂ entre Cava Superior e Artéria	
Pulmonar (gradiente CO_2 central para misto = GCO_2), em relação aos	
tempos, para o grupo controle	96
Tabela 16 - Comparação da PCO ₂ entre Cava Superior e Artéria	
Pulmonar (gradiente $\overrightarrow{CO_2}$ central para misto = $\overline{GCO_2}$), em relação aos	
tempos, para o grupo sepse	96
Tabela 17 - Estruturas de correlação e valores de AIC e BIC para	
variável glicose	97
Tabela 18 - ANOVA para variável Glicose	99
Tabela 19 - Comparação da glicose entre Cava Superior e Artéria	
Pulmonar (gradiente de glicose central para misto = GGLU), em relação	
aos tempos, para o grupo controle	99
Tabela 20 - Comparação da glicose entre Cava Superior e Artéria	
Pulmonar (gradiente de glicose central para misto = GGLU), em relação	
aos tempos, para o grupo sepse	99
Tabela 21 - ANOVA para variável SO ₂ (veia cava inferior como	
covariável) do grupo Controle	100
Tabela 22 - ANOVA para variável SO ₂ (veia cava inferior como	
covariável) do grupo Controle – modelo sem interação	100
Tabela 23 - ANOVA para variável SO ₂ (veia cava inferior como	
covariável) do grupo Sepse	100
Tabela 24 - ANOVA para variável SO_2 (veia cava inferior como	100
covariável) do grupo Sense – modelo sem interação	100
Tabela 25 - ANOVA para variável SO_2 (seio coronário como covariável)	100
do grupo Controle	101
Tabela 26 - ANOVA para variável SO ₂ (seio coronário como covariável)	101
do grupo Controle – modelo sem interação	101
Tabela 27 - ANOVA para variável SO ₂ (seio coronário como covariável)	101
do grupo Sense	101
Tabela 28 - Comparação de gradiente de SO ₂ entre tempos (seio	101
coronário como covariável) do grupo Sense	101
	101

Tabela 29 - ANOVA para variável SO ₂ (átrio direito como covariável) do
grupo Controle
Tabela 30 - ANOVA para variável SO ₂ (átrio direito como covariável) do
grupo Controle – modelo sem interação
Tabela 31 - ANOVA para variável SO ₂ (átrio direito como covariável) do
grupo Sepse
Tabela 32 - ANOVA para variável SO ₂ (átrio direito como covariável) do
grupo Sepse – modelo sem interação
Tabela 33 - ANOVA para variável PCO2 (veia cava inferior como
covariável) do grupo Controle
Tabela 34 - ANOVA para variável PCO2 (veia cava inferior como
covariável) do grupo Controle – modelo sem interação
Tabela 35 - Comparação de gradiente de PCO ₂ entre tempos (veia cava
inferior como covariável) do grupo Controle
Tabela 36 - ANOVA para variável PCO2 (veia cava inferior como
covariável) do grupo Sepse
Tabela 37 - ANOVA para variável PCO2 (veia cava inferior como
covariável) do grupo Sepse – modelo sem interação
Tabela 38 - ANOVA para variável PCO ₂ (seio coronário como covariável)
do grupo Controle
Tabela 39 - ANOVA para variável PCO ₂ (seio coronário como covariável)
do grupo Controle – modelo sem interação
Tabela 40 - ANOVA para variável PCO ₂ (seio coronário como covariável)
do grupo Sepse
Tabela 41 - ANOVA para variável PCO ₂ (seio coronário como covariável)
do grupo Sepse – modelo sem interação
Tabela 42 - ANOVA para variável PCO ₂ (átrio direito como covariável) do
arupo Controle
Tabela 43 - ANOVA para variável PCO ₂ (átrio direito como covariável) do
grupo Controle – modelo sem interação
Tabela 44 - Comparação de gradiente de PCO ₂ entre tempos (átrio
direito como covariável) do grupo Controle
Tabela 45 - ANOVA para variável PCO_2 (átrio direito como covariável) do
arupo Sepse
Tabela 46 - ANOVA para variável PCO ₂ (átrio direito como covariável) do
arupo Sepse – modelo sem interação
Tabela 17 - ANOVA para variável lactato (veja cava inferior como
covariável) do grupo Controle
Tabela 48 - ANOVA para variável lactato (veja cava inferior como
covariável) do grupo Controlo modolo som intersoão
Tabola 40 ANOVA para variával lastata (vaia pava inferior como
abela 49 - ANOVA para vallavel lacialo (vela cava inienol como
Tobolo 50 ANOVA para variával lastata (vaia pava inferior para
Tabela SU - AINUVA para variavel lactato (Vela cava interior como
covariavei) do grupo Sepse – modelo sem interação
I abela 51 - ANOVA para variavel lactato (selo coronario como
covariavel) do grupo Controle
Tabela 52 - ANOVA para variável lactato (seio coronário como
covariável) do grupo Controle – modelo sem interação
Tabela 53 - ANOVA para variável lactato (seio coronário como
covariável) do grupo Sepse

Tabela 54 - ANOVA para variável lactato (seio coronário como	
covariável) do grupo Sepse – modelo sem interação	105
Tabela 55 - ANOVA para variavel lactato (atrio direito como covariavel)	400
do grupo Controle	106
Tabela 56 - ANOVA para variavel lactato (atrio direito como covariavel)	
do grupo Controle – modelo sem interação	106
Tabela 57 - ANOVA para variável lactato (átrio direito como covariável)	
do grupo Sepse	106
Tabela 58 - ANOVA para variável lactato (átrio direito como covariável)	
do grupo Sepse – modelo sem interação	106
Tabela 59 - ANOVA para variável glicose (veia cava inferior como	
covariável) do grupo Controle	106
Tabela 60 - ANOVA para variável glicose (veia cava inferior como	
covariável) do grupo Controle – modelo sem interação	106
Tabela 61 - ANOVA para variável glicose (veia cava inferior como	
covariável) do grupo Sepse	106
Tabela 62 - ANOVA para variável glicose (veia cava inferior como	
covariável) do grupo Sepse – modelo sem interação	107
Tabela 63 - ANOVA para variável glicose (seio coronário como	-
covariável) do grupo Controle	107
Tabela 64 - ANOVA para variável glicose (sejo coronário como	
covariável) do grupo Controle – modelo sem interação	107
Tabela 65 - ANOVA para variável Glicose (sejo coronário como	107
covariável) do grupo Sense	107
Tabola 66 - ANOVA para variával dicasa (solo coronário como	107
rabela 00 - ANOVA para valiavel glicose (selo corollario como	107
Tobolo 67 ANOVA para voriával gliagos (átria direita como equariával)	107
Tabela 67 - ANOVA para valiavel glicose (altio difeito como covariavel)	407
	107
Tabela 68 - ANOVA para variavel glicose (atrio direito como covariavel)	407
do grupo Controle – modelo sem interação	107
Tabela 69 - ANOVA para variavel glicose (atrio direito como covariavel)	
do grupo Sepse	108
Tabela 70 - ANOVA para variável glicose (átrio direito como covariável)	
do grupo Sepse – modelo sem interação	108

RESUMO

Pereira AJ. *Gradientes de oxigênio, glicose, dióxido de carbono e lactato em diferentes compartimentos vasculares.* [tese]. São Paulo: Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo; 2011.

INTRODUCÃO: Apesar do amplo uso da medida da saturação central de oxigênio como meta terapêutica em pacientes de terapia intensiva, diferenças absolutas em relação à saturação venosa mista existem. As causas desses gradientes, bem como o comportamento das mesmas ao longo do tempo nas doencas graves não foram completamente esclarecidas. Considerando que a maioria das intervenções atualmente empregadas para reverter deseguilíbrios de oxigenação tecidual presentes nos pacientes graves é direcionada, direta ou indiretamente, ao coração; a situação particular de elevada taxa de extração de oxigênio basal do miocárdio e a ausência de ferramentas de monitorização do impacto miocárdico dessas intervenções, o presente estudo, diante da possibilidade teórica da participação do efluente do seio coronário nessas diferenças centrais para pulmonares, não só para a saturação de oxigênio (SO₂), analisou o comportamento da SO₂, pressão parcial de dióxido de carbono (PCO₂), lactato e glicose, em diferentes modelos de hipóxia e compartimentos vasculares, com ênfase na avaliação do metabolismo miocárdico e seu impacto nos gradientes centrais para pulmonares. MÉTODOS: 37 porcos, machos, com peso em torno de 35 Kg, sedados e ventilados mecanicamente, foram estudados após indução de quatro diferentes tipos de injúria hipóxica (hipóxia anêmica, estagnante, hipóxica e sepse), sendo 8 animais por grupo e mais 5 controles. Além de variáveis hemodinâmicas e de oxigenação, SO₂, PCO₂, lactato e glicose foram medidos, em diferentes momentos, em 9 compartimentos vasculares distintos, incluindo o seio coronário (artéria femoral, veia cava inferior e superior, átrio direito, ventrículo direito, artéria pulmonar, veia suprahepática direita e veia porta). PRINCIPAIS RESULTADOS: As concentrações de O₂, lactato e glicose no efluente do seio coronário apresentaram padrões distintos entre os grupos: troca de substrato energético de lactato por glicose nos grupos hipóxia hipóxica e anêmica, aumento no consumo de ambos os substratos na sepse e ausência de tendência clara no grupo da hipóxia estagnante. Os gradientes de PCO₂ entre seio coronário e artéria femoral mantiveram-se estáveis com tendência de alargamento tardio em todos os modelos. Na análise dos demais gradientes regionais, o seio coronário apresentou a menor SO₂ do organismo, as menores concentrações de lactato, os maiores níveis de PCO₂, e esses padrões variaram ao longo do tempo. Mesma tendência evolutiva foi percebida entre os gradientes centrais para pulmonares de O₂, lactato, CO₂ e glicose e a medida mesmos parâmetros no seio coronário. CONCLUSÕES: desses As concentrações de O₂, lactato e glicose no efluente do seio coronário estão relacionadas ao tipo de injúria e não apenas à disponibilidade de substrato energético. Padrões de gravidade, comuns às fases tardias de todos os grupos, puderam ser identificados: qualquer redução da SO₂ coronariana; incremento do metabolismo de glicose; produção de lactato pelo miocárdio e surgimento de igualdade ou inferioridade dos níveis da PCO₂ coronariana em relação aos valores dos demais compartimentos vasculares do organismo (independentemente da trajetória). A tendência dos gradientes de PCO₂ transmiocárdicos seguiu a do débito cardíaco e, certamente, deve refletir fluxo coronariano. A análise dos gradientes regionais se mostrou capaz de permitir a avaliação de contextos orgânicos regionais específicos, como na avaliação do metabolismo hepático, na qual foi possível demonstrar que na hipóxia, a produção de glicose hepática é mantida até o óbito, diferentemente do padrão descrito para a sepse. Por fim, com a análise dos dados do grupo sepse, foi possível demonstrar que: a) assim como os gradientes centrais para pulmonares de SO₂ e lactato já foram descritos, gradientes de glicose e PCO₂ também existem; b) o seio coronário participa, significativamente, na formação desses gradientes de lactato, CO₂ e glicose.

Descritores: metabolismo energético, coração, hipóxia celular, oxigênio, dióxido de carbono, ácido láctico, glicose, modelos animais.

SUMMARY

Pereira AJ. Oxygen, glucose, carbon dioxide and lactate in different vascular compartments. [thesis]. São Paulo: "Faculdade de Medicina, Universidade de São Paulo"; 2011.

INTRODUCTION: Despite of the widespread use of the central venous oxygen saturation measurement as a therapeutic goal in critically ill patients, absolute differences between this measurement and the mixed venous oxygen exist. Causes of these differences, as well the behavior of these gradients in critical illness, are not completely understood. Considering current therapeutic interventions aimed to reverse tissue oxygenation impairment are mediated by increases in cardiac output; the particular scenario in which the heart is not physiologically able to further increase oxygen extraction and the absence of tools to monitoring the myocardium impact of those interventions, the present study, facing the theoretical possibility of the coronary sinus effluent participation in those central to mixed venous differences, has analyzed the oxygen saturation (SO₂), carbon dioxide partial pressure (PCO₂), lactate and glucose concentrations behaviors over time, in different models of tissue hypoxia and in different vascular sites. Emphasis on the myocardial energetic metabolism and its impact over central to mixed venous gradients was placed. METHODS: 37 pigs, males, weighting about 35 Kg, sedated and mechanically ventilated, were studied after induction of four different hypoxic injury models (sepsis, and anemic, stagnant, hypoxic hypoxia), eight for group and five controls. In addition to hemodynamic and oxygen variables, SO₂, PCO₂, lactate and glucose were measured in different phases, in 9 distinct vascular sites, including coronary sinus (femoral artery, inferior and superior vena cava, right atria, right ventricle, pulmonary artery, right suprahepatic vein and portal vein). MAIN RESULTS: Concentrations of O₂, lactate and glucose in the coronary sinus effluent presented distinctive patterns among groups: shift from lactate to glucose consumption in hypoxic hypoxia and anemic hypoxia groups, increase in both glucose and lactate consumption in sepsis and absence of clear trend in stagnant hypoxia group. PCO₂ gradients from systemic artery to coronary sinus presented late enlargement trend in all groups. In the regional gradients analysis comparisons, coronary sinus presented the lowest SO₂, the lowest lactate concentrations, the highest PCO₂ levels, and these patterns changed over time. Similar evolution trends were observed between central to mixed venous O₂, PCO₂, lactate and glucose gradients and the same parameters measured in coronary sinus. CONCLUSIONS: Different concentrations of O₂, PCO₂, lactate and glucose in coronary sinus are related to the type of hypoxic injury and not only to energetic substrate availability. Severity-related patterns, common to all groups in late phases, were identified: any reduction of coronary SO₂, shift to glucose consumption, net lactate myocardial production and equality or inferiority of PCO₂ levels related to other vascular compartments (independently of trend). Trends in transmyocardial PCO₂ gradients followed cardiac output ones and, certainly, should mirror coronary blood flow. Regional gradients analysis showed suitable to explore specific regional metabolic settings, as in the described example of liver metabolism, in which production of

glucose were maintained in all phases by this organ in hypoxic hypoxia groups, differently from the impaired production described in literature for sepsis. At last, data from sepsis group have showed: a) as to the previously known central to mixed venous SO₂ and lactate gradients, PCO₂ and glucose gradients also exist; b) coronary sinus has participated significantly in formation of central to mixed venous lactate, PCO₂ and glucose gradients.

Descriptors: energy metabolism, heart, cell hypoxia, oxygen, carbon dioxide, lactic acid, glucose, animal disease models).

1 INTRODUÇÃO

1.1 Hipóxia e pacientes graves – contexto geral: *da primeira mensuração do oxigênio sanguíneo ao uso clínico da SvcO*₂

A síndrome da disfunção de múltiplos órgãos (SDMO) é a principal causa de morte em Unidades de Terapia Intensiva (UTI),(1) independente do evento desencadeante. Do ponto de vista fisiopatológico, dois mecanismos são responsáveis pelo desencadeamento e manutenção da disfunção orgânica: *resposta inflamatória sistêmica (SRIS)* e *hipóxia tecidual.*(2) Considerando que em termos de modulação da resposta inflamatória sistêmica nas doenças graves ainda temos pouco conhecimento fisiopatológico e quase nenhuma opção terapêutica, a hipóxia tecidual, seus diferentes determinantes e subprodutos, tem se constituído como as principais variáveis medidas e manipuladas no ambiente da Terapia Intensiva moderna.

O reconhecimento da importância clínica da hipóxia como um fator a ser corrigido em pacientes graves antecede, inclusive, a própria história da Terapia Intensiva (Birch SB, 1867; Barcroft, 1920; Henderson, 1933; Courville, 1936). A necessidade de se medir o conteúdo aferente de oxigênio para os tecidos se desenvolveu rapidamente, desde 1868, quando Pflüger realizou as primeiras mensurações mais precisas do oxigênio sanguíneo. Com o surgimento das medidas automatizadas da saturação de oxigênio (Krogh, 1919). da mensuração da concentração da hemoglobina (Haldane, 1901) e, posteriormente, com o surgimento da técnica de mensuração beira-leito do débito cardíaco através da termodiluição (Swan e Ganz, 1970), as bases para os cálculos da oferta de oxigênio aos tecidos estavam postas, considerando suas duas dimensões fundamentais: a concentração do oxigênio no sangue e o fluxo que o carreia até os tecidos. Durante a "era do cateter da artéria pulmonar", o aparente domínio sobre os determinantes macro-hemodinâmicos do choque e situações de hipóxia tecidual dava sinais de que a chave para o tratamento de pacientes graves havia sido descoberta. Por outro lado, a evolução da avaliação do consumo de oxigênio enfrentou desafios muito maiores. Com a invenção da calorimetria indireta (Rubner, 1894) e o desenvolvimento da sua técnica por Benedict e Carpenter (1912 a 1915, respectivamente), o conhecimento do metabolismo energético empreendeu grandes passos, possibilitando também estudos que se sucederam sobre o consumo de oxigênio em doenças graves, mas seu uso em pacientes graves apenas se iniciou no final da década de 70, inicialmente em pacientes cirúrgicos.(3;4) Entretanto, uma série de fatores, envolvendo as dificuldades técnicas inerentes ao uso desses dispositivos, criou condições para que a avaliação beira-leito do consumo de oxigênio pelos tecidos se desenvolvesse, ainda mais, através dos cálculos da diferença venoarterial do conteúdo de oxigênio, ou seja, através dos estudos da relação entre débito cardíaco (DC) e taxa de extração de oxigênio (TEO₂). O uso desses conceitos foi uma solução proposta para se contornar a interferência dos vieses matemáticos embutidos nos cálculos diretos das variáveis VO₂ e DO₂.

1.2 Diferenças entre saturação central e mista de oxigênio: a controvérsia

Os primeiros trabalhos sobre medidas da oxigenação em vasos centrais e nas câmaras cardíacas remontam à década de 40 e tinham como objetivo o estudo das cardiopatias congênitas.(5) Desde essa época, já era possível perceber alguma preocupação com a mensuração de gradientes existentes entre as medidas realizadas nas veias cavas superior e inferior, átrio direito e artéria pulmonar, antecipando, historicamente, a importância clínica que o uso dessas variáveis iriam adquirir ao longo do tempo.(5;6) É possível encontrar, inclusive, um estudo em indivíduos saudáveis, datado do final da década de 50.(7) Por outro lado, apenas ao final da década de 60 e início da década de 70, os primeiros trabalhos começaram a valorizar de forma direta a importante relação entre saturação venosa mista (SvO₂) e débito cardíaco (DC),(8) ou seja, o uso da mensuração da oxigenação sanguínea em vasos centrais com o intuito de estudar a relação entre oferta e utilização de oxigênio pelos tecidos.

Dessa forma, o sangue colhido da artéria pulmonar (que é o efluente venoso de todo o organismo) se constituiu como importante marcador indireto de oxigenação tecidual na prática clínica, notadamente nas Unidades de Terapia Intensiva.(9-11) Entretanto, com o declínio no uso do cateter de artéria pulmonar,(12) a obtenção dessa variável se tornava mais difícil, e a busca por alternativas menos invasivas se tornou inevitável. A medida da saturação venosa central de oxigênio (SvcO₂) foi algo natural, na medida em que os "cateteres centrais" (jugulares ou subclávios) são de uso comum em pacientes graves. Entretanto, a dúvida sobre o significado e relevância da diferença existente entre a concentração de oxigênio na transição da veia cava superior para o átrio direito (num cateter central) e a concentração na artéria pulmonar

(pelo cateter de "Swan-Ganz") gerava empecilhos na extrapolação direta entre essas medidas. As controvérsias se estabeleceram a partir da constatação da existência de diferenças absolutas entre essas variáveis(13-17) e os debates sobre a relação entre saturação venosa mista (SvO₂) e central (SvcO₂) vem se estendendo por décadas.(18;19) Nesse período, a idéia mais prevalente era a de que essas diferenças, aparentemente aleatórias e de pequena monta, corresponderiam ao fato de o sangue da cava superior e inferior estar ainda heterogeneamente mal misturados na circulação venosa central. Após essa mistura se completar nos átrios e ventrículos, a diferença se tornava nítida na artéria pulmonar, onde a interferência do sangue da veia cava inferior (com menores taxas de oxigênio) gerava um valor, em torno de 5% menor, na medida da saturação venosa mista. Entretanto, trabalhos posteriores reforçaram a percepção da correspondência entre as tendências das curvas de medidas da SvcO₂ e mista(20) e por esse mesmo motivo, vários trabalhos sugeriram o uso clínico desta variável(15;21;22). O conjunto desses dados motivou a realização de um grande ensaio randomizado, que testou o uso da SvcO₂ como uma das metas de ressuscitação precoce, em doentes sépticos, demonstrando diminuição de mortalidade.(23) Esse estudo teve grande impacto na prática clínica mundial e, certamente, teve grande impacto na disseminação do uso dessa variável. O uso da SvcO₂ ganhou ainda mais força com o estabelecimento das evidências negativas quanto à redução de mortalidade com o uso dos cateteres de artéria pulmonar(24) e com o aprimoramento dos métodos e dispositivos minimamente invasivos de monitorização hemodinâmica.(25-27) A mudança de prática foi tamanha que excessos no uso dessa variável, atualmente, podem ser vistos com certa freqüência, mesmo entre intensivistas experientes, como na tentativa de otimização tardia dessa variável ou no uso indiscriminado dessa variável em condições para as quais não possui validação clara. Com isso, diante da evidência científica de um estudo bem desenhado e com impacto em mortalidade, o interesse na discussão sobre a origem das diferenças entre a saturação de oxigênio venoso central e misto ficou em segundo plano.

Apesar da sua grande contribuição na sistematização do atendimento ao paciente com sepse grave ou choque séptico e a demonstração do impacto positivo da precocidade das intervenções na mortalidade, críticas começaram a surgir em relação a alguns aspectos dessa terapia precoce guiada por metas de SvcO₂. Entre essas críticas, a não aplicabilidade a todos os contextos e realidades vistas ao redor do mundo, o fato de o estudo ter sido realizado em um único centro, o uso possivelmente abusivo na transfusão de hemácias e dobutamina, dentre outras.(28;29) Em paralelo, a crise no uso do cateter de artéria pulmonar e o surgimento de dispositivos de monitorização minimamente invasiva do débito cardíaco se estabeleciam. Nesse contexto, retoma-se a discussão sobre a origem dos gradientes entre SvcO₂ e SvO₂.

Antes de tudo, é importante salientar que é inequívoca a existência de resultados discordantes nos trabalhos publicados sobre SvO₂ *versus* SvcO₂, seja quanto à existência ou não dessa relação, seja quanto ao grau da diferença entre SvO₂ e SvcO₂ e mesmo em relação às possíveis causa dessas diferenças absolutas existentes. Diferentes desenhos metodológicos, abordagens estatísticas e diferenças em relação às características das populações de pacientes estudados podem explicar, em parte, o fato.(20)

Foi nesse contexto, que Chawla e cols., em 2004, retomaram a discussão sobre a origem dos gradientes, medindo a saturação de O₂ do sangue obtido através das vias proximal e distal de um cateter de Swan-Ganz, quantificando essas diferenças e seu grande impacto no cálculo da VO₂, quando da substituição da SvO₂ pela SvcO₂. Além disso, lançaram a hipótese de que, provavelmente, esse gradiente pudesse ser resultado da mistura do sangue atrial com o sangue altamente dessaturado oriundo das veias coronárias que desembocam diretamente no coração direito, podendo vir a ser um marcador de consumo de oxigênio miocárdico.(16)

Seguindo-se esse mesmo racional hipotético do gradiente da saturação de oxigênio e a evidência de que as concentrações de lactato podem variar não só em função do tipo de insuficiência circulatória, mas também do sítio de coleta,(30;31) Gutierrez e colaboradores, demonstraram também a existência de um gradiente de lactato entre a circulação venosa e mista.(32;33) Outros autores confirmaram esses achados(34). Considerando que, em tese, o lactato esplâncnico é maior que o da cava superior, a teoria do sangue "mal misturado" não mais poderia ser utilizada para justificar esses achados. Os autores sugeriram que esse achado, na verdade, corroborava a possibilidade de que a origem desses gradientes pudesse ocorrer em função da mistura do sangue atrial com o sangue oriundo do seio coronário, e sinalizaram também para a necessidade de mais estudos que focassem na investigação do significado clínico da existência desses gradientes(32). Gradientes de lactato já haviam sido demonstrados em outros sítios do organismo, como na análise da participação do lactato esplâncnico na sepse.(35;36) Seguindo a mesma lógica, gradientes teciduais de CO_2 são conhecidos há algum tempo e já possuem alguma aplicação prática como marcadores prognósticos ou como marcadores precoces de redução de fluxo tecidual.(37;38) Da mesma forma, gradientes de glicose também existem na circulação sistêmica e esplâncnica, e podem sofrer alterações durante a sepse ou outros tipos de injúria.(39-42) Entretanto, poucos trabalhos foram publicados explorando o comportamento desses gradientes entre circulação venosa central e mista, ou mesmo na circulação coronariana, em termos de $CO_2(43;44)$ e nenhum deles explorando a possível utilidade clínica desses gradientes.

1.3 Diferenças entre saturação central e mista de oxigênio: *importância clínica potencial*

A partir da ideia de que hipóxia representa um dos principais fatores desencadeantes da SDMO, grandes ensaios clínicos, na década de 90, testaram o conceito da "terapia supranormal". Entretanto, os resultados negativos desses estudos(45-47) baniram de vez o conceito do ambiente da medicina intensiva(48;49) indiretamente reforçando a ideia de que a fisiopatologia das doenças graves é ainda mais complexa e que outras variáveis, ainda não utilizadas (ou conhecidas), precisariam ser consideradas.

A retomada da discussão, nos artigos citados, sobre as diferenças entre as saturações de O₂ e concentrações de lactato entre a circulação venosa e mista também teve, como pano de fundo, diversas evidências experimentais e clínicas de que o metabolismo miocárdico é bastante diferente dos demais órgãos e nas diferentes situações de exercício ou doença. De forma geral, sabe-se que o coração trabalha com elevadas taxas de extração de oxigênio, mesmo no repouso.(50-53) Além disso, o coração exposto a aumento de demanda energética diminui a oxidação de ácidos graxos livres (substrato energético preferencial no repouso) e aumenta o consumo de glicose e de lactato. A ausência de benefício (e o possível malefício) bem documentado nos estudos da década de 90 sobre a "terapia supra-normal" também podem ser analisados dentro desse contexto, onde o coração poderia ser um limitante na irreversibilidade do quadro da disfunção de múltiplos órgãos.

Foi nesse cenário que, em estudo de 2008, novamente Gutierrez e colaboradores demonstraram a associação dos gradientes centrais para pulmonares de O₂ e lactato com mortalidade, em pacientes de UTI, aumentando, então, a importância dessa discussão.(54)

Do ponto de vista fisiológico, o conjunto desses dados corroborava a hipótese de que esses gradientes poderiam refletir, na verdade, consequências ou alterações do metabolismo miocárdico. Atualmente, não existem métodos práticos com os quais se possa monitorar a resposta do coração às alterações bioquímicas e hemodinâmicas produzidas pela sepse ou outras doenças clínicas graves. Sabe-se pouco acerca dos efeitos reais, por exemplo, dos vasopressores e inotrópicos no metabolismo miocárdico no contexto dos pacientes graves. O conhecimento dessas variáveis poderia trazer maior entendimento sobre o comportamento do metabolismo cardíaco e, possivelmente, orientar melhor a terapêutica, no futuro.

1.4 "Gradientes de oxigênio, glicose, dióxido de carbono e lactato em diferentes compartimentos vasculares": *fases do estudo (perspectiva cronológica)*

As perspectivas acima descritas e um contato com o Prof. Guillermo Gutierrez (Universidade de Washington / EUA), no final de 2005, motivaram o início do presente projeto. O objetivo principal era o de avaliar a origem dos gradientes da circulação venosa central para a venosa mista. Adicionalmente, tentar avaliar variáveis que pudessem interferir no metabolismo miocárdico e sua participação na fisiopatologia potencial das doenças graves e tentar definir a viabilidade e encontrar oportunidades clínicas para o uso das informações fornecidas por esses gradientes no tratamento beira-leito de pacientes acometidos por essas doenças.

Para tanto, um plano de estudos, com duas grandes fases, foi montado no final de 2005, compreendendo: a) um período de validação de modelos experimentais, que pudessem representar contextos patológicos gerais encontrados nos pacientes de terapia intensiva; b) período outro, no qual, animais de experimentação, monitorizados e com cateteres inseridos em vários territórios vasculares, incluindo o seio coronário, seriam estudados do ponto de vista da evolução de marcadores de hipóxia previamente selecionados, visando identificar a origem dos mesmos e o papel do miocárdio na gênese de gradientes entre essas substâncias. Sendo assim, um estudo bibliográfico e de validação experimental se seguiu para que as quatro modalidades de hipóxia conhecidas (hipóxia anêmica, hipóxia estagnante, hipóxia hipóxica e a controversa "hipóxia citopática" – representada por um modelo de sepse) pudessem ser simuladas no laboratório de Fisiologia Aplicada do InCor / HC- FMUSP (Instituto do Coração do Hospital das Clínicas da Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo).

Ao término do período de validação e após execução de um número considerado satisfatório de animais válidos por grupo (incluindo grupo controle), as análises dos gradientes começaram a ser realizadas. Em paralelo, verificou-se que o significado dos achados do seio coronário ainda não havia sido descrito. Dessa forma, a ideia de que nossos dados poderiam, diretamente, responder à questão dos gradientes e seu potencial como marcadores do metabolismo miocárdico, teve de ser revista, considerando-se o fato de que o metabolismo energético miocárdico apenas havia sido descrito em contextos específicos de doença coronariana, insuficiência cardíaca congestiva e no exercício, ainda assim com algumas contradições, mas não contemplando, em definitivo, as doenças graves, como no caso da hipóxia tecidual e/ou choque. Dessa forma, tornara-se fundamental a compreensão primeira do papel dos gradientes miocárdicos na interpretação do metabolismo energético cardíaco, a compreensão da fisiopatologia miocárdica e a definição de sua importância das doenças graves, antes de qualquer inferência sobre métodos indiretos para a sua avaliação.

Dada a importância do assunto e à necessidade científica, à luz da literatura atual, a presente tese, discorrerá, primariamente, sobre o estudo do metabolismo miocárdico em diferentes contextos de hipóxia tecidual, sob a óptica do papel dos gradientes transmiocárdicos de oxigênio, lactato, CO₂ e glicose. De forma complementar, apresentaremos também os resultados iniciais da análise dos demais gradientes entre outros compartimentos vasculares importantes e análise preliminar sobre a origem dos gradientes da

circulação venosa central para a mista, já iniciada, e que será objeto de análises mais aprofundadas, a serem desenvolvidas posteriormente.

1.5 "Gradientes de oxigênio, glicose, dióxido de carbono e lactato em diferentes compartimentos vasculares" – *introdução ao metabolismo miocárdico nas doenças graves*

O estudo do metabolismo miocárdico no cenário das doenças graves parece ser algo extremamente oportuno, no contexto atual da terapia intensiva, no qual a maioria das intervenções visa adequar a oferta de O₂ às necessidades energéticas através do aumento do débito cardíaco, incluindo prova volêmica, vasopressores, inotrópicos, dentre outros. Apesar de poucos estudos clínicos de boa qualidade terem demonstrado sucesso com essa linha de tratamento,(23;55) ela continua sendo a melhor opção disponível e a base de sustentação das principais intervenções realizadas em pacientes graves. Prova disso é que estudos mais recentes ainda buscam aumentar o impacto em redução de mortalidade com o uso de medidas precoces e dirigidas por esses mesmos parâmetros.(55;56)

Dentro desse cenário, o entendimento da fisiologia do metabolismo energético miocárdico, apesar de ser negligenciado, deveria ser central. Habitualmente, na prática clínica da terapia intensiva, alterações miocárdicas só são percebidas quando já geraram consequências estruturais ao miocárdio, como no caso da disfunção miocárdica da sepse(57-59). Apesar de todo o avanço da Medicina, não temos disponíveis nenhum preditor dessa ocorrência e nem mesmo conhecemos a fisiopatologia dessa condição. Além disso, quando identificada, a conduta, em geral, é a de intensificar as intervenções sobre o coração, visando "compensar" aquela piora de desempenho identificada ao ecocardiograma, "evitando" piora na oferta de O₂ aos tecidos. Essa perda de função poderia representar falência energética miocárdica na sepse. Assim, a conduta de induzir maior trabalho miocárdico através do emprego de inotrópicos poderia não ser a mais adequada. Essa hipótese parece plausível à luz do que se conhece sobre o metabolismo miocárdico em contextos de doença.

Sabe-se que o coração funciona, mesmo em indivíduos no repouso, com taxas de extração de oxigênio elevadas, quando comparadas aos demais órgãos, da ordem de 60 a 80%. Ou seja, como a saturação de oxigênio do seio coronário (ScsO₂) já é cerca de 25% em níveis basais, o coração parece não ser capaz de aumentar ainda mais a taxa de extração como mecanismo compensatório em situação de demanda aumentada ou oferta reduzida(52;53). Por outro lado, o coração saudável, no repouso, consegue 60 a 90% de sua energia através da fosforilação oxidativa de ácidos graxos livres (AGL), e não através da glicose, sendo outra particularidade de sua fisiologia que o diferencia dos demais órgãos. Apenas os 10 a 20% restantes são obtidos através do metabolismo da glicose, mas também do lactato(60-62). Assim como o cérebro, o coração é um órgão que, mesmo no repouso, mas, principalmente, em situações de demanda aumentada, é capaz de produzir ATP através da metabolização do lactato(63). Esse fato representa mais um dos argumentos que amplia a visão de que lactato é sinônimo de anaerobiose.

Aumentar o fluxo coronário, por sua vez, representa um dos principais mecanismos pelo qual o coração tenta compensar desequilíbrios entre oferta e

36
consumo de $O_2(64;65)$. O coração possua reserva capaz de incrementar de três até cinco vezes seu fluxo sanguíneo, de forma compensatória, no exercício(66;67). Entretanto, como em boa parte das doenças graves o débito cardíaco é baixo, esse importante mecanismo compensatório, certamente, deve estar comprometido. A literatura atual demonstra que pacientes podem, nesse sentido, apresentar diferentes padrões compensatórios. Portadores de insuficiência cardíaca congestiva classe II-III da NYHA (*New York Heart Association*) apresentam maiores taxas de oxidação lipídica e reduzidas taxas de consumo de glicose(68). Dessa forma, é sabido que os cardiomiócitos possuem a capacidade de mudar o substrato energético, por razões desconhecidas, como por exemplo, aumentando seu consumo de lactato e glicose(69;70). Alterações na matriz de substratos energéticos utilizados pelo cardiomiócitos já foram relacionadas com piora na função ventricular na ICC,(62;71) obesidade,(72) Diabetes tipo 1(73) e tipo 2.(74)

Referências sobre a descrição dos mecanismos compensatórios do metabolismo energético miocárdico durante o exercício, insuficiência cardíaca congestiva e doença coronariana podem ser facilmente encontradas na literatura na literatura recente(70;75;76). Entretanto, o metabolismo miocárdico em doenças graves e em diferentes tipos de hipóxia tecidual ainda é uma incógnita e não foi suficientemente explorado.(60;77). Os poucos estudos disponíveis, em sua maioria, ou foram realizados em modelos de coração isolado de ratos (que apresentam algumas limitações) sob o impacto do uso de agentes adrenérgicos ou ficaram restritos a modelos animais de choque hemorrágico, ainda assim, apresentando dados conflitantes. Alguns artigos sugerem que frente ao aumento de demanda miocárdica induzida por agentes

adrenérgicos o coração responda com aumento seletivo do consumo de carboidratos(78-80), enguanto outros sugerem aumento concomitante do consumo de carboidratos e ácidos graxos livres (AGL).(81-83) Apenas estudos muito antigos tentaram estudar esse comportamento frente a outros agentes deletérios ou doenças, como no choque hemorrágico ou durante hipotermia.(84:85) Dois estudos em suínos, pós choque hemorrágico, sugerem a existência de disfunção miocárdica transitória relacionada a limitação de substrato energético.(86;87) Alguns estudos mais recentes mostraram aumento de consumo de lactato miocárdico em testes de fibrilação/desfibrilação de rotina, durante implante de cardioversores desfibriladores implantáveis.(88) Após demonstração de que o lactato melhora a função miocárdica no choque hemorrágico, (89;90) recentemente, foi possível se demonstrar que depressão miocárdica, piora do padrão energético e mortalidade precoce ocorriam em ratos submetidos choque endotóxico, após bloqueio artificial da produção de lactato muscular.(91)

Desta forma, a hipótese gerada é a de que os gradientes entre circulação venosa central e mista podem ser reflexos do metabolismo miocárdico e que distintos modelos de hipóxia *in vivo* devem produzir diferentes padrões compensatórios no metabolismo energético miocárdico, os quais poderiam ter impacto na escolha das intervenções terapêuticas, utilizadas beira-leito, no tratamento de pacientes graves. De forma complementar, o estudo dos gradientes regionais e sistêmicos dos parâmetros de perfusão pode auxiliar na melhor compreensão dos determinantes desses gradientes e da SDMO.

2 OBJETIVOS

O objetivo primário da presente tese é o de estudar os gradientes de oxigênio, CO₂, lactato e glicose, formados dentro da circulação coronariana, descrevendo o perfil de utilização de substratos na dependência do tipo hipóxia.

Os objetivos secundários incluem:

a) estudar os mesmos gradientes em diferentes compartimentos vasculares;

b) avaliar a formação destes gradientes entre a veia cava superior e artéria pulmonar, buscando conhecer a contribuição do efluente coronário.

3 MATERIAIS E MÉTODOS

O projeto em questão foi aprovado, no início de 2006, pela "Comissão de Ética para Análise de Projetos de Pesquisa (CAPPesq)". O estudo também foi aprovado para receber auxílio FAPESP (Fundação de Amparo à Pesquisa do Estado de São Paulo) em 2006, sob o no. 2006/00561-9 - Projeto de Pesquisa Regular.

Os estudos foram desenvolvidos integralmente no "Laboratório de Fisiologia Aplicada (Divisão de Experimentação)" do InCor / HC-FMUSP (Instituto do Coração do Hospital das Clínicas, Faculdade de Medicina da Universidade do Estado de São Paulo), o qual complementou o custeio dos experimentos em termos do fornecimento parcial de agentes anestésicos, parte dos animais de experimentação, parte dos reagentes utilizados no hemogasômetro, além de outros materiais de consumo.

Todos os experimentos foram realizados em aderência aos princípios do National Institute of Health (1985) e The American Physiological Society for care, handling and use of laboratory animals (1995), com o auxílio direto da Veterinária do serviço e de parceiros da Faculdade de Medicina Veterinária da USP.

3.1 Animais de experimentação

Ao todo, considerando o período de validação dos modelos, 69 suínos da raça *large White* foram estudados. Trinta e sete animais foram considerados

válidos, pesando cerca de 30 a 35Kg, submetidos à preparação cirúrgica após período de cerca de 12h de jejum e livre acesso à água. Os 37 animais válidos foram divididos em 5 grupos e nenhum dos pesquisadores teve qualquer participação na seleção dos animais (aleatorização na seleção), enquanto os grupos foram pré-determinados: 1) Sham, n = 5; 2) Sepse, n = 8; 3) Hipóxia anêmica, n = 8; 3) Hipóxia estagnante, n = 8 e 5) Hipóxia hipóxica, n = 8. Os modelos serão descritos, em detalhes, a seguir. Após o término dos experimentos, os animais foram sacrificados através de overdose de anestésico (Isoflurano) seguida da administração, em bolus, de 20 ml de KCI a 19,1%.

3.2 Protocolo anestésico

Os animais foram pré-medicados com Ketamina 10 mg/ Kg (bolus) e Midazolam 0,25 mg/Kg (bolus), intramuscular. Após serem pesados e conduzidos à sala cirúrgica, a indução anestésica foi realizada com Propofol (5 mg/Kg) por via endovenosa, antes da intubação. O plano anestésico foi mantido pela administração inalatória contínua de Isoflurano a 1,5%, infusão contínua de Fentanil 2,5 µg/Kg/h e Pancurônio 0,24 mg/Kg/h (Harvard 2 Dual Syringe Pump with Occlusion Detection, Harvard Apparatus Inc[®]).

3.3 Preparo cirúrgico e monitorização

Após intubação orotraqueal sob laringoscopia direta, os animais foram submetidos à ventilação mecânica controlada, ciclada a volume (Fuji Maximus,

Takaoka[®] - Brasil), com volume corrente de 10 ml/kg, fração inspirada de oxigênio de cerca de 30% (ajustada para obtenção de PO₂ arterial entre 60 – 100 mmHg) e pressão positiva expiratória final (PEEP) de 5 cmH₂O. A freqüência respiratória era ajustada para manter PaCO₂ entre 35-45mmHg.

Ao término do preparo cirúrgico e monitorização (idêntico para todos os grupos), os animais eram cobertos com campos cirúrgicos adicionais e um aquecedor de ar era utilizado até que se atingisse a temperatura central de 38°C. Além disso, um período de cerca de 30 minutos de estabilização era imposto, antes da realização de qualquer avaliação ou intervenção. Adicionalmente, todos os animais receberam infusão de 5 ml/Kg/hora de jejum de soro fisiológico, em bolus, além de 10 ml/Kg/h, em bomba de infusão contínua, durante todo o experimento (a fim de serem compensadas perdas insensíveis relacionadas à laparotomia).

Todos os animais foram monitorizados através de eletrocardiograma contínuo (Dixtal 2022 monitor[®], Brasil); cateter de pressão arterial invasiva em artéria femoral esquerda dissecada (transdutor de pressão Medex[®], conectado a monitor Bese[®] – Belo Horizonte, Brasil); cateteres de átrio direito e ventrículo direito através da dissecção da veia jugular externa esquerda, para coleta de amostras de sangue e monitorização das pressões (transdutor de pressão Medex[®], conectados a monitor Dixtal 2022 monitor[®], Brazil); CO₂ expirado (etCO₂) a análise contínua de gases respiratórios e anestésicos (Critcare Poet[®], USA); cateter de artéria pulmonar, também através da veia jugular externa esquerda dissecada (transdutor de pressão Medex[®], conectado a monitor Bese[®] – Belo Horizonte / Brasil, com débito intermitente pelo monitor Vigillance, Edwards[®], USA); transdutor de fluxo sanguíneo por Doppler

implantado ao redor da veia porta, após laparotomia e dissecção do hilo hepático (Transonic Systems[®], USA); cateter de tonometria implantado no jejuno proximal, a 20 cm do ângulo de Treitz, também após a referida laparotomia mediana (Tonocap[®] Datex-Engstrom Division, Finlândia). Outros procedimentos: cistostomia para implante de sonda de Foley[®] e monitorização do débito urinário; cateter locado na veia cava inferior, através da veia femoral esquerda dissecada, para coleta de amostras de sangue; cateter locado na veia cava superior e no seio coronário, através da veia jugular externa direita dissecada, também para coleta de amostras de sangue. A cateterização do seio coronário (cateter NIH 5Fr 80 cm) foi guiada por fluoroscopia (Fluoroscópio e arco C marca Philips[®], Holanda) e todos os demais cateteres tiveram sua posição checada pelo mesmo equipamento, com o uso de contraste, para confirmação da sua posição.

Com toda a preparação cirúrgica completa, tão logo quanto possível, a laparotomia mediana era completamente fechada com o uso de cerca de 10 pinças *Backaus*, evitando aumentar perdas insensíveis e perdas de calor pela exposição do conteúdo abdominal ao meio ambiente.

3.4 Modelos experimentais

3.4.1 Grupo 1 – Sham

Nesse grupo, cinco animais foram submetidos a todo o procedimento anestésico e a toda preparação cirúrgica, sendo posteriormente observados e submetidos a coletas periódicas de sangue, para efeito de comparação com os demais grupos.

3.4.2 Grupo 2 – Sepse

Oito animais foram submetidos à peritonite fecal, após o término da fase de monitorização e preparação cirúrgica. Aproveitando a laparotomia previamente realizada (na fase de preparação cirúrgica), o ceco era localizado e, a partir de uma incisão de cerca de 2 – 3 cm junto à tênia, na borda antimesentérica, a extração do conteúdo fecal era efetuada. Com o uso de uma balança de precisão, 1 g / Kg de peso de material fecal era separado e, na seqüência, diluído em 150 ml de SF0,9% aquecido (aquecimento em microondas, potência 100%, durante 30s). A solução era depositada na cavidade abdominal, também através da mesma laparotomia, na proporção de aproximadamente ¼ do seu volume para cada quadrante abdominal. O abdome era então fechado com pinças (*Backaus*) e o período de observação se iniciava.



Figura 1 – Estrutura de tempo do grupo sepse. BL = baseline.

3.4.3 Grupo 3 – Hipóxia anêmica

Oito animais foram submetidos à hemodiluição (anemia isovolêmica), após o término da fase de monitorização e preparação cirúrgica. Retirada manual progressiva de sangue da artéria femoral esquerda (previamente dissecada e cateterizada) acompanhada de rigorosa e simultânea infusão manual de colóide (Hidroxietilamido 6%, Voluven[®], Fresenius-Kabi, Brasil), via veia femoral esquerda (também previamente dissecada e com cateter locado em topografia da veia cava inferior), em mesmo volume e fluxo. Os volumes foram calculados através de regras de três baseadas no hematócrito (Ht) inicial e final, com o objetivo de se atingir a seguintes etapas arbitrárias: BL \rightarrow 30% \rightarrow 20% \rightarrow 15% \rightarrow 10% \rightarrow 7%. A cada etapa, um microhematócrito (em centrífuga, com o uso de tubo capilar – Himac CT12D, Japão) era realizado para confirmação do valor desejado.



Figura 2 – Estrutura de tempo do grupo hipóxia anêmica. Ht = hematócrito. Ht(i) = hematócrito inicial.

3.4.4 Grupo 4 – Hipóxia estagnante

Oito animais foram submetidos a tamponamento cardíaco progressivo, após o término da fase de monitorização e preparação cirúrgica. Os animais foram expostos a injeções intrapericárdicas de soro fisiológico com o objetivo de se atingir valores de débito cardíaco (DC) progressivamente menores (20% de redução, em elação ao DC inicial, por etapa). Através de mini-toracotomia esquerda, entre o quarto e quinto espaços intercostais, após afastamento do tecido pulmonar e da gordura pericárdica, pinçamento do pericárdio parietal era realizado, com subsequente punção do saco com agulha convencional 18G. Pelo orifício, um cateter venoso central monolúmen era introduzido dentro do espaço pericárdico, posteriormente suturado e também fixado com cola à base de cianocrilato (Super Bonder[®], Brasil). Teste com infusão 20 ml de salina era realizado para atestar o não vazamento periorifício. Comprovada ausência de vazamento, a incisão era então fechada por planos. A infusão de soro pericárdico para obtenção das metas de DC era feita por tentativa e erro; e uma margem de \pm 0,1L/min foi considerada como aceitável. Exames e dados hemodinâmicos foram colhidos antes e depois do procedimento para controlar possíveis interferências do mesmo na evolução do animal.



Figura 3 – Estrutura de tempo do grupo hipóxia estagnante. DC = débito cardíaco; DC(i) = débito cardíaco inicial; DC(a) = débito cardíaco anterior.

3.4.5 Grupo 5 – Hipóxia hipóxica

Oito animais foram expostos a níveis progressivamente mais baixos de oxigênio (fração inspirada de oxigênio - FiO₂), após o término da fase de monitorização e preparação cirúrgica. A redução progressiva da FiO₂ foi possível através da utilização de misturas gasosas cada vez mais pobres em O₂, com o auxílio do analisador de gases. As seguintes etapas foram arbitrariamente utilizadas: $\% \rightarrow 20\% \rightarrow 15\% \rightarrow 12\% \rightarrow 9\% \rightarrow 7\%$. Iniciando com FiO₂ de aproximadamente 25% (para atingir o padrão inicial estabelecido

de PO₂ entre 60 e 100 mmHg), com uma mistura O₂ e ar comprimido, as etapas se seguiram, progressivamente, com o uso de ar comprimido puro e, na sequência, com misturas de ar comprimido e nitrogênio, em concentrações cada vez maiores, permitindo se atingir as baixas FiO₂ utilizadas nas etapas seguintes.



Figura 4 – Estrutura de tempo do grupo hipóxia hipóxica. FiO₂ = fração inspirada de oxigênio.

Como citado anteriormente, todos os modelos utilizados foram detalhadamente estudados e testados *a priori*, numa fase de validação dos mesmos, a fim de se conseguir modelos efetivamente "puros" e de se testar / comprovar a fidelidade aos processos patológicos que acometem seres humanos. Nesse sentido, o modelo de sepse utilizado foi cuidadosamente escolhido, e os animais desse grupo foram seguidos até o início da hipotensão (ou seja, após 5 a 6 horas do início da peritonite fecal). Também se excetuando o *sham* (acompanhados pelo mesmo período de tempo), esses foram os únicos dois grupos que não foram seguidos até o óbito.

3.5 Coleta de dados

A coleta dos dados (hemodinâmicos e laboratoriais) foi realizada aproximadamente a cada 30 minutos após cada intervenção, em todos os grupos, exceto na sepse e nos controles, realizados a cada hora. Isso se deveu ao fato de que a tolerância do animal, a cada modelo, era diferente. Por esse motivo, um estudo detalhado padronizado por CPO (*Cardiac Power Output*) e por DO₂ foi realizado e será discutido. Detalhamento da estrutura de tempo dos grupos pode ser encontrado no **anexo B**.

Os dados laboratoriais consistiram em amostras de sangue, coletadas de todos os 7 (sete) sítios vasculares cateterizados (veia cava inferior, veia cava superior, átrio, ventrículo, artéria pulmonar, artéria femoral e seio coronário). A cada fase, essas amostras coletadas em seringa heparinizada, eram imediatamente analisadas em um hemogasômetro (ABL835 Flex[®], Radiometer Copenhagen, United Kingdom). As seguintes variáveis eram analisadas, em cada sítio: perfil ácido-básico (pH, bicarbonato e *base excess* – BE), pressão parcial de CO₂ (PCO₂), pressão parcial de O₂ (PO₂), saturação de oxigênio (SO2), hematócrito (Ht), hemoglobina (Hb), glicose e lactato.

Fórmulas padronizadas foram utilizadas para o cálculo do conteúdo arterial de oxigênio (CaO₂), conteúdo venoso de oxigênio (CvO₂), diferença venoarterial de oxigênio [C(a-v)O₂], oferta de O₂ (DO₂), consumo de O₂ (VO₂), e *cardiac power* (CPO):

- CaO₂ = (Hba x SaO₂ x 1,34 x 0,01) + (PaO₂ x 0,0031)
- CvO₂ = (Hbv x SvO₂ x 1,34 x 0,01) + (PvO₂ x 0,0031)
- $C(a-v)O_2 = (CaO_2 CvO_2)$

DO₂ = DC x CaO₂ x 10

- VO₂ = DC x C(a-v)O₂ x 10
- CPO = PAM x DC x $2,22 \times 10^{-3}$

Outras fórmulas foram utilizadas para os cálculos do quociente respiratório sistêmico (QRS) e miocárdico (QRM) e conteúdo sanguíneo total de CO₂ (ctCO₂), a saber:

- QRS = $pCO_2v pCO_2a / C(a-v)O_2$
- QRM = $pCO_2cs pCO_2a / C(a-cs)O_2$
- ctCO₂ = <u>plasma CCO₂</u> x [1 (0,0289 x Hb) / (3,352 0,456 x SO₂) (8,142 pH)];

sendo, plasma $CCO_2 = 2,226 \times s \times pCO_2 \times [1 + 10^{(pH - pK')}];$

sendo s = $0,0307 + [0,00057 \times (37 - T)] + [0,00002 \times (37 - T)^{2}];$

sendo pK' = 6,086 + [0,042(7,4 - pH)] + (38 - T){0,00472 + [0,00139(7,4 - pH)]}

Gráficos de barra foram construídos a partir dos gradientes (diferenças) eferentes (venosa) e aferentes (arterial) de lactato e glicose, na circulação sistêmica e coronariana. Os gradientes coronarianos de lactato foram obtidos através da diferença entre as médias da concentração de lactato no seio coronário menos as médias do lactato na artéria femoral. Os gradientes sistêmicos, pelas diferenças entre o lactato da artéria pulmonar menos o arterial. O mesmo racional foi utilizado para o cálculo dos gradientes de glicose.

3.6 Análise estatística

Variáveis hemodinâmicas e de oxigenação foram apresentadas como médias ± DP e o teste *T-Student* pareado foi aplicado na comparação dos valores da etapa *versus baseline* - BL. Os gráficos no tempo para as variáveis

SaO₂, lactato, glicose e PCO₂ foram apresentados como médias <u>+</u> erro padrão (EP). Os gradientes coronários e sistêmicos dos gráficos de barra também foram apresentados como média <u>+</u> EP. Para as comparações entre SaO₂, lactato, glicose e PCO₂, seja ao longo do tempo ou entre os compartimentos (arterial, pulmonar e coronário) a análise por modelos mistos com medidas repetidas (GLM – *Generalized Linear Model*) foi utilizada. Nas situações em que, no teste inicial, foram encontradas evidencias, estatisticamente significantes, e houve necessidade de se identificarem categorias as quais diferenciavam entre si (variáveis com mais de três categorias ou efeito de interação) foram realizadas as comparações múltiplas (comparações duas a duas categorias) através do teste de Bonferroni. Após a avaliação das comparações múltiplas, serão feitas as devidas conclusões. A significância estatística foi considerada para valores de p < 0,05. As análises estatísticas foram realizadas com o auxílio do software SPSS versão 12.0.

4 RESULTADOS

A fim de facilitar a apresentação dos resultados, dados complementares da presente tese, que também contribuíram para o estudo da dinâmica dos gradientes de O₂, CO₂, glicose e lactato, serão apresentados no anexo A suplemento (págs. 175 a 206).

4.1. Gradientes transmiocárdios – metabolismo miocárdico em modelos de hipóxia tecidual

4.1.1 Variáveis hemodinâmicas (Tabelas 1 a 5)

No *grupo sham*, valores relativamente estáveis para as variáveis hemodinâmicas selecionadas foram observados. Apenas a frequência cardíaca (FC) apresentou aumento significativo ao longo do tempo, enquanto queda não significativa da PAM pôde ser observada nas fases mais tardias. No *grupo sepse*, aumento precoce na FC (T1) e queda tardia (T4 e T5) na PAM foram observadas. A pressão venosa central (PVC) e a pressão de oclusão da artéria pulmonar (POAP) permaneceram inalteradas. Da mesma forma, em fases relativamente precoces (T2 e T3), o DC apresentou redução significativa que foi acompanhada pelo fluxo portal. No *modelo de anemia*, reduções similares tardias na PAM e aumento apenas tardio na FC, foram observados, em comparação com o modelo de sepse. Em oposição, valores progressivamente mais elevados de DC foram encontrados, com queda apenas na última fase (pré-óbito). Da mesma forma, o fluxo portal seguiu o perfil apresentado pelo

DC. Também na última fase, decréscimo nos valores médio da FC pôde ser detectado. No *grupo tamponamento*, conforme esperado, redução progressiva, regular e significativa do DC foi observada em cada fase, dentro da proporção pré-definida (20% do DC inicial). Entretanto, essa redução não chegou a ser plenamente acompanhada por reduções no fluxo portal. Simultâneo aumento compensatório na FC também aconteceu, com quedas significativas na PAM já ocorrendo em fases intermediárias (diferentemente dos grupos sepse e anemia). Nesse grupo, PVC e POAP consistentemente se elevaram, ao longo do tempo, especialmente, nas duas últimas fases. No *grupo hipóxia hipóxica*, já em fases precoces, taquicardia significativa foi identificada e certa tendência de aumento no DC também. Entretanto, o colapso hemodinâmico rapidamente se instala, caracterizado por significativa queda posterior do DC, fluxo portal e, mais tardiamente, também da FC. De forma similar àquela vista na anemia, a PVC e POAP também se elevaram nas últimas fases.

Em termos de CPO (variável calculada a partir do DC e da PAM, que reflete trabalho miocárdico), os valores permaneceram bastante estáveis no *sham*, porém apresentaram elevação significativa na anemia e certa tendência de elevação (com posterior queda) na hipóxia hipóxica. Em contraste, os valores do CPO progressivamente se reduziram na sepse e no tamponamento. Na hipóxia anêmica, os mais altos valores (11,04 W) e a maior elevação relativa (50% acima do *baseline*) foram observados. Na hipóxia hipóxica, o inverso (1,0 W, representando um valor 6 a 7 vezes menor que o BL). No modelo de anemia, a fase de trabalho aumentado (CPO aumentado) foi mais prolongada e intensa do que aquela observada no modelo de hipóxia hipóxica.

Tabela 1 – Variáveis hemodinâmicas – Sham. * *p* < 0.05 (em comparação ao baseline)

	BASELINE	T1	T2	Т3	Т4	Т5
PAM (mmHg)	84,4 <u>+</u> 10,8	86,6 <u>+</u> 6,7	85,6 <u>+</u> 5,8	80,8 <u>+</u> 6,2	74,6 <u>+</u> 6,5	75,0 <u>+</u> 9,5
FC (bpm)	150,2 <u>+</u> 27,8	156,4 <u>+</u> 21,1	168,6 <u>+</u> 24,4	184,2 <u>+</u> 16,3	193,4 <u>+</u> 21,1*	194,0 <u>+</u> 26,5*
DC (ml/min)	3,8 <u>+</u> 1,2	3,7 <u>+</u> 1,1	3,5 <u>+</u> 1,2	3,6 <u>+</u> 1,0	3,9 <u>+</u> 1,1	4,2 <u>+</u> 1,5
POAP (mmHg)	10,2 <u>+</u> 2,9	11,2 <u>+</u> 4,4	11,6 <u>+</u> 5,2	9,8 <u>+</u> 2,9	10,4 <u>+</u> 4,2	9,0 <u>+</u> 2,0
PVC (mmHg)	2,2 <u>+</u> 1,8	1,8 <u>+</u> 1,6	1,6 <u>+</u> 1,3	1,8 <u>+</u> 1,6	1,8 <u>+</u> 1,6	1,3 <u>+</u> 1,2
Fluxo portal(ml/min)	608,0 <u>+</u> 134,1	616,0 <u>+</u> 153,2	616,0 <u>+</u> 183,4	624,0 <u>+</u> 229,0	644,0 <u>+</u> 229,6	643,3 <u>+</u> 263,1
CPO (W)	7,22 <u>+</u> 2,71	6,90 <u>+</u> 1,70	6,59 <u>+</u> 1,93	6,56 <u>+</u> 1,93	6,47 <u>+</u> 2,24	7,03 <u>+</u> 3,19

Tabela 2 – Variáveis hemodinâmicas – Sepse. * *p* < 0.05 (em comparação ao baseline)

	BASELINE	T1	T2	Т3	Т4	Т5
PAM (mmHg)	80,6 <u>+</u> 8,9	78,3 <u>+</u> 6,6	73,3 <u>+</u> 8,1	71,4 <u>+</u> 15,0	62,6 <u>+</u> 11,1*	52,8 <u>+</u> 12,0*
FC (bpm)	134,4 <u>+</u> 30,8	194,6 <u>+</u> 25,6*	225,0 <u>+</u> 27,7*	232,9 <u>+</u> 23,9*	225,6 <u>+</u> 26,8*	201,3 <u>+</u> 19,6*
DC (ml/min)	4,4 <u>+</u> 1,2	3,8 <u>+</u> 1,0	3,2 <u>+</u> 0,8*	3,0 <u>+</u> 1,0*	2,6 <u>+</u> 0,5*	2,6 <u>+</u> 0,7*
POAP (mmHg)	12,0 <u>+</u> 2,7	11,5 <u>+</u> 3,0	12,6 <u>+</u> 5,3	11,6 <u>+</u> 2,6	10,6 <u>+</u> 1,6	10,0 <u>+</u> 1,8
PVC (mmHg)	6,3 <u>+</u> 2,8	6,5 <u>+</u> 3,7	6,8 <u>+</u> 3,7	6,5 <u>+</u> 3,3	7,0 <u>+</u> 3,6	6,8 <u>+</u> 3,4
Fluxo portal(ml/min)	703,9 <u>+</u> 208,0	777,6 <u>+</u> 313,3	613,8 <u>+</u> 271,1	437,5 <u>+</u> 177,3*	425,7 <u>+</u> 145,2*	436,7 <u>+</u> 105,4*
CPO (W)	7,72 <u>+</u> 1,73	6,75 <u>+</u> 2,17	5,22 <u>+</u> 1,54*	5,00 <u>+</u> 2,05*	3,61 <u>+</u> 1,28*	3,11 <u>+</u> 1,28*

Tabela 3 – Variáveis hemodinâmicas – Hipóxia anêmica. * p < 0.05 (em comparação ao baseline)

	BASELINE	T1	T2	Т3	T4	T5
PAM (mmHg)	79,4 <u>+</u> 6,0	85,8 <u>+</u> 8,3	77,5 <u>+</u> 7,8	71,7 <u>+</u> 7,4*	67,6 <u>+</u> 2,4*	48,2 <u>+</u> 10,9*
FC (bpm)	132,4 <u>+</u> 28,3	146,1 <u>+</u> 16,9	160,0 <u>+</u> 25,0	178,6 <u>+</u> 21,9*	191,3 <u>+</u> 17,1*	138,8 <u>+</u> 30,8
DC (ml/min)	4,4 <u>+</u> 1,2	5,8 <u>+</u> 0,9*	6,0 <u>+</u> 1,2*	6,2 <u>+</u> 0,9*	6,8 <u>+</u> 1,2*	3,7 <u>+</u> 2,3
POAP (mmHg)	11,1 <u>+</u> 4,5	10,6 <u>+</u> 2,1	10,0 <u>+</u> 2,4	10,7 <u>+</u> 1,9	9,8 <u>+</u> 1,7	12,0 <u>+</u> 3,4
PVC (mmHg)	4,4 <u>+</u> 5,0	4,4 <u>+</u> 5,0	4,1 <u>+</u> 4,6	4,7 <u>+</u> 4,2	3,7 <u>+</u> 4,6	6,8 <u>+</u> 6,5
Fluxo portal(ml/min)	811,3 <u>+</u> 361,6	1172,5 <u>+</u> 308,3	1242,5 <u>+</u> 379,7*	1275,7 <u>+</u> 399,5*	1305,7 <u>+</u> 303,3*	718,3 <u>+</u> 315,9
CPO (W)	7,62 <u>+</u> 2,08	11,04 <u>+</u> 1,97*	10,27 <u>+</u> 2,57*	9,90 <u>+</u> 2,27	10,10 <u>+</u> 1,61*	4,43 <u>+</u> 3,55

Tabela 4 – Variáveis hemodinâmicas – Hipóxia estagnante. * *p* < 0.05 (em comparação ao baseline)

	BASELINE	T1	T2	Т3	T4
PAM (mmHg)	90,8 <u>+</u> 20,6	82,4 <u>+</u> 15,0	70,3 <u>+</u> 7,5*	65,5 <u>+</u> 12,4*	56,2 <u>+</u> 23,5*
FC (bpm)	124,4 <u>+</u> 16,8	132,6 <u>+</u> 16,8	139,8 <u>+</u> 22,8	183,8 <u>+</u> 26,3*	197,4 <u>+</u> 61,9*
DC (ml/min)	2,9 <u>+</u> 0,2	2,5 <u>+</u> 0,1*	2,1 <u>+</u> 0,1*	1,7 <u>+</u> 0,1*	1,3 <u>+</u> 0,2*
POAP (mmHg)	11,1 <u>+</u> 2,9	10,8 <u>+</u> 0,9	10,8 <u>+</u> 1,5	12,3 <u>+</u> 2,1	14,0 <u>+</u> 2,2*
PVC (mmHg)	3,5 <u>+</u> 2,6	4,1 <u>+</u> 2,1	5,8 <u>+</u> 2,3	7,8 <u>+</u> 1,8*	8,8 <u>+</u> 1,3*
Fluxo portal(ml/min)	596,3 <u>+</u> 97,5	551,3 <u>+</u> 100,6	524,3 <u>+</u> 70,9	338,6 <u>+</u> 142,2*	164,0 <u>+</u> 141,9*
CPO (W)	5,91 <u>+</u> 1,34	4,60 <u>+</u> 0,78*	3,31 <u>+</u> 0,37*	2,53 <u>+</u> 0,49*	1,74 <u>+</u> 0,72*

Tabela 5 – Variáveis hemodinâmicas – Hipóxia hipóxica. ‡ Dado excluído (único animal). * p < 0.05 (em comparação ao baseline)

	BASELINE	T1	Т2	Т3	T4	T5
PAM (mmHg)	97,5 <u>+</u> 16,4	96,0 <u>+</u> 18,2	96,3 <u>+</u> 20,5	99,6 <u>+</u> 28,8	66,9 <u>+</u> 29,7*	47,8 <u>+</u> 45,6*
FC (bpm)	137,8 <u>+</u> 8,9	145,1 <u>+</u> 14,2	160,0 <u>+</u> 24,4*	197,1 <u>+</u> 32,4*	167,1 <u>+</u> 51,9	108,3 <u>+</u> 86,7
DC (ml/min)	3,3 <u>+</u> 0,9	3,1 <u>+</u> 0,8	3,1 <u>+</u> 1,0	3,7 <u>+</u> 0,9	2,1 <u>+</u> 0,8*	1,7 <u>+</u> 0,6*
POAP (mmHg)	12,4 <u>+</u> 7,0	12,3 <u>+</u> 7,0	13,5 <u>+</u> 6,1	13,1 <u>+</u> 8,2	9,8 <u>+</u> 3,4	‡
PVC (mmHg)	2,6 <u>+</u> 1,7	2,9 <u>+</u> 1,8	4,0 <u>+</u> 1,7	3,9 <u>+</u> 1,9	4,9 <u>+</u> 2,1*	7,8 <u>+</u> 3,9*
Fluxo portal(ml/min)	642,0 <u>+</u> 178,6	601,3 <u>+</u> 161,7	560,6 <u>+</u> 141,6	604,8 <u>+</u> 156,8	341,8 <u>+</u> 209,2*	180,0 <u>+</u> 90,6*
CPO (W)	7,08 <u>+</u> 1,86	6,45 <u>+</u> 1,62	6,60 <u>+</u> 2,76	7,94 <u>+</u> 2,48	3,61 <u>+</u> 2,80*	1,00 <u>+</u> 0,56*

4.1.2 Variáveis de oxigenação (Tabelas 6 a 10)

No grupo sham, valores relativamente estáveis para DO₂, VO₂, SvO₂ e C(a-v)O₂ foram observados. No grupo sepse, ocorreu queda progressiva na DO₂, porém, com mínima variação na VO₂. Como consequência, uma redução compensatória progressiva na SvO₂ com alargamento do C(a-v)O₂ foram também identificados. No grupo anemia, diminuição progressiva na DO2 também foi observada, dessa vez, com redução da VO2 na última fase (préóbito). Redução compensatória na SvO2 também foi observada, mas dessa vez, de forma diferente, acompanhada de redução (e não alargamento) da C(av)O₂. No grupo tamponamento (hipóxia estagnante), queda na DO₂ aconteceu em todos os tempos de estudo, até o óbito, associada a valores relativamente estáveis na VO₂ (exceto na fase final, onde queda significativa foi observada, em relação ao baseline). As quedas compensatórias na SvO₂ se acompanharam de alargamento do C(a-v)O2. Hipóxia hipóxica se constituiu como o único grupo no qual foi evidente a queda na VO₂, associada a quedas consideráveis na DO₂ (após as fases intermediárias). Os mais baixos valores de SvO₂, entre os grupos, foram observados aqui. Da mesma forma que no grupo da hipóxia anêmica, as quedas compensatórias na SvO₂ não foram acompanhadas de alargamento do C(a-v)O₂.

Tabela 6 – Variáveis de oxigenação – Sham. * *p* < 0.05 (em comparação ao baseline)

	BASELINE	T1	T2	Т3	Т4	Т5
DO2	580,8 ± 150,4	567,4 ± 211,5	538,1 ± 163,5	559,6 ± 126,2	642,9 ± 265,6	637,3 ± 228,1
VO ₂	150,5 ± 23,2	203,7 ± 90,3	163,7 ± 44	171,3 ± 38,7	230,4 ± 112,8	183,9 ± 57
SvO ₂	68±4,6	60,2±9,5	63,8±6,5	64,0±6,0	63,2±7,7	65±7,7
C(a-v)O ₂	4,4 ± 1,8	5,4 ± 1,1	4,8 ± 1	4,8 ± 0,7	5,7 ± 1,1	4,5 ± 0,3

Tabela 7 – Variáveis de oxigenação – Sepse. * p < 0.05 (em comparação ao baseline)

	BASELINE	T1	Т2	Т3	T4	T5	
DO ₂	603,9 ± 216,0	660,5 ± 150,7	565,6 ± 143	545,8 ± 190,3	454,9 ± 111,5	425,5 ± 119,8	
VO ₂	187,5 ± 39,6	233,2 ± 52,0	216,3 ± 40,0	223,1 ± 55,4	207,4 ± 60,9	228,1 ± 76,6	
SvO ₂	63,5±7,6	59,9±9,0	53,6±11,2	50,5±14,1*	47,3±13,7*	41,5±17,4*	
C(a-v)O ₂	4,8 ± 1,5	6,3 ± 1,5	7,1 ± 2,0*	7,7 ± 1,9*	8,2 ± 2,3*	9,0 ± 2,0*	

Tabela 8 – Variáveis de oxigenação – Hipóxia anêmica. ‡ Dado excluído (apenas 2 animais). * *p* < 0.05 (*em comparação ao baseline*)

, ,						
	BASELINE	T1	T2	Т3	T4	T5
DO ₂	614,5 ± 174,1	558,8 ± 83,9	463,6±68,9*	362,5 ± 59,2*	319,7 ± 43,7*	231,4 ± 112,6*
VO ₂	196,0 ± 59,6	203,4 ± 25,8	196 ± 35,3	178,2 ± 26,4	197 ± 38,7	124,6 ± 99,1
SvO ₂	65,7±8,7	59,3±5,3	54,6±4,9*	49,2±6,8*	39,7±8,8*	37,4±18,4*
C(a-v)O ₂	4,7 ± 1,5	3,6 ± 0,5	3,4 ± 0,6*	2,9 ± 0, *6	3,0 ± 0,2*	‡

Tabela 9 – Variáveis de oxigenação – Hipóxia estagnante. * p < 0.05 (em comparação ao baseline)

	BASELINE	T1	T2	Т3	Т4
DO ₂	441,2 ± 32,0	392,2 ± 46,5*	332,9 ± 51,7*	278,7 ± 29,4*	209,9 ± 11,4*
VO ₂	173,5 ± 25,1	168,0 ± 17,3	155,0 ± 24,6	157,3 ± 26,5	145,5 ± 20,3*
SvO ₂	57,1±3,9	53,1±4,9	49,2±9,5	38,7±5,9*	27,4±6,8*
C(a-v)O ₂	5,9 ± 1,1	6,7 ± 0,7	7,3 ± 1,3*	9,0 ± 1,5*	12,1 ± 2,6*

Tabela 10 – Variáveis de oxigenação – Hipóxia hipóxica. ‡ Dado excluído (único animal). * *p* < 0.05 (*em comparação ao baseline*)

	BASELINE	T1	T2	Т3	Т4	Т5
DO2	544,3 ± 157,2	445,3 ± 121,7	301,5 ± 102,5*	199,7 ± 44,8*	121,8 ± 55,5*	‡
VO ₂	193,0 ± 66,7	167,1 ± 39,2	148,7 ± 74,8	133,8 ± 32,4*	93,1 ± 33,6*	‡
SvO ₂	64,8 ± 9,2	55,1±9,0	28,7±7,5*	10,7±4,1*	6,3±2,8*	‡
C(a-v)O ₂	6,3 ± 3,5	5,7 ± 1,9	5,1 ± 2,6	3,8 ± 1,3	4,8 ± 1,6	‡

4.1.3 Saturação de O₂ (SO₂), lactato e glicose na circulação arterial, pulmonar e coronariana

As **Figs. 5 a 9** representam o padrão evolutivo da SO₂, concentração de lactato e de glicose nos territórios arteriais (artéria femoral), artéria pulmonar e seio coronário, ao longo do tempo, separados por modelo, como médias <u>+</u> DP (sham – **Fig.5**; sepse – **Fig.6**; hipóxia anêmica – **Fig.7**; hipóxia estagnante – **Fig.8**; hipóxia hipóxica – **Fig.9**).

Valores relativamente estáveis para SO₂, lactato e glicose foram observados no grupo *sham*, ao longo do tempo. As saturações de oxigênio arterial, venosa mista e no seio coronário ficaram estáveis durante todo o experimento, sendo entre 95 e 100%, em torno de 60% e 25%, respectivamente. As concentrações de glicose e lactato mostraram valores bastante estáveis, ao longo do tempo, nos diversos compartimentos, nesse modelo.

No grupo sepse, como descrito anteriormente, queda progressiva na SvO₂, mas não acompanhada de nenhuma alteração na SO₂ do seio coronário ou arterial. As concentrações de lactato se elevaram progressivamente, em um ritmo constante, ao longo de todo o período de observação. Os níveis de lactato no seio coronário foram, no geral, significativamente mais baixos, em termos estatísticos, do que aqueles medidos na artéria pulmonar. Os padrões das curvas de glicose foram nitidamente distintos entre os grupos. Especificamente no modelo de sepse, um tendência de queda em todos os compartimentos pôde ser percebida, sem nítida diferença entre eles.

No grupo anemia, queda semelhante na SvO₂ foi observada, mas diferentemente dos grupos anteriores, decréscimo tardio nos níveis da ScsO₂ foi identificado. As concentrações de lactato progressivamente aumentaram, dessa vez, com padrão distinto. No seio coronário, artéria pulmonar e artéria femoral, os níveis de lactato apresentaram súbito incremento, na forma de um claro ponto de inflexão positivo após T4, quase triplicando os valores basais da lactatemia no seio coronário, por exemplo. De forma similar, os padrões das curvas de glicose também se apresentaram de forma diferente, com lento e progressivo aumento seguido de queda brusca na última fase. Anemia e

hipóxia hipóxica alcançaram as mais altas concentrações glicêmicas dentre os modelos estudados (cerca de 6 mmol/L).

No grupo tamponamento (hipóxia estagnante), a mesma queda compensatória nos valores de SvO₂ foram observadas, ao longo do tempo. De forma semelhante ao grupo anemia, também valores mais baixos que os basais de ScsO₂ foram observados. Novamente, durante o incremento das concentrações de lactato, um ponto de inflexão positivo também foi encontrado, mas dessa vez, um pouco mais precoce (T3-T4) e menos agudo. Certa tendência de elevação dos níveis glicêmicos pôde ser observada, em todos os compartimentos, nesse modelo. Particularmente, no seio coronário, níveis glicêmicos mais baixos foram encontrados nas fases iniciais e intermediárias, seguidos por elevação subsequente após T3, alcançando os mesmos níveis dos demais compartimentos (arterial e pulmonar), na última fase.

Na hipóxia hipóxica, ficou clara a significativa redução nos níveis da ScsO₂, mais acentuada e precoce que nos grupos anemia e tamponamento. Como esperado, as quedas compensatórias na SvO₂ também ocorreram, mas dessa vez, nos mais baixos níveis dentre todos os grupos (abaixo de 20%). Além disso, o incremento progressivo nos níveis de lactato também se deu através de um nítido ponto de inflexão, relativamente precoce. Essa elevação foi acompanhada pelos compartimentos arterial e pulmonar, exceto nas fases finais, quando a elevação do lactato coronário parece desacelerar, em relação aos dois outros compartimentos. Em termos de níveis glicêmicos, no sítio coronário, esses valores apresentaram-se como inferiores em relação aos demais, em todos os tempos. Certa desaceleração (início de queda) pôde ser notado na glicemia da artéria pulmonar, a partir de T3, quando todos passam a

57

58

apresentar redução progressiva (sempre com concentrações mais elevadas no compartimento arterial), até o óbito. Os valores de glicemia da ordem de 6 mmol/L também foram encontrados aqui, como na anemia.



Figura 5 – Médias da SO₂(%), lactato (mmol/L) e glicose (mmol/L) no *grupo sham*, nos compartimentos arterial, artéria pulmonar e seio coronário. a/b/c, para cada tempo (BL, T1...Tn), sinalizam diferenças estatisticamente significativas entre as curvas. *a:* representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas arterial (ART) e do seio coronário (CS); *b:* representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas ART e PA; *c:* representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas CS e PA. t = p < 0,05 para comparações com BL; # = p < 0.05, para comparações com tempo anterior; t = p < 0,05 para comparações com tempo anterior (todas as curvas, ao mesmo tempo); ## = p < 0,05 para coronário (CP). ART = artéria femoral; CS = seio coronário; PA = artéria pulmonar; SatO₂ = saturação de oxigênio.





Figura 6 - Médias da SO₂(%), lactato (mmol/L) e glicose (mmol/L) no grupo sepse, nos compartimentos arterial, artéria pulmonar e seio coronário. *a/b/c*, para cada tempo (BL, T1...Tn), sinalizam diferenças estatisticamente significativas entre as curvas. **a**: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas arterial (ART) e do seio coronário (CS); **b**: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas ART e PA; **c**: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas CS e PA. $\dagger = p < 0,05$ para comparações com BL; # = p < 0.05, para comparações com tempo anterior; $\dagger \dagger = p < 0,05$ para comparações com tempo anterior (todas as curvas, ao mesmo tempo); ## = p < 0,05 para corparações com tempo). Barras representam erro-padrão (EP). ART = artéria femoral; CS = seio coronário; PA = artéria pulmonar; SatO₂ = saturação de oxigênio.



Figura 7 - Médias da SO₂(%), lactato (mmol/L) e glicose (mmol/L) no *grupo hipóxia anêmica,* nos compartimentos arterial, artéria pulmonar e seio coronário. *a/b/c, para cada tempo (BL, T1...Tn), sinalizam diferenças estatisticamente significativas entre as curvas. a: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas arterial (ART) e do seio coronário (CS); b: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas ART e PA; c: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas CS e PA. t = p < 0,05 para comparações com BL; # = p < 0.05, para comparações com tempo anterior; tt = p < 0,05 para comparações com tempo anterior (todas as curvas, ao mesmo tempo); ## = p < 0,05 para comparações com (EP). ART = artéria femoral; CS = seio coronário; PA = artéria pulmonar; SatO₂ = saturação de oxigênio.*







Figura 8 - Médias da SO₂(%), lactato (mmol/L) e glicose (mmol/L) no grupo hipóxia estagnante, nos compartimentos arterial, artéria pulmonar e seio coronário. a/b/c, para cada tempo (BL, T1...Tn), sinalizam diferenças estatisticamente significativas entre as curvas. **a**: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas arterial (ART) e do seio coronário (CS); **b**: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas ART e PA; **c**: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas. **a**: p < 0,05 para diferenças entre as curvas, acteriad (ART) e do seio coronário (CS); **b**: representa p < 0,05 para comparações com BL; **#** = p < 0.05, para comparações com EL; **#** = p < 0.05, para comparações com tempo anterior; **†** = p < 0,05 para comparações com tempo anterior; **†** = p < 0,05 para comparações com tempo anterior (todas as curvas, ao mesmo tempo); **##** = p < 0,05 para comparações com tempo anterior). Barras representam erro-padrão (EP). ART = artéria femoral; CS = seio coronário; PA = artéria pulmonar; SatO₂ = saturação de oxigênio.





Figura 9 - Médias da SO₂(%), lactato (mmol/L) e glicose (mmol/L) no grupo hipóxia hipóxica, nos compartimentos arterial, artéria pulmonar e seio coronário. a/b/c, para cada tempo (BL, T1...Tn), sinalizam diferenças estatisticamente significativas entre as curvas. **a:** representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas arterial (ART) e do seio coronário (CS); **b:** representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas ART e PA; **c:** representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas CS e PA. t = p < 0,05 para comparações com BL; # = p < 0.05, para comparações com tempo anterior; t = p < 0,05 para comparações com tempo anterior (todas as curvas, ao mesmo tempo); ## = p < 0,05 para corparações com tempo). Barras representam erro-padrão (EP). ART = artéria femoral; CS = seio coronário; PA = artéria pulmonar; SatO₂ = saturação de oxigênio.

4.1.4 Cardiac Power (CPO) versus saturação de oxigênio do seio coronário

Em uma análise separada (**Fig. 10 a 14**), os valores de CPO (medida do trabalho cardíaco, em Watts) plotados ao longo do tempo foram contrapostos aos valores da ScsO₂, em todos os grupos. Valores estáveis para ambas as variáveis foram encontrados para o grupo *sham*.

Na *sepse*, CPO cai progressivamente ao longo do tempo, enquanto a ScsO₂ manteve-se estável. No *tamponamento*, de forma semelhante ao ocorrido na sepse, queda progressiva e proporcional ocorreu ao longo do tempo, também com valores relativamente estáveis para ScsO₂ (exceto por alguma tendência de queda na fase final).

Na anemia, logo após o BL, valores de CPO 30% maiores puderam ser encontrados (o maior, entre os grupos), também sem variação significativa da ScsO₂. Na última das fases (pré-óbito) a queda passa a ocorrem em ambas as variáveis, que terminam com valores médios inferiores àqueles observados no tempo BL.

De forma similar, no grupo *hipóxia*, alguma tendência de elevação na CPO pôde ser percebida em T3, mas essa evoluiu, subsequentemente, com súbita queda em T4 (pré-óbito), também para níveis inferiores àqueles observados no BL para o grupo. Diferentemente dos demais, aqui a ScsO₂ apresentou queda significativa ao longo do tempo, para os mais baixos níveis, dentre os grupos.



Figura 10 – Cardiac Power Output (W) e saturação de O₂ (%) do seio coronário (sham). Barras representam erropadrão (EP).



Figura 11 – Cardiac Power Output (W) e saturação de O₂ (%) do seio coronário (sepse). Barras representam erropadrão (EP).



Figura 12 - Cardiac Power Output (W) e saturação de O₂ (%) do seio coronário (hipóxia anêmica). Barras representam erro-padrão (EP).



Figura 13 – Cardiac Power Output (W) e saturação de O₂ (%) do seio coronário (hipóxia estagnante). Barras representam erro-padrão(EP).



Figura 14 – Cardiac Power Output (W) e saturação de O₂ (%) do seio coronário (hipóxia hipóxica). Barras representam erro-padrão(EP).

4.1.5 Gradientes sistêmicos e transmiocárdicos de lactato e glicose

Para melhor visualização das tendências na relação de influxo e efluxo de glicose e lactato para o coração, nas **Figs. 15 a 19**, gradientes dessas substâncias (concentração eferente subtraída da aferente) foram calculados permitindo a comparação com os mesmos gradientes na circulação sistêmica.

Embora com alguma variação mínima (principalmente para as glicemias), os gradientes de lactato e glicose para o grupo *controle* se

apresentaram estáveis ao longo do tempo, tanto para a circulação sistêmica quanto coronariana. De maneira geral, para o seio coronário, todos eles se apresentaram como valores negativos (denotando consumo basal dessas substâncias), sem nenhuma tendência clara ao longo do tempo, ao passo que, para a circulação sistêmica, todos eles ficaram próximos do zero.

De maneira diferente, no grupo *sepse*, uma tendência progressiva de valores mais negativos tanto para lactato e glicose foi encontrada no seio coronário. Por outro lado, valores muito próximos de zero continuaram a ocorrer na circulação sistêmica, e, dessa vez, para glicose, sempre com valores positivos (denotando produção sistêmica dessa substância). A variação coronariana dos níveis glicêmicos (DGLUH) foi de -0,1 to -0,25 mmol/L (ou 150% de incremento no consumo), ao longo do tempo. De forma semelhante, a variação coronariana dos níveis de lactato (DLACH) foi de -0,25 to -0,5 mmol/L (ou 100% de aumento no consumo dessa substância).

No modelo de *anemia*, gradientes próximos de zero também puderam ser vistos, tanto para glicose quanto lactato, na circulação sistêmica (exceto para a fase final, no caso do lactato, onde intensa e súbita produção sistêmica foi observada). Por outro lado, tendência clara de valores progressivamente menos negativos (chegando a ultrapassar o zero, se tornando positivos) com simultânea tendência oposta para a glicose coronariana, se tornando progressivamente mais negativa. DLACH de -0,7 to +0,5 mmol/L ou 70% de incremento, ao longo dos tempos, mudando de franco consumidor a órgão produtor de lactato. DGLUH de -0,1 to -0,5 mmol/L, ou seja, 400% de incremento no consumo dessa substância).

No *tamponamento*, como nos demais modelos, valores muito próximos de zero puderam ser observados para os gradientes sistêmicos de glicose e lactato. Já para os gradientes coronarianos, certa tendência de redução progressiva dos gradientes de ambas as substâncias (valores menos negativos, chegando a próximo de zero, nas fases finais), denotando possível que no consumo de glicose e lactato nas fases finais, pré-óbito, para esse modelo.

Por ultimo, na *hipóxia hipóxica*, um padrão semelhante ao da anemia foi também encontrado, exceto por valores bem mais negativos para os gradientes sistêmicos de glicose, que, dessa vez, acompanharam de perto os gradientes coronarianos. Sendo assim, as tendências de aumento nos gradientes de lactato (de negativos para próximos de zero) e redução nos de glicose (valores progressivamente mais negativos), também foram observadas nesse modelo. Ainda em oposição ao modelo de anemia, valores bem mais negativos para os gradiente coronariano de glicose puderam ser observados aqui (de alguma forma, limitados por largos intervalos de confiança). DLACH, na hipóxia, variou de -0,4 to -0,2 mmol/L (ou 50% de redução no consumo dessa substância), ao longo do tempo, com DGLUH de -0,25 to -0,5 mmol/L (ou 100% de incremento no consumo), também ao longo das fases de estudo.

A mais alta taxa de produção de lactato pelo coração foi observada nas fases finais da anemia (aumento absoluto de + 0,5 mmol/L), enquanto que as mais altas taxas de consumo de glicose (também da ordem de 0,5 mmol/L), nas fases finais da hipóxia hipóxica.



Figura 15 – Comparações entre gradientes coronários e sistêmicos médios de lactato (mmol/L) e glicose (mmol/L) – *sham.* **DLACH** = LACSC – LACA; **DLACS** = LACP – LACA; **DGLUH** = GLUSC – GLUA; **DGLUS** = GLUP – GLUA. **DLACH** (diferença ou gradiente de lactato coronariano); **DLACS** (diferença ou gradiente de lactato sistêmico); **DGLUH** (diferença ou gradiente de glicose coronariano); **DGLUS** = (diferença ou gradiente de glicose sistêmico). LACSC = concentração de lactato no seio coronário; LACA = concentração de lactato arterial; LACP = concentração de lactato na artéria pulmonar; GLUSC = concentração de glicose no seio coronário; GLUA = concentração de glicose arterial; GLUP = concentração de glicose na artéria pulmonar.



Figura 16 – Comparações entre gradientes coronários e sistêmicos médios de lactato (mmol/L) e glicose (mmol/L) – *sepse*. DLACH = LACSC – LACA; DLACS = LACP – LACA; DGLUH = GLUSC – GLUA; DGLUS = GLUP – GLUA. DLACH (diferença ou gradiente de lactato coronariano); DLACS (diferença ou gradiente de lactato sistêmico); DGLUH (diferença ou gradiente de glicose coronariano); DGLUS = (diferença ou gradiente de glicose sistêmico). LACSC = concentração de lactato no seio coronário; LACA = concentração de lactato arterial; LACP = concentração de lactato na artéria pulmonar; GLUSC = concentração de glicose no seio coronário; GLUA = concentração de glicose arterial; GLUP = concentração de glicose na artéria pulmonar.



Figura 17 – Comparações entre gradientes coronários e sistêmicos médios de lactato (mmol/L) e glicose (mmol/L) – *hipóxia anêmica*. DLACH = LACSC – LACA; DLACS = LACP – LACA; DGLUH = GLUSC – GLUA; DGLUS = GLUP – GLUA. DLACH (diferença ou gradiente de lactato coronariano); DLACS (diferença ou gradiente de lactato sistêmico); DGLUH (diferença ou gradiente de glicose coronariano); DGLUS = (diferença ou gradiente de glicose sistêmico). LACSC = concentração de lactato no seio coronário; LACA = concentração de lactato arterial; LACP = concentração de glicose no seio coronário; GLUA = concentração de glicose arterial; GLUP = concentração de glicose na artéria pulmonar.



Figura 18 – Comparações entre gradientes coronários e sistêmicos médios de lactato (mmol/L) e glicose (mmol/L) – *hipóxia estagnante.* DLACH = LACSC – LACA; DLACS = LACP – LACA; DGLUH = GLUSC – GLUA; DGLUS = GLUP – GLUA. DLACH (diferença ou gradiente de lactato coronariano); DLACS (diferença ou gradiente de lactato sistêmico); DGLUH (diferença ou gradiente de glicose coronariano); DGLUS = (diferença ou gradiente de glicose sistêmico). LACSC = concentração de lactato no seio coronário; LACA = concentração de lactato arterial; LACP = concentração de glicose no seio coronário; GLUA = concentração de glicose arterial; GLUP = concentração de glicose na artéria pulmonar.



Figura 19 – Comparações entre gradientes coronários e sistêmicos médios de lactato (mmol/L) e glicose (mmol/L) – hipóxia hipóxica. DLACH = LACSC – LACA; DLACS = LACP – LACA; DGLUH = GLUSC – GLUA; DGLUS = GLUP – GLUA DLACH (diferença ou gradiente de lactato coronariano); DLACS (diferença ou gradiente de lactato sistêmico); DGLUH (diferença ou gradiente de glicose coronariano); DGLUS = (diferença ou gradiente de glicose sistêmico). LACSC = concentração de lactato no seio coronário; LACA = concentração de lactato arterial; LACP = concentração de lactato na artéria pulmonar; GLUSC = concentração de glicose no seio coronário; GLUA = concentração de glicose arterial; GLUP = concentração de glicose na artéria pulmonar.

4.1.6 Comparações entre diferentes modelos: DO₂ como parâmetro

4.1.6.1 Variáveis de interesse como função da DO₂

A fim de possibilitar melhores comparações entre os modelos estudados, diante das diferentes respostas observadas em termos cronológicos, qualitativos e quantitativos, uma análise particular foi realizada, onde algumas das principais variáveis de interesse (hemodinâmicas, de oxigenação e metabólicas) foram separadas e estudadas como função da DO₂, em gráficos de dispersão. Os resultados dessa análise são apresentados nas **Figs. 20 a 24 CPO x DO₂; 25 a 29 VO₂ x DO₂; 30 a 34 ScsO₂ x DO₂; 35 a 39 DLAC x DO₂ e 40 a 44 DGLU x DO₂**.

A presente análise CPO x DO_2 teve como objetivo comparar, entre os grupos e ao longo do tempo, o comportamento do trabalho cardíaco frente a diferentes valores de DO_2 .



Figura 20 – Comparação entre CPO (W) x DO2 (ml/min) ao longo do tempo, no grupo sham (médias e EP)



Figura 21 - Comparação entre CPO (W) x DO2 (ml/min) ao longo do tempo, no grupo sepse (médias e EP)



Figura 22 - Comparação entre CPO (W) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica (médias e EP)



Figura 23 - Comparação entre CPO (W) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante (médias e EP)


Figura 24 - Comparação entre CPO (W) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica (médias e EP)

Enquanto que no grupo controle, variações da DO₂ como a da CPO foram pequenas, nos demais grupos, diferentes padrões de queda da CPO em função da DO₂ puderam ser observados. Na sepse e tamponamento, quedas progressivas e constantes do trabalho miocárdico foram observadas a partir da redução progressiva da oferta de oxigênio (cujos valores foram bem mais baixos no grupo tamponamento que no grupo sepse). Já nos grupos anemia e hipóxia, a CPO se manteve estável apesar da queda da DO₂ até valores de 200 a 300 ml/min. A partir daí, queda súbita da CPO pode ser observada em ambos. Chama a atenção no grupo anemia o fato de que o incremento da CPO observado nas fases iniciais e sustentando até fases tardias, a despeito da queda na DO₂.



Figura 25 - Comparação entre VO₂ (ml/min) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo controle (médias e EP)



Figura 26 - Comparação entre VO₂ (ml/min) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo sepse (médias e EP)



Figura 27 - Comparação entre VO₂ (ml/min) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica (médias e EP)



Figura 28 - Comparação entre VO₂ (ml/min) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante (médias e EP)



Figura 29 - Comparação entre VO₂ (ml/min) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica (médias e EP)

Em termos das relações entre oferta e consumo sistêmicos de oxigênio, na sepse e controle, apesar da queda da DO₂, nenhuma alteração significativa na VO₂ pode ser percebida. Apenas na hipóxia anêmica um limiar crítico de VO₂ (expresso sob a forma de um ponto de inflexão negativo a partir da DO₂ de 200 ml/min) pode ser observado, mesmo assim, às custas de um erro-padrão (EP) extremamente amplo (reflexo de um desvio-padrão – DP – amplo na amostra). Nos outros grupos (hipóxia e tamponamento), \queda progressiva na VO₂ foi observada, desde as fases precoces, sem valores críticos detectáveis.



Figura 30 - Comparação entre SO₂ do seio coronário (CS SO₂ - %) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo controle (médias e EP)



Figura 31 - Comparação entre SO₂ do seio coronário (CS SO₂ - %) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo sepse (médias e EP)



Figura 32 - Comparação entre SO₂ do seio coronário (CS SO₂ - %) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica (médias e EP)



Figura 33 - Comparação entre SO₂ do seio coronário (CS SO₂ - %) x DO₂ ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante (médias e EP)



Figura 34 - Comparação entre SO₂ do seio coronário (CS SO₂ - %) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica (médias e EP)

Para os gráficos SO₂ do seio coronário (ScsO₂) x DO₂, nenhum padrão foi observado no *sham* e apesar de alguma oscilação para os valores de ScsO₂ ao longo do tempo, nenhuma correlação clara pode ser estabelecida entre as duas variáveis. Na anemia, um padrão particular pode ser observado, no qual a queda da oferta conduziu a um aumento na ScsO₂ até fases mais tardias, onde, subitamente, essa saturação coronariana a cai e o animal evolui para o óbito. Na hipóxia estagnante, certa tolerância expressa por uma queda mais lenta da saturação, pode ser observada; diferentemente da hipóxia hipóxica onde queda progressiva da ScsO₂ foi marcante no decorrer da redução da DO₂.



Figura 35 - Comparação entre DLAC (mmol/L) x DO2 (ml/min) ao longo do tempo, no grupo controle (médias e EP)



Figura 36 - Comparação entre DLAC (mmol/L) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo sepse (médias e EP)



Figura 37 - Comparação entre DLAC (mmol/L) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica (médias e EP)



Figura 38 - Comparação entre DLAC (mmol/L) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante (médias e EP)



Figura 39 - Comparação entre DLAC (mmol/L) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica (médias e EP)

A partir de quedas progressivas na DO₂, as fases tardias da sepse se caracterizaram por maior consumo miocárdico de lactato (manifesto por DLAC mais negativos), ao passo que na anemia, nítida queda no consumo com transição para produção de lactato miocárdico foi encontrada. Na hipóxia hipóxica, essa tendência de redução no consumo de lactato miocárdico também está presente, mas não tão intensa quanto na anemia e no tamponamento. Apesar de alguma oscilação, tendência de queda no consumo ocorreu, mas nitidamente, na última fase, pré-óbito no grupo tamponamento. Novamente, nenhuma tendência observada no grupo controle.



Figura 40 - Comparação entre DGLU (mmol/L) x DO2 (ml/min) ao longo do tempo, no grupo controle (médias e EP)



Figura 41 - Comparação entre DGLU (mmol/L) x DO2 (ml/min) ao longo do tempo, no grupo sepse (médias e EP)



Figura 42 - Comparação entre DGLU (mmol/L) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica (médias e EP)



Figura 43 - Comparação entre DGLU (mmol/L) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante (médias e EP)



Figura 44 - Comparação entre DGLU (mmol/L) x DO₂ (ml/min) ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica (médias e EP)

Exceto *sham* e tamponamento, em todos os grupos houve aumento no consumo de glicose pelo miocárdio, em resposta à queda na DO₂, sendo esse, muito mais marcante no grupo hipóxia. Enquanto nenhuma tendência pôde ser observada no grupo controle, o grupo hipóxia estagnante apresentou valores estáveis de DGLU durante a redução da DO₂, até a última fase, na qual súbita redução ocorreu e valores próximos de zero foram observados.

4.1.6.2 Comparações para mesma DO₂

A fim de viabilizar a comparação entre os diferentes grupos, valores comuns de DO₂ a todos os grupos, dentro de uma faixa pré-estabelecida (425 a 464 ml/min) foram selecionados, e os parâmetros metabólicos DLAC e DGLU

foram comparados, através de Teste-T pareado, conforme apresentado nas

Tabelas 11 e 12.

Tabela 11 – Comparações dos gradientes transmiocárdicos de lactato (DLAC) por valores similares de DO_2 , grupo a grupo (valores de DO_2 na faixa pré-determinada, correspondendo ao T5 na sepse, T2 na anemia, T0 no tamponamento e T1 na hipóxia hipóxica)

	Média (<u>+</u> DP)	IC95%	p-valor
Sepse	-0,533 <u>+</u> 0,121		
x		0,1479; 0,4938	0,002
anemia	-0,212 <u>+</u> 0,173		
Sepse	-0,533 <u>+</u> 0,121		
х		-0,406; 0,089	0,185
tamponamento	-0,375 <u>+</u> 0,282		
Sepse	-0,533 <u>+</u> 0,121		
x		-0,607; -0,085	0,015
hipóxia	-0,188 <u>+</u> 0,295		
Anemia	-0,212 <u>+</u> 0,173		
x		-0,095; 0,420	0,192
tamponamento	-0,375 <u>+</u> 0,282		
Anemia	-0,212 <u>+</u> 0,173		
x		-0,291; 0,241	0,840
hipóxia	-0,188 <u>+</u> 0,295		
Tamponamento	-0,375 <u>+</u> 0,282		
x		-0,124; 0,499	0,216
hipóxia	-0,188 <u>+</u> 0,295		

Tabela 12 – Comparações dos gradientes transmiocárdicos de glicose (DGLU) por valores similares de DO_2 , grupo a grupo (valores de DO_2 na faixa pré-determinada, correspondendo ao T5 na sepse, T2 na anemia, T0 no tamponamento e T1 na hipóxia hipóxica)

<u> </u>	Média (<u>+</u> DP)	IC95%	p-valor
Sepse	-0,167 <u>+</u> 0,186		
x		-0,353; 0,245	0,698
anemia	-0,113 <u>+</u> 0,318		
Sepse	-0,167 <u>+</u> 0,186		
x		-0,380; 0,196	0,498
tamponamento	-0,075 <u>+</u> 0,301		
Sepse	-0,167 <u>+</u> 0,186		
x		-0,326; 0,342	0,957
hipóxia	-0,175 <u>+</u> 0,365		
Anemia	-0,113 <u>+</u> 0,318		
x		-0,372; 0,297	0,812
tamponamento	-0,075 <u>+</u> 0,301		
Anemia	-0,113 <u>+</u> 0,318		
x		-0,308; 0,433	0,721
hipóxia	-0,175 <u>+</u> 0,365		
Tamponamento	-0,075 <u>+</u> 0,301		
x		-0,262; 0,462	0,561
hipóxia	-0,175 <u>+</u> 0,365		

Para um mesmo valor de DO_2 pré-estabelecido, houve maior consumo de lactato na sepse que no grupo anemia e hipóxia, de forma estatisticamente significativa. Já em termos de consumo de glicose, nenhuma diferença significativa pôde ser identificada.

4.1.7 Análise do CO₂ transmiocárdico e demais variáveis relacionadas

Dada à complexidade e particularidades observadas durante as análises sobre esse tópico, os resultados e discussão sobre o comportamento do CO₂ serão apresentados em separado.

4.1.7.1 Comportamento da PCO₂ coronariana, arterial e venosa mista

As **Figs. 45 a 49** trazem os dados do comportamento das médias \pm EP da pressão parcial de CO₂ (PCO₂), ao longo do tempo, no seio coronário, como também nas artérias femoral e pulmonar, para melhor comparação, para todos os modelos estudados.



Figura 45 - Médias da PCO₂ (mmHg) no grupo sham, nos compartimentos arterial, artéria pulmonar e seio coronário. a/b/c, para cada tempo (BL, T1...Tn), sinalizam diferenças estatisticamente significativas entre as curvas. a: representa p < 0.05 para diferenças entre as curvas arterial (ART) e do seio coronário (CS); b: representa p < 0.05 para diferenças entre as curvas ART e PA; c: representa p < 0.05 para diferenças entre as curvas CS e PA. $\dagger = p < 0.05$ para comparações com BL. Barras representam erro-padrão (EP). ART = artéria femoral; CS = seio coronário; PA = artéria pulmonar.



Figura 46 - Médias de CO₂ no grupo sepse, nos compartimentos arterial, artéria pulmonar e seio coronário. a/b/c, para cada tempo (BL, T1...Tn), sinalizam diferenças estatisticamente significativas entre as curvas. **a**: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas arterial (ART) e do seio coronário (CS); **b**: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas ART e PA; **c**: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas CS e PA. t = p < 0,05 para comparações com BL. Barras representam erro-padrão (EP). ART = artéria femoral; CS = seio coronário; PA = artéria pulmonar.



Figura 47 - Médias de CO₂ no grupo hipóxia anêmica, nos compartimentos arterial, artéria pulmonar e seio coronário. a/b/c, para cada tempo (BL, T1...Tn), sinalizam diferenças estatisticamente significativas entre as curvas. **a**: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas arterial (ART) e do seio coronário (CS); **b**: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas ART e PA; **c**: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas CS e PA. $\dagger = p < 0,05$ para comparações com BL. Barras representam erro-padrão (EP). ART = artéria femoral; CS = seio coronário; PA = artéria pulmonar.



Figura 48 - Médias de CO₂ no grupo hipóxia estagnante, nos compartimentos arterial, artéria pulmonar e seio coronário. a/b/c, para cada tempo (BL, T1...Tn), sinalizam diferenças estatisticamente significativas entre as curvas. **a:** representa p < 0.05 para diferenças entre as curvas arterial (ART) e do seio coronário (CS); **b:** representa p < 0.05 para diferenças entre as curvas ART e PA; **c:** representa p < 0.05 para diferenças entre as curvas CS e PA. $\dagger = p < 0.05$ para comparações com BL. Barras representam erro-padrão (EP). ART = artéria femoral; CS = seio coronário; PA = artéria pulmonar.



BL	T1	T2	Т3	T4
a	а	а	а	
	b			b
С				С

Figura 49 - Médias de CO₂ no *grupo hipóxia hipóxica,* nos compartimentos arterial, artéria pulmonar e seio coronário. a/b/c, para cada tempo (BL, T1...Tn), sinalizam diferenças estatisticamente significativas entre as curvas. a: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas arterial (ART) e do seio coronário (CS); b: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas ART e PA; c: representa p < 0,05 para diferenças entre as curvas CS e PA. $\dagger = p < 0,05$ para comparações com BL. Barras representam erro-padrão (EP). ART = artéria femoral; CS = seio coronário; PA = artéria pulmonar.

Nos gráficos apresentados, nítidos e distintos padrões de comportamento para a PCO₂ foram encontrados entre os grupos. No compartimento arterial, a PCO₂ tendeu a certa elevação nos modelos de sepse e no controle, certa elevação em fases intermediárias com posterior queda na anemia e tamponamento, mas com relativa estabilidade no grupo hipóxia.

Para a artéria pulmonar, no controle, certa elevação, não significativa, acompanhou a elevação do compartimento arterial. Para sepse e tamponamento, progressivo alargamento do delta venoso misto-arterial ficou claro, sendo subitamente acentuado no grupo hipóxia estagnante, a partir de T2. Valores bastante estáveis foram observados no grupo anemia e certa estabilidade na hipóxia, apenas quebrada na fase final, quando um súbito e intenso alargamento do gradiente venoso misto-arterial se instala.

Padrões extremamente distintos também foram identificados na circulação venosa coronária. Primeiramente, a pCO₂ foi a mais elevada entre todos os compartimentos vasculares, não só os descritos nas **Figs. 45 a 49**, mas dentre todos os principais compartimentos vasculares do organismo (vide suplemento no *anexo A*, seção *II Gradientes regionais de O₂, lactato, CO₂ e glicose em outros compartimentos vasculares*). Alguma elevação não significativa pode ser observada no PCO₂ coronariano do grupo controle, ao longo, acompanhando a tendência arterial. Na sepse, incremento precoce significativo, independente de qualquer alteração na PCO₂ arterial ocorreu, com posterior estabilidade. Já na anemia, certa tendência de aproximação entre o CO₂ arterial e coronariano aconteceu lentamente (principalmente por tendência de elevação do componente arterial), com súbito e claro afastamento na fase final, como consequência de concorrente queda do componente arterial e

elevação do coronariano. Por outro lado, no tamponamento, uma abertura progressiva entre a PCO₂ arterial e do seio coronário progressivamente se instalou, de forma mais acentuada a partir das etapas intermediárias. E ainda, de maneira completamente diversa, no grupo hipóxia, progressiva aproximação entre PCO₂ arterial e coronária se estabeleceu, nitidamente secundária à queda do componente coronário, principalmente na fase final.

4.2 Estudo sobre a origem dos gradientes centrais para pulmonares e apresentação dos novos gradientes de CO₂ e glicose

Para os grupos sepse e controle, análise mais detalhada, em parceria com o IME / USP (Instituto de Matemática e Estatística / Universidade de São Paulo) foi realizada, através do CEA (Centro de Estatística Aplicada). Essa análise foi dirigida ao estudo dos métodos estatísticos mais apropriados a serem aplicados sobre os dados coletados, tendo sido possível avançar no sentido da avaliação da existência de novos gradientes centrais para pulmonares de CO₂ e glicose (além dos gradientes de lactato e SO₂, já bem estudados) e da influência dos diversos compartimentos na gênese dos gradientes centrais e pulmonares dessas substâncias (O₂, CO₂, lactato e glicose).

4.2.1 Comportamento dos gradientes centrais para pulmonares de SO₂ e lactato

Apenas para os grupos sepse e controle, em uma análise inicial, os gradientes centrais para pulmonares (definidos pela diferença eferente menos

aferente, ou seja, venosa mista menos cava superior) de SO₂ e lactato foram calculados e descritos graficamente, ao longo do tempo (**Figs. 50 e 51**)



Figura 50 – Médias dos gradientes centrais para pulmonares de SO₂ (Δ SO₂ = SO₂ da artéria pulmonar – SO₂ da veia cava superior) nos grupos sepse e controle. GSO₂ S = gradiente de SO₂ no grupo sepse; GSO₂ C = gradiente de SO₂ no grupo controle.



Figura 51 – Médias dos gradientes centrais para pulmonares de lactato (ΔLAC = lactato artéria pulmonar – lactato veia cava superior) nos grupos sepse e controle. GLAC_S = gradiente de lactato no grupo sepse; GLAC_C = gradiente de lactato no grupo controle.

Para os gradientes de SO₂, níveis estáveis e muito próximos (em torno dos -10 a -12%), tanto para o controle quanto para a sepse, foram observados. Já para os gradientes de lactato, estabilidade para o controle e queda na sepse (de -0,3 no BL para cerca de -0,8, no T5) ocorreram.



4.2.2 Potenciais novos gradientes centrais para pulmonares: PCO₂

A figura acima (**Fig. 52**) mostra os valores médios dos gradientes de PCO₂, encontrados no grupo sepse e controle. Esses gradientes foram semelhantes até antes da fase final. A partir daí, o gradiente da sepse apresenta grande queda, saindo da faixa dos valores positivos (algo em torno de 2) para valores negativos (-2, em média).

Para o estudo da significância dessas diferenças, modelos lineares mistos foram construídos. Antes disso, a estrutura de correlação que melhor se ajustou a esses dados da PCO₂ foi avaliada. O padrão não estruturado (UN)

Figura 52 – Médias dos gradientes centrais para pulmonares de PCO₂ (Δ PCO₂ = PCO₂ artéria pulmonar – PCO₂ veia cava superior) nos grupos sepse e controle. GCO_2_S = gradiente de PCO₂ no grupo sepse; GCO_2_C = gradiente de PCO₂ no grupo controle.

para compartimento e simetria composta (CS) para o tempo, foram as estruturas mais apropriadas, como se vê na **Tabela 13**.

Tabela 13 – Estruturas de correlação e valores de AIC e BIC para variável PCO₂. Estruturas de correlação: UM = não estruturada, CS = componente simétrica, AR(1) = auto-regressiva de ordem 1. AIC = *Akaike Information* Criterion; BIC = Bayesian Information Criterion

Modelo	Estrutura de correlação	AIC	BIC
1	UN, CS	2.121,8	2.134,3
2	UN, UM	2.340,1	2.363,2
3	UN, AR(1)	2.185,2	2.197,6

Ao analisar os resíduos segundo os gráficos de normalidade, no geral, observa-se que alguns pontos se encontram fora da banda de confiança (**Fig. 53**), porém, ao considerar os gráficos por compartimento, nota-se que os pontos estão dentro das bandas, conforme a **Fig. 54**. Pode-se concluir, portanto, que o modelo apresenta bom ajuste para os dados de PCO₂.



Figura 53 - Probabilidade Normal dos resíduos padronizados para variável pCO2



Fator: Compartimento



A **Tabela 14**, com os resultados da ANOVA, mostra que também existe efeito de interação de 1^a e 2^a ordem, para essa variável.

Tabela 14 - ANOVA para variável PCO ₂						
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F		
Grupo	1	42,9	1,89	0,1767		
Comp	5	73,2	7,34	< 0,0001		
Tempo	5	52,4	17,08	< 0,0001		
Grupo*Comp	5	73,2	0,55	0,7383		
Grupo*Tempo	5	52,4	1,59	0,1793		
Comp*Tempo	25	227	1,94	0,0061		
Grupo*Comp*Tempo	25	227	2,13	0,002		

Com isso, considerando-se a interação encontrada, comparações entre os compartimentos VCS e AP foram realizadas e estão descritas nas **Tabelas 15 e 16**.

Tempo	Estimativa	Erro padrão	Pr > t	LI	LS
1	-10,80	15,30	0,4817	-4,11	1,95
2	-0,96	15,30	0,5316	-3,99	2,07
3	-0,66	15,30	0,6670	-3,69	2,37
4	-15,60	15,30	0,3102	-4,59	1,47
5	-0,18	15,30	0,9065	-3,21	2,85
6	-10,02	17,84	0,5756	-4,54	2,53

Tabela 15 - Comparação da PCO₂ entre Cava Superior e Artéria Pulmonar (gradiente CO₂ central para misto = GCO₂), em relação aos tempos, para o grupo controle

Tabela 16 - Comparação da PCO₂ entre Cava Superior e Artéria Pulmonar (gradiente CO₂ central para misto = GCO₂), em relação aos tempos, para o grupo sepse

Tempo	Estimativa	Erro padrão	Pr > t	LI	LS
1	-1,863	1,21	0,1266	-4,26	0,54
2	-0,04	1,21	0,7493	-2,79	2,01
3	-1,01	1,21	0,4043	-3,41	1,39
4	-1,21	1,21	0,3183	-3,61	1,19
5	-2,52	1,21	0,0474	-5,01	-0,03
6	2,04	1,32	0,1238	-0,57	4,65

Sendo assim, o gradiente de PCO_2 entre a VCS e a AP (GCO₂), no geral, não é estatisticamente significativo em nenhum dos grupos testados.

4.2.3 Potenciais novos gradientes centrais para venosos mistos: glicose



Figura 55 – Médias dos gradientes centrais para pulmonares de glicose (ΔGLI = glicose artéria pulmonar – glicose veia cava superior) nos grupos sepse e controle. *GGLI_S = gradiente de glicose no grupo sepse; GGLI_C = gradiente de glicose no grupo controle.*

Conforme a figura acima (**Fig. 55**) é possível perceber valores médios equidistantes dos gradientes de glicose entre os animais do controle e do grupo sepse, até a penúltima fase. A partir desse ponto, o gradiente do grupo sepse apresenta queda para níveis inferiores aos observados no grupo controle (+0,5 para cerca de +0,1).

Para o estudo dessas diferenças em relação a variável glicose, a estrutura de correlação que apresentou melhor ajuste foi a não estruturada (UN) para compartimento e simetria composta (CS) para o tempo, conforme **Tabela 17**.

Tabela 17 - Estruturas de correlação e valores de AIC e BIC para variável glicose. Estruturas de correlação: UM = não estruturada, CS = componente simétrica, AR(1) = auto-regressiva de ordem 1. AIC = Akaike Information Criterion; BIC = Bayesian Information Criterion

Modelo	Est de correlação	AIC	BIC
1		766 1	770 5
I	UN, CS	700,1	770,5
2	UN, UN	1.399,7	1.422,9
3	UN, AR(1)	3.456,2	3.468,6

A suposição de normalidade é satisfeita, pois mesmo que alguns pontos se encontram fora da banda de confiança considerando os resíduos no geral (**Fig. 56**), ao analisar os gráficos por compartimento (**Fig. 57**), vemos que todos os pontos estão dentro da banda. Portanto conclui-se que o modelo linear misto é adequado.



Figura 56 - Probabilidade Normal dos resíduos padronizados para variável Glicose



Fator: Compartimento

Figura 57 - Probabilidade Normal dos resíduos padronizados para variável Glicose por compartimento

A ANOVA mostra que há efeito de interação entre grupo, compartimento e tempo (**Tab. 18**). As principais comparações estão descritas nas **Tabelas 19** e 20.

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F		
Grupo	1	21,2	0,5	0,4874		
Comp	5	233	3,35	0,0061		
Tempo	5	22	0,28	0,9199		
Grupo*Comp	5	233	0,46	0,8077		
Grupo*Tempo	5	22	0,39	0,8486		
Comp*Tempo	25	363	5,19	< 0,0001		
Grupo*Comp*Tempo	25	363	3,88	< 0,0001		

Tabela 18 - ANOVA para variável Glicose

 Tabela 19 - Comparação da glicose entre Cava Superior e Artéria Pulmonar (gradiente de glicose central para misto = GGLU), em relação aos tempos, para o grupo controle

Tempo	Estimativa	Erro padrão	Pr > t	LI	LS
1	-0,22	0,15	0,1377	-0,51	0,07
2	-0,22	0,15	0,1377	-0,51	0,07
3	-0,26	0,15	0,0796	-0,55	0,03
4	-0,28	0,15	0,0592	-0,57	0,01
5	-0,30	0,15	0,0433	-0,59	-0,01
6	-0,31	0,16	0,0525	-0,63	0,00

Tabela 20 - Comparação da glicose entre Cava Superior e Artéria Pulmonar (gradiente de glicose central para misto = GGLU), em relação aos tempos, para o grupo sepse

Tempo	Estimativa	Erro padrão	Pr > t	LI	LS
1	-0,38	0,12	0,0015	-0,61	-0,15
2	-0,36	0,12	0,0021	-0,59	-0,13
3	-0,40	0,12	0,0007	-0,63	-0,17
4	-0,48	0,12	< 0,0001	-0,71	-0,25
5	-0,52	0,12	< 0,0001	-0,75	-0,28
6	-0,07	0,12	0,5895	-0,31	0,17

Sendo assim, na maioria dos tempos, não existe GGLU significativo para o grupo controle (**Tab. 19**), porém existe, para o grupo Sepse (**Tab. 20**). E o comportamento desse GGLU é o de alargamento nas fases intermediárias da sepse e tendência de redução (até o seu desaparecimento) nas fases finais do modelo de sepse (ou seja, quando do início da hipotensão arterial). 4.2.4 Influência dos compartimentos nos gradientes centrais para pulmonares

Para cada variável, até nas quais não se observou gradiente de concentração significativo, devido à necessidade de resposta de influência dos compartimentos nos gradientes, a diferença venosa mista e cava superior foi calculada, e outro modelo misto foi ajustado, desta vez considerando-se os demais compartimentos (veia cava inferior, seio coronário e átrio direito) como co-variáveis. Pela aparente similaridade entre VD e AP, nos diferentes modelos e para as substâncias estudadas, esse compartimento foi excluído dessa análise. Nas ANOVAs onde não foi observada interação entre compartimento e tempo, um modelo sem interação foi ajustado. Os resultados desses modelos estão descritos nas **Tabelas de 21 a 70**.

Tabela 21 - ANOVA para variável SO₂ (veia cava inferior como covariável) do grupo Controle

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	4,16	0,08	0,7963
Tempo	5	1	0,32	0,8271
Comp2*Tempo	5	1	0,28	0,8435

Tabela 22 - ANOVA para variável SO₂ (veia cava inferior como covariável) do grupo Controle – modelo sem

interação					
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F	
Comp2	1	3,89	1,15	0,3455	
Tempo	5	4,76	0,27	0,9116	

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	13,3	0,01	0,9211
Tempo	5	16,4	0,62	0,6856
Comp2*Tempo	5	16,1	0,47	0,7916

Tabela 24 - ANOVA para variável SO₂ (veia cava inferior como covariável) do grupo Sepse – modelo sem interação

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	12,3	0,01	0,9196
Tempo	5	20,4	0,75	0,5958

Tabela 25 - ANOVA para variável SO2 (seio coronário como covariável) do grupo Controle

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp3	1	13,9	0,05	0,8261
Tempo	5	10,7	1,03	0,4483
Comp3*Tempo	5	10,6	0,81	0,5690

Tabela 26 - ANOVA para variável SO2 (seio coronário como covariável) do grupo Controle – modelo sem interação

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp3	1	18,6	0,84	0,3706
Tempo	5	16,7	1,07	0,4107

Tabela 27 - ANOVA para variável SO₂ (seio coronário como covariável) do grupo Sepse

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp3	1	31,6	0,1	0,7590
Tempo	5	25,5	4,08	0,0074
Comp3*Tempo	5	26,1	5,7	0,0011

Tabela 28 - Comparação de gradiente de SO2 entre tempos (seio coronário como covariável) do grupo Sepse

Tempo	Tempo	Estimativa	Erro padrão	Pr > t	LI	LS
1	2	0,12	0,30	0,6853	-0,4916	0,7390
1	3	0,35	0,59	0,5626	-0,8644	1,5614
1	4	0,27	0,51	0,5989	-0,7614	1,2990
1	5	-0,89	0,18	< 0,0001	-1,2494	-0,5340
1	6	-0,45	0,20	0,0313	-0,8579	-0,0425
2	3	0,22	0,60	0,7133	-1,0076	1,4570
2	4	0,15	0,57	0,8016	-1,0200	1,3100
2	5	-1,02	0,35	0,0071	-1,7317	-0,2991
2	6	-0,57	0,36	0,1256	-1,3169	0,1691
3	4	-0,08	0,65	0,9033	-1,3996	1,2403
3	5	-1,24	0,61	0,0518	-2,4854	0,0052
3	6	-0,80	0,62	0,2076	-2,0624	0,4650
4	5	-1,16	0,51	0,0302	-2,1913	-0,1297
4	6	-0,72	0,53	0,1843	-1,7955	0,3575
5	6	0,44	0,22	0,0559	-0,0098	0,8928

Tabela 29 - ANOVA para variável SO₂ (átrio direito como covariável) do grupo Controle

Tabela 25 - ANOVA para vallavel 502 (attio diretto como covallavel) do grupo controle					
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F	
Comp4	1	13,8	0,58	0,4603	
Tempo	5	4,03	0,84	0,5844	
Comp4*Tempo	5	3,97	0,73	0,6352	

so - Anova para vanavel so 2 (atho unerto como covanavel) do grupo controle - modelo sem int					
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F	
Comp4	1	8,55	0,89	0,3702	
Tempo	5	4,16	0,7	0,6508	
Tabela 31 - ANOVA para variável SO2 (átrio direito como covariável) do grupo Sepse					

GL Den

32

32

32

Valor - F

0,08

0,25

0,19

Pr > F

0,7761

0,9367

0,9651

GL Num

1

5

5

Efeito

Comp4

Tempo

Comp4*Tempo

Tabela 30 - ANOVA para variável SO₂ (átrio direito como covariável) do grupo Controle – modelo sem interação

Tabela 32 - ANOVA para variável SO2 (átrio direito como covariável) do grupo Sepse – modelo sem interação

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	37	0,09	0,7703
Tempo	5	37	0,67	0,6501

Tabela 33 - ANOVA para variável PCO₂ (veia cava inferior como covariável) do grupo Controle

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	1,54	0	0,9704
Tempo	5	1	0,58	0,7532
Comp2*Tempo	5	1	0,33	0,8571

Tabela 34 - ANOVA para variável PCO₂ (veia cava inferior como covariável) do grupo Controle – modelo sem

interação						
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F		
Comp2	1	17,90	4,26	0,0538		
Tempo	5	11,10	3,64	0,0342		

Tabela 35 - Comparação de gradiente de PCO₂ entre tempos (veia cava inferior como covariável) do grupo Controle

Tempo	Tempo	Estimativa	Erro padrão	Pr > t	LI	LS
1	2	0,37	0,45	0,4321	-0,6255	1,3644
1	3	0,91	0,63	0,1717	-0,4389	2,2547
1	4	0,00	0,72	0,9986	-1,5160	1,5134
1	5	1,74	0,85	0,0541	-0,0334	3,5136
1	6	1,17	1,02	0,2649	-0,9574	3,2967
2	3	0,54	0,45	0,2582	-0,4542	1,5311
2	4	-0,37	0,60	0,5452	-1,6516	0,9101
2	5	1,37	0,74	0,0802	-0,1825	2,9237
2	6	0,80	0,95	0,4079	-1,1775	2,7780
3	4	-0,91	0,44	0,0630	-1,8775	0,0592
3	5	0,83	0,61	0,1943	-0,4743	2,1387
3	6	0,26	0,87	0,7670	-1,5724	2,0959
4	5	1,74	0,47	0,0030	0,7171	2,7656
4	6	1,17	0,80	0,1626	-0,5281	2,8700
5	6	-0,57	0,68	0,4160	-2,0453	0,9044

Tabela 36 - ANOVA para variável PCO2 (veia cava inferior como covariável) do grupo Sepse

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	27	0,36	0,5524
Tempo	5	29	0,54	0,7410
Comp2*Tempo	5	29,1	0,39	0,8491

Tabela 37 - ANOVA para variável PCO₂ (veia cava inferior como covariável) do grupo Sepse – modelo sem

interação							
Efeito GL Num GL Den Valor - F Pr >							
Comp2	1	32,6	0,78	0,3839			
Tempo	5	33,3	0,98	0,4439			

Tabela 38 - ANOVA para variável PCO2 (seio coronário como covariável) do grupo Controle

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp3	1	11,7	8,36	0,0139
Tempo	5	9,5	1,49	0,2802
Comp3*Tempo	5	9,48	1,64	0,2395

Tabela 39 - ANOVA para variável PCO2 (seio coronário como covariável) do grupo Controle – modelo sem

interação						
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F		
Comp3	1	17,2	5,46	0,0318		
Tempo	5	9,81	2,13	0,1460		

Tabela 40 - ANOVA para variável PCO_2 (seio coronário como covariável) do grupo Sepse

Tabela 40 - ANOVA para va	rabela 40 - Aldova para variavel r CO ₂ (selo coronano como covariavel) do grupo sepse						
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F			
Comp3	1	25	1,36	0,2546			
Tempo	5	27,5	0,5	0,7759			
Comp3*Tempo	5	27,4	0,44	0,8181			

Tabela 41 - ANOVA para variável PCO₂ (seio coronário como covariável) do grupo Sepse – modelo sem interação

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp3	1	29,2	1,54	0,224
Tempo	5	32,5	1,12	0,368

Tabela 42 - ANOVA para var	riável PCO₂ (átri	o direito como	o covariável) do	grupo Controle

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp4	1	14,1	7,51	0,0158
Tempo	5	15,7	0,46	0,802
Comp4*Tempo	5	15,7	0,33	0,8854

Tabela 43 - ANOVA para variável PCO2 (átrio direito como covariável) do grupo Controle – modelo sem interação

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp4	1	20,6	10,51	0,004
Tempo	5	15	6,18	0,0027

Tabela 44 - Comparação de gradiente de PCO2 entre tempos (átrio direito como covariável) do grupo Controle

Tempo	Tempo	Estimativa	Erro padrão	Pr > t	LI	LS
1	2	0,83	0,44	0,08	-0,10	1,77
1	3	1,44	0,61	0,03	0,17	2,71
1	4	0,50	0,68	0,47	-0,91	1,92
1	5	2,33	0,80	0,01	0,66	4,00
1	6	1,47	0,95	0,14	-0,51	3,45
2	3	0,61	0,40	0,15	-0,24	1,45
2	4	-0,33	0,53	0,54	-1,44	0,78
2	5	1,49	0,65	0,03	0,14	2,85
2	6	0,64	0,81	0,44	-1,04	2,31
3	4	-0,93	0,38	0,03	-1,76	-0,11
3	5	0,89	0,54	0,11	-0,24	2,02
3	6	0,03	0,72	0,96	-1,47	1,53
4	5	1,82	0,41	0,00	0,96	2,69
4	6	0,97	0,65	0,15	-0,39	2,32
5	6	-0,86	0,50	0,11	-1,92	0,20

Tabela 45 - ANOVA para variável PCO $_2$ (átrio direito como covariável) do grupo Sepse

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp4	1	24,9	0,01	0,9787
Tempo	5	28,7	0,84	0,5294
Comp4*Tempo	5	28,8	0,67	0,6462

Tabela 46 - ANOVA para variável PCO₂ (átrio direito como covariável) do grupo Sepse – modelo sem interação

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	28	0,12	0,7287
Tempo	5	33,9	1,04	0,4118

Tabela 47 - ANOVA para variável lactato (veia cava inferior como covariável) do grupo Controle

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	16	3,93	0,0649
Tempo	5	16	1,95	0,142
Comp2*Tempo	5	16	1,88	0,1534

Interação					
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F	
Comp2	1	13	1,23	0,2876	
Tempo	5	18,3	0,24	0,9408	

Tabela 48 - ANOVA para variável lactato (veia cava inferior como covariável) do grupo Controle – modelo sem interação

Tabela 49 - ANOVA para variável lactato (veia cava inferior como covariável) do grupo Sepse

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	33	1,2	0,2815
Tempo	5	26,8	2,34	0,0695
Comp2*Tempo	5	27,4	2,42	0,0614

Tabela 50 - ANOVA para variável lactato (veia cava inferior como covariável) do grupo Sepse - modelo sem

interação					
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F	
Comp2	1	37,3	0,29	0,5943	
Tempo	5	31,6	1,3	0,2888	

Tabela 51 - ANOVA para variável lactato (seio coronário como covariável) do grupo Controle

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp3	1	15	4,29	0,056
Tempo	5	15	0,72	0,6178
Comp3*Tempo	5	15	0,8	0,5433

Tabela 52 - ANOVA para variável lactato (seio coronário como covariável) do grupo Controle – modelo sem

Interação					
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F	
Comp3	1	8,14	7,73	0,0235	
Tempo	5	17,3	0,54	0,7467	

Tabela 53 - ANOVA para variável lactato (seio coronário como covariável) do grupo Sepse

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp3	1	28	1,54	0,2255
Tempo	5	25,9	2,27	0,0772
Comp3*Tempo	5	25,9	2,15	0,0912

Tabela 54 - ANOVA para variável lactato (seio coronário como covariável) do grupo Sepse – modelo sem interação

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp3	1	33,8	0,11	0,7420
Tempo	5	30	1,16	0,3538

Tabela 55 - ANOVA para variavel lactato (atrio direito como covariavel) do grupo Controle					
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F	
Comp4	1	15,7	1,72	0,2089	
Tempo	5	14,4	2,23	0,1070	
Comp4*Tempo	5	13,1	2,55	0,0804	

Tabela 55 - ANOVA para variável lactato (átrio direito como covariável) do grupo Controle

Tabela 56 - ANOVA para variável lactato (átrio direito como covariável) do grupo Controle - modelo sem interação

Efeito GL Num GL Den Valor - F Pr				
Comp4	1	5,81	3,33	0,1195
Tempo	5	17,9	0,32	0,8955

Tabela 57 - ANOVA para variável lactato (átrio direito como covariável) do grupo Sepse

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp4	1	31,4	1,49	0,231
Tempo	5	26,2	2	0,1111
Comp4*Tempo	5	26,5	2	0,1111

Tabela 58 - ANOVA para variável lactato (átrio direito como covariável) do grupo Sepse – modelo sem interação

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	36,2	0,30	0,5902
Tempo	5	31,2	0,98	0,4450

Tabela 59 - ANOVA para variável glicose (veia cava inferior como covariável) do grupo Controle

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	15,6	3,12	0,0970
Tempo	5	12,1	0,87	0,5300
Comp2*Tempo	5	12,2	0,91	0,5036

Tabela 60 - ANOVA para variável glicose (veia cava inferior como covariável) do grupo Controle – modelo sem

interação						
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F		
Comp2	1	17,2	6,19	0,0234		
Tempo	5	16,7	0,2	0,9559		

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	11,8	1,32	0,2729
Tempo	5	21,5	0,18	0,9682
Comp2*Tempo	5	21,8	0,32	0,8974

Interação					
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F	
Comp2	1	9,44	2,84	0,1244	
Tempo	5	23,9	0,72	0,6139	

Tabela 62 - ANOVA para variável glicose (veia cava inferior como covariável) do grupo Sepse - modelo sem interação

Tabela 63 - ANOVA para variável glicose (seio coronário como covariável) do grupo Controle

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp3	1	13,6	3,62	0,0787
Tempo	5	11,4	0,99	0,4651
Comp3*Tempo	5	11,5	1,03	0,4467

Tabela 64 - ANOVA para variável glicose (seio coronário como covariável) do grupo Controle - modelo sem interação

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp3	1	9,71	8,51	0,0159
Tempo	5	15,3	0,49	0,7795

Tabela 65 - ANOVA para variável Glicose (seio coronário como covariável) do grupo Sepse

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp3	1	12,4	0,81	0,3855
Tempo	5	21,4	0,09	0,9931
Comp3*Tempo	5	21,3	0,2	0,9593

Tabela 66 - ANOVA para variável glicose (seio coronário como covariável) do grupo Sepse – modelo sem interação

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp3	1	9,4	2,25	0,1662
Tempo	5	24,2	0,72	0,6173

Tabela 67 - ANOVA para variável glicose (átrio direito como covariável) do grupo Controle

rabela 67 - ANOVA para variavel gilcose (atrio direito como covariavel) do grupo controle					
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F	
Comp4	1	15,5	3,11	0,0976	
Tempo	5	13,1	1,04	0,4365	
Comp4*Tempo	5	13,2	1,15	0,383	

Tabela 68 - ANOVA para variável glicose (átrio direito como covariável) do grupo Controle – modelo sem interação

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F			
Comp4	1	7,91	7,11	0,0288			
Tempo	5	17,9	0,38	0,8585			

rabela bo ville tvi para tanatel Biebbe (ante an ente totaliatel) ao Biapo bepbe						
Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F		
Comp4	1	11,7	2,03	0,1803		
Tempo	5	21,4	0,13	0,9852		
Comp4*Tempo	5	21,6	0,15	0,9780		

Tabela 69 - ANOVA para variável glicose (átrio direito como covariável) do grupo Sepse

Tabela 70 - ANOVA para variável glicose (átrio direito como covariável) do grupo Sepse – modelo sem interação

Efeito	GL Num	GL Den	Valor - F	Pr > F
Comp2	1	9,2	3,18	0,1077
Tempo	5	23,8	0,75	0,5957

Para os gradientes de oxigênio centrais (VCS) para a circulação venosa mista (AP) nenhuma interferência dos compartimentos foi identificada no grupo controle, mas o SC exerceu influência nesses valores, a partir da interação com o tempo na sepse (**Tabelas 21 a 32 - interação na Tab. 27**). Na sepse, curiosamente, nenhuma outra interferência pôde ser detectada, em nenhum dos compartimentos gradientes. Entretanto, para o grupo controle, GCO₂ sofreu efeito significativo dos compartimentos SC e AD foram observados (**Tabelas 33 a 46**). Para o gradiente de lactato, efeito de seio coronário foi observado (**Figs. 47 a 58**) e para o gradiente de glicose, houve interferência significativa dos três compartimentos (VCI, SC, AD) – **Figs. 59 a 70**.
5 DISCUSSÃO

A fim de facilitar a apresentação da discussão, dados complementares da presente tese, que também contribuíram para o estudo da dinâmica dos gradientes de O_2 , CO_2 , glicose e lactato, serão apresentados no anexo A – suplemento (págs. 207 a 226).

5.1 Características e detalhes do estudo

5.1.1 Sobre os modelos experimentais utilizados: parâmetros técnicos e éticos

Um período de validação do protocolo anestésico e dos modelos utilizados, de cerca de um ano, antecedeu a coleta de dados do presente estudo. Inicialmente, para o protocolo anestésico, contamos com a colaboração da Profa. Denise Tabacchi Fantoni, especialista em anestesia veterinária, considerando as premissas de que necessitávamos de um esquema de sedação ao mesmo tempo profunda o suficiente para que não houvesse interferência do animal na ventilação mecânica (volume-minuto estável) e segura no sentido de interferir pouco nas variáveis hemodinâmicas do animal. Para tanto, a combinação do uso da anestesia inalatória associada à venosa, permitiu nos aproximarmos dessas metas.

Para a validação das técnicas experimentais, nos servimos da experiência acumulada pelo "*Laboratório de Fisiologia Aplicada*" (InCor / HCFMUSP) em experimentos com anemia isovolêmica e sepse, da busca de

dados da literatura sobre vantagens e desvantagens das técnicas já utilizadas para o desenvolvimento dos quatro modelos de hipóxia estudados e de uma parceria com um cirurgião geral (Dr. Paulo Rehder).

A partir desses elementos, alguns pilotos precisaram ser realizados e as técnicas a serem utilizadas puderam ser definidas. Para o grupo sepse, optouse pelo emprego da peritonite fecal aos modelos de infusão de bactérias vivas ou LPS (lipopolissacáride) - vide discussão no item seguinte: seção 5.1.4 Análise dos modelos animais de sepse atualmente utilizados em pesquisa. Para o modelo de anemia, algumas mudanças na fórmula da hemodiluição já utilizada no laboratório foram propostas, visando dar mais precisão e controle à queda do Htc pretendida em cada etapa do estudo. Para esse grupo, inclusive, uma planilha de computador foi elaborada, para que os cálculos se tornassem automatizados. A partir de um Htc inicial, uma meta de Htc e a volemia estimada do animal,(92) era possível se saber exatamente, a cada etapa, o volume de sangue a ser removido e o volume de colóide a ser infundido. Para o modelo de hipóxia estagnante, a sugestão de tamponamento foi retirada da literatura, de experimentos com cães. (93) Entretanto, adaptações precisaram ser feitas, visto que o pericárdio suíno é delgado e frágil. Para tanto, o uso de cola de cianoacrilato, agulhas finas com poucos pontos de sutura foram necessários para que se obtivesse vedação suficiente da região em torno do cateter sem lesar o pericárdio e criar outros pontos de vazamento. Para o modelo da hipóxia hipóxica, maiores dificuldades foram enfrentadas, visto que, por questões de segurança (e, inclusive, legais), não é possível programar a ventilação com FiO₂ menor que 21%. Dessa forma, após diversas tentativas, o êxito apenas aconteceu quando adaptações nas conexões do respirador tiveram que ser feitas, a fim de permitir o uso de nitrogênio como gás diluente. Nesse contexto, o uso do analisador de gases foi fundamental para garantir o controle das misturas gasosas, que, nesse modelo, considerando o CO₂ que é parcialmente reinalado (em pequenas proporções), chegava a ser de cinco diferentes gases. Para o grupo controle, por questões éticas, apenas cinco cobaias foram utilizadas.

Após o êxito atingido em um grupo, dados considerados válidos começaram a ser colhidos. Esses ainda tiveram que passar por dois diferentes crivos, antes de serem incluídos na análise. Um controle foi feito para todos os experimentos, sob a forma de um "diário do experimento", no qual toda e qualquer variação ocorrida, dentro de um padrão arbitrário de normalidade, mesmo que inexplicável, era registrada e posteriormente discutida com os orientadores. Os experimentos nos quais erros considerados significativos foram encontrados foram excluídos da análise. O segundo controle foi feito a partir da análise qualitativa dos padrões macrohemodinâmicos esperados para os diferentes modelos. A ideia foi a de identificar "outliers" nessa análise e buscar justificativas na análise do diário do experimento.

5.1.2 Particularidades dos modelos em suínos no contexto do presente estudo

Os suínos apresentam grande semelhança anatômica e fisiológica em relação aos humanos, notadamente hemodinâmica e renal.(94) No contexto da doença, especialmente em modelos de sepse e hipóxia, eles apresentam algumas particularidades interessantes que justificaram o seu no presente estudo. Os porcos apresentam grande semelhança em termos de sensibilidade a endotoxinas e antigenicidade quando comparados aos seres humanos.(95)

Dada à essa semelhança, são de particular interesse em estudos sobre sepse. (96) Apresentam vantagens, por exemplo, em relação a modelos com cães, nos quais, a presença de um esfíncter ao redor da veia hepática promove congestão entérica induzida por descarga adrenérgica, podendo ser suficiente para gerar lesão da barreira intestinal e translocação bacteriana. (97) Cautela merece ser exigida, no entanto, nos modelos de sepse ressuscitada, visto que os suínos possuem maior sensibilidade ao "leak" capilar, principalmente no território pulmonar, no contexto da sepse. Nesse sentido, deve existir parcimônia no protocolo de ressuscitação volêmica. (95)

De forma complementar, a dimensão corporal desses animais permite extensiva instrumentação e monitorização, tal qual é feita em unidades de terapia intensiva, além de várias coletas de amostras sanguíneas, sem causar qualquer tipo de prejuízo funcional. Adicionalmente, essas medidas sequenciais trazem grandes vantagens em termos estatísticos, permitindo o uso de técnicas robustas como a ANOVA com medidas repetidas, que pode alcançar significância mesmo com no contexto de um "n" pequeno, realidade necessária e presente atualmente dentro do rigor existente no que tange à legislação e ao cenário da ética em pesquisa com o uso de animais de experimentação em nosso meio.(95)

Detalhe morfológico particular é a variação anatômica da circulação da veia ázigos, presente nos suínos. Durante os primeiros pilotos, durante a curva de aprendizado de cateterização do seio coronário, percebeu-se que, por vezes, o cateter seguia trajeto mais medial e, consistentemente, apresentava valores de SO₂ mais elevados (em torno de 60%, quando comparados aos

112

25% das medidas com o cateter em topografia mais lateral). A **Fig. 58** ilustra, radiograficamente e com auxílio de contraste, essa topografia.



Figura 58 - Imagem radioscópica do coração do suíno. As três setas completas indicam a trajetória do cateter angiográfico inserido no seio coronário do animal. A seta completa mais à direita mostra a extremidade do cateter se insinuando dentro da veia ázigos. A cabeça de seta indica uma pequena contrastação da continuidade do seio coronário. As setas largas e azuis indicam a contrastação completa da veia ázigos até seu segmento abdominal, após a passagem pelo músculo diafragma.

É sabido (ainda que pouco divulgado, considerando-se a crescente presença dos suínos na pesquisa médica atual) que a veia ázigos, nesse animais, drena diretamente dentro do seio coronário, diferentemente do padrão de drenagem para a veia cava superior, presente nos seres humanos.(98) Era essa a justificativa para a variação na posição do cateter e para os valores da SO₂ coronária. Os valores de 60% correspondiam ao posicionamento do cateter dentro da veia ázigos, conforme ilustrado pela figura acima.

5.1.3 Particularidades do modelo de hipóxia hipóxica: conceito do "dano sobre dano"

Já nos primeiros pilotos do grupo hipóxia, depois de resolvida a questão da FiO₂ menor que 21%, percebemos que os tempos de estabilização de 30 minutos, utilizados nos demais grupos (vide anexo B: Estrutura de tempo dos modelos) poderia ser um problema na hipóxia, visto que não era possível atingir estabilidade. Ou seja, após a faixa de 15% a 20% de FiO₂, o animal apresentava piora progressiva dos parâmetros hemodinâmicos e laboratoriais, ao longo do tempo. Dessa forma, optou-se por encurtar o tempo de observação e adicionar o dano da etapa seguinte ("dano sobre dano"), entendo que as alterações fisiopatológicas poderiam ser assim realçadas em cada uma das etapas do estudo e mais facilmente identificadas. Pelo mesmo motivo, como não havia platô evolutivo, o tempo de coleta (padronizado em cerca de 10 min) aqui foi considerado no cômputo do intervalo entre os tempos (cerca de 10 min por etapa), principalmente porque, na rotina estabelecida, os dados hemodinâmicos eram anotados primeiro e, na seguência, as amostras de sangue dos 9 sítios eram colhidos. O tempo para atingir a meta de cada etapa foi considerado, aqui, como desprezível (apenas o tempo para a reprogramação das concentrações de O₂, ar comprimido e nitrogênio, além do tempo para a troca dos circuitos de nitrogênio e O₂ após a etapa da FiO₂ de 20%).

5.1.4 Análise dos modelos animais de sepse atualmente utilizados em pesquisa

Modelos de sepse induzidos pela infusão endovenosa de bactérias vivas ou LPS (lipopolissacárides) são clássicos na literatura e amplamente utilizados em experimentos com animais de pequeno e médio porte, desde a bancada até fases pré-clínicas (por exemplo, no caso de medicamentos).(99-101) Esses modelos ganharam força e se tornaram comuns pela sua praticidade de execução e pelo rápido surgimento de alterações clínicas semelhantes à sepse (taquicardia, febre, queda do débito cardíaco, aumento da taxa de extração e hipotensão, em 15 a 30 minutos). Sendo assim, intervenções terapêuticas a serem testadas poderiam rapidamente ser instituídas, e vários experimentos poderiam ser realizados, por exemplo, num mesmo dia.

Entretanto, diversos autores defendem que o uso de LPS pode não ser apropriado para o estudo da sepse, apesar da endotoxina ter papel importante no desencadeamento dessa condição nos seres humanos. Alguns fatores podem explicar esse fato: os LPS não são produzidos ou liberados pelas bactérias gram positivas que, por sua vez, produzem quadros de sepse praticamente indistinguíveis das gram negativas; alguns tipos de animais se mostram mais suscetíveis (como no caso do ser humano) e outros mais tolerantes à infusão experimental de LPS; o uso de doses mais altas de LPS em animais mais tolerantes pode induzir o surgimento de efeitos tóxicos não detectáveis quando da infusão de doses habituais em animais sensíveis; além de que, a hipotensão precoce e a presença súbita e maciça de LPS (ou bactérias vivas) na circulação sanguínea, sem um foco infeccioso prévio e uma progressiva resposta inflamatória sistêmica são características completamente diferentes da sepse em seres humanos. Outros dados como a observação de que, em geral, a infusão de bactérias mortas (E. coli) são mais letais que a infusão de LPS pura nos fazer deduzir que, certamente, outros componentes antigênicos além de que outros tipos de interação microrganismo-hospedeiro

115

não conhecidos devam existir dentro da complexa e ainda não completamente entendida fisiopatologia da sepse.(102;103) Muitos autores defendem o uso da LPS em pesquisa experimental apenas como modelo de "choque endotóxico" (algo mais específico) não podendo ser extrapolado para estudos em sepse.

Quanto aos modelos que se utilizam da infusão de bactérias vivas, apesar de, como na infusão de LPS, serem bastante agressivos (por possuir a capacidade de induzir choque e óbito, precocemente, em cerca de minutos), diferentemente da endotoxina, podem induzir a alterações inflamatórias em órgãos à distância, como no fígado e pulmões.(100) Ainda assim, por possuírem a mesma característica altamente agressiva, pelo fato de a sepse ser induzida pela infusão maciça de bactérias sem um foco infeccioso definido há quem defenda que seu uso deveria ficar restrito à simulação de doenças como meningococcemia, bacteremia por pneumococo em esplenectomizados ou infecção por gram negativos em granulocitopênicos graves, ou mesmo questione o uso desses modelos no contexto da sepse, em geral.(104) Outros autores ressaltam particularidades de virulência de cada microrganismo ou da interação microrganismo-hospedeiro que impediriam que modelos específicos pudessem ser generalizados em termos de conclusões. Por exemplo, algumas bactérias que são virulentas para determinadas cobaias podem ser inofensivas para seres humanos e vice-versa.(100;105) Todas essas limitações devem ser consideradas guando da análise de dados decorrentes de estudos que se utilizam dessa metodologia.

Na sepse induzida por peritonite fecal (nas suas diferentes modalidades: inoculação de bactérias vivas intraperitoneais ou nas técnicas de aspersão / "soilage" fecal intraperitoneal) a presença de um foco infeccioso e o surgimento

116

resposta inflamatória sistêmica de uma síndrome de anterior ao desenvolvimento das disfunções orgânicas o torna muito mais parecido e, intuitivamente, mais apropriado para o estudo dessa patologia. Nesses modelos, em cerca de minutos, intensa e progressiva taquicardia é observada, seguida de queda nos fluxos viscerais medidos diretamente (como no caso do fluxo portal) ou indiretamente (observado através de tonometria jejunal ou gradiente venoarterial de CO₂) e de queda da saturação venosa mista e do débito cardíaco (nos casos não ressuscitados). Na sequência, é possível documentar a elevação progressiva do lactato e, apenas muito tardiamente (após 6 a 8 horas de indução da sepse), disfunção macro-hemodinâmica (hipotensão) começa a acontecer. Isso permitiria, em tese, analisar um conjunto de alterações fisiopatológicas, possivelmente, em sua maioria, de caráter inflamatório, que antecederiam a instalação de fluxo estagnante crítico para os tecidos. Essas particularidades, notadamente a ocorrência tardia da hipotensão são extremamente interessantes, e vieram ao encontro das nossas expectativas de desenvolvimento de modelos que pudessem representar as diferentes formas conhecidas de indução de hipóxia tecidual. Nesse caso, supostamente, representando o grupo da "hipóxia citopática" ou "disóxia". Considerando as controvérsias existentes sobre o verdadeiro mecanismo subjacente da hipóxia nesses casos (ou mesmo da discussão mais filosófica sobre a sua real existência nesse contexto ou, pelo menos, dificuldade e complexidade na sua identificação)(106-108), a opção foi pela denominação do modelo apenas pelo termo "grupo sepse", ao longo da presente tese. Adicionalmente, a experiência com o uso extensivo desse modelo de peritonite fecal nos confirmou a impressão de sua consistência, em termos

hemodinâmicos e inflamatórios, permitindo a conclusão de que, provavelmente, esse modelo parece ser superior às técnicas clássicas de endotoxemia e infusão de bactérias vivas, já que representam quadros com maior grau de semelhança, em diversos aspectos, àqueles vistos na sepse que acomete os seres humanos.

5.2 Gradientes transmiocárdicos – análise do metabolismo miocárdico em modelos de hipóxia tecidual

5.2.1 Metabolismo energético miocárdico: sumário dos principais achados

A principal contribuição dessa etapa do presente estudo foi a de descrever e analisar os distintos padrões de metabolismo energético miocárdico, em diferentes modelos de hipóxia, através da análise do efluente do seio coronário. Essa fase se fez necessária e fundamental, antes da análise da gênese dos gradientes centrais / pulmonares de O₂, lactato, CO₂ e de glicose. Como a proposta era de que esses gradientes fossem estudados como marcadores indiretos do metabolismo energético miocárdico, o conhecimento prévio desse perfil coronário se fez indispensável.

Através da análise de gradientes transmiocárdicos de glicose e lactato, foi possível identificar que padrões distintos de comportamento metabólico ocorreram em função do *tipo* (qualidade) e da *gravidade* (quantidade / intensidade) do insulto hipóxico sistêmico. A informação sobre *padrões injúriarelacionados* poderiam contribuir, se disponíveis beira-leito, para o reconhecimento diagnóstico de tipos de injúria miocárdica predominantes e, por sua vez, os *padrões gravidade-relacionados*, poderiam ter implicação prognóstica e/ou evolutiva. Os padrões relacionados ao *tipo* de hipóxia induzida corresponderam a:

- a. nenhuma alteração clara ou significativa no perfil evolutivo no grupo da hipóxia estagnante;
- b. progressiva troca de substrato energético de lactato para glicose nos grupos da hipóxia anêmica e hipóxica (grupos com demanda metabólica miocárdica aumentada, conforme análise via CPO) e
- c. concomitante incremento no consumo miocárdico de lactato e glicose no grupo sepse.

Como todos os animais foram estudados até o óbito (exceto nos controles e sepse – vide tópico: 5.1.4 *Análise dos modelos animais de sepse atualmente utilizados em pesquisa*), padrões relacionados à gravidade do insulto puderam ser estudados na medida em que sua ocorrência coincidia com as fases mais tardias do estudo. Dessa forma, alguns *padrões de gravidade* foram comuns aos grupos, independente do tipo de hipóxia, a saber:

- a. qualquer redução na ScsO₂,
- b. opção ou incremento preferencial pelo metabolismo de glicose,
- c. produção de lactato miocárdico e
- d. igualdade ou inferioridade dos níveis da PCO₂ coronariana em relação aos valores dos demais compartimentos vasculares do organismo (independentemente se em trajetória de elevação ou de queda).

A mais elevada produção de lactato miocárdico foi observada nas fases tardias do modelo de anemia e, o mais elevado consumo de glicose, nas últimas fases do modelo de hipóxia hipóxica. 5.2.2 Comportamento dos modelos: variáveis hemodinâmicas e de oxigenação

Foi possível notar incremento significativo na FC dos controles, ao longo do tempo. Por outro lado, praticamente nenhuma outra resposta anormal, laboratorial ou clínica, ocorreu. Essa alteração provavelmente deve refletir algum grau de inflamação sistêmica e ativação adrenérgica que surgiu como consequência da preparação cirúrgica, como descrita nos métodos, que durava, em média, cerca de 2 a 3 horas. De maneira adicional, a não realização de procedimentos (dispensáveis por se tratar de experimento "agudo") também pode ter contribuído.

Na sepse, padrão progressivo de choque foi observado, após a instituição da peritonite fecal, uma vez que, não houve ressuscitação volêmica (padrão hipodinâmico). É digno de nota o fato de que, apesar do intenso e precoce incremento na FC dos animais, ainda assim a queda progressiva do DC se estabelece, pelo comprometimento direto do volume sistólico, provavelmente por impacto direto da sepse sobre o tecido miocárdico, fato que reforça a ideia de que o metabolismo energético desse órgão precisa ser mais bem compreendido. A hipotensão tardia foi aqui confirmada, surgindo após 4 horas da indução da peritonite – após T4 (vide acima: 5.1.4 *Análise dos modelos de sepse atualmente utilizados em pesquisa*). O modelo de sepse também evidenciou a ausência de variação, ao longo do tempo, nos valores de PVC e POAP.(109;110)

No modelo de hipóxia anêmica, a progressiva redução isovolêmica no hematócrito e hemoglobina, promoveu precoce compensação em termos de DC (quadro hiperdinâmico). O mecanismo pelo qual essa resposta se processa

surge a partir da alteração da viscosidade sanguínea que exerce impacto direto na resistência vascular sistêmica (segundo a lei de Poiseuille). O efeito sobre barorreceptores carotídeos contribui e o resultado final é um aumento no tônus adrenérgico que desencadeia vasoconstrição periférica е aumento compensatório no DC, a partir do incremento da FC e do volume sistólico – VS. Depois da fase hiperdinâmica clássica, que tem seu ápice na quarta hora de seguimento (equivalente a 10% de Ht, com o pico de DC) os animais evoluíram, subitamente, para o colapso circulatório. Intensas quedas no DC, FC e fluxo portal, na quinta e última fase, precederam o óbito na fase seguinte. Esse colapso pode ser interpretado como a exaustão dos mecanismos compensatório de aumento na taxa de extração de O₂, vasoconstrição periférica e aumento do DC, em resposta à queda progressiva da viscosidade sanguínea. Cuidado especial na simultaneidade da remoção de sangue e infusão de colóide minimiza a possibilidade de alguma outra fonte inflamatória adicional potencial (lesão por isquemia-reperfusão). Restam grande dúvidas na literatura sobre o real impacto da anemia leve a moderada em doenças graves e, terapêuticas restritivas de transfusão, parecem ser benéficas.(111) Os possíveis limiares de tolerância para os tecidos e o coração são desconhecidos. Recomendações clássicas de manutenção de níveis mais elevados de Hb vêm sendo recentemente questionadas no contexto de doenças graves, mesmo no contexto de cardiopatias.(112-114) Os dados aqui apresentados falam a favor de uma elevada tolerância do animal hígido a intensas quedas do Ht (Ht final, da ordem de 10%). Além disso, sugerem que o coração possa exercer papel central nesse processo. O colapso cardíaco, diante da incapacidade do órgão na compensação adicional frente à intensa

anemia induzida, parece preceder todos os eventos finais que conduzem rapidamente ao óbito do animal. Os tardios incrementos (quinta e última hora) na PVC e POAP reforçam essa tese, já que parecem sinalizar aumento de précarga secundário à falência cardíaca.

Na hipóxia estagnante, a cautelosa titulação da quantidade de líquido infundido no pericárdio dos animais foi suficiente para impedir que o incremento progressivo da FC compensasse as quedas promovidas no VS. Foi possível demonstrar que quedas de até 30% no DC foram insuficientes para induzir quedas significativas no fluxo sanguíneo periférico (representado aqui pelo fluxo portal) ou aumentos significativos na taxa de extração sistêmica de O₂. Compensações vasculares periféricas, priorizando o fluxo para os órgãos centrais devem responder por essas alterações. Como esperado, as elevações progressivas observadas na PVC e POAP confirmam o progressivo estado de congestão sistêmica resultante do tamponamento progressivo.

A presença de certo estado hiperdinâmico transitório pôde ser observada no modelo de hipóxia hipóxica, representado por elevação progressiva da FC e alguma elevação no DC (em T3). Situação semelhante já foi demonstrada em voluntários expostos a diferentes graus de hipóxia, sugerindo que o coração pode responder com até 33% de incremento no fluxo coronariano (reserva de fluxo) e mesmo, aumentar o débito cardíaco, quando exercício era iniciado nessas condições(115). O impacto direto da redução progressiva na FiO₂ parece ter, em certo momento, limitado a capacidade miocárdica de aumentar o DC e compensar a queda progressiva na DO₂, levando a colapso bem mais precoce aqui, em relação aos demais modelos (considerando que os intervalos de tempo nesse modelo são um pouco

menores que nos demais - vide tópico: 5.1.3 Particularidades do modelo de hipóxia hipóxica). Aumento na PVC e certa tendência de gueda na POAP aconteceram nesse grupo. Essa dissociação entre as medidas reflete, certamente, os diferentes comportamentos da circulação pulmonar e sistêmica frente à hipoxemia progressiva. Por mecanismos locais diretos e indiretos (via mediadores, tais como subprodutos do ácido aracdônico, óxido nítrico – NO e adenosina) a hipóxia sabidamente produz vasodilatação periférica, que gera queda na resistência vascular sistêmica (culminando com hipotensão), favorecendo o esvaziamento do ventrículo esquerdo (VE) e redução da sua pré-carga. A alteração na POAP surge como consequência disso. Diferentemente, com a finalidade de tentar manter adequada relação ventilação-perfusão (V/Q), a circulação pulmonar responde de forma oposta à hipoxemia, gerando vasoconstrição. Apesar de ainda existirem controvérsias a respeito dos mecanismos subjacentes, o aumento do influxo de cálcio (Ca⁺⁺) nas células musculares lisas do endotélio pulmonar parece participar como mediador desse processo(116). O aumento na resistência vascular pulmonar gera aumento na pós-carga do ventrículo direito (VD), podendo gerar algum grau de disfunção dessa câmara e elevação na sua pré-carga (representada, no caso, pela medida da PVC).

5.2.3 Comportamento da SO₂, lactato e glicose no seio coronário, circulação arterial e pulmonar: os diferentes padrões

As inúmeras particularidades do metabolismo miocárdico já foram discutidas, de alguma forma, na literatura, porém ficou restrita a contextos e cenários específicos, tais como no exercício, doença arterial coronariana (DAC) e na insuficiência cardíaca congestiva (ICC). A análise do efluente do seio

coronário, por constituir o efluente sanguíneo de cerca de 80% do sangue que irriga o miocárdio, dentre outras medidas, tem sido instrumento bastante utilizado nesse processo. Entretanto, o comportamento miocárdico frente às doenças graves, ainda é pouco conhecido(60;77;91) e foi objeto de raros estudos na literatura, com resultados conflitantes.(78-83)

Os presentes dados (Figs. 1 a 5) estão em acordo com os achados da literatura sobre as elevadas TEO_2 basais do coração(52;53) e, adicionalmente, foi possível também demonstrar que esses níveis apresentam pouca variação, mesmo nos extremos cenários de hipóxia estudados. Por outro lado, muitos estudos prévios concluíram que o coração, por trabalhar no limite da extração de O₂, seria incapaz de intensificar esse mecanismo adaptativo, sendo que mudanças diretas no fluxo coronário exerceriam esse papel compensatório(52;65;117) Esse racional pode passível de ser questionamentos, no contexto das doenças graves, no qual, em sua maioria, o baixo débito cardíaco seria um limitante. Nossos dados demonstraram que, de forma distinta da até então descrita, quedas significativas podem acontecer na ScsO₂, como aquela observada no modelo de hipóxia hipóxica. Tendências de queda também foram observadas nas fases tardias da hipóxia estagnante e anêmica. Sendo assim, esses dados sugerem que o coração, exposto a intenso insulto hipóxico (anêmico, hipóxico ou estagnante), de alguma forma, apresenta redução significativa da ScsO₂. Entretanto, visto que nessas fases, já existe queda expressiva da DO2, é provável que essa ocorrência não reflita ampliação da TEO₂ miocárdica, mas sim, queda na MVO₂. Independente dessa discussão, em definitivo, não se trata um mecanismo compensatório precoce

ou clinicamente relevante, já que ocorre tardiamente na evolução dos modelos, num coração em total falência energética e respiratória.

Em termos da SvO₂, conforme esperado, desde fases muito precoces, sua queda pode ser observada, refletindo o aumento compensatório global da TEO₂. Esse aumento foi pouco mais intenso no tamponamento, mas significativamente maior e mais precoce no grupo da hipóxia hipóxica, refletindo maiores impactos na DO₂ nesses dois grupos, notadamente na hipóxia, na qual dois componentes dessa variável foram progressivamente reduzidos (SaO₂ e DC).

Em relação às concentrações de glicose e lactato ao longo do tempo, nos diferentes modelos, o seio coronário parece acompanhar a tendência dos demais compartimentos. Em termos quantitativos, foi possível identificar que, em geral, as concentrações de lactato nesse compartimento foram as mais baixas encontradas no organismo (independente de tempo e grupo, para a circulação pulmonar e arterial - Figs. 1 a 5, mas também quando considerados outros compartimentos - vide Figs. 71 a 75). De forma análoga, as concentrações de glicose foram, em geral, mais elevadas que no seio coronário e artéria pulmonar, também independente de tempo e grupo (Figs. 1 a 5). Essas diferenças, embora pequenas em termos absolutos, são significativas do ponto vista estatístico e ilustram dois aspectos da dinâmica da economia orgânica, na qual o organismo disponibiliza glicose como fonte energética para os tecidos e a particularidade do coração que, em situações de estresse, consome lactato e torna a concentração dessa substância a mais baixa do organismo. Essas diferenças também motivaram o estudo mais detalhado dos gradientes transmiocárdicos (eferente ou coronário subtraído do aferente ou arterial) dessas substâncias, numa tentativa de isolar para tentar quantificar e caracterizar melhor a real magnitude e participação do metabolismo miocárdico na produção e/ou consumo dessas substâncias, ao longo do tempo (apresentados nos resultados e discutidos a seguir na seção *5.2.5 Gradientes transmiocárdicos de lactato e glicose em modelos de hipóxia: a variação no substrato energético miocárdico quando a compensação por fluxo parece ser limitada*).

Adicionalmente, padrões característicos de evolução dessas substâncias puderam ser caracterizados entre os grupos. Hipóxia anêmica e hipóxica desencadearam súbito incremento nos níveis de lactato, em todos os compartimentos, na forma de pontos de inflexão positivos nas curvas dos três compartimentos, diferentemente da sepse, onde elevação da concentração dessa substância foi constante e progressiva (e do grupo controle, no gual os valores apresentaram alguma tendência de elevação, seguidos de gueda no final, retornando aos níveis iniciais, possivelmente refletindo algum impacto da longa manipulação cirúrgica). Para a glicose, as tendências ao longo do tempo também pareceram distintas. Na sepse alguma tendência de queda foi percebida, ao longo do tempo; no tamponamento, ao contrário, tendência de elevação progressiva foi observada; já no tamponamento e anemia, padrões de elevação em fases intermediárias seguidas de queda nas fases finais puderam ser encontrados (para todos os compartimentos, em geral). Em resumo, curiosamente, os pontos de inflexão para lactato, os padrões de incremento na glicose e posterior queda, bem como os mais elevados níveis de lactato (aproximadamente, 6 a 8 mmol/L, em média) e glicose (aproximadamente, 5,5 mmol/L em média) ocorreram apenas nos grupos da hipóxia anêmica e hipóxica. Pela lógica fisiopatológica (confirmada pelos dados da CPO), são esses os dois grupos que apresentaram aumento de demanda metabólica miocárdica (em oposição à sepse e tamponamento, onde o declínio progressivo da CPO ocorreu). É possível que, diante disso, de alguma forma, o organismo responda produzindo maiores quantidades de lactato e glicose, para consumo nos diversos tecidos (notadamente cérebro e coração, que sabidamente possuem a capacidade de consumir lactato). Além disso, é possível que insultos hipóxicos e anêmicos possam desencadear respostas mais intensas em termos de glicogenólise e gliconeogênese hepáticas, além de maior resistência periférica à insulina - vide anexo A – suplemento, seção *III Metabolismo regional e outras análises possíveis: dados preliminares sobre os gradientes transepáticos*).

5.2.4 CPO (Cardiac Power Output): trabalho versus metabolismo miocárdicos

5.2.4.1 Heterogeneidade na distribuição do fluxo sanguíneo coronariano regional e dificuldades técnicas na mensuração direta do fluxo coronário global

Dificuldades práticas relacionadas à mensuração do fluxo venoso coronário existem(118-120). A falta de um método padrão-ouro gera dificuldades na sua padronização. Métodos mais antigos foram utilizados como "Método do Óxido Nítrico" e o radioisotópico, porém apresentam dificuldades técnicas na sua execução, além de necessitarem tempo excessivo entre as medidas(119). No início da década de 70, Willian Ganz e Harold J. C. Swan publicaram a validação inicial de um cateter específico para "Termodiluição Retrógrada", com a proposta de permitir medidas contínuas do fluxo coronário, mas que, acabou não sendo submetido a outros testes de validação e,

atualmente, não se encontra comercialmente disponível em nosso meio. Outras opções tecnicamente mais práticas são restritas, como no caso do ecocardiograma. Apesar de ser possível obter imagens beira-leito do seio coronário, e alguma medida de fluxo ser obtida em janelas especiais,(120) no geral, o alinhamento para a aplicação do Doppler é impossível, mesmo com o uso da modalidade transesofágica, dificultando a obtenção de medidas confiáveis.

O fluxo sanguíneo coronariano possui características próprias e é extremamente heterogêneo seja na sua dimensão circunferencial ou transmural.(121;122) Na sepse, perturbações no controle desse fluxo parecem ser significativas, aumentando o grau dessa heterogeneidade, podendo gerar desequilíbrios ("mismatch") entre oferta e consumo de oxigênio, em determinadas regiões do coração. Apesar de fluxos globais mantidos, as alterações regionais, constituídas por aumento de fluxo em certas regiões e redução, em outras, podem ser suficientes para promover isquemias focais e alterações funcionais significativas.(123) Determinadas áreas circulatórias fracas, presentes em certas regiões do miocárdio são vulneráveis e as primeiras a serem comprometidas, durante hipóxia experimental.(124) Dessa forma, nesse contexto, a medida do fluxo coronariano global parece ser de pouca utilidade. Publicações mais recentes defendem que esse mecanismo pode ser um dos responsáveis pela disfunção miocárdica da sepse.(125) Estudos metabólicos argumentam contra a ideia de isquemias focais, após demonstração que as taxas de fosfatos de alta energia e mediadores do ciclo dos ácidos tricarboxílicos são semelhantes entre ratos sadios e sépticos.(126)

Embora seja fato a heterogeneidade do fluxo sanguíneo miocárdico, mesmo em contextos patológicos, ainda que o fluxo global seja normal, os fatores responsáveis por essas variações ainda são obscuros. As principais teorias propostas se assemelham àquela aceita para outros tecidos do organismo, na qual a demanda metabólica local é o principal determinante do fluxo.(121) A teoria fractal até consegue descrever os padrões heterogêneos de ramificação da circulação coronariana, mas a vasodilatação nas diversas regiões do coração não parece ser diferente, visto que os diâmetros dos vasos e a reserva coronariana são também diferentes, regionalmente.(127) Outras correntes defendem o papel da modulação desses processos por mediadores, como o óxido nítrico (NO), agente vasodilatador coronariano, visto que sua inibição parece promover isquemia(128) e seu excesso promove hiperemia excessiva e perda de autorregulação do fluxo sanguíneo local,(129) ambos na endotoxemia experimental em ratos. Diante da possibilidade de inibidores da óxido nítrico sintase (NOS) poderem ser de utilidade no tratamento da hipotensão presente no choque séptico, o uso do L-NAME (L-nitro arginina metil-éster) foi tentado em estudos clínicos preliminares, mas promoveu resultados controversos.(130;131) É possível que efeitos cardiovasculares negativos possam ter contrabalançado potenciais outros benefícios, no uso dessas intervenções. Efeito benéfico periférico foi observado, como o aumento da pressão arterial. mas efeitos cardiopulmonares, aparentemente, indesejados, como redução do débito cardíaco e hipertensão pulmonar também ocorreram.(132) Existem dúvidas se inibidores mais seletivos, como a Smetilisotiuréia (SMT), possam ter balanço mais positivo de efeitos, visto que a atuação do NO parece ser bastante distinta entre o território cardíaco e os demais órgãos do corpo.(133) O possível papel do CO₂, nesse contexto da regulação do fluxo coronariano, será discutido mais adiante.

5.2.4.2 Cardiac Power Output (CPO)

Utilizando-se do racional físico oriundo da hidrodinâmica (inaugurada pelo matemático holandês Daniel Bernoulli, com a publicação de seu livro *Hydrodynamica*, in 1738) as primeiras mensurações da CPO foram realizadas no início da década de oitenta.(134) Porém, apenas no início de 2000 surgiram os primeiros artigos utilizando clinicamente essa variável(135-137) e, em 2004, ela foi estudada e identificada como o principal preditor independente de mortalidade hospitalar numa subanálise do SHOCK-Trial (clássico estudo da cardiologia que estabeleceu definitivamente que a revascularização precoce tem impacto em mortalidade no tratamento do choque cardiogênico).(138) Essa variável, ainda relativamente nova, levando em conta duas dimensões físicas (pressão e fluxo), permite, de forma bastante precisa, o cálculo do trabalho miocárdico, em Watts. Outros estudos também demonstraram o potencial papel dessa variável no diagnóstico do choque cardiogênico(135), no prognóstico dessa condição(136), bem como na ICC.(137)

5.2.4.3 CPO e inferências sobre fluxo: possibilidades e limitações

Considerando-se o exposto (as dificuldades existentes na mensuração do fluxo sanguíneo no seio coronário e o importante papel do fluxo nos processos de compensação miocárdica frente a aumentos de demanda), a proposta foi a de contrapor as curvas de CPO (trabalho miocárdico) e as curvas da ScsO₂ (estimativa da VO₂), como alternativa para essa análise. Partindo do princípio que aumentos na demanda miocárdica, sem variação na TEO₂, só

podem ser de imediato compensados por variações no fluxo sanguíneo coronário, torna-se possível a realização de inferências sobre o fluxo coronário, ao longo do tempo. Como apenas pequena variação temporal nos valores de ScsO₂ foi observada, de forma geral, as curvas de CPO devem refletir, com alguma aproximação, o comportamento do fluxo coronário. Entretanto, essa premissa pode não ser verdadeira na medida em que é impossível dissociar o impacto concomitante da mudança de substrato nesse contexto, em termos de atendimento à demanda energética miocárdica. Apesar de, sabidamente, na prática da terapia intensiva moderna, problemas de ordem hemodinâmica e metabólica serem analisados е abordados de forma fragmentada (aparentemente, apenas por consequência de sistematizações e rotinas reducionistas), no caso do coração, os presentes achados em termos de sua respiração, metabolismo energético e hemodinâmica, parecem nos impelir a analisar essas questões em conjunto, já que parecem serem mutuamente influenciáveis.

Através da análise da CPO, dois distintos grupos puderam ser observados: aqueles nos quais houve algum incremento temporal transitório no trabalho miocárdico (hipóxia e anemia) e aqueles nos quais houve apenas redução progressiva e gradativa (sepse e tamponamento). Particularmente no grupo da hipóxia hipóxica, incremento mais modesto na CPO ocorreu, com queda mais precoce na ScsO₂. Essa combinação de queda na CPO e na ScsO₂, parece sinalizar o colapso do sistema hemodinâmico de compensação. De forma análoga, as progressivas queda no consumo de lactato e aumento no consumo de glicose, que já estavam em curso avançado nesse período, parecem sinalizar o colapso do sistema metabólico de compensação. O fato de a manipulação de substrato ocorrer mesmo em situações onde não há limitação do consumo miocárdico de O₂ - MVO₂ (como no exercício) reforça a ideia de que esse mecanismo de compensação não seja tardio. Em outras palavras, apesar de depender de readequação metabólica, toda a evidência sinaliza para processos intracelulares especializados que são recrutados e entram em funcionamento num curto intervalo de tempo. Isso, em tese, enfraqueceria as inferências sobre fluxo no contexto da análise proposta nessa seção.

A análise dos resultados do grupo hipóxia estagnante pura poderia ser a chave para a resposta a essa questão: isolar o fator fluxo e observar o impacto sobre o coração. Como dito anteriormente, para esse grupo, o padrão das médias de CPO no tempo apresentou padrão de queda progressiva, bastante similar ao observado na sepse. Os padrões da ScsO₂, entretanto, foram diferentes, com tendência de queda nas últimas fases para o tamponamento (como nos demais grupos) e certa queda temporária em fases intermediárias, com tendência de algum aumento nas últimas fases para a sepse. Em princípio, essas diferenças em termos de ScsO₂ (ausência de tendência de queda, como nos demais grupos) poderiam ser compreendidas apenas pelo fato de os animais do grupo sepse não terem sido seguidos até o óbito. Contra essa forma de interpretação reside o fato de as alterações metabólicas observadas nos gradientes transmiocárdicos de glicose e lactato foram muito mais pronunciadas no grupo sepse. Há que se considerar que a ideia de um modelo onde apenas o fluxo coronariano global fosse reduzido progressiva e isoladamente (desconsiderando-se os já bem validados modelos para isquemia miocárdica e infarto experimental, que se comportam de forma completamente

132

diferente) para a avaliação de seu impacto isolado na função cardíaca, é irreal do ponto de vista experimental e fisiopatológico, na medida em que o coração é "fonte e alvo" do fluxo sistêmico. No nosso modelo, a redução de fluxo se dava num contexto de tamponamento, no qual a restrição diastólica progressiva desencadeia, inevitavelmente, redução no enchimento cardíaco e. consequentemente, menor gasto energético nas sístoles, protegendo de alguma forma o coração. Nesse grupo, a queda na CPO foi primária, algo que parece ter protegido o miocárdio da concomitante à restrição na DO₂ miocárdica e sistêmica, não havendo limitação à MVO₂ (exceto nas fases préóbito). Em qualquer que seja a situação, do modelo experimental às condições clínicas mais diversas, onde haja queda de fluxo coronariano global, outros insultos patológicos também estarão presentes, como ilustrado pelos modelos do presente estudo, que tentaram representar as quatro formas conhecidas de hipóxia tecidual. Quanto às alterações metabólicas precoces identificadas no grupo sepse (e que serão discutidas em detalhes, na seção seguinte), algumas reflexões podem ser feitas. Se algum tipo de fator depressor miocárdico ou hibernante estivesse presente, provavelmente mais semelhanças entre tamponamento e sepse poderiam ser observadas. Entretanto, as diferentes alterações metabólicas observadas (em termos de aumento no consumo de glicose e lactato) refletem padrão distinto de resposta metabólica em relação ao tamponamento. É certo que, diferentemente do tamponamento, onde o miocárdio, apesar de desafiado por fluxos sanguíneos cada vez mais baixos, estava "protegido" pela restrição diastólica progressiva, na sepse, impactos de ordem hemodinâmica e inflamatória estão presentes, e a resposta metabólica observada, devem ser reflexos dessas alterações. Os animais do grupo sepse

possuem a particularidade adicional de, intencionalmente, não terem recebido nenhum tipo de tratamento e, por esse motivo, serem claramente hipodinâmicos, na evolução. Em modelos de sepse tratada (após ressuscitação volêmica), e mesmo na sepse em estudos clínicos com seres humanos, alterações metabólicas menos evidentes podem estar presentes(117) na medida em que os impactos de ordem hemodinâmica podem estar minimizados. Dadas as dificuldades na mensuração direta de fluxo coronariano (já discutidas aqui) e a importância dessa variável na compreensão desses mecanismos, dados alternativos mereceriam ser incorporados. Com esse intuito, análises dos gradientes transmiocárdicos de pCO₂ e do quociente respiratório miocárdico (QRM) foram realizadas e são discutidas em outra seção da presente tese.

Em resumo, diferentemente do que poderia ser imaginar em termos de isquemia coronariana, e mesmo sem sua mensuração direta, o coração parece sofrer por falta de fluxo, dado à característica evolutiva hipodinâmica dos modelos estudados. Seja sob a forma de uma aparente "exaustão funcional" característica da anemia e hipóxia (após aumento transitório, queda na CPO; queda da ScsO₂; acompanhadas de troca no consumo miocárdico de lactato por glicose); seja por direto comprometimento do fluxo no tamponamento (com mínimas alterações metabólicas, provavelmente em consequência de certa "proteção miocárdica" induzida pelo tamponamento) ou seja por algum tipo de perturbação inflamatória acrescida de limitações na compensação por fluxo na sepse hipodinâmica não tratada.

De forma complementar, independente de não ser possível dissociar a readequação metabólica (mudanças na matriz energética miocárdica) da

compensação por aumento de fluxo, como os modelos estudados são (assim como nas doenças graves), no geral, hipodinâmicos (consequência das diferentes modalidades de hipóxia induzidas), fica claro o importante papel que o recurso evolutivo da variação no uso de substratos energéticos alternativos pelo coração possui, notadamente nos grupos onde houve aumento de demanda temporário. Aparentemente, esse incremento só deve ter sido possível, frente a um DC decrescente (e, consequentemente, uma capacidade reduzida na compensação através do fluxo), pela manipulação ou mudanças observadas no consumo de glicose e lactato.

5.2.5 Gradientes transmiocárdicos de lactato e glicose em modelos de hipóxia: a variação no substrato energético miocárdico quando a compensação por fluxo parece ser limitada

Diferentemente das curvas ao longo do tempo (**Figs. 1 a 5**), a análise dos gradientes transmiocárdicos de lactato e glicose (**Figs. 11 a 15**) permitiram percepção mais apurada acerca do comportamento miocárdico frente aos diferentes insultos estudados. Especialmente interessante, dentro do contexto de que os modelos são, no geral, hipodinâmicos e tornam a compensação por fluxo possivelmente limitada, diferentemente dos contextos de exercício, como discutido na seção anterior. Nos modelos com alta demanda metabólica miocárdica (observadas na anemia e hipóxia), troca de lactato por glicose como substrato preferencial foi observada. Evidências da literatura sugerem que o desempenho contrátil do miocárdio, para uma dada VO₂, é pior quando mais AGL são utilizados como substrato energético em substituição ao lactato e glicose. Do ponto de vista teórico, acredita-se que a explicação resida no fato de que a oxidação de AGL demande taxa muito maior de consumo de O₂ para

135

uma dada taxa de síntese de ATP, em comparação à oxidação de lactato e glicose. Dessa forma, o rendimento proporcional em moles de ATP por moles de oxigênio atômico (ATP / O), seria da ordem de 3,17 para glicose, 3,00 para o lactato, enquanto palmitato e oleato possuiriam valores de 2,8 e 2,86, respectivamente(139;140).

5.2.5.1 Quantificação dos gradientes

De forma geral, analisadas sob a óptica de gradientes, nenhuma tendência clara de alteração foi percebida no modelo de hipóxia estagnante. Por outro lado, mudanças significativas aconteceram em termos de troca de substrato energético de lactato para glicose nos modelos de anemia e hipóxia. No grupo anemia, o gradiente de lactato ou ΔLAC variou em cerca de 170%, do consumo para produção, de -0,7 para +0,5 mmol/l (p=0,018). Enguanto isso, o gradiente de glicose ou Δ GLU aumentou cerca de 300%, com aumento no consumo absoluto de -0,1 para -0,4 mmol/l (p=0,118). Já no grupo hipóxia hipóxica, o ΔLAC reduziu-se (queda no consumo) em cerca de 50%, de -0,4 para -0,2 mmol/l (p=0,361) e o ΔGLU variou de -0,25 para -0,5 mmol/l (aumento no consumo em cerca de 100%). Adicionalmente, na sepse o incremento concomitante no consumo de lactato e glicose corresponderam a um Δ LAC de -0,26 para -0,53 mmol/l, p=0.105 (ou 100% de incremento no consumo) e um Δ GLU de -0,1 para -0,25 mmol/l, p=0,618 (ou aumento de cerca de 150% no consumo). A anemia foi o único grupo no qual houve clara resultante de produção de lactato miocárdico, entre todos os tempos e grupos (+0,5 mmol/l). O valor de -0,5 mmol/l, no grupo hipóxia, representou o maior consumo absoluto de glicose observado entre todos os modelos e tempos.

5.2.5.2 Particularidades na interpretação dos dados do grupo hipóxia estagnante

Especialmente, no grupo tamponamento, conforme discutido na seção anterior, a ausência de tendência clara de variação nos gradientes, provavelmente ocorreu em função da restrição diastólica progressiva que, em diminuindo a demanda metabólica, deve ter mantido acopladas, por um longo período, a oferta e demanda energética miocárdica nesse modelo. Ao que parece, na última fase, quando o fluxo miocárdico (e o sistêmico) se torna crítico, o limiar isquêmico parece ser atingido e uma clara tendência de redução nos gradientes (próximos de zero) se estabelece.

5.2.5.3 Seleção de substrato energético miocárdico: potenciais mecanismos

É possível que esses diferentes padrões, apesar de induzidos a partir de modelos de hipóxia, possam guardar relação com a *disponibilidade de substrato energético*(77) e *com o tipo de insulto hipóxico*.

O estudo mais aprofundado, com perspectivas clínicas, sobre do uso e seleção de substrato energético miocárdico é um capítulo relativamente novo na cardiologia(141) e ainda avançou pouco em outras áreas de interesse, como na terapia intensiva(91). A utilização de diferentes tipos de substrato é fator sabidamente importante na eficiência energética miocárdica,(141) na sobrevivência de cardiomiócitos à isquemia(142) e na eficiência mecânica cardíaca.(72) Há evidência mais recente na literatura de que a disponibilidade de substrato possa ser um fator importante como critério de seleção para o miocárdio em situação de aumento de demanda energética. Pacientes hígidos, expostos ao exercício, variam seu consumo miocárdico prioritário de glicose ou

lactato em função da quantidade de glicose e lactato circulantes, controladas através da infusão de soluções ricas nessas substâncias.(77)

Considerando os dados do presente estudo, os mais elevados níveis arteriais médios de lactato (aproximadamente 8 mmol/l) foram observados no grupo hipóxia hipóxica e, para glicose, os níveis arteriais médios mais elevados (da ordem de 6 mmol/l) no grupo hipóxia anêmica e hipóxica. Já os maiores consumos de glicose foram, em termos absolutos, para o grupo da hipóxia hipóxica (-0,5 mmol/l), e relativos, com 300% de incremento no consumo, para o grupo anemia. Dessa forma, a maior disponibilidade de glicose arterial coincidiu com maior consumo dessa substância nesses grupos (seja ele absoluto ou relativo). Em outras palavras, a maior disponibilidade do substrato glicose nos grupos anemia e hipóxia pode ter exercido influência no maior consumo miocárdico dessa substância. Por outro lado, concomitantemente, maiores concentrações de lactato arterial também se tornaram disponíveis, notadamente no grupo hipóxia hipóxica, o que não impediu que a troca de substrato energético de lactato para glicose ocorresse. Valores guase tão elevados (da ordem de 6 mmol/l) também foram encontrados no grupo anemia, mas também não geraram aumento automático no consumo de lactato miocárdico, mas pelo contrário, a queda nesse consumo prosseguiu, sendo esse o único grupo no qual produção de lactato miocárdico pode ser observada.

Dessa forma, acreditamos que, possivelmente, fatores intrínsecos, relacionados ao tipo de injúria hipóxica, possam exercer diferentes impactos no metabolismo energético miocárdico. Ao que parece, analisando os grupos em conjunto, o lactato parecer ser mais utilizado numa fase intermediária de

doença, talvez numa fase ainda "compensada" do processo patológico. De forma geral, com a evolução da doença ou injúria hipóxica nos modelos, mais tardiamente, um desvio progressivo para o metabolismo para glicose se instala, podendo, de alguma forma, representar um último mecanismo compensatório miocárdico antes do último.

5.2.5.4 Literatura e metabolismo energético miocárdico em modelos de hipóxia e doenças graves

Poucas referências podem ser encontradas sobre metabolismo miocárdico na hipóxia anêmica, estagnante e hipóxica. Alguns poucos artigos discutem detalhes sobre a fisiopatologia dessas condições, mas, em sua maioria, com enfoque do impacto sistêmico dessas condições.(143-151) Publicação relativamente recente tentou identificar se níveis críticos de DO₂ (caracterizados por queda de 25% na VO₂ e aumento dos níveis de lactato sérico) seriam diferentes se hipóxia anêmica ou estagnante fossem induzidas em ratos sépticos e/ou sadios. Dentro dos critérios citados, a DO₂ crítica não se alterou em função da presença de anemia ou hipóxia estagnante e a tolerância à anemia não foi alterada pela presença da sepse, mas também não houve qualquer tipo de análise do metabolismo miocárdico.(152)

Quanto à sepse, desde a década de 50, com a identificação experimental de uma possível disfunção miocárdica transitória, inicialmente com Wiggers e Solis (57;153) e, posteriormente, seguida de melhor caracterização clínica, com seu caráter transitório(58;154) e histopatológica(155-157) maior atenção foi dispensa aos impactos cardíacos dessa "modalidade de hipóxia". A falta de um claro mecanismo fisiopatogênico

para essa condição (que passou a ser denominada como Disfunção Miocárdica da Sepse) e a possibilidade aventada de que isquemia coronariana pudesse ter um papel nessa condição, foram as motivações para a publicação de dois clássicos estudos da área, no final da década de oitenta.(52;117) Adicionalmente, esses artigos analisaram, pela primeira vez, aspectos relacionados ao metabolismo energético do coração em pacientes sépticos, que desenvolveram ou não disfunção miocárdica. Eles demonstraram que, como no exercício e em outras condições que desencadeiam aumento no trabalho miocárdico, troca no substrato energético preferencial do miocárdio acontecia com redução no consumo de AGL e aumento no consumo de lactato e glicose. Além disso, baseado na demonstração da presença de aparente hiperdinâmico circulação padrão na coronariana [caracterizado por estreitamento do conteúdo de oxigênio arteriovenoso coronário – C(a-cs)O₂, TEO₂ coronariana reduzida e ScsO₂ com valores mais altos que em controles saudáveis] e da ausência de produção significativa de lactato miocárdico, descartaram isquemia como causa da disfunção, na opinião dos autores. Aumento no consumo de glicose não foi encontrado. Esses estudos, conduzidos a mais de 20 anos atrás, possuem limitações, sob diferentes aspectos.

- a. Em relação às características dos pacientes e ao tratamento instituído:
 - pacientes imunossuprimidos, em sua maioria, pela doença de base (sendo a totalidade deles, no primeiro estudo, de 1986);
 - uso de corticosteróides em doses imunossupressoras (30 mg/Kg, no início da evolução), intervenção preconizada, à época, no tratamento de pacientes sépticos.

- b. Em relação às dificuldades técnicas na mensuração do fluxo coronariano (vide discussão na seções 5.2.4.1 *Heterogeneidade na distribuição do fluxo sanguíneo coronariano regional e dificuldades técnicas na mensuração direta do fluxo coronário global e 5.2.4.3 CPO e inferências sobre fluxo: possibilidades e limitações)*:
 - validação restrita,
 - dificuldades técnicas na obtenção,
 - Método não consensual (pouco acurado?).

Além desses, outros aspectos importantes merecem ser comentados sobre esses dois estudos. "Isquemia" foi descartada baseando-se num padrão hiperdinâmico encontrado e ausência de produção de lactato pelo coração. Esse padrão hiperdinâmico foi caracterizado no primeiro estudo pela comparação com controles históricos e não pareados e, no segundo (com maior amostra de pacientes), apenas por discreto incremento na medida do fluxo coronário. No primeiro estudo, dados conflitantes sugerem padrão circulatório de "shunt" pelo achado de um C(a-cs)O₂ e uma TEO₂ miocárdica reduzidos, porém, nenhuma alteração na MVO₂ foi identificada. A MVO₂ permaneceu estável em ambos os estudos. Além disso, de forma mais importante, em ambos os estudos, por terem incluídos pacientes sob tratamento pleno (após ressuscitação volêmica), DC/IC apresentaram-se significativamente elevados, sendo que, nesse contexto, o padrão hiperdinâmico de fluxo coronariano poderia apenas ser reflexo do padrão hiperdinâmico sistêmico. Em relação à produção de lactato, acreditamos que, isoladamente, essa característica não deveria ser utilizada para a definição de

estados de baixo fluxo coronariano, visto que ela raramente acontece, de forma significativa. O coração até produz pequenas guantidades de lactato, mesmo no repouso,(77) mas o balanço é favorável ao consumo, na maioria dos cenários. Dessa forma, considerando o coração um órgão prioritariamente consumidor de lactato, notadamente sob condições patológicas, o fenômeno da produção de lactato parece restrito apenas a condições de extrema injúria miocárdica, como na evolução de casos de choque cardiogênico.(118) Apesar de todos os animais do presente estudo terem sido seguidos até o óbito (exceto sepse - pelas particularidades já discutidas, e sham), clara resultante na produção de lactato apenas foi identificada nas fases tardias, no grupo da hipóxia anêmica (Fig. 13). Mesmo a caracterização de hipóxia miocárdica ficaria então, limitada, nesse contexto e os valores de ScsO₂ pouco alterados ao longo do tempo (seja nos estudos citados ou nos dados agora apresentados) reforçam essa tese. Acreditamos que realmente, a real avaliação da presença ou não de hipóxia significativa seja um desafio na prática clínica e mesmo no campo experimental. A simples observação de que a mitocôndria de músculos humanos em repouso mantém plena produção de ATP com valores de pO₂ da ordem de 0,35 \pm 0,20 mmHg(108) e o fato de que o pulmão é o principal órgão produtor de lactato(158;159) são informações intrigantes que parecem ultrapassar a atual compreensão e capacidade de detecção clínica, beira-leito, da real hipóxia, com o uso dos parâmetros atualmente disponíveis: indiretos, inespecíficos e globais. Além disso, a hipóxia celular não parecer ser um conceito estático, mas depende de variáveis outras como o tempo de instalação e a dinâmica metabólica do tecido, sendo ainda mais variável(108) e, definitivamente, não pode ser identificada pela presença

ou ausência de lactato. Sobre a dinâmica metabólica do tecido, há correntes mais recentes que propõem que a inflamação presente na sepse, de alguma forma, interfira na distribuição de fluxo coronariano, gerando desequilíbrios regionais entre oferta e consumo em partes do tecido miocárdico, que poderiam, pelo menos em parte, contribuir como causa da disfunção miocárdica da sepse.(125)

Finalmente, quanto às diferenças observadas em relação ao consumo de glicose, respostas existem para o coração no repouso e outros contextos clínicos(160;161) mas incógnitas ainda persistem para o seu metabolismo nas doenças graves para pelo miocárdio. Por exemplo, maior consumo de glicose na sepse esteve ausente nos estudos citados sobre miocardiopatia da sepse e presente nos dados referentes ao grupo sepse, aqui apresentados. É possível que essas diferenças simplesmente representem consequência do tratamento aos quais os pacientes dos dois estudos foram submetidos (antibióticos, ressuscitação volêmica etc.). Ou seja, como o modelo de sepse aqui utilizado representava a história natural da condição, sem intervenções, a gravidade da sepse parece ter sido menor nos pacientes tratados e, por conseguinte, o comprometimento miocárdico parece ter sido menor. Essa interpretação é condizente com as conclusões citadas anteriormente, referentes às impressões de que o consumo de lactato parece ser um mecanismo adaptativo mais precoce, em relação ao da glicose, nos diferentes modelos de hipóxia.

Concluindo essa análise, concordamos que isquemia miocárdica, propriamente dita, não deva ocorrer nos contextos estudados e nos pacientes de terapia intensiva sem doença arterial coronariana. Contudo, não há motivos para se pensar que quedas absolutas e/ou relativas no fluxo coronário não devam ocorrer, por mais eficiente que a compensação coronária seja, quando o cenário sistêmico é hipodinâmico e que essas, não contribuam, de alguma maneira para o conjunto das alterações fisiopatogênicas que culminam com disfunções orgânicas múltiplas (incluindo a miocárdica) e o óbito. Dessa forma, o recurso da manipulação ou seleção de substratos energéticos parece se tornar um mecanismo compensatório fundamental, especialmente nas condições estudadas, características dos modelos de hipóxia e dos pacientes de Terapia Intensiva.

5.2.5.5 CPO e comparações metabólicas padronizadas entre os modelos

Seja pela distinta configuração temporal entre os grupos, seja pela objetiva análise das diferentes DO_2 calculadas nas diversas fases de estudo (BL, $T_{1...} T_n$) é possível depreender que o impacto absoluto de cada etapa dos diferentes insultos hipóxicos estudados foi distinto. Em outras palavras, a comparação direta entre fases de diferentes grupos se tornou inapropriada já que o critério arbitrário de tempo não garantia comparabilidade em termos de gravidade frente aos diferentes modelos de indução de hipóxia. O pareamento ou a padronização por DO_2 similares (vide discussão na seção seguinte) e *CPO similares* foram duas formas encontradas para permitir comparações estruturadas entre diferentes grupos.

Em termos de CPO, a partir da seleção de uma faixa de valores intencionalmente baixa, entre 3,31 e 4,4W, foram encontrados "tempos padronizados" em cada modelo (aqueles correspondentes aos valores da faixa pré-estabelecida), agora comparáveis em termos de comprometimento do trabalho miocárdico por diferentes tipos de restrição hipóxica à sua demanda

144
(conforme médias de CPO encontradas nas **Tabs. 1 a 5**). Os tempos T4 na sepse, T5 na anemia, T2 no tamponamento e T4 na hipóxia apresentaram valores semelhantes de CPO, dentro da faixa pré-estabelecida. A análise das características de cada um desses "tempos CPO padronizados" e do status do metabolismo energético (em termos de gradientes transmiocárdicos) permitiu melhores comparações entre grupos e a identificação, em termos do grau de tolerância dos animais, a diferentes intensidades das distintas modalidades de insulto hipóxico estudadas. As correspondências entre os grupos de mesma CPO foram as seguintes:

- a. T4 na sepse: representava 4h pós indução de peritonite fecal. Nesse momento, quase o ápice do consumo de lactato e glicose miocárdicos já estavam em curso.
- b. T5 na hipóxia anêmica: representava Ht de cerca de 7% (e valores de Hb menores que 3g/dl). Nesse momento, o miocárdico já se encontrava produzindo quantidades significativas de lactato e consumindo os valores máximos observados de glicose.
- c. T2 na hipóxia estagnante: representava 30% de redução no DC inicial. Nesse momento, a taxa de consumo miocárdico de lactato e glicose dos animais eram baixas e semelhantes às do grupo controle.
- d. T4 na hipóxia hipóxica: representava cerca de 10% de FiO₂. Nesse momento, mínima taxa de consumo de lactato e as mais altas taxas absolutas de consumo de glicose entre os grupos estavam em curso.

Essa análise em particular permite duas conclusões. Em primeiro lugar, ilustra aparente maior tolerância miocárdica à anemia (Hb < 3g/dl) e hipóxia (FiO₂ 10%) frente à sepse (apenas 4h de peritonite fecal) e ao tamponamento (apenas 30% de redução do DC basal). Em segundo lugar, reforça a idéia de que, a qualidade do insulto induzido (e não só a disponibilidade de substrato, em princípio), padronizado para um mesmo grau de comprometimento da função miocárdica, desencadeia diferentes comportamentos metabólicos compensatórios. O conhecimento desses padrões pode representar oportunidades em termos de monitorização ou possibilidades terapêuticas para o futuro.

5.2.6 Comparações entre diferentes modelos: DO₂ como parâmetro

Ainda como tentativa de contornar as dificuldades relativas à comparação entre modelos, diante das diferentes estruturas de tempo entre eles, uma subanálise posterior foi executada. As principais variáveis hemodinâmicas, de oxigenação e metabólicas foram separadas e padronizadas pelos respectivos DO_2 , em gráficos de dispersão. Com essa estratégia, independentemente do tipo de injúria e do tempo de exposição tolerado pelo organismo, o impacto na DO_2 foi utilizado como denominador comum. Dessa forma, por exemplo, grupos como hipóxia hipóxica (no qual os intervalos entre os tempos correspondiam a 20 – 25 min.) e sepse (no qual esse tempo era de 1h) puderam ser comparados de forma mais apropriada.

Nessa análise, inicialmente, o comportamento da CPO *versus* a DO₂, foi avaliado nos diversos modelos. Os padrões encontrados foram muito parecidos com aqueles discutidos anteriormente para a CPO ao longo do tempo. Apesar de a DO₂ incluir variáveis de oxigenação em sua fórmula e a CPO incluir dados de resistência e ser reflexo do trabalho miocárdico, ambas possuem em

comum o DC em sua fórmula (inclusive, como principal determinante da DO₂). Possivelmente, por esse motivo, padrões gráficos semelhantes foram encontrados, o que pode ter dificultado, em parte, a avaliação do real impacto do tipo ou qualidade da injúria no comprometimento do trabalho miocárdico. Por outro lado, analisando em termos quantitativos, o momento do início da queda na CPO e os valores mais baixos tolerados foram diferentes entre os grupos. No geral, valores iniciais semelhantes de CPO foram observados entre os grupos, porém as quedas se iniciaram em torno de valores de DO₂ de 550 ml/min para sepse e 400 ml/min para tamponamento, mas apenas em 300 ml/min para anemia e 200 ml/min para hipóxia. Isso, em parte, pode representar a aparente maior tolerância miocárdica (e orgânica) a esses tipos de injúria. A que se considerar, entretanto, que o grupo sepse não foi acompanhado até o óbito e que o grupo hipóxia estagnante, possivelmente, se beneficiou do tamponamento, até certo momento, como fator protetor miocárdico, reduzindo demanda pela restrição diastólica e favorecendo a manutenção do acoplamento oferta/consumo de energia, mesmo em para níveis mais baixos de DO₂.

Análises do comportamento do VO₂ sistêmico também foram realizadas, com base nas respectivas DO₂. Nossos dados, em consonância com a literatura, demonstraram a dificuldade na identificação de DO₂ crítico (ou TEO₂ crítica). Talvez no grupo anemia e hipóxia, na fase pré-óbito, valores dessa natureza pareçam estar presentes. Essas análises, além de sujeitas às limitações impostas pelo acoplamento matemático, parecem confirmar que a clássica dependência VO₂ / DO₂ só aparece tardiamente em condições críticas de choque e/ou hipóxia.(162;163) Além disso, medidas globais, como as em

questão, parecem ser pouco sensíveis para identificar alterações hipóxicas mais graves que potencialmente podem estar se processando no nível regional, em territórios específicos mais vulneráveis.(164) Esses dados também nos fazem refletir sobre as possíveis limitações de estratégias de tratamento de pacientes unicamente centradas no racional das relações da oferta VO₂/DO₂. Nos modelos estudados, aceitando alguma variabilidade nos tempos de coleta, diferentes DO_2 foram calculados na fase pré-óbito, para os diferentes grupos (vide **Tabelas 6 a 10**). Excluindo-se o grupo controle e sepse (o último, acompanhado apenas até o início da hipotensão), os valores de DO₂ pré-óbito foram de 231,4 ml/min para anemia, 209,9 ml/min para o tamponamento e 121,8 para o grupo hipóxia. Não negando a importância da oferta de O₂ aos tecidos, mas parece ser necessária e apropriada a inclusão de outros determinantes no processo de óbito. Linhas de estudo mais recentes, progressivamente vêm propagando a ideia da tolerância do organismo à hipóxia e da necessidade da avaliação de intervenções que contemplem a inclusão de novos alvos terapêuticos.(165;166) Intervenções em vias de sinalização celular relacionadas à hipóxia (HIF)(167) e medidas que possam modular a $VO_2(168-173)$ parecem ser formas alternativas de abordar a doença grave. O tipo de injúria hipóxica aliada a determinantes genéticos, parece também exercer influência no processo de óbito, que vão além do comprometimento da relação VO₂/DO₂. Inclusive o uso rotineiro da CPO pode ser variável de interesse clínico, já que parece identificar, de forma mais precoce, situações de alarme do ponto de vista miocárdico, representadas por aumento na demanda metabólica desse órgão num contexto de baixa oferta. Mas de forma mais expressiva, possivelmente o estudo e desenvolvimento de

ferramentas apropriadas para uso clínico e voltadas para a avaliação metabólica miocárdica parecem ser via interessante e promissora no melhor entendimento e tratamento das pacientes acometidos por doenças graves.

Na análise padronizada da $ScsO_2$ pela DO_2 , dois aspectos mais importantes merecem interesse. Em primeiro lugar, apesar de sabidamente baixos os valores da SO₂ medida no seio coronário, refletindo elevadas TEO₂ com as quais o miocárdio funciona, mesmo no repouso, quedas adicionais nessa SO₂ puderam ser identificadas. Entretanto, o padrão dessas alterações foi completamente diferente daquele observado no restante do organismo, onde o incremento na TEO₂ local é um mecanismo adaptativo precoce frente a insultos hipóxicos. No seio coronário, a queda na ScsO₂ aconteceu tardiamente, em momentos onde o óbito era iminente. Dessa forma, se disponível clinicamente, reduções nessa variável poderia ser interpretada como sinal de gravidade, a luz desses dados. Outro dado importante foi o padrão observado no modelo de anemia. Os maiores valores de ScsO₂ (30%) por menor DO₂ (cerca de 300 ml/min) foram encontrados. O cruzamento desses dados com os valores observados para a CPO (no qual a anemia também apresentou os maiores valores) sugere tolerância miocárdica a esse tipo de injúria hipóxica. Nesse modelo, a maior demanda metabólica foi atingida, a menor DO_2 foi tolerada, e os maiores valores relativos de $ScsO_2$ (variável que, quando baixa, representou proximidade do óbito) foram observados.

Quando plotados a variação do lactato e da glicose transmiocárdicos em relação à DO₂, os mesmo padrões da análise feita pelo tempo, foram observados, ou seja, a troca de lactato por glicose nos grupos anemia e hipóxia, o aumento progressivo do consumo de ambos os substratos na sepse e a quase nenhuma alteração para o grupo tamponamento (exceto por tendência, nas fases finais, de gradientes próximos de zero, podendo representar os reflexos da restrição diastólica crítica e da redução do trabalho miocárdico gerada, seguida de colapso e óbito). Dessa forma, a DO₂ parece ser um dos determinantes dessas alterações metabólicas compensatórias.

5.2.6.1 Comparações para mesma DO₂

Quando valores de DO₂ arbitrariamente escolhidos, apenas sob o critério de estarem presentes em todos os grupos, um achado estatisticamente significativo se destacou dos demais. Para valores entre 425 e 464 ml/min de DO₂, o grupo sepse consumiu mais lactato que os grupos hipóxia anêmica e hipóxia hipóxica. Esse achado, dentro da linha de raciocínio aqui apresentada, parece corroborar a tese de que a qualidade da injúria parece exercer influência no tipo de resposta metabólica adaptativa apresentada pelo coração. Ou seja, isolado o fator DO₂, por questões não muito claras, maiores taxas de lactato foram consumidas pelo miocárdio no grupo sepse. A ausência de mensuração de fluxo coronário nos grupos estudados (pelos motivos já expostos, como falta de padronização e indisponibilidade de métodos confiáveis no nosso meio) dificulta, em parte, essa conclusão. Por outro lado, pelos dados indiretos aqui discutidos, juntamente das análises realizadas em função da DO₂, acreditamos que o incremento adaptativo no fluxo coronário, importante no exercício e, possivelmente na doença coronariana crônica, deve ser marcadamente limitado, como fator compensador frente à injúria hipóxia, nas condições estudadas, todas elas, em última instância, hipodinâmicas. Uma limitação adicional dessa subanálise foi o fato de o grupo tamponamento ter apresentado, já no BL, valores de DO₂ presentes no intervalo selecionado.

Especificamente nesse grupo, diferentemente dos demais, valores mais baixos de DO₂ foram encontrados na fase pré-experimento (vide **Tabs. 6 a 10**). É possível que a manipulação cirúrgica adicional (mini-toracotomia para implante do cateter pericárdico), necessária para a execução desse modelo, possa estar relacionada. Fatores inflamatórios, presença de líquido residual após o teste de patência e vedação pericárdica, podem ser fontes de depressão miocárdica e justificar esses achados. Esse fato impossibilita maiores conclusões para o modelo de hipóxia estagnante, nesse contexto, visto que os animais desse grupo em nada se diferem dos controles. Antecipando eventuais problemas dessa natureza, cuidado especial foi dedicado a esse grupo, previsto desde o desenvolvimento do projeto, visando controlar possíveis conseqüências dessa intervenção cirúrgica adicional. Variáveis hemodinâmicas e gasométricas foram colhidas pré e pós-toracotomia, não sendo possível identificar qualquer outra alteração significativa que pudesse inviabilizar a inclusão desse grupo ou demandar tratamento estatístico particular.

5.2.7 CO₂ transmiocárdico

5.2.7.1 Gradientes sistêmicos e regionais de CO₂: revisão da literatura

O interesse pelo estudo do CO₂ nas doenças graves é antigo(174-176) mas diversas dúvidas em relação ao seu comportamento fisiopatológico persistiram até décadas recentes, principalmente quanto à origem dos gradientes sistêmicos de CO₂. Com o intuito de fornecer elementos para a discussão que se segue, destacaremos aqui alguns pontos das particularidades físico-químicas e fisiológicas do CO₂, com ênfase no seu comportamento em reposta ao choque e à hipóxia.

O CO₂ está presente no sangue sob três diferentes formas: dissolvido no sangue (PCO₂), ligado ao bicarbonato e ligado a compostos protéicos sob a forma de carbamato (proteínas plasmáticas, mas principalmente, Hb). Desses componentes, quantitativamente, a parcela livre de CO₂ (PCO₂) classicamente é considerada a menor de todas elas (cerca de 10% do CO₂ total, podendo aumentar em até 7 vezes, no exercício pesado). Ao mesmo tempo, é a de maior importância fisiológica, por estar na interface das outras duas, dado ao elevado coeficiente de solubilidade desse gás (Lei de Henry), cerca de 20 vezes maior que a do O₂.(177) Além disso, essa é a parcela mais facilmente acessível beira-leito, em poucos minutos, através do uso de equipamentos de gasometria, amplamente difundidos nos laboratórios clínicos e nas unidades de terapia intensiva. A parcela ligada ao bicarbonato é a maior dela, podendo chegar a 85% do CO₂ total.(177) Já a parcela ligada a proteínas plasmáticas (principalmente à Hb) possui estimativas variadas na literatura, com valores progressivamente decrescentes ao longo do tempo (de cerca de 15% para 5%), na medida em que constantes (pK) mais apropriadas e precisas passaram a ser utilizadas nas fórmulas e valores mais precisos de pH intraeritrocítico passaram a ser considerados(177-180)

A quantidade de CO_2 total presente no sangue, as diferenças arteriovenosas e a distribuição entre esses compartimentos segue a influência de alguns determinantes conhecidos. Dentre esses determinantes, além das propriedades físico-químicas inerentes à molécula (coeficiente de solubilidade, difusão etc.), podemos citar como os mais importantes: os níveis sanguíneos de SO₂, Hb, pH; a temperatura corporal; a atividade da anidrase carbônica e suas isoenzimas (catalisa a formação de ácido carbônico – H₂CO₃, estando presente em concentrações mais elevadas dentro de células musculares, dentro dos eritrócitos bem como nas paredes dos capilares); o *efeito Haldane tecidual* e o *efeito Bohr*.

O efeito Haldane foi descrito no início do século 20, pelo médico escocês, John Scott Haldane, estudioso do comportamento do CO2 no organismo humano(181;182) e de métodos para sua mensuração.(183) O efeito dá nome à propriedade da Hb que aumenta a sua capacidade de carrear CO_2 quando na forma reduzida (não ligada ao O_2), algo que, normalmente ocorre nos tecidos. Ao contrário, sua forma oxidada, perde a afinidade pelo CO₂, deslocando parcelas maiores desse gás para a forma dissolvida no plasma, para a formação de bicarbonato ou permanência no tecido(181;182) Já o efeito Bohr, também descrito no início do século 20, pelo fisiologista dinamarquês Christian Bohr, dá nome à propriedade da Hb que, na presença de concentrações elevadas de cátions (principalmente H⁺), reduz sua afinidade ao oxigênio, sendo esse, liberado para os tecidos. Esse efeito também exerce influência sobre a distribuição do CO2 na medida em que concentrações elevadas de PCO₂ intraeritrocítico conduzem à redução no nível de pH (para manutenção do equilíbrio químico), gerando perda de afinidade da Hb pelo O₂ e subsequente ligação ao CO₂(184)

Considerando o exposto, como a PCO₂ é a parcela mais importante e a mais facilmente acessível, do ponto de vista laboratorial, o estudo das relações entre a PCO₂ e o conteúdo total de CO₂ sanguíneo (ctCO₂) ganha relevância. O estudo das relações entre PCO₂ e ctCO₂ na forma de diagramas ou *curvas dissociação do CO*₂ vem sendo propostos e aprimorados há décadas(185) bem como as suas relações com as curvas de dissociação do oxigênio.(186)

Pelas propriedades aqui discutidas, no campo do estudo das doenças graves, o interesse pela parcela livre do CO₂ foi grande nas últimas décadas. Desde a primeira descrição do Nomograma de Dill(187) o interesse foi dirigido para a possibilidade de se detectar metabolismo anaeróbico pela análise das relações entre a PvCO₂ e SvO₂. Desde essa época, o entendimento era de que o excesso de CO₂ (detectado pelo excesso de PvCO₂) era consequência exclusiva do metabolismo anaeróbico, principalmente como consequência da excessiva produção de lactato, ambos gerando íons H⁺, tamponados pelo bicarbonato, aumentando a produção de CO₂.(188) Esses estudos ganharam nova força na década de 80, saindo do campo experimental para o campo clínico, após estudo particular que descrevia o "paradoxo da acidemia venosa e alcalemia arterial", como consequência da hipercapnia venosa e hipocapnia arterial, após PCR induzida em porcos.(189) Ainda no final da década de 80, novos estudos começaram surgir trazendo novamente foco sobre o assunto os gradientes de CO₂, a partir da discussão da importância da análise do sangue venoso no choque.(190-192)

Após isso, os primeiros estudos clínicos, dessa nova fase, sobre os gradientes venoarteriais globais de PCO₂ começaram a surgir, mas ainda associando essa diferença ao metabolismo anaeróbio.(193;194) Apenas mais tardiamente, a partir da impressão do aparente pequeno impacto do metabolismo anaeróbico sobre a produção aeróbica já existente de CO₂, outros estudos com o uso de modelos de hipóxia estagnante pura(195;196) e a partir de comparações entre hipóxia estagnante e hipóxia hipóxica(197) e mesmo com o uso de modelagem matemática(198) colocaram em cheque a idéia de que o incremento no gradiente venoarterial de PCO₂ representaria metabolismo

anaeróbico, deixando claro que o fluxo estagnante (hipofluxo) é o maior determinante do aumento da diferença venoarterial de CO₂. Na mesma linha, em paralelo, os estudos sobre os gradientes tecidoarteriais (através da tonometria intestinal e gástrica) ganharam destaque pela sua precocidade no choque,(199-202) pelo seu valor prognóstico(37;203-205) e possibilidade de uso clínico como meta terapêutica.(206)

5.2.7.2 PCO₂ coronário, arterial e venoso misto

Em um primeiro momento, foi proposta a análise dos perfis de média da PCO₂ coronariana em relação à PCO₂ medida na artéria femoral e na artéria pulmonar, ao longo do tempo. Foi possível perceber, nitidamente, um comportamento distinto no seio coronário, nos diferentes modelos estudados. Analisando os padrões para o grupo controle, talvez esse seja uma das únicas situações identificadas onde houve variação significativa, ao longo do tempo, para uma das substâncias estudadas. Discreta, porém, significativa elevação do PCO₂ arterial, ao longo do tempo, parece ter sido a causa da elevação observada nos demais compartimentos. Apesar de ter havido uma preocupação com a formação de atelectasias (emprego de PEEP de 5 cmH₂O durante todo o experimento; emprego de mini-recrutamento alveolar com PEEP de 15 cmH₂O, durante aproximadamente 1 min.) devido ao longo tempo de experimento aos quais os animais foram submetidos (cerca de 10 horas de tempo total), é possível que a formação de atelectasias posteriores, com aumento do espaço morto e indução de leve aumento relativo da PCO2 arterial ao longo do tempo, sem, no entanto, caracterizar hipercapnia.

Para os demais grupos, exceto na anemia, o esperado alargamento progressivo do gradiente venoarterial de PCO₂ foi observado, dentro do contexto de modelos hipodinâmicos. Mesmo na hipóxia hipóxica, o alargamento final desse gradiente pôde ser observado.

Por outro lado, quanto ao comportamento do PCO₂ coronário em relação ao arterial (os gradientes coronarioarteriais), estabilidade foi observada, com tendência de alargamento tardiamente em todos os modelos, exceto na hipóxia hipóxica. Isso se processou através de padrões distintos: aumento e platô da PCO₂ coronária na sepse (discretamente maior que a arterial); estabilidade praticamente completa no grupo anemia (com queda da PCO₂ arterial final); incremento progressivo no tamponamento (apesar de queda da PCO₂ arterial) e redução progressiva na hipóxia (apesar de estabilidade arterial). As quedas arteriais observadas nos grupos hipóxia anêmica e estagnante eram esperadas, pelas características particulares desses modelos, nos quais a capacidade de transporte de CO₂ foi reduzida, seja pela redução de um dos carreadores na anemia (Hb) e/ou pelo comprometimento do fluxo (marcante no tamponamento, mas também presente na fase final da anemia).

Pouca literatura pode ser encontrada sobre o comportamento da PCO₂ coronária em modelos de hipóxia e no choque, a maior parte dela, sob a forma de publicações bem antigas (cerca de 30 anos). Esses estudos, em sua maioria, se ocuparam da análise do impacto da hipercapnia coronária no aumento do fluxo coronariano, seja diretamente, a partir da administração de CO₂ na mistura gasosa;(207) seja com manipulação do volume minuto na ventilação mecânica invasiva em cobaias;(208) após hiperventilação voluntária em humanos;(209) em modelos matemáticos(210) ou em situações de fluxo,

oxigenação e níveis de CO₂ totalmente controlados.(211) O CO₂, em níveis supranormais, parece ser um importante agente vasodilatador coronariano, talvez, principalmente, no contexto da doença. Basicamente, dois grandes determinantes regem o controle de fluxo coronário: a pressão de perfusão coronária e a resistência vascular coronária. Sendo assim, é sabido que uma gama de outros fatores (estruturais / mecânicos ou neuro-humorais tais como sistema adrenérgico, NO, prostanóides, endotelina, autacóides, Angiotensina II etc.), através de seus efeitos sobre a resistência vascular coronária, exerce papel importante na vasodilatação coronária, por exemplo, em situações onde o CO₂ é normal ou baixo, como no exercício.(65) Dúvidas ainda existem se o CO₂ exerce um efeito direto sobre a circulação coronariana ou simplesmente mediado por vias adrenérgicas.(212;213) Outros ainda questionam se a queda do pH originada pela hipercarbia, em última instância, talvez fosse o verdadeiro agente efetor da vasodilatação.(214)

Na verdade, poucos analisaram os gradientes coronarioarteriais ou compararam os perfis coronarianos com outros territórios vasculares, realizado no presente estudo. Ainda, quando isso aconteceu, apenas os efeitos da indução de hipercapnia foram estudados, em animais saudáveis.(215) Acreditando na possibilidade de que essas informações possam contribuir para maior compreensão acerca do metabolismo miocárdico no contexto das doenças graves e, ainda, dentro da linha de pensamento construída nos últimos anos, de que o coração pode ter um papel central na SDMO e que muitos dos tratamentos atualmente realizados nas UTI's podem acelerar esse processo, foi proposto o aprofundamento dessa análise, através da realização

dos cálculos dos quocientes respiratórios miocárdicos e sistêmicos (QRM e QRS) e dos conteúdos totais de CO₂ (ctCO₂).

5.3 Estudo sobre a origem dos gradientes centrais para pulmonares e apresentação de novos gradientes de CO₂ e glicose – ensaios

Durante cerca de um ano, tivemos a oportunidade de trabalhamos em conjunto com professores e alunos do Instituto de Matemática e Estatística da USP, através de parceria com seu Centro de Estatística Aplicada (CEA). A maior parte do trabalho foi voltada para a discussão dos métodos estatísticos a serem utilizados no banco de dados da tese, mas conseguimos avançar no estudo da existência de gradientes centrais para pulmonares de CO₂ e glicose, além da avaliação do grau de participação do conteúdo dos diversos compartimentos vasculares estudados, na gênese desses gradientes, inicialmente, apenas para os grupos controle e sepse.

5.3.1 Nota metodológica: particularidades da análise do IME

De uma forma um pouco mais elaborada que a utilizada nas análises da SO₂, glicose, CO₂ e lactato ao longo do tempo e descrita nos métodos, modelos mistos considerando-se diferentes estruturas de correlação entre tempos e compartimentos foram utilizados, selecionando-se os melhores ajustes conforme os critérios AIC e BIC. Após isso, análise da adequação da hipótese de normalidade foi feita por meio de gráficos do resíduo marginal. Em algumas situações a variável resposta precisou ser transformada para adequação dessa hipótese. Os efeitos de interação de 2ª ordem (entre os três fatores: grupo, compartimento e tempo) ou, no caso de não haver essa

interação, as interações de 1ª ordem (entre grupo e compartimento, grupo e tempo e compartimento e tempo), foram estudados por meio de testes t e intervalos de confiança. Em todas as análises foi considerado um nível de significância de 0,05 e correções de Bonferroni foram adotadas devido aos múltiplos testes realizados simultaneamente.

5.3.2 Gradientes centrais para pulmonares de SO₂ e lactato

A existência, revisão de literatura e o histórico sobre as discussões acerca dos gradientes centrais para pulmonares de SO₂, além da citação das recentes publicações que descreveram a existência de gradientes de lactato, na mesma topografia, constam da primeira seção, da presente tese (*Introdução*). O achado da existência de diferenças centrais e pulmonares na concentração de lactato deu ainda mais forças à tese de que essas diferenças possam refletir comportamentos dessas substâncias dentro do seio coronário.(32)

Os dados aqui demonstrados corroboram os demais presentes na literatura, no que tange à existência desses gradientes de SO₂ e lactato, entre a veia cava superior e a artéria pulmonar. Numa análise temporal comparativa, apenas entre o grupo sepse e controle (exatamente porque esses gradientes, em sua maioria, foram estudados na sepse), foi percebido que, para ambos os grupo, houve estabilidade completa dessas diferenças, em termos de SO₂. Ou seja, apesar de presentes e serem da ordem de 10 a 12% junto aos dados aqui apresentados (também semelhante aos valores descritos na literatura, mesmo em seres humanos), nenhuma tendência de variação pôde ser percebida

nesses gradientes, na sepse, até o início da hipotensão (tempo de, aproximadamente, 5h).

Já para o lactato, em concordância com a literatura, os gradientes também foram identificados para o grupo sepse, com valores iniciais de grandeza semelhante (-0,4 mmol/L). Entretanto, dessa vez, tendência de redução progressiva foi observada. A presença desse gradiente de lactato, em estudos clínicos, já foi associada com desfechos como mortalidade,(54) deixando clara sua importância potencial. Contudo, a caracterização do seu padrão evolutivo ainda não havia sido realizada.

5.3.3 Novos gradientes centrais para pulmonares de CO₂ e glicose

Assim como gradientes centrais para pulmonares de O₂ e lactato já haviam sido demonstradas na literatura, independente de ainda indefinidas as origens potenciais dessas diferenças, por analogia, gradientes de CO₂ e glicose também poderiam existir.

Através de gráficos de perfis de médias ao longo do tempo, esses gradientes foram calculados e apresentados, também para os grupos controle e sepse, nas **Figs. 83 e 86**, respectivamente para a PCO₂ e para o lactato. Diferentemente dos controles, tanto para a PCO₂ quanto para a glicose, queda tardia nos gradientes centrais / pulmonares foi observada, entretanto, com a análise proposta, apenas os gradientes de glicose alcançaram significância estatística.

Como esses gradientes se alteraram ao longo do tempo, é possível que eles também possuam importância no acompanhamento evolutivo da sepse, na monitorização miocárdica beira-leito (já que, em tese, poderiam ser medidos através de amostras pareadas proximais e distais, em um cateter de artéria pulmonar) e ainda, valor prognóstico. Isso se tornaria ainda mais interessante, caso reflitam ou se alterem em função das mudanças ou variações dessas substâncias no seio coronário, visto que persistem dúvidas, em termos de segurança e viabilidade, sobre uma eventual proposta da cateterização rotineira do seio coronário, em pacientes com SDMO, internados na unidade de terapia intensiva.

5.3.4 Ensaios sobre a origem dos gradientes centrais para pulmonares – tendências ao longo do tempo acompanham o seio coronário

Qualitativamente, cabe ressaltar que para o gradiente de SO₂ no grupo sepse, a estabilidade do gradiente coincide com a estabilidade da SO₂ no seio coronário (conforme demonstrado nas **Figs. 6 e 50**). Já para o lactato, a queda progressiva do gradiente, mais pronunciada tardiamente, também parece coincidir com a tendência de queda tardia no ritmo de incremento do lactato coronário, ocorrida na sepse e demonstrada nas **Figs 6 e 51**. Como o lactato da cava superior é o mais elevado do organismo, e o do seio coronário o mais baixo, uma queda na taxa de elevação da concentração de lactato (em outras palavras, uma redução relativa) coincide com a redução do gradiente de lactato observada ao longo do tempo.

De forma análoga, para a PCO₂, a queda do gradiente central / pulmonar, na última fase (**Fig. 52**), coincide com a desaceleração e início de queda da PCO₂ coronariana, observada para o grupo sepse, conforme **Fig. 46**. Particularmente, nesse caso, os gradientes centrais / mistos de PCO₂ são muito estreitos, próximos de zero e inclusive, nem chegaram a ser significativos

na análise estatística realizada. Mas na fase final (no início da hipotensão), esse gradiente se inverte. Ou seja, a PCO₂ da veia cava superior passa a ser maior que a PCO₂ da artéria pulmonar. Essa ocorrência é coincidente com a estabilidade (e subseqüente início de queda) da PCO₂ coronária.

Para os gradientes de glicose, os valores iniciais do gradiente são positivos, provavelmente em função das concentrações mais elevadas dessa substância encontradas na VCI, oriundos do figado (detalhes, no anexo A – suplemento, seção *III Metabolismo regional e outras análises possíveis: dados preliminares sobre os gradientes transepáticos*). Outro detalhe é que as curvas não são coincidentes no BL, provavelmente pelo acaso e pelo pequeno "n" do controle (apenas 5 animais). Entretanto, de forma semelhante ao que foi observado para os demais parâmetros, a queda final observada para os gradientes de glicose do modelo sepse (**Fig. 55**, da ordem de +0,5 para +0,1), coincide com a queda observada para a glicose coronariana, num contexto onde também existe queda da glicemia na veia cava superior, porém, de menor intensidade (**Fig. 6**), podendo justificar o estreitamento do gradiente na sepse. Sendo assim, nos dados apresentados para o grupo sepse, o comportamento do gradiente central para pulmonar seguiu a mesma tendência de comportamento do O₂, PCO₂, lactato e glicose do seio coronário.

Nos modelos lineares mistos ajustados, a influência dos diversos compartimentos, notadamente para VCI, AD e seio coronário, fica clara, na medida em que eles interferem significativamente na gênese desses gradientes. De forma resumida, enquanto que para os gradientes centrais para pulmonares de SO₂ nenhum compartimento alcançou influência significativa, para a PCO₂ SC e AD alcançaram significância estatística, para o lactato

apenas o SC e para a glicose, SC, VCI e AD, todos nos grupo controle. Sendo assim, foi possível demonstrar que, exceto na situação onde não houve variação do marcador no seio coronário ao longo do tempo (no caso, a SO₂ coronária na sepse), em todos os demais grupos houve participação significativa desse compartimento na gênese do gradiente. AD, presente na CO₂ e glicose parecem refletir um resíduo da participação da VCS ou, eventualmente, pequenas variações no posicionamento dos cateteres. A VCI aparece apenas no gradiente de glicose, denotando a importância da glicose oriunda do parênquima hepático que torna a concentração dessa substância a mais elevada do organismo, nesse compartimento.

O exemplo da SO₂ permite uma análise particular a respeito dos fluxos (que não foram considerados no presente estudo). Pode não parecer lógico existirem diferenças de cerca de 10% a 12% entre VCS e artéria pulmonar e não ser possível demonstrar participação do SC, com valores tão baixos, nessa diferença. Enquanto isso, gradientes com magnitude aparentemente menores, se mostraram significativamente influenciado por valores não tão diferentes de concentração desses marcadores, no seio coronário. Dessa forma, é possível imputar a responsabilidade das diferenças entre os diversos compartimentos ao fluxo, outro determinante dessas diferenças, não considerado na presente análise, por motivos já discutidos em seção anterior (dificuldades técnicas na sua mensuração, fluxo global não refletir fluxo microvascular e pelo fato de todos os modelos serem hipodinâmicos, em última instância, não havendo motivos para crer que quedas diferentes entre compartimentos, muito dissociadas do DC, pudessem ocorrer entre os diferentes modelos). Para a SO₂, no grupo sepse, apesar de não haver significância para o compartimento

SC, essa surgiu para o fator interação SC vs. tempo. É possível que para amostras maiores, a influência do SC na gênese desse gradiente também aparecesse aqui.

Alguns argumentos poderiam ser citados para esclarecer o fato de as interferências nos gradientes centrais / pulmonares aqui citadas terem sido significativas apenas para o grupo controle, tais como questões amostrais, maior papel das variações no componente fluxo no contexto da doença (sepse) e eventuais particularidades do tipo de análise utilizada. De qualquer forma, foi possível se demonstrar que o seio coronário foi o único compartimento que exerceu influência significativa na gênese dos gradientes centrais / pulmonares, de todos os marcadores aqui estudados, com ressalvas para a SO2 (na qual apenas a interação e o tempo, foram significativos). Além disso, as análises qualitativas sugerem, fortemente, que as mudanças evolutivas nesses gradientes coincidem com as mudanças presentes no SC, ao longo do tempo, para SO₂, lactato, CO₂ e glicose, durante a sepse não ressuscitada, nos animais estudados.

6 CONSIDERAÇÕES FINAIS

6.1 Limitações

O presente estudo apresenta algumas limitações que também merecem ser citadas.

Nenhum tipo de randomização de modelos foi utilizado, por questões de ordem prática (curva de aprendizado; disponibilidade de recursos como o Nitrogênio para o grupo hipóxia, em certo momento; etc.). Por outro lado, apesar de o modelo estar previa e arbitrariamente definido antes do início de cada experimento, uma tentativa de compensação foi utilizada já que não houve nenhum tipo de participação dos pesquisadores na seleção dos animais a serem utilizados. Essa responsabilidade era exclusiva da Veterinária e do fornecedor responsável (no ato da aquisição dos animais) e do Técnico de Biotério no momento da pré-medicação anestésica e condução do animal da baia ao laboratório. Algum tipo de viés de desempenho também pode estar embutido, considerando que, normalmente, diversos experimentos do mesmo grupo foram realizados em sequência e, piores resultados poderiam ocorrer nos primeiros experimentos e minimizados nos últimos (curva de aprendizado). Por outro lado, se isso ocorreu, a presença desse eventual viés deve estar igualmente distribuída entre os grupos estudados. Além disso, critérios objetivos mínimos foram utilizados para definir os animais válidos evitando que eventuais erros técnicos grosseiros identificáveis (da fase de aprendizado) pudessem interferir nos resultados.

Em relação às análises realizadas, a ausência da de qualquer tipo de mensuração direta do fluxo sanguíneo no seio coronário pode prejudicar algumas das conclusões propostas. Entretanto, apesar do reconhecimento da importância da variável, a ausência de um padrão-ouro e mesmo de alguma alternativa técnica acessível e disponível no nosso meio impossibilitou a obtenção dessas medidas. Por outro lado, conforme discutido, diante da reconhecida heterogeneidade do fluxo regional miocárdico, análises globais dessa variável possivelmente seriam insuficientes. Além disso, pelo fato de todos os modelos serem hipodinâmicos, em última instância, não parece haver motivo para se crer que quedas significativas de fluxo, entre os diferentes compartimentos estudados, pudessem ocorrer entre os modelos, de forma muito dissociada daquelas registradas para o DC. Análises de marcadores indiretos de fluxo foram utilizadas e, apesar de complexas (como no caso do CO₂) foram agui apresentadas. Adicionalmente, a não realização da quantificação de AGL também pode dificultar algumas das análises. Essa carência pode ser minimizada pelo fato de que os AGL são importantes como substrato energético nos indivíduos saudáveis e no repouso. Mesmo no exercício, mas fundamentalmente, em condições patológicas diversas (como no caso, os modelos de hipóxia aqui estudados), opções mais eficientes como a glicose e o lactato são utilizados pelo coração e uma queda no consumo dessa substância se estabelece. O cálculo do quociente respiratório miocárdico (QRM) foi incluído como uma forma de se compensar também essa carência.

Modelos não tratados também poderiam suscitar alguma crítica. Entretanto, a intenção dos pesquisadores foi a de primeiro descrever e estudar a história natural do metabolismo miocárdico nos diferentes modelos de hipóxia tecidual (como representantes dos pacientes de terapia intensiva), já que uma grande lacuna na literatura foi percebida, nesse sentido. Para tanto, a busca de modelos puros e isolados de possíveis confundidores trazidos pelas intervenções terapêuticas, pareceu ideal no sentido de um primeiro passo rumo à busca de novas oportunidades terapêuticas nessa linha de estudo.

6.2 Perspectivas

A melhor compreensão do metabolismo energético miocárdico no sentido da identificação de padrões distintos *injúria-relacionados* e *gravidade-relacionados*, como os aqui apresentados, podem, no futuro, se constituir como novas frentes de intervenção terapêutica no contexto do tratamento de pacientes graves em choque e/ou SDMO. Para tanto, melhor entendimento, continuidade nas pesquisas e a formas de tornar essas informações disponíveis beira-leito precisariam ser discutidas.

Considerando-se que a maioria das intervenções clínicas no choque e nos pacientes graves, embora atualmente sejam focadas na circulação e sistemas periféricos (dentro do paradigma "moderno" da otimização de parâmetros de perfusão), são direta ou indiretamente direcionadas ao coração (como na ressuscitação volêmica, no uso de inotrópicos e de vasopressores). Apesar disso, instrumentos e variáveis para monitorização do impacto dessas intervenções no coração seriam extremamente importantes, mas não estão disponíveis. Notadamente, considerando-se o cenário energético metabólico particular aqui discutido no qual o coração está envolvido. O que ocorre, na verdade, é que na prática da terapia intensiva, só tomamos conhecimento desse impacto quando um exame ecocardiográfico é realizado, por motivo qualquer, e algum grau de disfunção miocárdica já instalada é percebido, como por exemplo, na disfunção miocárdica da sepse. Nenhuma forma de antecipar essas alterações está disponível.

É possível constatar que, a despeito da microcirculação ser o motor da sepse e, potencialmente, da SDMO em outras condições, o colapso orgânico definitivo só ocorre quando o coração para de gerar débito. Enquanto existe débito cardíaco e as disfunções orgânicas "são apenas disfunções" (2:216), potencial de reversibilidade do quadro ainda deve existir. Nesse ínterim, completamente alinhado com o novo paradigma da qualidade e segurança em UTI's, com a tese do "doing less" (217) e com o princípio Bioético da nãomaleficência, é preciso se reconhecer as inúmeras, inadvertidas, desproporcionais e inapropriadas intervenções que comumente ocorrem no ambiente e que estão na ordem do dia das publicações, seja sob a forma de grandes "trials" negativos para intervenções antes aplicadas seja na extrapolação irracional de recomendações específicas para contextos ou pacientes não validados. Essas intervenções, num paciente grave e num órgão particularmente vulnerável do ponto de vista metabólico, podem representar o fiel da balança no que tange à morte e chance de sobrevivência. TEO₂ elevadas no repouso, uso de AGL como substrato energético principal (usado pelo organismo em situações agudas, como na cetoacidose diabética, por serem de rápida metabolização) e consumo de lactato são características que, em tese, pelo seu conjunto, já sinalizam para o fato de que correção ou incremento da DO₂ através de intervenções direta ou indiretamente relacionadas ao coração não devam representar sempre a melhor estratégia terapêutica nos pacientes graves. O coração, certamente, parece impor um limite e contribuir o desenvolvimento da SDMO. Dessa forma, estratégias futuras de tratamento de pacientes graves deverão incluir a busca por ferramentas de avaliação metabólica miocárdica, eventualmente drogas que possam contribuir para a modulação do metabolismo desse órgão, bem como outras linhas de intervenções, voltadas para a tolerância à hipóxia e manipulação da VO₂.(165;166)

A análise do perfil do seio coronário se mostrou uma ferramenta de extrema utilidade no estudo da fisiologia cardíaca. Ela trouxe informações importantes, em diversos contextos clínicos, que já se traduziram em intervenções de impacto muito recente no campo da cardiologia, como no caso do uso da Trimetazidina na insuficiência cardíaca congestiva - ICC(218) e outras potenciais drogas como a Perhexilina, (219) que agem na modulação do substrato energético miocárdico. A análise do efluente do seio coronário poderia ter grande utilidade no cuidado aos pacientes graves, mas sua riscos potenciais e as dificuldades técnicas natureza invasiva, no cateteres angiográficos disponíveis posicionamento dos atualmente (necessidade de uso de fluoroscopia e contraste) tornam praticamente impossível se testar clinicamente esse tipo de monitorização. Outras formas de avaliação do metabolismo energético miocárdico vêm sendo testadas como por exemplo a quantificação dos fosfatos de alta energia através do uso de ressonância magnética funcional.(220)

O conhecimento das elevadas TEO₂ miocárdicas (algo que não é novo), mesmo no repouso, não mudaram em nada a prática diária das UTI`s ao redor do mundo, de otimização da DO₂ baseada em parâmetros de perfusão globais, inespecíficos. Mesmo com os conhecidos impactos negativos da terapiasupranormal, muito provavelmente, é possível que ainda hoje, por trás do uso abusivo de inotrópicos e tentativas tardias de otimizações da SvcO₂ a terapia supra-máxima ainda deve estar sendo feita e o coração é o órgão de choque, mais gravemente acometido por essas intervenções, aparentemente, "inocentes".

Por fim, apesar dessas dificuldades, parecem ser pertinentes, necessários e passíveis de extrapolação, num contexto mais amplo, frente às práticas atuais da Terapia Intensiva e os conhecimentos mais recentemente acumulados sobre o fisiologia energética miocárdica, os dizeres de Hiltrud Mueller e colaboradores, em 1970,(118) quando da conclusão de artigo extremamente elegante sobre metabolismo miocárdico no choque cardiogênico: "no estado agudo de choque coronariano a preocupação terapêutica primária deve ser em relação ao miocárdio e não (apenas) à circulação periférica".

Além disso tudo, é importante frisar que a busca de parâmetros regionais outros de avaliação, certamente, representa um caminho sem volta, para a terapia intensiva, dado à heterogeneidade hoje reconhecida na evolução fisiopatológica das doenças graves. Caminhar no sentido de se reconhecer os determinantes da produção / consumo dos marcadores diretos e indiretos de oxigenação tecidual pode trazer novos "insights" sobre novas formas de se entender e tratar o paciente de terapia intensiva.

7 CONCLUSÕES

As concentrações de oxigênio, lactato e glicose no efluente do seio coronário apresentam padrões distintos em diferentes modelos de hipóxia tecidual em suínos. Esses padrões, tais como troca de substrato energético de lactato por glicose nos grupos hipóxia hipóxica e anêmica, aumento no consumo de ambos os substratos na sepse e ausência de tendência clara no grupo da hipóxia estagnante, são determinados pelo tipo de injúria e não só pela disponibilidade de substrato energético.

De forma semelhante, padrões de gravidade, comuns às fases tardias dos grupos, também puderam ser identificados: qualquer redução da SO₂ coronariana; incremento do metabolismo de glicose; produção de lactato pelo miocárdio e surgimento de igualdade ou inferioridade dos níveis da PCO₂ coronariana em relação aos valores dos demais compartimentos vasculares do organismo (independentemente se em trajetória de elevação ou de queda).

Os gradientes de PCO₂ entre seio coronário e artéria femoral mantiveram-se estáveis com tendência de alargamento tardiamente em todos os modelos, exceto na hipóxia hipóxica, seguindo a tendência do DC e, provavelmente, refletindo o comportamento do fluxo coronariano. Análises futuras com o uso do ctCO₂ (apesar da limitação demonstrada) para cálculo dos QRM permitirão dar mais força a esse fato.

A análise dos gradientes regionais entre os diversos compartimentos vasculares estudados ressaltou que o seio coronário possui a menor SO₂ do organismo, as menores concentrações de lactato e os maiores níveis de CO₂. Esses padrões variam ao longo do tempo e permitem a avaliação de contextos orgânicos regionais específicos, como visto na avaliação do metabolismo hepático, no qual foi possível demonstrar que na hipóxia, a produção de glicose hepática é mantida até o óbito, diferentemente do padrão descrito para a sepse.

E por fim, análises preliminares permitiram demonstrar que, assim como para os gradientes centrais para pulmonares de O_2 e lactato, gradientes de PCO2 e glicose também existem. Além disso, o SC, apesar do seu relativamente baixo fluxo (em relação aos fluxos das veias cavas superior e inferior), participa, significativamente, na formação dos gradientes centrais para pulmonares de lactato, CO₂ e glicose, visto que o comportamento desses gradientes seguiu a mesma tendência de comportamento observada para os mesmo parâmetros no seio coronário.

8 ANEXOS

ANEXO A – SUPLEMENTO

Suplemento - resultados

I. Dados complementares sobre a análise do CO₂ transmiocárdico

I.1 Análise do quociente respiratório sistêmico (QRS) e miocárdico (QRM)

A análise do QRS, nos diversos modelos, está representada nas **Figs. 59 a 63** e o QRM, nas **Figs. 64 a 68**. Valores elevados para o QRS foram identificados para os grupos sepse, tamponamento e controle, mas totalmente estáveis ao longo do tempo (com certa tendência de queda na etapa final, para esse último). No grupo anemia, bastante oscilação entre as diversas etapas, também com tendência de queda final. Já para hipóxia, de forma distinta, tendência de elevação foi observada e com valores extremamente elevados (próximos de 3).



Figura 59 – Boxplots para quociente respiratório sistêmico (QRS), ao longo do tempo, grupo sham



Figura 60 - Boxplots para quociente respiratório sistêmico (QRS), ao longo do tempo, grupo sepse



Figura 61 - Boxplots para quociente respiratório sistêmico (QRS), ao longo do tempo, grupo hipóxia anêmica



Tamponamento Cardíaco

Figura 62 - Boxplots para quociente respiratório sistêmico (QRS), ao longo do tempo, grupo hipóxia estagnante



Figura 63 - Boxplots para quociente respiratório sistêmico (QRS), ao longo do tempo, grupo hipóxia hipóxica

Considerando-se os QRM calculados, valores, no geral, mais baixos, foram encontrados, em relação aos QRS. Tendência de elevação foi observada nos grupos hipóxia e anemia, com relativa estabilidade, nos demais grupos.



Figura 64 - Boxplots para quociente respiratório miocárdico (QRM), ao longo do tempo, grupo controle



Figura 65 - Boxplots para quociente respiratório miocárdico (QRM), ao longo do tempo, grupo sepse



Figura 66 - Boxplots para quociente respiratório miocárdico (QRM), ao longo do tempo, grupo hipóxia anêmica



Figura 67 - Boxplots para quociente respiratório miocárdico (QRM), ao longo do tempo, grupo hipóxia estagnante



Figura 68 - Boxplots para quociente respiratório miocárdico (QRM), ao longo do tempo, grupo hipóxia hipóxica

Relativa estabilidade para controle, sepse e tamponamento, entretanto, além do hipóxia, o grupo anemia também apresentou tendência de elevação em seus valores, na fase final.

I.2 Comportamento do conteúdo sanguíneo total de CO₂ (ctCO₂), ao longo do tempo: análise qualitativa

Diante das possíveis limitações do estudo apenas da PCO₂ (vide discussão), curvas comparativas da evolução do ctCO₂, ao longo do tempo, também foram construídas e analisadas (**Figs. 69 a 73**), nos compartimentos de maior interesse (arterial, pulmonar e coronário).

Diferenças puderam ser observadas em relação às curvas isoladas de PCO₂. Inicialmente, como esperado (já que o ctCO₂, além do CO₂ dissolvido no plasma, contempla também a parcela ligada à Hb e a parcela desse gás sob a forma de HCO₃⁻) valores sempre mais elevados de ctCO₂ em relação aos correspondentes de pCO₂ foram identificados.



Figura 69 – Médias para ctCO₂ (vol% ou ml/100ml) nos compartimentos arterial (ART), pulmonar (PA) e coronariano (CS), ao longo do tempo, no grupo sham.



Figura 70 - Médias para ctCO₂ (vol% ou ml/100ml) nos compartimentos arterial (ART), pulmonar (PA) e coronariano (CS), ao longo do tempo, no grupo sepse


Figura 71 - Médias para ctCO₂ (vol% ou ml/100ml) nos compartimentos arterial (ART), pulmonar (PA) e coronariano (CS), ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica



Figura 72 - Médias para ctCO₂ (vol% ou ml/100ml) nos compartimentos arterial (ART), pulmonar (PA) e coronariano (CS), ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante



Figura 73 - Médias para ctCO₂ (vol% ou ml/100ml) nos compartimentos arterial (ART), pulmonar (PA) e coronariano (CS), ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica

Valores médios de ctCO₂ bastante estáveis para o grupo controle, foram encontrados. Para o grupo sepse, valores também estáveis entre si, porém claramente decrescentes, ao longo do tempo (aqui, encontrando-se ausente o típico aspecto de alargamento da distância venosa mista para arterial, como demonstrado e sabidamente existente para os gradientes de pCO₂ venosos mistos - arteriais). Para a anemia, padrão totalmente distinto foi encontrado, com tendência de queda e extrema convergência entre todos os compartimentos. Para o tamponamento, também tendência de queda progressiva foi marcante para os compartimentos, exceto para o seio coronário, onde o ctCO₂ aumentou nas últimas fases, estabelecendo claro distanciando da curva arterial (aumento do gradiente). Dentro da tendência de queda, algum alargamento da distância dos valores pulmonares e arteriais pode ser observado. Já para a hipóxia, tendência de queda e convergência, semelhantes à anemia foram encontradas, exceto pelo fato de uma grande

oscilação positiva na curva pulmonar em T3 (com posterior retorno ao desenho prévio da mesma). Essa oscilação ilustra uma limitação da função utilizada para o cálculo do ctCO₂, conforme demonstrado nas **Figs. 74 e 75**. Alguns outros poucos "outliers" precisaram ser excluídos dessa análise, pelo mesmo motivo (vide adiante, ainda no *anexo A*, item *Suplemento – discussão,* na seção *I.4 Cálculo do ctCO₂: limitações matemáticas*, para maiores detalhes em relação a esse achado).



Figura 74 – Gráfico da função f(x) = ctCO₂ = 54,50437051 . {[1-(0,0289 . 11,3)] / [(3,352-(0,456x)] . (8,142-7,276)}

Х	у	-2,0	49,6841
-15,0	52,4877	-1,0	49,1069
-14,0	52,3933	0	48,3726
-13,0	52,2895	1,0	47,4071
-12,0	52,1751	2,0	46,0807
-11,0	52,0481	3,0	44,1446
-10,0	51,9066	4,0	41,053
-9,0	51,7477	5,0	35,3312
-8,0	51,5681	6,0	21,138
-7,0	51,3635	7,0	-73,9562
-6,0	51,1283	8,0	123,9425
-5,0	50,8549	9,0	81,8364
-4,0	50,5334	10,0	71,519
-3,0	50,1498	11,0	66,8563

Figura 75 – Pontos (x,y) da função f(x) = ctCO₂ = 54,50437051 . {[1-(0,0289 . 11,3)] / [(3,352-(0,456x)] . (8,142-7,276)}. Destaque para os pontos (7;-73,9562) e (8;123,9425)

II Gradientes regionais de O₂, lactato, CO₂ e glicose em outros compartimentos vasculares

Após apresentados os resultados que compõem a análise do perfil do metabolismo miocárdico (objetivo principal da presente tese), segue a apresentação dos resultados obtidos na avaliação qualitativa do comportamento do O₂, lactato, CO₂ e glicose, nos demais compartimentos estudados, também nos diversos modelos estudados. Ao todo, seis compartimentos encontram-se representados: átrio direito, cava inferior, cava seio coronário, artéria pulmonar e ventrículo direito. Os superior, compartimentos vasculares da artéria pulmonar e seio coronário foram novamente representados, para facilitar as comparações. As figuras a seguir, descrevem o comportamento das referidas substâncias, agrupadas por modelo. Sendo assim, as Figs. 76 a 80 mostram o comportamento da SO₂ para controles, sepse, anemia, tamponamento e hipóxia, respectivamente; as Figs. **81 a 85** o comportamento da PCO₂, com a mesma ordem para os modelos; as Figs. 86 a 90 para o lactato e as Figs. 91 a 95, para glicose, respectivamente.



Figuras 76 – Médias da SO₂ (%), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo sham.



Figuras 77 - Médias da SO₂ (%), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo sepse.



Figuras 78 - Médias da SO₂ (%), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica. AT = átrio direito, CI – cava inferior, CS = cava superior, SC = seio coronário, AP = artéria pulmonar, V = ventrículo.



Figuras 79 - Médias de SO₂ (%), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante. AT = átrio direito, CI – cava inferior, CS = cava superior, SC = seio coronário, AP = artéria pulmonar, V = ventrículo.



Figuras 80 - Médias de SO₂ (%), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica. AT = átrio direito, CI – cava inferior, CS = cava superior, SC = seio coronário, AP = artéria pulmonar, V = ventrículo.

Enquanto a ScsO₂ se manteve relativamente estável em todos os grupos (mas com tendência de queda nos últimos tempos, como discutido nas seções anteriores), todos os demais compartimentos estudados apresentaram queda na SO₂, guardando algumas diferenças nos padrões de instalação. Claramente, a saturação do SC se apresenta como a mais baixa de todo o organismo. De maneira geral, ao longo do tempo, a SO₂ da veia cava superior (VCS) se apresentou sempre com os maiores valores para essa variável e, excluindo-se o seio coronário, a veia cava inferior (VCI) apresentou os menores, com diferença mantida de cerca de 20% (absoluto) entre elas. Qualitativamente, as SO₂ dos átrios, também ao longo do tempo, exceto no grupo controle, pareceu apresentar comportamento distinto daquele observado para a VCS (valores maiores) e para o ventrículo (V) e artéria pulmonar (AP) – menores valores. O comportamento das curvas para AP e V foram muito

similares, ao longo do tempo. Sepse, anemia e tamponamento, apresentaram padrões progressivos e quase que lineares de queda nessa variável, para todos os compartimentos, enquanto que na hipóxia, essa queda foi mais acentuada, já com um ponto de inflexão negativo em T1, demarcando súbita, progressiva e intensa redução nos valores de SO₂ medidos. Essa redução foi a mais intensa entre os grupos, seguida pela hipóxia anêmica, atingindo valores muito próximos daqueles, extremamente baixos, medidos na circulação venosa coronária.



Figuras 81 - Médias da PCO₂ (mmHg), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo sham.



Figuras 82 - Médias da PCO₂ (mmHg), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo sepse.



Figuras 83 - Médias da PCO₂ (mmHg), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica. AT = átrio direito, CI – cava inferior, CS = cava superior, SC = seio coronário, AP = artéria pulmonar, V = ventrículo.



Figuras 84 - Médias de PCO₂ (mmHg), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante. AT = átrio direito, CI – cava inferior, CS = cava superior, SC = seio coronário, AP = artéria pulmonar, V = ventrículo.



Figuras 85 - Médias de PCO₂ (mmHg), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica. AT = átrio direito, CI – cava inferior, CS = cava superior, SC = seio coronário, AP = artéria pulmonar, V = ventrículo.

Conforme destacado, a PCO₂ do SC foi a maior dentre todos os compartimentos vasculares dos animais estudados. De forma geral, a VCI apresentou os maiores valores de PCO₂, na sequência, e a VCS tendeu a apresentar os menores. Comportamentos distintos dessa variável foram observados entre os modelos, e apresentados anteriormente na seção 4.1.7.1 Comportamento da PCO₂ coronariana, arterial e venosa mista. Em suma, incremento com padrão parabólico, ao longo do tempo, foi observado para o SC na sepse assim como nos controles (bem nítido na sepse, na qual os demais compartimentos apresentaram aumentos menos parabólicos e quase que lineares, nos valores da PCO₂). Relativa estabilidade na anemia e na hipóxia, além de um padrão de aumento linear progressivo para o tamponamento também foram observados. De maneira geral, excetuando-se o SC, os demais compartimentos evoluíram de maneira bem próxima, ao longo do tempo. Na anemia, V, AP e CI alcançaram e chegaram a ultrapassar os valores da PCO₂ coronária. No tamponamento, a maior proximidade e similaridade de comportamento entre as curvas, dentre todos os grupos foi observada. Já na hipóxia, a relativa estabilidade, ao longo do tempo, parece ser quebrada, na última fase, por uma grande queda no PCO2 coronário, distinta da evolução dos demais compartimentos. Sepse e tamponamento atingiram os maiores valores de PCO₂, para todas as curvas, em comparação com os demais grupos (atingindo intervalos de valores máximo e mínimo entre 60 e 65 mmHg).



Figuras 86 - Médias de lactato (mmol/L), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo sham.



Figuras 87 - Médias de lactato (mmol/L), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo sepse.



Figuras 88 - Médias de lactato (mmol/L), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica. AT = átrio direito, CI – cava inferior, CS = cava superior, SC = seio coronário, AP = artéria pulmonar, V = ventrículo.



Figuras 89 - Médias de lactato (mmol/L), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante. AT = átrio direito, CI – cava inferior, CS = cava superior, SC = seio coronário, AP = artéria pulmonar, V = ventrículo.



Figuras 90 - Médias de lactato (mmol/L), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica. AT = átrio direito, CI – cava inferior, CS = cava superior, SC = seio coronário, AP = artéria pulmonar, V = ventrículo.

As menores concentrações de lactato foram registradas no seio coronário. De maneira oposta, a VCS apresentou os maiores valores de lactato, dentre todos os compartimentos. Diferentes padrões de incremento no lactato puderam ser vistos, entre os modelos. Apenas a sepse apresentou incremento praticamente linear, similar para todos os compartimentos. Para anemia, tamponamento e hipóxia, pontos de inflexão positivos marcaram claramente o início do aumento progressivo do lactato. Particularmente para a anemia, ao longo dos tempos, as mais elevadas concentrações de lactato, inicialmente observadas na VCS se inverteram e se tornaram as mais baixas na última fase, substituindo o seio coronário, que passou a ter valores indistinguíveis daqueles medidos nos demais compartimentos. Os mais elevados valores de lactato foram encontrados no grupo hipóxia, da ordem de quase 9 mmol/l, especificamente na VCI, quando, ao mesmo tempo, a maior

diferença entre curvas também foi observada (aproximadamente 2,5 mmol/l, entre a VCI e o SC).



Figuras 91 - Médias de glicose (mmol/L), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo sham.



Figuras 92 - Médias de glicose (mmol/L), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo sepse.



Figuras 93 - Médias de glicose (mmol/L), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo hipóxia anêmica. AT = átrio direito, CI – cava inferior, CS = cava superior, SC = seio coronário, AP = artéria pulmonar, V = ventrículo.



Figuras 94 - Médias de glicose (mmol/L), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo hipóxia estagnante. AT = átrio direito, CI – cava inferior, CS = cava superior, SC = seio coronário, AP = artéria pulmonar, V = ventrículo.



Figuras 95 - Médias de glicose (mmol/L), em diferentes compartimentos vasculares, ao longo do tempo, no grupo hipóxia hipóxica. AT = átrio direito, CI – cava inferior, CS = cava superior, SC = seio coronário, AP = artéria pulmonar, V = ventrículo.

Padrões bastante distintos também foram observados entre para as curvas de glicose. As maiores diferenças entre curvas aconteceram no grupo hipóxia (da ordem de 1,2 mmol/l, em T3), muito próximas das diferenças observadas no controle, da ordem de 0,8 mmol/l. Também na hipóxia ocorreram as maiores variações ao longo do tempo, da ordem de 3 mmol/l. Na VCS foram encontrados os valores mais baixos de glicose do organismo, de forma consistente entre todos os grupos e tempos. Exceção cabe ao grupo anemia, onde logo após o BL, o SC passa a apresentar os menores valores e a VCS passa a ocupar as primeiras posições, mantendo apenas valores mais baixos em relação à VCI. De forma oposta, a VCI apresentou as maiores concentrações de glicose, entre os diferentes compartimentos, na maioria dos modelos e tempos (seguida de perto pela AP, na sepse e na hipóxia estagnante). No grupo sepse e hipóxia hipóxica (menos nítido, mas ainda assim, presente no grupo hipóxia anêmica), as curvas de glicose apresentam uma endentação, caracterizada por um pico de valores máximos, comum a todos os compartimentos, seguido de súbita queda na última fase. Na anemia e tamponamento, as curvas, no geral, parecem tender a se separar ao longo do tempo. Nos grupos sepse e hipóxia, onde a endentação ocorre nas curvas, essa separação parece tender até os valores de pico, quando, na queda, as curvas parecem tender a se aproximar.

III Gradientes regionais: gradientes transepáticos

Com o banco de dados elaborado pelo grupo, outras análises, sob diversas óticas, poderão ser realizadas, no futuro. Pretendemos dirigir algumas dessas possíveis análises para a avaliação do comportamento do metabolismo de outras regiões, avaliando possíveis diferenças entre oferta e consumo de O₂, produção de lactato, distribuição de fluxo e consumo / produção locais de glicose.

III.1 Análise preliminar do metabolismo hepático em modelos de hipóxia

Como o projeto previa coleta de amostras das veias porta e suprahepática (ramo direito), uma análise preliminar do metabolismo hepático pôde ser realizada. A título de exemplo, os gradientes entre esses vasos foram analisados e comparados entre os grupos sepse e tamponamento, do ponto de vista qualitativo. As **Figs. 96 a 101** mostram, respectivamente, o comportamento das médias do fluxo portal; dos gradientes jejunais de CO₂ (jejunoarterial); da PCO₂ portal, supra-hepática e arterial; os gradientes de CO₂ hepatoportais e hepatoarteriais, ao longo do tempo, para os grupos sepse e hipóxia estagnante.



Figura 96 - Médias de fluxo portal (ml/min), ao longo do tempo, para os grupos sepse e hipóxia estagnante.



Figura 97 – Médias dos gradientes jejunais de PCO₂ (tonometria - mmHg) para os grupos sepse e hipóxia estagnante (GjaCO₂ = PCO₂ jejunal – PCO₂ arterial).



Figura 98 – Médias da PCO₂ (mmHg) na veia porta, veia supra-hepática D (SH) e na artéria femoral, ao longo do tempo, para o grupo sepse.



Figura 99 – Médias da PCO₂ (mmHg) na veia porta, na veia supra-hepática D (SH) e na artéria femoral, ao longo do tempo, para o grupo hipóxia estagnante.



Figura 100 – Médias dos gradientes hepatoportais de PCO₂ (mmHg) para os grupos sepse e hipóxia estagnante (GhpCO₂ = PCO₂ supra-hepático – PCO₂ portal).



Figura 101 – Médias dos gradientes hepatoarteriais (artéria hepática) de PCO₂ (mmHg) para os grupos sepse e hipóxia estagnante (GhaCO₂ = PCO₂ artéria hepático – PCO₂ portal).

Em ambos os grupos houve progressiva queda no fluxo portal, ao longo do tempo, sendo essa, mais acelerada, em fases iniciais, para o grupo sepse (**Fig. 96**). Em direção oposta, mas de forma análoga, se comportaram os gradientes jejunais de PCO₂ medidos através da tonometria (**Fig. 97**). Na análise dos dados do PCO₂ no diferentes compartimentos (**Figs. 98 e 99**), a veia porta se apresentou com os maiores valores de PCO₂, seguida pela veia supra-hepática direita e, depois, a artéria femoral. Maiores valores da PCO₂ supra-hepática foram alcançados na sepse em relação ao tamponamento e uma tendência de queda, na fase final, foi observada na veia porta. Diferentemente do esperado, queda evolutiva dos gradiente hepatoportais de CO₂ foi observada em ambos os grupos, bem mais expressiva precocemente, no grupo sepse (**Fig. 100**). Por outro lado, um aumento parecido ocorreu para o gradiente hepatoarterial (**Fig. 101**), apesar de uma queda inicial, posteriormente modifica, para o grupo sepse.

Em termos metabólicos, analisamos, também do ponto de vista qualitativo, os gradientes transepáticos de glicose no grupo hipóxia hipóxica, dessa vez, em comparação com o grupo controle (**Figs. 102 a 105**). No grupo controle, na maior parte do tempo, a veia supra-hepática e artéria femoral possuem níveis de glicemia estáveis e semelhantes entre si (em torno de 3 mmol/I). Ambos, um pouco mais elevados que aqueles observados na veia porta (em torno de 2 mmol/I) – **Fig. 102**. Já para o grupo hipóxia hipóxica, um padrão de incremento progressivo das concentrações, em todos os compartimentos (chegando a 6 mmol/I), pôde ser observado, com queda expressiva na última fase. Além disso, um maior distanciamento entre os valores médios de glicemia na artéria femoral e veia supra-hepática, em

relação à veia porta (chegando a quase 2 mmol/l), ficou explícito, ao longo do tempo (**Fig. 103**). Quando analisados os gradientes transepáticos de glicose (hepatoportais e hepatoarteriais), para o grupo controle, eles se comportam de forma bastante estável e próxima (**Fig. 104**). No entanto, para o grupo hipóxia hipóxica, enquanto o gradiente hepatoarterial se mantém estável durante todo o tempo, um notável aumento (de mais de seis vezes) se processa no gradiente hepatoportal (**Fig. 105**), pelo aumento do componente supra-hepático e queda do componente portal (**Fig. 103**).



Figura 102 – Média das concentrações de glicose (mg/dl) nas veias porta, supra-hepática D (SH) e na artéria femoral, ao longo do tempo, para o grupo sham.



Figura 103 – Média das concentrações de glicose (mg/dl) nas veias porta, supra-hepática D (SH) e na artéria femoral, ao longo do tempo, para o grupo hipóxia hipóxica.



Figura 104 – Média dos gradientes hepatoportais (SH-P) e hepatoarteriais (SH-A) de glicose (mg/dl) para o grupo controle (GhpCO₂ = PCO₂ supra-hepático – PCO₂ portal; GhaCO₂ = PCO₂ supra-hepático – PCO₂ artéria femoral).



Figura 105 – Média dos gradientes hepatoportais (SH-P) e hepatoarteriais (SH-A) de glicose (mg/dl) para o grupo hipóxia hipóxica (GhpCO₂ = PCO₂ supra-hepático – PCO₂ portal; GhaCO₂ = PCO₂ supra-hepático – PCO₂ artéria femoral)

Suplemento - discussão

I. Discussão complementar sobre a análise do CO₂ transmiocárdico

I.1 Quocientes respiratórios sistêmico (QRS) e miocárdico (QRM): limitação da PCO₂

O estudo do quociente respiratório (que representa uma característica do organismo em relação à proporção da produção de $CO_2 - VCO_2$ por unidade de oxigênio consumido – VO_2) faz parte da Medicina há mais de 150 anos e sempre teve o seu foco dirigido para estudos nutricionais e metabólicos. Sua história remonta ao século 19, mais precisamente em 1850, quando

Regnault e Rieset descreveram as características das trocas gasosas, permitindo que, em 1862, Pettenkofer e Voit calculassem a produção de calor na respiração. Com isso, Rubner, em 1894, inventou o calorímetro, posteriormente aprimorado por Atwater, Rosa e Benedict e tal qual foi utilizado por várias décadas por diversos serviços ao redor do mundo, no campo da pesquisa e assistência médica.(221)

Como seria de se esperar, o interesse pelo uso dessa tecnologia, no ambiente da terapia intensiva surgiu, ao longo do tempo, mas esse uso continuou prioritariamente restrito ao campo da avaliação das necessidades energéticas e nutricionais dos pacientes graves, trazendo grandes contribuições nessa área(222-224) Isso se deve ao fato de a capacidade de um organismo produzir mais ou menos CO₂, a partir da respiração de suas células, depende, além de características intrínsecas desse organismo, da natureza do substrato energético utilizado.

Entretanto, quando se fala de substrato energético é impossível não falar de oxigenação, como o "outro lado da moeda" da respiração celular. E a oxigenação (ou a falta dela, no caso, a hipóxia ou o choque), representa talvez, a maior das preocupações do intensivista, em relação ao cuidado dos pacientes graves. Por outro lado, a avaliação metabólico-nutricional é muitas vezes relegada a segundo plano, ou quando presente, na quase totalidade das vezes, é feita de forma fragmentada e dissociada da avaliação das demais disfunções presentes do organismo doente. É possível depreender, dos estudos metabólicos realizados que, mais do que em qualquer outro órgão, a unidade entre respiração, nutrição e hemodinâmica fica mais evidente, por ser o coração um órgão capaz de manipular o substrato energético como

mecanismo adaptativo ou compensatório frente a situações de hipóxia. Por esse motivo, a análise do QR parece ser um passo importante no entendimento da sua fisiologia. O QR se situa na interface, ou fronteira entre metabolismo e hemodinâmica, algo que parece ser extremamente apropriado para a análise do comportamento miocárdico nas doenças graves.

Sabendo que a PCO₂ é uma função hiperbólica da ctCO₂ mas que essa relação, em faixas próximas da normalidade para a PCO₂, é quase linear,(225) optou-se por, inicialmente, calcular os quocientes utilizando os valores da PCO₂, já que se mostraram extremamente variáveis, no contexto dos diferentes modelos de hipóxia estudados. A PCO₂ (e não do ctCO₂) já foi utilizada para o cálculo do QR, em outros estudos com pacientes graves, mostrando correlação com os níveis de lactato e podendo ser um marcador de metabolismo anaeróbico.(226)

Diante dos dados calculados para os animais do estudo e expressos sob a forma de boxplots nas **Figs. 59 a 68** são dignos de nota os valores elevados para os QR sistêmicos e miocárdicos, mesmo no controle. Sabe-se que os equivalentes calóricos esperados para a oxidação de diferentes substratos *in vivo*, expressos pelo QR, são da ordem de 1,0 para carboidratos; aproximadamente 0,8 para proteínas e 0,7 para lipídios.(227) Valores mais elevados apenas poderiam ser observados em situações de metabolismo anaeróbico envolvendo gênese de ácidos. Situação essa, impossível como no caso, por exemplo, do grupo controle, no BL, onde o valor do QRS médio foi de aproximadamente 1,75 e o QRM médio foi de 1,25. De forma geral, os QRM calculados se apresentaram como mais baixos em relação aos sistêmicos, certamente pelo fato de o PCO₂ miocárdico ser, de forma consistente, mais elevado que o PCO₂ venoso misto.

A interpretação para esse fato recai sobre as inconsistências e possíveis erros previstos nas análises do QR.(228) Uma fonte de erro clara, no presente caso, é o uso da pCO₂ como estimativa da VCO₂. Apesar de a PCO₂ ser função linear do ctCO₂ em faixas próximas da normalidade, as condições aqui estudas envolveram diferente situações de hipóxia extrema, onde essa correlação certamente não é mantida. Além disso, variações no "pool" de CO₂ em experimentos agudos, pode ser fonte de erro em estimativas do QR(227) Talvez a tendência ao longo do tempo desses QR, assim calculados, pudesse ser utilizada, como foi proposto em estudo anterior, dada a facilidade na mensuração da PCO₂ em oposição à obtenção do ctCO₂,(226) mas parece ser mais provável que a falta de precisão desse tipo de análise possa ser proibitiva tornando difícil a interpretação desses dados.

Dessa forma, o cálculo do ctCO₂ torna-se imprescindível para a complementação dessa análise.

1.2 Cálculo do conteúdo total de CO₂ sanguíneo: vantagens e dificuldades Pelos dados aqui discutidos, a disponibilidade do ctCO₂ seria fundamental para qualquer análise envolvendo QR (estimativa da VCO₂) e para o entendimento do real papel do CO₂ no metabolismo miocárdico nas doenças graves. Entretanto, apesar de sua importância, sem o uso da calorimetria indireta, a obtenção dessa variável, historicamente, tem se mostrado difícil. Intuitivamente, como a mensuração da PCO₂ é simples e amplamente disponível, seu cálculo, a partir dessa variável parecia ser um caminho natural a ser seguido. Entretanto, a complexidade dos fenômenos físico-químicos que envolvem essa relação trouxe grandes dificuldades a esse processo.

Distintas e cada vez mais aprimoradas foram as tentativas de se correlacionar e se obter matematicamente valores precisos de ctCO₂ a partir da PCO₂.(229;230) As mais precoces, nem consideravam os efeitos dos hoje sabidamente importantes na relação PCO₂ e ctCO₂, como a SO₂ e o pH.(231) Dessa forma, devido à falta de conhecimento sobre todos os determinantes envolvidos e ao grande número de cálculos envolvidos nessa tarefa, apenas após o desenvolvimento dos sistemas computacionais, os primeiros êxitos, em termos de precisão, começaram a surgir.(232-234)

Mas foi só no final da década de 80, que em uma conjuntura que envolvia o conhecimento mais apurado das relações PCO₂, ctCO₂, seus determinantes, a disponibilidade de computadores e o domínio de softwares apropriados para os cálculos, que fórmulas mais precisas foram definidas e devidamente validadas em seres humanos, incluindo a previsão de situações nas quais mudanças em todas as variáveis biológicas envolvidas estariam contempladas e incorporadas na modelagem matemática.(235) Outros estudos surgiram, posteriormente, tentando aprimorar os modelos propostos a partir da discussão do papel de determinantes específicos(236) ou buscando o cálculo direto da diferença venoarterial do ctCO₂,(237) porém com o inconveniente do uso restrito a situações experimentais específicas como no caso de temperaturas controladas.

Mesmo a maioria dos equipamentos de gasometria atualmente disponíveis não medem diretamente o ctCO₂, mas o calculam, com base nos referenciais teóricos aqui citados.(238) Complexos métodos de mensuração direta já foram descritos mas poucos dos equipamentos disponíveis atualmente medem diretamente ctCO₂, e quando o fazem, se utilizam de técnicas que envolvem acidificação da amostra e a medida do CO₂ liberado através de eletrodos íon-seletivos. Entretanto, a precisão desses métodos ainda é discutível.(239)

Com base nesse racional, utilizando-se também de recursos computacionais, o ctCO₂ total foi calculado para os diversos modelos estudados, com base nos melhores modelos matemáticos encontrados e aqui apresentados nas **Figs 69 a 73**. Vale ressaltar que, nitidamente, em todos os grupos, o ctCO₂ coronariano foi o maior, dentre os compartimentos estudados (seio coronário, artéria pulmonar e artéria femoral). Em relação aos gradientes venoarteriais, foi observada aparente estabilidade no controle e na sepse (apesar de queda global dos conteúdos, em todos os compartimentos, ao longo do tempo), mas um padrão de estreitamento e queda global absoluta foi encontrado na anemia e hipóxia com alargamento na hipóxia estagnante.

Pouca literatura pôde ser encontrada como base para a interpretação desses achados, mas nenhum dos artigos analisou o comportamento do ctCO₂ coronariano. Boa parte da literatura existente sobre o comportamento do CO₂ miocárdico em contextos de doenças graves ficou restrita à análise do aumento expressivo da PCO₂ coronariana durante a parada cardiorrespiratória.(240) Pela possível correlação entre aumento da PCO₂ miocárdica e injúria isquêmica, esse achado inclusive motivou estudos experimentais com a

210

administração de agentes tampão para o CO_2 , sem qualquer impacto, provavelmente porque o aumento da PCO_2 deve ser epifenômeno e não a causa das alterações patológicas observadas. Nesses estudos, o incremento na PCO_2 coronariana foi bem maior do que o observado nos experimentos aqui em discussão, chegando a 132 a 346 Torr, com níveis estáveis de PCO_2 arterial.(43;241) Excluindo a possibilidade de mal-posicionamento do cateter coronário, visto que ambos os estudos citados foram realizados em suínos(98) e o aumento sistêmico de CO_2 e não exclusivamente coronariano (visto que em alguns estudos apenas a PCO_2 coronariana foi mensurada) é possível inferir que esses elevados valores devam estar correlacionados com metabolismo anaeróbico, isquemia e necrose tecidual. Reforçando essa tese, em um deles, os níveis muito elevados de PCO_2 coronário se correlacionaram inversamente fluxo coronário e sucesso na reanimação.(241)

I.3 Análise do CO₂ coronariano: possíveis interpretações

Com base nos dados apresentados, é possível que o fluxo seja um importante determinante do gradiente coronariano de PCO₂, haja vista que nos modelos de hipóxia estagnante, tantos os gradientes da PCO₂ como os do ctCO₂ se alargam, ao longo do tempo. A propósito, os gradientes coronarioarteriais de PCO₂ mantiveram-se estáveis com tendência de alargamento tardiamente em todos os modelos, exceto na hipóxia hipóxica. A mudança de substrato, gerando variações no QR, poderia ser um confundidor, mas nos modelos de hipóxia e anemia, onde o maior consumo de glicose foi observado, os gradientes de PCO₂ e ctCO₂ se reduziram ou ficaram estáveis. Um único estudo, que teve como objetivo analisar a correlação entre gradientes CO₂ miocárdicos e fluxo miocárdico, concluiu pela não existência dessa relação, dada à estabilidade dos gradientes venoarteriais coronários de PCO₂, especulando sobre os potenciais impactos da mudança de substrato energético como um fator confundidor.(44) Além de não ter efetuado medidas dos substratos energéticos cardíacos, esse estudo foi realizado no pré-operatório de cirurgia de revascularização miocárdica, utilizando-se da posição de Trendelemburg como meio para a indução variações de DC e fluxo coronariano. As mudanças no DC conseguidas foram apenas mínimas, tornando difícil qualquer conclusão a respeito da relação entre gradiente de CO₂ miocárdico e fluxo.

Em suma, diferentes padrões de comportamento do CO₂ miocárdico puderam ser observados nos modelos de hipóxia estudados, em função do tipo de injúria hipóxica induzida. Esses gradientes parecem refletir fluxo, visto que se alargaram progressivamente em todos os grupos, exceto na hipóxia hipóxica. Além da hipóxia, é possível que algum estreitamento tenha acontecido temporariamente (fases intermediárias) no grupo anemia. Além disso, faz-se necessário acrescentar que, exatamente nesses dois modelos, as maiores taxas de consumo de glicose ocorreram, nas fases finais, gerando maior incremento no QRM, mas ainda assim mantendo estreitos esses gradientes de PCO₂ coronarioarteriais, possivelmente por ter prevalecido maior contribuição do componente fluxo.

Um fator que merece destaque foi o fato de a PCO₂ coronariana ser a maior do organismo, não pelo fato em si, mas pela observação de que a perda dessa posição implicou em gravidade (surgimento em fases tardias).

Observando os gráficos da PCO₂, ao longo do tempo, na comparação dos diversos compartimentos vasculares regionais (vide **Figs. 79 a 83**), independentemente se as médias coronarianas apresentavam trajetória gráfica de elevação, descenso ou estabilidade, sempre que esses valores deixavam de ser os maiores, se aproximando das médias dos demais compartimentos vasculares, implicava em gravidade. Essa ocorrência pôde ser vista em todos os grupos, nas fases mais tardias de evolução.

Análises mais aprofundadas merecerão ser realizadas nesse contexto, no futuro, diante da possibilidade desses gradientes poderem corresponder a potenciais marcadores precoces de comprometimento funcional miocárdico, já que o fluxo é um importante mecanismo compensatório da função miocárdica no exercício e na doença. Usos possíveis compreenderiam, seu emprego como parâmetro para monitorização da função cardíaca nas doenças graves, caso disponíveis beira-leito, ou até mesmo, como agente terapêutico, diante das evidências do impacto do CO₂ como mediador da vasodilatação coronariana.

I.4 Cálculo do ctCO₂: limitações matemáticas

O traçado da curva do ctCO2 na artéria pulmonar, para o grupo hipóxia hipóxica, mereceu destaque por ter apresentado um comportamento atípico, com súbita ascensão na penúltima fase (T3) e posterior queda em T4, retornando ao traçado anteriormente apresentado. Da mesma forma, alguns poucos outros valores atípicos foram observados, incluindo valores negativos, durante os cálculos realizados para a obtenção do ctCO₂. A técnica utilizada foi apresentada nos métodos e foi publicada em 1988, por Douglas AR, et.

al..(235) Essas fórmulas, além de possuírem adequada validação e terem sido elaboradas a partir de melhoramentos e refinamentos dos modelos matemáticos clássicos, permitia o cálculo do conteúdo nos mais diferentes contextos patológicos, com as mais diferentes composições em todos os determinantes conhecidos e considerados na relação PCO₂ vs. ctCO₂. Ou seja, não ficando restrita a cenários controlados de mesma temperatura, pH ou qualquer outra variável envolvida. Ainda assim, valores atípicos haviam sido obtidos e foi necessário interpretá-los. Para tanto, consideramos uma situação real: a amostra de sangue do seio coronário, do animal 1 (um) do grupo hipóxia hipóxica, analisado no T3 (correspondente a uma FiO₂ de 12%). Nessa amostra, a ScsO₂ era de 6,7%; o pH de 7,276; a Hb 11,3; a PCO₂ 45,0 e temperatura central de 36,9° C. Com esses dados, o ctCO₂ calculado foi de -14,7 ml/100ml. Descartada a possibilidade de erro de cálculo, através de revisão da fórmula e etapas do cálculo, a opção foi pela construção do gráfico que representasse a função $f(x) = ctCO_2$, sendo $x = ScsO_2$, com todas as demais variáveis citadas acima. Com o auxílio de um programa de computador específico (freeware "Graphmática para Win32", versão 2003p, de autoria de Keith Hertzer e Carlos Malaca, Portugal), o traçado obtido pode ser observado na Fig. 74.

O traçado deixou claro o motivo pelo qual valores negativos e valores positivos muito elevados foram obtidos durante o cálculo do ctCO₂. O gráfico possui assíntotas para valores de "x" muito baixos (entre 6 e 8), conforme podemos observar também na **Fig. 75**, que traz uma tabela de pontos (x,y), com valores nessa faixa.

Sendo assim, apesar de apropriada para o contexto, a fórmula utilizada apresenta essa limitação matemática para a faixa de valores extremos observados nos animais expostos aos modelos de hipóxia estudados. Essas ocorrências ficaram restritas ao grupo hipóxia hipóxica e apresentaram caráter esporádico. Esses valores foram excluídos da análise, por representarem artefatos matemáticos, sem plausibilidade biológica.

II Gradientes regionais de O₂, lactato, CO₂ e glicose em outros compartimentos vasculares – análise qualitativa

Conforme discutido nas seções anteriores, fez-se necessário, diante da lacuna percebida na literatura, um melhor entendimento do metabolismo miocárdico nos diferentes tipos de hipóxia antes do aprofundamento no estudo da origem e significado dos gradientes, já sabidamente conhecidos, da circulação venosa central para a circulação pulmonar. Para tanto, houve uma preocupação no sentido de que os principais compartimentos vasculares do organismo fossem mapeados, como fonte de dados para uma análise mais detalhada dos gradientes centrais, na tentativa de identificar as suas origens (a partir da identificação dos seus principais componentes e suas eventuais variações diante das injúrias induzidas) e sua interpretação, no contexto da doença e com base nos padrões de metabolismo miocárdico identificados, tentando responder a pergunta se eles refletem as alterações ocorridas no coração ou se apenas são consequência de misturas ainda heterogêneas de sangue na circulação central. Além disso, esses dados permitiram a contraposição dos perfis metabólicos e de oxigenação miocárdicos descritos

anteriormente a esses outros perfis regionais do organismo, auxiliando na compreensão do papel desse órgão no contexto das doenças graves.

Sendo assim, os perfis de médias da SO₂, CO₂, lactato e glicose foram avaliados também em outros cinco sítios, além do seio coronário, a saber: átrio direito, cava inferior, cava superior, artéria pulmonar e ventrículo direito, em cada um dos modelos e representados nas **Figs. 76 a 95**.

II.1 A menor SO₂ do organismo e as diferenças átrio / veia cava superior

Para a SO₂, por exemplo, já no controle, as diferenças TEO₂ regionais ficam claras, sendo a do território cerebral a menor (em torno de 25%) e a do coração a maior (em torno de 70 – 75%). É digno de nota o fato de o seio coronário manter, ao longo do tempo, os menores valores de SO₂, entre todos os modelos e todos os compartimentos.

Apesar de a análise ter sido apenas qualitativa, é possível também observar, apesar da queda dos valores dessa variável ao longo do tempo, em todos os modelos, que o ordenamento desses compartimentos permaneceu sempre o mesmo. A VCI manteve o segundo lugar em termos de menor SO₂, enquanto átrio direito (AD), artéria pulmonar (AP) e ventrículo direito (VD) ficaram mais próximos, entre as curvas da VCI e VCS. Como era de se esperar, VD e AP são curvas praticamente coincidentes, ao passo que a curva do AD se manteve sempre separada das duas, grosseiramente, a meia distância em relação a elas e a VCS. Apesar de parecer algo esperado, do ponto de vista anatômico, já que o sangue do átrio é a mistura do sangue oriundo da VCS, VCI e do óstio do seio coronário, trata-se de assunto que pode ganhar maior destaque dentro da discussão da origem dos gradientes centrais
e pulmonares de O₂. Na prática clínica, cateteres centrais, de uso rotineiro em pacientes graves são posicionados na VCS, próximos à entrada do AD. Dessa forma, apesar de poderem conter em alguma proporção sangue atrial, seu posicionamento favorece que a amostra seja predominantemente da cava superior. Nesse contexto, pelos dados demonstrados aqui, quanto mais a amostra central corresponder ao sangue da VCS maior será a diferença em relação ao sangue venoso misto, se distanciando da representatividade sistêmica e se aproximando da representação regional da TEO₂ de todo o segmento corporal cefálico (incluindo encéfalo, membros superiores, pulmões e toda a parede torácica).

A correlação entre sangue atrial e da artéria pulmonar é sabidamente maior que o da VCS(7;242) e, por esse motivo, a monitorização da SO₂ nesse sítio já foi aventada como um substituto mais apropriado às amostras venosas mistas, em relação ao sangue da VCS, através do uso de cateteres de fibra óptica.(243) Apesar de não haverem estudos com metodologia adequada para a avaliação dos riscos associados a esse procedimento, o receio de arritmias e outras complicações mecânicas, como perfuração atrial e tamponamento,(244) sempre foram os motivos que tornaram injustificável o uso dessa técnica, até mesmo porque nunca foi possível a demonstração de vantagens claras no emprego da SO₂ atrial como parâmetro de monitorização. Apesar de não ter ganhado o devido destaque, esse assunto mereceu alguma atenção em estudo recente, que demonstrou correlação entre a magnitude dos gradientes centrais (VCS) para pulmonares e óbito, em pacientes de terapia intensiva.(54) Nesse contexto, se as conhecidas diferenças existentes entre as concentrações de O₂ e lactato entre a circulação venosa central e mista se deverem mesmo à

interferência do sangue oriundo do óstio do seio coronário, o posicionamento involuntário ou deslocamento do cateter de artéria pulmonar (como utilizado no estudo citado) para o átrio, poderia diminuir a magnitude dos gradientes, a sua capacidade de refletir alterações no sangue venoso coronário e, até mesmo abolir eventuais papéis clínicos que essa variável possa vir a ter.

Sendo assim, gradientes calculados a partir das diferenças VCS e átrio teriam, hipoteticamente, maior chance de representar o que ocorre no seio coronário, caso isso realmente aconteça. Por outro lado, a comparação entre os gradientes átriopulmonares e VCS-pulmonares seria importante para responder definitivamente a essas questões.

II.2 O maior CO₂, a menor concentração de lactato e os gradientes de glicose

Antes de qualquer coisa, é digno de nota, que o PCO₂ coronariano é o mais alto, dentre todos os compartimentos e se mantém dessa forma, ao longo do tempo, em todos os grupos. Conforme discutido em seções anteriores, pouca literatura pode ser encontrada sobre PCO₂ coronário, a maioria dessa literatura sendo sobre incrementos no CO₂ coronário pós-PCR, sendo difíceis maiores comparações, já que o CO₂ em outros compartimentos não foi medido, em boa parte desses estudos. Diferentemente dos perfis da SO₂, as curvas da PCO₂, nos diferentes compartimentos, são bem mais próximas entre si, excetuando-se a do seio coronário. Ao longo do tempo, entretanto, apesar de alguma tendência de ascensão, em maior ou menor grau, ser comum a todos os modelos e sítios, o seio coronário, principalmente nos modelos seguidos até o óbito, apresenta senão tendência de queda, pelo menos incrementos menos intensos que os demais compartimentos. Dessa forma, em todos os grupos

(exceto controle), uma aproximação da PCO₂ coronária dos demais sítios pode ser observada. Além de não termos encontrados níveis de PCO₂ tão elevados como nesses estudos, a tendência das curvas aqui descritas parece ser exatamente contrária àquela observada nos estudos sobre PCO₂ coronária e PCR aqui já citados. Cautela deve existir na interpretação desses estudos, visto que parte do incremento da PCO₂ coronária pode ser reflexo do incremento global de CO₂ que ocorre pela hipoventilação, durante a reanimação cardiopulmonar, não avaliado nesses estudos. Além disso, os contextos parecem ser diferentes, visto que na PCR, metabolismo anaeróbico puro, isquemia e necrose tecidual miocárdica francas devam ter ocorrido. No contexto da hipóxia, diferentemente, talvez por interferência do componente metabólico na maior ou menor produção de CO₂, aproximação da PCO₂ coronária acontece em todos os grupos e decréscimo (ou pelo menos, grande desaceleração no seu aumento) só não ocorre no grupo hipóxia hipóxica.

Para as curvas de lactato, da mesma forma o perfil coronariano se destaca, com as menores médias da concentração dessa substância, dentre todos os compartimentos estudados. Fica assim clara a dimensão da diferença entre o perfil metabólico miocárdico e os demais órgãos. Conforme já discutido, o consumo miocárdico dessa substância, aparentemente maior nas fases precoces dos diversos modelos de hipóxia estudados, contribui para essas baixas concentrações. Não só o coração, mas outros órgãos nobres (como o cérebro), se utilizam do lactato como substrato energético alternativo, em situações de aumento de demanda.(245) Pontos de inflexão nas curvas de lactato existentes nos grupos tamponamento, anemia e hipóxia, ilustram que esse momento parece ser bem definido e que a fonte desse lactato é a VCS

(onde as maiores concentrações estão presentes). É sabido que o pulmão é uma fonte de lactato conhecida e, possivelmente, a maior fonte dessa substância, extremamente útil no contexto de doenças graves. (159) A idéia de que o lactato faz parte dos mecanismos compensatórios que o organismo possui para combater ameaças graves não é nova. O conceito do "shuttle" de remonta à década de 80, inicialmente em estudos sobre lactato exercício(246;247) mas ainda hoje representa um novo paradigma na terapia intensiva moderna. Isso não coloca em questão seu papel prognóstico, indubitável, mas proporciona uma releitura do seu papel no organismo. Muito além do que um produto de descarte, o lactato precisa ser considerado como um mecanismo adaptativo importante e que continua representando gravidade, possivelmente porque parece ser um dos últimos recursos possíveis de serem recrutados pelo organismo, em situações extremas. Com esse racional, apesar de ser mecanismo compensatório seu papel prognóstico continua a ser possível de ser entendido.

Apesar de toda a literatura sobre os gradientes de CO₂, O₂ e lactato, pouco é dito sobre gradientes de glicose, ou pelo menos, nenhum uso clínico desse conceito encontra-se atualmente em uso. Por esse motivo, foi decidido avaliar também os perfis dessa substância, enquanto principal substrato energético do organismo. Entretanto, poucos trabalhos já foram publicados com esse tema, sendo esses, restritos apenas ao campo experimental.(39-41) Conforme esperado, com o decorrer do tempo, em todos os modelos, a VCI passa a apresentar as maiores concentrações de glicose, provavelmente, em função da produção hepática. Em oposição, exceto no grupo anemia, onde foi observada a maior taxa de consumo de glicose miocárdico, entre os grupos, a VCS é o território no qual os menos valores de glicose puderam ser observados. Isso, certamente, se deve ao intenso consumo encefálico dessa substância.(245) Impressão sobre aparente exaustão no metabolismo de glicose surge nos modelos de sepse, anemia e hipóxia, com súbita mudança na tendência de aumento da concentração dessa substância em todos os compartimentos. Isso pode se dever à queda no consumo periférico dessa substância, por exemplo, através de aumentos na resistência periférica à insulina presente na síndrome da resposta inflamatória sistêmica (SRIS) e/ou redução na produção hepática. Há evidências de que algum grau de disfunção hepática subclínica possa ocorrer, por exemplo, mais precocemente na sepse, antes de gerar alteração na coagulação, gerando queda na liberação de glicose seja por disfunção hepatocelular ou pelo simples esgotamento das reservas de glicogênio hepático.(42) A análise dos gradientes transehepáticos (*seção III*, a seguir) discutirá outros aspectos dessas alterações nos diferentes modelos estudados.

III Metabolismo regional e outras análises possíveis: dados preliminares sobre os gradientes transepáticos

Assim como na análise dos gradientes transmiocárdicos, a inclusão do componente aferente (arterial) nas análises nos permite fazer inferências sobre o consumo *versus* produção de quaisquer das substâncias estudadas, de forma regional. A atenção, inicial, foi dirigida ao fígado, pelo seu importante papel no metabolismo do lactato (como clareador) e da glicose (enquanto fonte, através da glicogenólise e gliconeogênese). Por causa disso, amostras de

sangue também foram colhidas, em todos os animais estudados, da veia porta e da veia supra-hepática D, além de que o fluxo portal também foi monitorado continuamente, através da dopplerfluxometria. Com isso, foi possível se avaliar alguns detalhes da fisiologia hepática, nos diversos modelos estudados. Para essa análise preliminar, optamos por avaliar apenas os grupos sepse, hipóxia estagnante (para as análises de fluxo) e controle *vs.* Hipóxia hipóxica (para as análises dos gradientes de glicose).

III.1 Sobre fluxo e CO₂ transepático

O comportamento do fluxo portal na sepse é bastante semelhante ao comportamento do tamponamento. Na sepse, um aparente incremento transitório ocorre em T1, mas logo passa a cair progressivamente, como na hipóxia estagnante. Os gradientes jejunais de CO₂ (tonometria) seguem exatamente a mesma tendência, como esperado. Os textos disponíveis na literatura sobre fluxo portal na sepse, em sua maioria, o fizeram em situações de sepse ressuscitada após fluidos, dentro de um contexto sistêmico hiperdinâmico, com o fluxo portal acompanhando essa tendência.(42) Aqui, certamente por se tratar de sepse não ressuscitada, num contexto de queda progressiva de DC em ambos os modelos, a queda do fluxo portal e dos gradientes apenas refletiu o contexto sistêmico. Algum grau de compensação arterial pode ter havido, mas o fluxo na artéria hepática não foi mensurado no presente estudo.(248)

Já nas análises do CO₂ transepático, é nítido o fato da PCO₂ suprahepática (componente eferente) ser menor do que a PCO₂ portal (componente aferente). Como demonstrado nas Figs. 98 e 99, certamente por motivo da interferência do elevado CO₂ portal (oriundo do metabolismo intestinal) e da mistura intra-hepática com o sangue da artéria hepática, com baixas pressões parciais de CO₂. Dessa forma, o gradiente hepatoportal é decrescente ao longo do tempo, nos dois modelos (Fig. 100) diferentemente da maioria dos gradientes de CO₂, refletindo o comportamento do fluxo. Apesar de representar cerca de 75% do fluxo sanguíneo hepático, (249) as altas taxas de CO₂ portal e o decréscimo intrahepático fazem com que o gradiente seja decrescente e não possuir relação com fluxo. Já os gradientes hepatoarteriais, apresentam incremento ao longo do tempo, e parecem se correlacionar com o comportamento do fluxo sanguíneo hepático portal mensurado, bem como com o dos gradientes tecido-arteriais (tonometria) de CO₂. Sendo assim, o gradiente hepatoportal se reduz ao longo do tempo (por interferência do componente portal que se eleva mais do que o arterial, em termos relativos e absolutos, ao longo do tempo) e o hepatoarterial se alarga pelo incremento do CO₂ hepático (menor, porém predominante sobre o componente arterial).

III.2 Sobre o comportamento e metabolismo da glicose no fígado

Pelas análises da glicose, fica clara a proximidade da glicose suprahepática e da arterial (mais alta em função da produção de glicose hepática), em relação à glicose portal (podendo estar mais baixa que o habitual, pelo jejum), nas **Figs. 102 e 103**. Estabilidade pode ser vista nos controles para os gradientes transepáticos. Para o grupo hipóxia, essa estabilidade (ou proximidade) é mantida para o gradiente hepatoarterial, mas intenso incremento positivo do gradientes hepatoportal é visto, tanto pelo aumento da concentração de glicose suprahepática, guanto pela redução do componente portal (Fig. 105). O incremento da produção de glicose hepática é amplamente conhecido, podendo checar a incrementos de mais de 50% em modelos de choque endotóxico.(42) É possível que além do jejum, a redução dos níveis de glicose portais reflita maior consumo intestinal dessa substância. Sabidamente as catecolaminas exercem papel direto no contexto das doenças agudas, no choque e hipóxia, visto que sua liberação maciça induz a aumentos na produção hepática de glicose, seja por glicogenólise ou aumento na gliconeogênese.(250) Diferentemente da hipóxia, na sepse parece haver comprometimento na produção hepática de glicose.(251) A óxido nítrico sintetase indutível (iNOS) parece ter algum papel nesse processo, visto que sua inibição restaura a produção de glicose hepática na sepse. (252) Várias outras intervenções já foram testadas, visando restaurar ou reduzir o grau dessa disfunção metabólica induzida pela sepse, dentre elas prostaciclinas.(253) e inibidores de síntese / receptores de tromboxane,(254) ambos com efeitos positivos. Até mesmo o uso de catecolaminas exógenas pode estar implicado na piora desses perfis, podendo contribuir para a falência metabólica em pacientes graves.(250)

ANEXO B - ESTRUTURA DE TEMPO DOS MODELOS

1. CONTROLE:

* Gasometrias de 1/1h (parte dos animais com dados hemodinâmicos de 30 em 30 minutos, após proposta Júlia – IME)

* TOTAL = 1h entre os tempos

2. <u>SEPSE</u>:

* Gasometrias e dados hemodinâmicos de 1/1h após fezes na cavidade

* TOTAL = 1h entre os tempos

3. <u>ANEMIA</u>: (HT INICIAL \rightarrow 25% \rightarrow 20% \rightarrow 15% \rightarrow 10% \rightarrow 7% / ÓBITO)

* SANGRAMENTO[†] \rightarrow 5' de estabilização para coleta do microhematócrito (MH) \rightarrow 5' para rodar o exame MH \rightarrow 20' de observação / estabilização \rightarrow coleta das gasometrias e dados hemodinâmicos

* TOTAL ~ 30 minutos entre os tempos

⁺(sem contar o tempo de sangramento, que podia chegar até 10 – 15 min, por exemplo, com 600 a 900ml de retirada, com seringa de 60ml = 10 – 15 seringas)

4. <u>TAMPONAMENTO</u>: [DC INICIAL \rightarrow (DC INICIAL – 15%) <u>+</u> 0,1 \rightarrow (ANTERIOR - 15% DC INICIAL) <u>+</u> 0,1 \rightarrow (ANTERIOR - 15% DC INICIAL) <u>+</u> 0,1 \rightarrow (ANTERIOR - 15% DC INICIAL) <u>+</u> 0,1 \rightarrow ÓBITO]

*INFUSÃO EMPÍRICA SF0,9% PERICÁRDIO[†] \rightarrow 5' para checagem do DC (tolerância de <u>+</u> 0,1) \rightarrow segunda infusão empírica (comum) \rightarrow mais 5' para rechecagem do DC (tolerância de <u>+</u> 0,1) \rightarrow 15' de estabilização após meta atingida \rightarrow coleta das gasometrias e dados hemodinâmicos

* TOTAL ~ 25 minutos entre os tempos

⁺(sem contar o tempo de infusão do soro no pericárdio, que precisa ser lento, e que podia chegar até 10 minutos, considerando a necessidade de 2 tentativas de infusão por etapa)

5. <u>HIPÓXIA</u>: (FiO₂ 25% \rightarrow 20% \rightarrow 15% \rightarrow 12% \rightarrow 9% \rightarrow 7% / ÓBITO)

* REDUÇÃO EMPÍRICA DA FiO₂ \rightarrow válido se estável por 5' na meta <u>+</u> 1% \rightarrow segunda redução empírica (comum) \rightarrow mais 5' para rechecagem, se meta <u>+</u> 1% \rightarrow mais 5' de estabilização \rightarrow coleta das gasometrias e dados hemodinâmicos

* TOTAL ~ 20 - 25 minutos (incluindo o tempo de coleta)

OBS.:

1. Exceto para hipóxia (onde o animal piorava progressivamente a cada etapa e utilizamos o conceito de "dano sobre dano"), partimos da premissa de que era possível atingir um platô para anemia e tamponamento. Ou seja,

depois de atingida a meta de Ht ou DC, consideramos o animal estável para a coleta e <u>desconsideramos o tempo</u> <u>aue levamos para chegar a essas metas</u> (o tempo para retirar o sangue chegava a até 15 min adicionais e o tempo para atingir cada meta de DC podia também chegar a cerca de 10 min adicionais), <u>bem como o tempo necessário</u> <u>para a coleta dos dados</u> (cerca de 10 minutos, em média)

2. Hipóxia seguiu um padrão diferente, pela gravidade da injúria, já a partir da primeira etapa abaixo de 20% de FiO₂. Vide discussão na seção "5.1.1 Sobre os modelos experimentais utilizados".

9 REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Marshall JC, Cook DJ, Christou NV, Bernard GR, Sprung CL, Sibbald WJ. Multiple organ dysfunction score: a reliable descriptor of a complex clinical outcome. Crit Care Med 1995; 23(10):1638-1652.
- (2) Marshall JC. Inflammation, coagulopathy, and the pathogenesis of multiple organ dysfunction syndrome. Crit Care Med 2001; 29(7 Suppl):S99-106.
- (3) Gump FE, Long CL, Geiger JW, Kinney JM. The significance of altered gluconeogenesis in surgical catabolism. J Trauma 1975; 15(8):704.
- (4) Westenskow DR, Bowman RJ, Ohlson KB, Raemer DB. Microprocessors in intensive care medicine. Med Instrum 1980; 14(6):311-313.
- (5) Dexter L, Haynes FW, Burwell CS, Eppinger EC, Sagerson RP, Evans JM. Studies of congenital heart disease. II. The pressure and oxygen content of blood in the right auricle, right ventricle, and pulmonary artery in control patients, with observations on the oxygen saturation and source of pulmonary "capillary" blood. J Clin Invest 1947; 26(3):554-560.
- (6) Alella A. [Relations between arterial saturation and coronary circulation. II. Relations between quotient of myocardial utilization, saturation in coronary sinus, mixed venous ventricular blood, arterial saturation, oxygen capacity and medium aortic pressure]. Boll Soc Ital Biol Sper 1953; 29(6):1140-1141.
- (7) Barratt-Boyes BG, Wood EH. The oxygen saturation of blood in the venae cavae, right-heart chambers, and pulmonary vessels of healthy subjects. J Lab Clin Med 1957; 50(1):93-106.
- (8) Muir AL, Kirby BJ, King AJ, Miller HC. Mixed venous oxygen saturation in relation to cardiac output in myocardial infarction. Br Med J 1970; 4(5730):276-278.
- (9) Schumacker PT, Long GR, Wood LD. Tissue oxygen extraction during hypovolemia: role of hemoglobin P50. J Appl Physiol 1987; 62(5):1801-1807.
- (10) Vincent JL. The relationship between oxygen demand, oxygen uptake, and oxygen supply. Intensive Care Med 1990; 16 Suppl 2:S145-S148.
- (11) Gutierrez G, Wulf-Gutierrez ME, Reines HD. Monitoring oxygen transport and tissue oxygenation. Curr Opin Anaesthesiol 2004; 17(2):107-117.

- (12) Wiener RS, Welch HG. Trends in the use of the pulmonary artery catheter in the United States, 1993-2004. JAMA 2007; 298(4):423-429.
- (13) Berridge JC. Influence of cardiac output on the correlation between mixed venous and central venous oxygen saturation. Br J Anaesth 1992; 69(4):409-410.
- (14) Edwards JD, Mayall RM. Importance of the sampling site for measurement of mixed venous oxygen saturation in shock. Crit Care Med 1998; 26(8):1356-1360.
- (15) Ladakis C, Myrianthefs P, Karabinis A, Karatzas G, Dosios T, Fildissis G et al. Central venous and mixed venous oxygen saturation in critically ill patients. Respiration 2001; 68(3):279-285.
- (16) Chawla LS, Zia H, Gutierrez G, Katz NM, Seneff MG, Shah M. Lack of equivalence between central and mixed venous oxygen saturation. Chest 2004; 126(6):1891-1896.
- (17) Reinhart K, Kuhn HJ, Hartog C, Bredle DL. Continuous central venous and pulmonary artery oxygen saturation monitoring in the critically ill. Intensive Care Med 2004; 30(8):1572-1578.
- (18) Gutgesell HP, Williams RL. Caval samples as indicators of mixed venous oxygen saturation: implications in atrial septal defect. Cardiovasc Dis 1974; 1(3):160-164.
- (19) Scheinman MM, Brown MA, Rapaport E. Critical assessment of use of central venous oxygen saturation as a mirror of mixed venous oxygen in severely ill cardiac patients. Circulation 1969; 40(2):165-172.
- (20) Dueck MH, Klimek M, Appenrodt S, Weigand C, Boerner U. Trends but not individual values of central venous oxygen saturation agree with mixed venous oxygen saturation during varying hemodynamic conditions. Anesthesiology 2005; 103(2):249-257.
- (21) Goldman RH, Braniff B, Harrison DC, Spivack AP. The use of central venous oxygen sturation measurements in a coronary care unit. Ann Intern Med 1968; 68(6):1280-1287.
- (22) Lee J, Wright F, Barber R, Stanley L. Central venous oxygen saturation in shock: a study in man. Anesthesiology 1972; 36(5):472-478.
- (23) Rivers E, Nguyen B, Havstad S, Ressler J, Muzzin A, Knoblich B et al. Early goal-directed therapy in the treatment of severe sepsis and septic shock. N Engl J Med 2001; 345(19):1368-1377.
- (24) Shah MR, Hasselblad V, Stevenson LW, Binanay C, O'Connor CM, Sopko G et al. Impact of the pulmonary artery catheter in critically ill patients: meta-analysis of randomized clinical trials. JAMA 2005; 294(13):1664-1670.

- (25) Cholley BP, Payen D. Noninvasive techniques for measurements of cardiac output. Curr Opin Crit Care 2005; 11(5):424-429.
- (26) Brumfield AM, Andrew ME. Digital pulse contour analysis: investigating age-dependent indices of arterial compliance. Physiol Meas 2005; 26(5):599-608.
- (27) Pearse RM, Ikram K, Barry J. Equipment review: an appraisal of the LiDCO plus method of measuring cardiac output. Crit Care 2004; 8(3):190-195.
- (28) Bellomo R, Reade MC, Warrillow SJ. The pursuit of a high central venous oxygen saturation in sepsis: growing concerns. Crit Care 2008; 12(2):130.
- (29) Ho BC, Bellomo R, McGain F, Jones D, Naka T, Wan L et al. The incidence and outcome of septic shock patients in the absence of earlygoal directed therapy. Crit Care 2006; 10(3):R80.
- (30) Waldau T, Larsen VH, Bonde J, Fogh-Andersen N. Lactate, pH, and blood gas analysis in critically ill patients. Acta Anaesthesiol Scand Suppl 1995; 107:267-271.
- (31) Weil MH, Michaels S, Rackow EC. Comparison of blood lactate concentrations in central venous, pulmonary artery, and arterial blood. Crit Care Med 1987; 15(5):489-490.
- (32) Gutierrez G, Chawla LS, Seneff MG, Katz NM, Zia H. Lactate concentration gradient from right atrium to pulmonary artery. Crit Care 2005; 9(4):R425-R429.
- (33) Gutierrez G, Venbrux A, Ignacio E, Reiner J, Chawla L, Desai A. The concentration of oxygen, lactate and glucose in the central veins, right heart, and pulmonary artery: a study in patients with pulmonary hypertension. Crit Care 2007; 11(2):R44.
- (34) Kopterides P, Bonovas S, Mavrou I, Kostadima E, Zakynthinos E, Armaganidis A. Venous oxygen saturation and lactate gradient from superior vena cava to pulmonary artery in patients with septic shock. Shock 2009; 31(6):561-567.
- (35) De Backer D, Creteur J, Silva E, Vincent JL. The hepatosplanchnic area is not a common source of lactate in patients with severe sepsis. Crit Care Med 2001; 29(2):256-261.
- (36) Creteur J, De Backer D, Sun Q, Vincent JL. The hepatosplanchnic contribution to hyperlactatemia in endotoxic shock: effects of tissue ischemia. Shock 2004; 21(5):438-443.
- (37) Fiddian-Green RG. Associations between intramucosal acidosis in the gut and organ failure. Crit Care Med 1993; 21(2 Suppl):S103-S107.

- (38) Gutierrez G. Blood flow, not hypoxia, determines intramucosal PCO2. Crit Care 2005; 9(2):149-150.
- (39) Iluchev D. [Blood sugar and hypoxic dynamics in metabolic acidosis and alkalosis (experimental data)]. Eksp Med Morfol 1975; 14(2):98-106.
- (40) Wahab PJ, Rijnsburger AW, Oolbekkink M, Heine RJ. Venous versus arterialised venous blood for assessment of blood glucose levels during glucose clamping: comparison in healthy men. Horm Metab Res 1992; 24(12):576-579.
- (41) Galassetti P, Shiota M, Zinker BA, Wasserman DH, Cherrington AD. A negative arterial-portal venous glucose gradient decreases skeletal muscle glucose uptake. Am J Physiol 1998; 275(1 Pt 1):E101-E111.
- (42) Santak B, Radermacher P, Adler J, Iber T, Rieger KM, Wachter U et al. Effect of increased cardiac output on liver blood flow, oxygen exchange and metabolic rate during longterm endotoxin-induced shock in pigs. Br J Pharmacol 1998; 124(8):1689-1697.
- (43) Gudipati CV, Weil MH, Gazmuri RJ, Deshmukh HG, Bisera J, Rackow EC. Increases in coronary vein CO2 during cardiac resuscitation. J Appl Physiol 1990; 68(4):1405-1408.
- (44) Vretzakis G, Ferdi E, Papaziogas B, Dragoumanis C, Pneumatikos J, Tsangaris I et al. Coronary sinus venoarterial CO2 difference in different hemodynamic states. Acta Anaesthesiol Belg 2004; 55(3):221-227.
- (45) Hayes MA, Timmins AC, Yau EH, Palazzo M, Hinds CJ, Watson D. Elevation of systemic oxygen delivery in the treatment of critically ill patients. N Engl J Med 1994; 330(24):1717-1722.
- (46) Gattinoni L, Brazzi L, Pelosi P, Latini R, Tognoni G, Pesenti A et al. A trial of goal-oriented hemodynamic therapy in critically ill patients. SvO2 Collaborative Group. N Engl J Med 1995; 333(16):1025-1032.
- (47) Alia I, Esteban A, Gordo F, Lorente JA, Diaz C, Rodriguez JA et al. A randomized and controlled trial of the effect of treatment aimed at maximizing oxygen delivery in patients with severe sepsis or septic shock. Chest 1999; 115(2):453-461.
- (48) 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. Crit Care Med 2008; 36(1):296-327.
- (49) 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. Intensive Care Med 2008; 34(1):17-60.

- (50) Messer JV, Wagman RJ, Levine HJ, Neill WA, Krasnow N, Gorlin R. Patterns of human myocardial oxygen extraction during rest and exercise. J Clin Invest 1962; 41:725-742.
- (51) Messer JV, Neill WA. The oxygen supply of the human heart. Am J Cardiol 1962; 9:384-394.
- (52) Cunnion RE, Schaer GL, Parker MM, Natanson C, Parrillo JE. The coronary circulation in human septic shock. Circulation 1986; 73(4):637-644.
- (53) Alella A, Williams FL, Bolene-Williams C, Katz LN. Interrelation between cardiac oxygen consumption and coronary blood flow. Am J Physiol 1955; 183(3):570-582.
- (54) Gutierrez G, Comignani P, Huespe L, Hurtado FJ, Dubin A, Jha V et al. Central venous to mixed venous blood oxygen and lactate gradients are associated with outcome in critically ill patients. Intensive Care Med 2008; 34(9):1662-1668.
- (55) Jansen TC, van Bommel J, Schoonderbeek FJ, Sleeswijk Visser SJ, van der Klooster JM, Lima AP et al. Early lactate-guided therapy in intensive care unit patients: a multicenter, open-label, randomized controlled trial. Am J Respir Crit Care Med 2010; 182(6):752-761.
- (56) Jones AE, Shapiro NI, Trzeciak S, Arnold RC, Claremont HA, Kline JA. Lactate clearance vs central venous oxygen saturation as goals of early sepsis therapy: a randomized clinical trial. JAMA 2010; 303(8):739-746.
- (57) Wiggers CJ. Myocardial depression in shock; a survey of cardiodynamic studies. Am Heart J 1947; 33(5):633-650.
- (58) Parker MM, Shelhamer JH, Bacharach SL, Green MV, Natanson C, Frederick TM et al. Profound but reversible myocardial depression in patients with septic shock. Ann Intern Med 1984; 100(4):483-490.
- (59) Fernandes CJ, Jr., Akamine N, Knobel E. Cardiac troponin: a new serum marker of myocardial injury in sepsis. Intensive Care Med 1999; 25(10):1165-1168.
- (60) Stanley WC, Chandler MP. Energy metabolism in the normal and failing heart: potential for therapeutic interventions. Heart Fail Rev 2002; 7(2):115-130.
- (61) Opie LH. Metabolism of the heart in health and disease. I. Am Heart J 1968; 76(5):685-698.
- (62) Stanley WC, Recchia FA, Lopaschuk GD. Myocardial substrate metabolism in the normal and failing heart. Physiol Rev 2005; 85(3):1093-1129.

- (63) Krasnow N, Neill WA, Messer JV, Gorlin R. Myocardial lactate and pyruvate metabolism. J Clin Invest 1962; 41:2075-2085.
- (64) Lombardo TA, Rose L, Taeschler M, Tuluy S, Bing RJ. The effect of exercise on coronary blood flow, myocardial oxygen consumption and cardiac efficiency in man. Circulation 1953; 7(1):71-78.
- (65) Duncker DJ, Bache RJ. Regulation of coronary blood flow during exercise. Physiol Rev 2008; 88(3):1009-1086.
- (66) Parks CM, Manohar M. Transmural coronary vasodilator reserve and flow distribution during severe exercise in ponies. J Appl Physiol 1983; 54(6):1641-1652.
- (67) Holmberg S, Serzysko W, Varnauskas E. Coronary circulation during heavy exercise in control subjects and patients with coronary heart disease. Acta Med Scand 1971; 190(6):465-480.
- (68) Paolisso G, Gambardella A, Galzerano D, D'Amore A, Rubino P, Verza M et al. Total-body and myocardial substrate oxidation in congestive heart failure. Metabolism 1994; 43(2):174-179.
- (69) Lassers BW, Kaijser L, Wahlqvist ML, Carlson LA. Relationship in man between plasma free fatty acids and myocardial metabolism of carbohydrate substrates. Lancet 1971; 2(7722):448-450.
- (70) Kaijser L, Berglund B. Myocardial lactate extraction and release at rest and during heavy exercise in healthy men. Acta Physiol Scand 1992; 144(1):39-45.
- (71) Ashrafian H, Frenneaux MP, Opie LH. Metabolic mechanisms in heart failure. Circulation 2007; 116(4):434-448.
- (72) Peterson LR, Herrero P, Schechtman KB, Racette SB, Waggoner AD, Kisrieva-Ware Z et al. Effect of obesity and insulin resistance on myocardial substrate metabolism and efficiency in young women. Circulation 2004; 109(18):2191-2196.
- (73) Avogaro A, Nosadini R, Doria A, Fioretto P, Velussi M, Vigorito C et al. Myocardial metabolism in insulin-deficient diabetic humans without coronary artery disease. Am J Physiol 1990; 258(4 Pt 1):E606-E618.
- (74) Stanley WC, Lopaschuk GD, McCormack JG. Regulation of energy substrate metabolism in the diabetic heart. Cardiovasc Res 1997; 34(1):25-33.
- (75) Turer AT, Stevens RD, Bain JR, Muehlbauer MJ, van der WJ, Mathew JP et al. Metabolomic profiling reveals distinct patterns of myocardial substrate use in humans with coronary artery disease or left ventricular dysfunction during surgical ischemia/reperfusion. Circulation 2009; 119(13):1736-1746.

- (76) Lopaschuk GD, Ussher JR, Folmes CD, Jaswal JS, Stanley WC. Myocardial fatty acid metabolism in health and disease. Physiol Rev 2010; 90(1):207-258.
- (77) Bergman BC, Tsvetkova T, Lowes B, Wolfel EE. Myocardial glucose and lactate metabolism during rest and atrial pacing in humans. J Physiol 2009; 587(Pt 9):2087-2099.
- (78) Collins-Nakai RL, Noseworthy D, Lopaschuk GD. Epinephrine increases ATP production in hearts by preferentially increasing glucose metabolism. Am J Physiol 1994; 267(5 Pt 2):H1862-H1871.
- (79) Goodwin GW, Ahmad F, Doenst T, Taegtmeyer H. Energy provision from glycogen, glucose, and fatty acids on adrenergic stimulation of isolated working rat hearts. Am J Physiol 1998; 274(4 Pt 2):H1239-H1247.
- (80) Goodwin GW, Taylor CS, Taegtmeyer H. Regulation of energy metabolism of the heart during acute increase in heart work. J Biol Chem 1998; 273(45):29530-29539.
- (81) Crass MF, III, McCaskill ES, Shipp JC. Effect of pressure development on glucose and palmitate metabolism in perfused heart. Am J Physiol 1969; 216(6):1569-1576.
- (82) Neely JR, Bowman RH, Morgan HE. Effects of ventricular pressure development and palmitate on glucose transport. Am J Physiol 1969; 216(4):804-811.
- (83) Neely JR, Whitmer M, Mochizuki S. Effects of mechanical activity and hormones on myocardial glucose and fatty acid utilization. Circ Res 1976; 38(5 Suppl 1):I22-I30.
- (84) Edwards WS, Siegel A, Bing RJ. Studies on myocardial metabolism. III. Coronary blood flow, myocardial oxygen consumption and carbohydrate metabolism in experimental hemorrhagic shock. J Clin Invest 1954; 33(12):1646-1661.
- (85) Edwards WS, Tuluy S, Reber WE, Siegel A, Bing RJ. Coronary blood flow and myocardial metabolism in hypothermia. Ann Surg 1954; 139(3):275-281.
- (86) Kline JA, Thornton LR, Lopaschuk GD, Barbee RW, Watts JA. Heart function after severe hemorrhagic shock. Shock 1999; 12(6):454-461.
- (87) Custalow CB, Watts JA, Thornton L, O'Malley P, Barbee RW, Grattan RM et al. Role of fatty acids in the recovery of cardiac function during resuscitation from hemorrhagic shock. Shock 2001; 15(3):231-238.
- (88) Wolfhard UF, Brinkmann M, Splittgerber FH, Knocks M, Sack S, Piotrowski JA et al. Myocardial lactate extraction during repeated

fibrillation/defibrillation episodes in defibrillator implantation testing. Pacing Clin Electrophysiol 1998; 21(9):1795-1801.

- (89) Kline JA, Thornton LR, Lopaschuk GD, Barbee RW, Watts JA. Lactate improves cardiac efficiency after hemorrhagic shock. Shock 2000; 14(2):215-221.
- (90) Barbee RW, Kline JA, Watts JA. Depletion of lactate by dichloroacetate reduces cardiac efficiency after hemorrhagic shock. Shock 2000; 14(2):208-214.
- (91) Levy B, Mansart A, Montemont C, Gibot S, Mallie JP, Regnault V et al. Myocardial lactate deprivation is associated with decreased cardiovascular performance, decreased myocardial energetics, and early death in endotoxic shock. Intensive Care Med 2007; 33(3):495-502.
- (92) Dingley J, Foex BA, Swart M, Findlay G, DeSouza PR, Wardrop C et al. Blood volume determination by the carbon monoxide method using a new delivery system: accuracy in critically ill humans and precision in an animal model. Crit Care Med 1999; 27(11):2435-2441.
- (93) Zhang H, De Jongh R, De Backer D, Cherkaoui S, Vray B, Vincent JL. Effects of alpha - and beta -adrenergic stimulation on hepatosplanchnic perfusion and oxygen extraction in endotoxic shock. Crit Care Med 2001; 29(3):581-588.
- (94) Swindle MM, Smith AC, Hepburn BJ. Swine as models in experimental surgery. J Invest Surg 1988; 1(1):65-79.
- (95) Goldfarb RD, Dellinger RP, Parrillo JE. Porcine models of severe sepsis: emphasis on porcine peritonitis. Shock 2005; 24 Suppl 1:75-81.
- (96) Goldfarb RD, Glock D, Kumar A, McCarthy RJ, Mei J, Guynn T et al. A porcine model of peritonitis and bacteremia simulates human septic shock. Shock 1996; 6(6):442-451.
- (97) Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC, Haglund U, Bulkley GB. The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: an overview. Shock 2001; 15(5):329-343.
- (98) Crick SJ, Sheppard MN, Ho SY, Gebstein L, Anderson RH. Anatomy of the pig heart: comparisons with normal human cardiac structure. J Anat 1998; 193 (Pt 1):105-119.
- (99) Zanotti-Cavazzoni SL, Goldfarb RD. Animal models of sepsis. Crit Care Clin 2009; 25(4):703-viii.
- (100) Poli-de-Figueiredo LF, Garrido AG, Nakagawa N, Sannomiya P. Experimental models of sepsis and their clinical relevance. Shock 2008; 30 Suppl 1:53-59.

- (101) Hollenberg SM. Mouse models of resuscitated shock. Shock 2005; 24 Suppl 1:58-63.
- (102) Dyson A, Singer M. Animal models of sepsis: why does preclinical efficacy fail to translate to the clinical setting? Crit Care Med 2009; 37(1 Suppl):S30-S37.
- (103) Esmon CT. Why do animal models (sometimes) fail to mimic human sepsis? Crit Care Med 2004; 32(5 Suppl):S219-S222.
- (104) Fink MP, Heard SO. Laboratory models of sepsis and septic shock. J Surg Res 1990; 49(2):186-196.
- (105) Piper RD, Cook DJ, Bone RC, Sibbald WJ. Introducing Critical Appraisal to studies of animal models investigating novel therapies in sepsis. Crit Care Med 1996; 24(12):2059-2070.
- (106) Fink MP. Bench-to-bedside review: Cytopathic hypoxia. Crit Care 2002; 6(6):491-499.
- (107) Hotchkiss RS, Rust RS, Dence CS, Wasserman TH, Song SK, Hwang DR et al. Evaluation of the role of cellular hypoxia in sepsis by the hypoxic marker [18F]fluoromisonidazole. Am J Physiol 1991; 261(4 Pt 2):R965-R972.
- (108) Lanza IR, Tevald MA, Befroy DE, Kent-Braun JA. Intracellular energetics and critical PO2 in resting ischemic human skeletal muscle in vivo. Am J Physiol Regul Integr Comp Physiol 2010; 299(5):R1415-R1422.
- (109) Kumar A, Anel R, Bunnell E, Habet K, Zanotti S, Marshall S et al. Pulmonary artery occlusion pressure and central venous pressure fail to predict ventricular filling volume, cardiac performance, or the response to volume infusion in normal subjects. Crit Care Med 2004; 32(3):691-699.
- (110) Osman D, Ridel C, Ray P, Monnet X, Anguel N, Richard C et al. Cardiac filling pressures are not appropriate to predict hemodynamic response to volume challenge. Crit Care Med 2007; 35(1):64-68.
- (111) Hebert PC, Wells G, Blajchman MA, Marshall J, Martin C, Pagliarello G et al. A multicenter, randomized, controlled clinical trial of transfusion requirements in critical care. Transfusion Requirements in Critical Care Investigators, Canadian Critical Care Trials Group. N Engl J Med 1999; 340(6):409-417.
- (112) Koch CG, Li L, Duncan AI, Mihaljevic T, Cosgrove DM, Loop FD et al. Morbidity and mortality risk associated with red blood cell and bloodcomponent transfusion in isolated coronary artery bypass grafting. Crit Care Med 2006; 34(6):1608-1616.

- (113) Tuinman PR, Vlaar AP, Cornet AD, Hofstra JJ, Levi M, Meijers JC et al. Blood transfusion during cardiac surgery is associated with inflammation and coagulation in the lung: a case control study. Crit Care 2011; 15(1):R59.
- (114) Hajjar LA, Vincent JL, Galas FR, Nakamura RE, Silva CM, Santos MH et al. Transfusion requirements after cardiac surgery: the TRACS randomized controlled trial. JAMA 2010; 304(14):1559-1567.
- (115) Kaijser L, Grubbstrom J, Berglund B. Coronary circulation in acute hypoxia. Clin Physiol 1990; 10(3):259-263.
- (116) Aaronson PI, Robertson TP, Knock GA, Becker S, Lewis TH, Snetkov V et al. Hypoxic pulmonary vasoconstriction: mechanisms and controversies. J Physiol 2006; 570(Pt 1):53-58.
- (117) Dhainaut JF, Huyghebaert MF, Monsallier JF, Lefevre G, Dall'Ava-Santucci J, Brunet F et al. Coronary hemodynamics and myocardial metabolism of lactate, free fatty acids, glucose, and ketones in patients with septic shock. Circulation 1987; 75(3):533-541.
- (118) Mueller H, Ayres SM, Gregory JJ, Giannelli S Jr, Grace WJ. Hemodynamics, coronary blood flow, and myocardial metabolism in coronary shock; response of 1-norepinephrine and isoproterenol. J Clin Invest 1970; 49(10):1885-1902.
- (119) Ganz W, Tamura K, Marcus HS, Donoso R, Yoshida S, Swan HJ. Measurement of coronary sinus blood flow by continuous thermodilution in man. Circulation 1971; 44(2):181-195.
- (120) D'Cruz IA, Shala MB, Johns C. Echocardiography of the coronary sinus in adults. Clin Cardiol 2000; 23(3):149-154.
- (121) Groeneveld AB, Visser FC. Correlation of heterogeneous blood flow and fatty acid uptake in the normal dog heart. Basic Res Cardiol 1993; 88(3):223-232.
- (122) van Beek JH, van Mil HG, Alders DJ, Groeneveld AB, van Lambalgen AA, de Kanter FJ et al. Heterogeneity of local metabolism and perfusion. Measuring local myocardial O2 consumption in situ using frozen samples. Adv Exp Med Biol 1999; 471:271-281.
- (123) Groeneveld AB, van Lambalgen AA, van den Bos GC, Bronsveld W, Nauta JJ, Thijs LG. Maldistribution of heterogeneous coronary blood flow during canine endotoxin shock. Cardiovasc Res 1991; 25(1):80-88.
- (124) Ince C, Ashruf JF, Avontuur JA, Wieringa PA, Spaan JA, Bruining HA. Heterogeneity of the hypoxic state in rat heart is determined at capillary level. Am J Physiol 1993; 264(2 Pt 2):H294-H301.

- (125) Alders DJ, Groeneveld AB, Binsl TW, de Kanter FJ, van Beek JH. Endotoxemia decreases matching of regional blood flow and O2 delivery to O2 uptake in the porcine left ventricle. Am J Physiol Heart Circ Physiol 2011; 300(4):H1459-H1466.
- (126) Hotchkiss RS, Song SK, Neil JJ, Chen RD, Manchester JK, Karl IE et al. Sepsis does not impair tricarboxylic acid cycle in the heart. Am J Physiol 1991; 260(1 Pt 1):C50-C57.
- (127) Groeneveld AB, van Beek JH, Alders DJ. Assessing heterogeneous distribution of blood flow and metabolism in the heart. Basic Res Cardiol 2001; 96(6):575-581.
- (128) Avontuur JA, Bruining HA, Ince C. Inhibition of nitric oxide synthesis causes myocardial ischemia in endotoxemic rats. Circ Res 1995; 76(3):418-425.
- (129) Avontuur JA, Bruining HA, Ince C. Nitric oxide causes dysfunction of coronary autoregulation in endotoxemic rats. Cardiovasc Res 1997; 35(2):368-376.
- (130) Avontuur JA, Tutein Nolthenius RP, van Bodegom JW, Bruining HA. Prolonged inhibition of nitric oxide synthesis in severe septic shock: a clinical study. Crit Care Med 1998; 26(4):660-667.
- (131) Avontuur JA, Tutein Nolthenius RP, Buijk SL, Kanhai KJ, Bruining HA. Effect of L-NAME, an inhibitor of nitric oxide synthesis, on cardiopulmonary function in human septic shock. Chest 1998; 113(6):1640-1646.
- (132) Avontuur JA, Biewenga M, Buijk SL, Kanhai KJ, Bruining HA. Pulmonary hypertension and reduced cardiac output during inhibition of nitric oxide synthesis in human septic shock. Shock 1998; 9(6):451-454.
- (133) Mitaka C, Hirata Y, Masaki Y, Takei T, Yokoyama K, Imai T. S-Methylisothiourea sulfate improves renal, but not hepatic dysfunction in canine endotoxic shock model. Intensive Care Med 2000; 26(1):117-124.
- (134) Lin YC, Carlson EL, McCutcheon EP, Sandler H. Cardiovascular functions during voluntary apnea in dogs. Am J Physiol 1983; 245(2):R143-R150.
- (135) Cotter G, Moshkovitz Y, Kaluski E, Milo O, Nobikov Y, Schneeweiss A et al. The role of cardiac power and systemic vascular resistance in the pathophysiology and diagnosis of patients with acute congestive heart failure. Eur J Heart Fail 2003; 5(4):443-451.
- (136) Tan LB, Littler WA. Measurement of cardiac reserve in cardiogenic shock: implications for prognosis and management. Br Heart J 1990; 64(2):121-128.

- (137) Cohen-Solal A, Tabet JY, Logeart D, Bourgoin P, Tokmakova M, Dahan M. A non-invasively determined surrogate of cardiac power ('circulatory power') at peak exercise is a powerful prognostic factor in chronic heart failure. Eur Heart J 2002; 23(10):806-814.
- (138) Fincke R, Hochman JS, Lowe AM, Menon V, Slater JN, Webb JG et al. Cardiac power is the strongest hemodynamic correlate of mortality in cardiogenic shock: a report from the SHOCK trial registry. J Am Coll Cardiol 2004; 44(2):340-348.
- (139) Borst P, Loos JA, Christ EJ, Slater EC. Uncoupling activity of longchain fatty acids. Biochim Biophys Acta 1962; 62:509-518.
- (140) Mjos OD. Effect of free fatty acids on myocardial function and oxygen consumption in intact dogs. J Clin Invest 1971; 50(7):1386-1389.
- (141) Burkhoff D, Weiss RG, Schulman SP, Kalil-Filho R, Wannenburg T, Gerstenblith G. Influence of metabolic substrate on rat heart function and metabolism at different coronary flows. Am J Physiol 1991; 261(3 Pt 2):H741-H750.
- (142) Kantor PF, Dyck JR, Lopaschuk GD. Fatty acid oxidation in the reperfused ischemic heart. Am J Med Sci 1999; 318(1):3-14.
- (143) Cain SM. Appearance of excess lactate in anesthetized dogs during anemic and hypoxic hypoxia. Am J Physiol 1965; 209(3):604-610.
- (144) Cain SM. Effects of time and vasoconstrictor tone on O2 extraction during hypoxic hypoxia. J Appl Physiol 1978; 45(2):219-224.
- (145) Cain SM, Chapler CK. O2 extraction by hind limb versus whole dog during anemic hypoxia. J Appl Physiol 1978; 45(6):966-970.
- (146) Schwartz S, Frantz RA, Shoemaker WC. Sequential hemodynamic and oxygen transport responses in hypovolemia, anemia, and hypoxia. Am J Physiol 1981; 241(6):H864-H871.
- (147) Cain SM. Oxygen delivery and uptake in dogs during anemic and hypoxic hypoxia. J Appl Physiol 1977; 42(2):228-234.
- (148) Cain SM, Adams RP. O2 transport during two forms of stagnant hypoxia following acid and base infusions. J Appl Physiol 1983; 54(6):1518-1524.
- (149) Cilley RE, Scharenberg AM, Bongiorno PF, Guire KE, Bartlett RH. Low oxygen delivery produced by anemia, hypoxia, and low cardiac output. J Surg Res 1991; 51(5):425-433.
- (150) Backer DD, Roman A, Linden PVd, Armistead C, Schiltz G, Vincent JL. The effects of balloon filling into the inferior vena cava on the VO2/DO2 Relationship. Journal of Critical Care 1992; 7(3):167-173.

- (151) Heusser F, Fahey JT, Lister G. Effect of hemoglobin concentration on critical cardiac output and oxygen transport. Am J Physiol 1989; 256(2 Pt 2):H527-H532.
- (152) Morita Y, Chin-Yee I, Yu P, Sibbald WJ, Martin CM. Critical oxygen delivery in conscious septic rats under stagnant or anemic hypoxia. Am J Respir Crit Care Med 2003; 167(6):868-872.
- (153) Solis RT, Downing SE. Effects of E. coli endotoxemia on ventricular performance. Am J Physiol 1966; 211(2):307-313.
- (154) 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; 97(1):126-131.
- (155) Fernandes Junior CJ, Iervolino M, Neves RA, Sampaio EL, Knobel E, Sustovich DR. [The myocardium in sepsis: anatomo-pathologic aspects]. Arq Bras Cardiol 1988; 50(3):175-178.
- (156) Celes MR, Torres-Duenas D, Malvestio LM, Blefari V, Campos EC, Ramos SG et al. Disruption of sarcolemmal dystrophin and betadystroglycan may be a potential mechanism for myocardial dysfunction in severe sepsis. Lab Invest 2010; 90(4):531-542.
- (157) Celes MR, Torres-Duenas D, Alves-Filho JC, Duarte DB, Cunha FQ, Rossi MA. Reduction of gap and adherens junction proteins and intercalated disc structural remodeling in the hearts of mice submitted to severe cecal ligation and puncture sepsis. Crit Care Med 2007; 35(9):2176-2185.
- (158) Kellum JA, Kramer DJ, Mankad S, Bellomo R, Lee K, Pinsky MR. Release of lactate by the lung in acute lung injury. Adv Exp Med Biol 1997; 411:281-285.
- (159) De Backer D, Creteur J, Zhang H, Norrenberg M, Vincent JL. Lactate production by the lungs in acute lung injury. Am J Respir Crit Care Med 1997; 156(4 Pt 1):1099-1104.
- (160) Abel ED. Glucose transport in the heart. Front Biosci 2004; 9:201-215.
- (161) Opie LH. Glucose and the metabolism of ischaemic myocardium. Lancet 1995; 345(8964):1520-1521.
- (162) Silance PG, Simon C, Vincent JL. The relation between cardiac index and oxygen extraction in acutely ill patients. Chest 1994; 105(4):1190-1197.
- (163) Vincent JL, De Backer D. Oxygen transport-the oxygen delivery controversy. Intensive Care Med 2004; 30(11):1990-1996.

- (164) Ronco JJ, Fenwick JC, Tweeddale MG, Wiggs BR, Phang PT, Cooper DJ et al. Identification of the critical oxygen delivery for anaerobic metabolism in critically ill septic and nonseptic humans. JAMA 1993; 270(14):1724-1730.
- (165) Martin DS, Khosravi M, Grocott MP, Mythen MG. Concepts in hypoxia reborn. Crit Care 2010; 14(4):315.
- (166) Schumacker PT. Is enough oxygen too much? Crit Care 2010; 14(4):191.
- (167) Schumacker PT. Hypoxia-inducible factor-1 (HIF-1). Crit Care Med 2005; 33(12 Suppl):S423-S425.
- (168) Protti A, Singer M. Bench-to-bedside review: potential strategies to protect or reverse mitochondrial dysfunction in sepsis-induced organ failure. Crit Care 2006; 10(5):228.
- (169) Szabo C. Hydrogen sulphide and its therapeutic potential. Nat Rev Drug Discov 2007; 6(11):917-935.
- (170) Carey HV, Andrews MT, Martin SL. Mammalian hibernation: cellular and molecular responses to depressed metabolism and low temperature. Physiol Rev 2003; 83(4):1153-1181.
- (171) Nystul TG, Roth MB. Carbon monoxide-induced suspended animation protects against hypoxic damage in Caenorhabditis elegans. Proc Natl Acad Sci U S A 2004; 101(24):9133-9136.
- (172) Ackland GL, Yao ST, Rudiger A, Dyson A, Stidwill R, Poputnikov D et al. Cardioprotection, attenuated systemic inflammation, and survival benefit of beta1-adrenoceptor blockade in severe sepsis in rats. Crit Care Med 2010; 38(2):388-394.
- (173) Rudiger A. Beta-block the septic heart. Crit Care Med 2010; 38(10 Suppl):S608-S612.
- (174) Kline RF. Increased tolerance to severe anoxia on carbon dioxide administration. Am J Physiol 1947; 151(2):538-546.
- (175) Stone WE, Webster JE, . Effects of carbon dioxide administration on cerebral metabolism in hypoxia. Fed Proc 1946; 5(1 Pt 2):101.
- (176) Ivy JH, Grodins FS, . Studies on asphyxia; effects of carbon dioxide inhalation on an anoxic animal. J Aviat Med 1947; 18(6):577-589.
- (177) Geers C, Gros G. Carbon dioxide transport and carbonic anhydrase in blood and muscle. Physiol Rev 2000; 80(2):681-715.
- (178) Boning D, Schunemann HJ, Maassen N, Busse MW. Reduction of oxylabile CO2 in human blood by lactate. J Appl Physiol 1993; 74(2):710-714.

- (179) Perrella M, Kilmartin JV, Fogg J, Rossi-Bernardi L. Identification of the high and low affinity CO2-binding sites of human haemoglobin. Nature 1975; 256(5520):759-761.
- (180) Perrella M, Guglielmo G, Mosca A. Determination of the equilibrium constants for oxygen-linked CO2 binding to human hemoglobin. FEBS Lett 1977; 78(2):287-290.
- (181) Douglas CG, Haldane JS, Haldane JB. The laws of combination of haemoglobin with carbon monoxide and oxygen. J Physiol 1912; 44(4):275-304.
- (182) Christiansen J, Douglas CG, Haldane JS. The absorption and dissociation of carbon dioxide by human blood. J Physiol 1914; 48(4):244-271.
- (183) Haldane JS. A Convenient Form of Gas Analysis Apparatus. J Hyg (Lond) 1906; 6(1):74-76.
- (184) Riggs A. The Nature and Significance of the Bohr Effect in Mammalian Hemoglobins. J Gen Physiol 1960; 43(4):737-752.
- (185) Dubois AB, Fenn WO, Britt AG. CO2 dissociation curve of lung tissue. J Appl Physiol 1952; 5(1):13-16.
- (186) Menkin V, Menkin MF. The influence of CO2 tension on the oxygen dissociation curve. Science 1928; 68(1769):518-519.
- (187) Dill DB, Edwards HT, Consolazio WV. Blood as a physicochemical system. Journal of Biological Chemistry 1937; 118(3):635-648.
- (188) Randall HM, Jr., Cohen JJ. Anaerobic CO2 production by dog kidney in vitro. Am J Physiol 1966; 211(2):493-505.
- (189) Grundler W, Weil MH, Rackow EC. Arteriovenous carbon dioxide and pH gradients during cardiac arrest. Circulation 1986; 74(5):1071-1074.
- (190) Weil MH, Rackow EC, Trevino R, Grundler W, Falk JL, Griffel MI. Difference in acid-base state between venous and arterial blood during cardiopulmonary resuscitation. N Engl J Med 1986; 315(3):153-156.
- (191) Mathias DW, Clifford PS, Klopfenstein HS. Mixed venous blood gases are superior to arterial blood gases in assessing acid-base status and oxygenation during acute cardiac tamponade in dogs. J Clin Invest 1988; 82(3):833-838.
- (192) Adrogue HJ, Rashad MN, Gorin AB, Yacoub J, Madias NE. Assessing acid-base status in circulatory failure. Differences between arterial and central venous blood. N Engl J Med 1989; 320(20):1312-1316.
- (193) Ariza M, Gothard JW, Macnaughton P, Hooper J, Morgan CJ, Evans TW. Blood lactate and mixed venous-arterial PCO2 gradient as indices

of poor peripheral perfusion following cardiopulmonary bypass surgery. Intensive Care Med 1991; 17(6):320-324.

- (194) Van der LP, Rausin I, Deltell A, Bekrar Y, Gilbart E, Bakker J et al. Detection of tissue hypoxia by arteriovenous gradient for PCO2 and pH in anesthetized dogs during progressive hemorrhage. Anesth Analg 1995; 80(2):269-275.
- (195) Zhang H, Vincent JL. Arteriovenous differences in PCO2 and pH are good indicators of critical hypoperfusion. Am Rev Respir Dis 1993; 148(4 Pt 1):867-871.
- (196) Groeneveld AB, Vermeij CG, Thijs LG. Arterial and mixed venous blood acid-base balance during hypoperfusion with incremental positive end-expiratory pressure in the pig. Anesth Analg 1991; 73(5):576-582.
- (197) Vallet B, Teboul JL, Cain S, Curtis S. Venoarterial CO(2) difference during regional ischemic or hypoxic hypoxia. J Appl Physiol 2000; 89(4):1317-1321.
- (198) Gutierrez G. A mathematical model of tissue-blood carbon dioxide exchange during hypoxia. Am J Respir Crit Care Med 2004; 169(4):525-533.
- (199) Hamilton JD, Dawson AM, Webb PW. Observations upon small gut "mucosal" pO2 and pCO2 in anesthetized dogs. Gastroenterology 1968; 55(1):52-60.
- (200) Grum CM, Fiddian-Green RG, Pittenger GL, Grant BJ, Rothman ED, Dantzker DR. Adequacy of tissue oxygenation in intact dog intestine. J Appl Physiol 1984; 56(4):1065-1069.
- (201) Montgomery A, Hartmann M, Jonsson K, Haglund U. Intramucosal pH measurement with tonometers for detecting gastrointestinal ischemia in porcine hemorrhagic shock. Circ Shock 1989; 29(4):319-327.
- (202) Antonsson JB, Boyle CC, III, Kruithoff KL, Wang HL, Sacristan E, Rothschild HR et al. Validation of tonometric measurement of gut intramural pH during endotoxemia and mesenteric occlusion in pigs. Am J Physiol 1990; 259(4 Pt 1):G519-G523.
- (203) Fiddian-Green RG. Splanchnic ischaemia and multiple organ failure in the critically ill. Ann R Coll Surg Engl 1988; 70(3):128-134.
- (204) Gys T, Hubens A, Neels H, Lauwers LF, Peeters R. Prognostic value of gastric intramural pH in surgical intensive care patients. Crit Care Med 1988; 16(12):1222-1224.
- (205) Doglio GR, Pusajo JF, Egurrola MA, Bonfigli GC, Parra C, Vetere L et al. Gastric mucosal pH as a prognostic index of mortality in critically ill patients. Crit Care Med 1991; 19(8):1037-1040.

- (206) Gutierrez G, Palizas F, Doglio G, Wainsztein N, Gallesio A, Pacin J et al. Gastric intramucosal pH as a therapeutic index of tissue oxygenation in critically ill patients. Lancet 1992; 339(8787):195-199.
- (207) Foex P, Saner CA, Fordham RM, Roberts JG, Bennett MJ. [CO2 "wash-out" : a factor contributing to increase myocardial performance in the face of hypoxia (author's transl)]. Bull Eur Physiopathol Respir 1976; 12(2):231-239.
- (208) Foex P, Ryder WA. Effect of CO2 on the systemic and coronary circulations and on coronary sinus blood gas tensions. Bull Eur Physiopathol Respir 1979; 15(4):625-638.
- (209) Buhlmann AA, Angehrn W. [Hyperventilation and oxygen supply of the myocardium. II. Effect of nitroglycerin and dipyridamole]. Schweiz Med Wochenschr 1979; 109(24):908-913.
- (210) Case RB, Felix A, Wachter M, Kyriakidis G, Castellana F. Relative effect of CO2 on canine coronary vascular resistance. Circ Res 1978; 42(3):410-418.
- (211) Case RB, Greenberg H. The response of canine coronary vascular resistance to local alterations in coronary arterial P CO2. Circ Res 1976; 39(4):558-566.
- (212) van den Bos GC, Drake AJ, Noble MI. The effect of carbon dioxide upon myocardial contractile performance, blood flow and oxygen consumption. J Physiol 1979; 287:149-161.
- (213) Foex P, Ryder WA. Interactions of adrenergic beta-receptor blockade (oxprenolol) and PCO2 in the anaesthetized dog: influence of intrinsic beta-sympathomimetic activity. Br J Anaesth 1981; 53(1):19-26.
- (214) Wexels JC, Myhre ES, Mjos OD. Effects of carbon dioxide and pH on myocardial blood-flow and metabolism in the dog. Clin Physiol 1985; 5(6):575-588.
- (215) Francis CM, Foex P, Ryder WA. A comparison of carbon dioxide titration curves of arterial mixed venous and coronary sinus blood. Respir Physiol 1980; 40(2):149-164.
- (216) Bone RC, Balk RA, Cerra FB, Dellinger RP, Fein AM, Knaus WA et al. Definitions for sepsis and organ failure and guidelines for the use of innovative therapies in sepsis. The ACCP/SCCM Consensus Conference Committee. American College of Chest Physicians/Society of Critical Care Medicine. Chest 1992; 101(6):1644-1655.
- (217) Singer M, De S, V, Vitale D, Jeffcoate W. Multiorgan failure is an adaptive, endocrine-mediated, metabolic response to overwhelming systemic inflammation. Lancet 2004; 364(9433):545-548.

- (218) Gao D, Ning N, Niu X, Hao G, Meng Z. Trimetazidine: a meta-analysis of randomised controlled trials in heart failure. Heart 2011; 97(4):278-286.
- (219) Lionetti V, Stanley WC, Recchia FA. Modulating fatty acid oxidation in heart failure. Cardiovasc Res 2011; 90(2):202-209.
- (220) Leme AMBP, Salemi VMC, Parga JR, Ianni BM, Mady C, Weiss RG et al. Avaliação do metabolismo dos fosfatos de alta energia em pacientes com doença de Chagas. Arquivos Brasileiros de Cardiologia 2010; 95:264-273.
- (221) Abbott ME. The determination of basal metabolism by the "Respiratoryvalve and spirometer method" of indirect calorimetry, with an observation on a case of polycythemia with splenomegaly. Can Med Assoc J 1918; 8(6):491-509.
- (222) Baker JP, Detsky AS, Stewart S, Whitwell J, Marliss EB, Jeejeebhoy KN. Randomized trial of total parenteral nutrition in critically ill patients: metabolic effects of varying glucose-lipid ratios as the energy source. Gastroenterology 1984; 87(1):53-59.
- (223) Flancbaum L, Choban PS, Sambucco S, Verducci J, Burge JC. Comparison of indirect calorimetry, the Fick method, and prediction equations in estimating the energy requirements of critically ill patients. Am J Clin Nutr 1999; 69(3):461-466.
- (224) Elia M, Livesey G. Theory and validity of indirect calorimetry during net lipid synthesis. Am J Clin Nutr 1988; 47(4):591-607.
- (225) Lamia B, Monnet X, Teboul JL. Meaning of arterio-venous PCO2 difference in circulatory shock. Minerva Anestesiol 2006; 72(6):597-604.
- (226) Mekontso-Dessap A, Castelain V, Anguel N, Bahloul M, Schauvliege F, Richard C et al. Combination of venoarterial PCO2 difference with arteriovenous O2 content difference to detect anaerobic metabolism in patients. Intensive Care Med 2002; 28(3):272-277.
- (227) Livesey G, Elia M. Estimation of energy expenditure, net carbohydrate utilization, and net fat oxidation and synthesis by indirect calorimetry: evaluation of errors with special reference to the detailed composition of fuels. Am J Clin Nutr 1988; 47(4):608-628.
- (228) Simonson DC, DeFronzo RA. Indirect calorimetry: methodological and interpretative problems. Am J Physiol 1990; 258(3 Pt 1):E399-E412.
- (229) Kahn A. An efficient clinical method for determining the CO2 content of serum. J Lab Clin Med 1955; 46(2):312-317.

- (230) Brewin EG, Nashat FS, Neil E. The influence of temperature on the relationship between blood CO2 tension and plasma pH. J Physiol 1955; 127(1):19-20P.
- (231) Peters JP, Eisenman AJ, Bulger HA. Studies of the carbon dioxide absorption curve of human blood. Journal of Biological Chemistry 1923; 55(4):709-716.
- (232) Kelman GR. Calculation of certain indices of cardio-pulmonary function, using a digital computer. Respir Physiol 1966; 1(3):335-343.
- (233) Kelman GR. Digital computer procedure for the conversion of PCO2 into blood CO2 content. Respir Physiol 1967; 3(1):111-115.
- (234) Kelman GR. O2-CO2 diagrams produced by digital computer. J Physiol 1967; 191(2):65P-66P.
- (235) Douglas AR, Jones NL, Reed JW. Calculation of whole blood CO2 content. J Appl Physiol 1988; 65(1):473-477.
- (236) Giovannini I, Chiarla C, Boldrini G, Terzi R. Quantitative assessment of changes in blood CO(2) tension mediated by the haldane effect. J Appl Physiol 1999; 87(2):862-866.
- (237) Giovannini I, Chiarla C, Boldrini G, Castagneto M. Calculation of venoarterial CO2 concentration difference. J Appl Physiol 1993; 74(2):959-964.
- (238) IFCC Reference Measurement Procedure for Substance Concentration Determination of Total Carbon Dioxide in Blood, Plasma or Serum. International Federation of Clinical Chemistry and Laboratory Medicine. Clin Chem Lab Med 2001; 39(3):283-288.
- (239) Ungerer JP, Ungerer MJ, Vermaak WJ. Discordance between measured and calculated total carbon dioxide. Clin Chem 1990; 36(12):2093-2096.
- (240) von Planta M, Weil MH, Gazmuri RJ, Bisera J, Rackow EC. Myocardial acidosis associated with CO2 production during cardiac arrest and resuscitation. Circulation 1989; 80(3):684-692.
- (241) Kette F, Weil MH, Gazmuri RJ, Bisera J, Rackow EC. Intramyocardial hypercarbic acidosis during cardiac arrest and resuscitation. Crit Care Med 1993; 21(6):901-906.
- (242) Tahvanainen J, Meretoja O, Nikki P. Can central venous blood replace mixed venous blood samples? Crit Care Med 1982; 10(11):758-761.
- (243) Davies GG, Mendenhall J, Symreng T. Measurement of right atrial oxygen saturation by fiberoptic oximetry accurately reflects mixed venous oxygen saturation in swine. J Clin Monit 1988; 4(2):99-102.

- (244) Barton JJ, Vanecko R, Gross M. Perforation of right atrium and resultant cardiac tamponade: A complication of catheterization to measure central venous pressure. Obstet Gynecol 1968; 32(4):556-560.
- (245) Dienel GA, Hertz L. Glucose and lactate metabolism during brain activation. J Neurosci Res 2001; 66(5):824-838.
- (246) Brooks GA. The lactate shuttle during exercise and recovery. Med Sci Sports Exerc 1986; 18(3):360-368.
- (247) Brooks GA. Lactate shuttles in nature. Biochem Soc Trans 2002; 30(2):258-264.
- (248) Eipel C, Abshagen K, Vollmar B. Regulation of hepatic blood flow: the hepatic arterial buffer response revisited. World J Gastroenterol 2010; 16(48):6046-6057.
- (249) Rappaport AM. Hepatic blood flow: morphologic aspects and physiologic regulation. Int Rev Physiol 1980; 21:1-63.
- (250) Barth E, Albuszies G, Baumgart K, Matejovic M, Wachter U, Vogt J et al. Glucose metabolism and catecholamines. Crit Care Med 2007; 35(9 Suppl):S508-S518.
- (251) Albuszies G, Radermacher P, Vogt J, Wachter U, Weber S, Schoaff M et al. Effect of increased cardiac output on hepatic and intestinal microcirculatory blood flow, oxygenation, and metabolism in hyperdynamic murine septic shock. Crit Care Med 2005; 33(10):2332-2338.
- (252) Albuszies G, Vogt J, Wachter U, Thiemermann C, Leverve XM, Weber S et al. The effect of iNOS deletion on hepatic gluconeogenesis in hyperdynamic murine septic shock. Intensive Care Med 2007; 33(6):1094-1101.
- (253) Trager K, Matejovic M, Zulke C, Vlatten A, Vogt J, Wachter U et al. Hepatic O2 exchange and liver energy metabolism in hyperdynamic porcine endotoxemia: effects of iloprost. Intensive Care Med 2000; 26(10):1531-1539.
- (254) Trager K, Matejovic M, Vogt J, Zulke C, Vlatten A, Wachter U et al. Hepatic oxygen exchange and energy metabolism in hyperdynamic porcine endotoxemia: effects of the combined thromboxane receptor antagonist and synthase inhibitor DTTX30. Intensive Care Med 2001; 27(2):416-425.