

Renato Filipe Gomes de Pina

PROJETO DE APLICAÇÃO DE CUIDADOS ANESTÉSICOS NA MONITORIZAÇÃO PRECOCE DE SITUAÇÕES CLÍNICAS DE HIOPERFUSÃO ORGÂNICA

Trabalho de Projeto

Mestrado em Enfermagem Veterinária de Animais de Companhia

Abril, 2014



Renato Filipe Gomes de Pina

PROJETO DE APLICAÇÃO DE CUIDADOS ANESTÉSICOS NA MONITORIZAÇÃO PRECOCE DE SITUAÇÕES CLÍNICAS DE HIOPERFUSÃO ORGÂNICA

Trabalho de Projeto

Mestrado em Enfermagem Veterinária de Animais de Companhia

Trabalho efetuado sob orientação de
Helena Maria Vala Correia

Trabalho efetuado sob a co-orientação de
Cármem Lúcia Vasconcelos Nóbrega

Abril, 2014



Financiado por Programa COMPETE e pela Fundação para a Ciência e Tecnologia
(COMPETE: FCOMP-01-0124-FEDER-009525)



UNIÃO EUROPEIA

Fundo Europeu de
Desenvolvimento Regional



Fundação para a Ciência e a Tecnologia
MINISTÉRIO DA CIÊNCIA, TECNOLOGIA E ENSINO SUPERIOR

“As doutrinas expressas neste trabalho são da exclusiva responsabilidade do autor”

AGRADECIMENTOS

São muitas as pessoas que fizeram com que este projeto fosse concretizado e ganhasse forma, a estas pessoas quero deixar o meu agradecimento muito especial.

Aos meus pais, Joaquim e Rosa, pela oportunidade que me deram de poder realizar mais esta etapa na minha vida académica, pelo apoio incondicional que sempre me deram e por serem simplesmente fantásticos.

Ao meu irmão, Ricardo, por estar sempre do meu lado e me apoiar nos momentos em que mais precisei e por acreditar sempre que eu conseguiria levar este projeto até ao fim.

À minha namorada, Ana, por toda a força e ânimo que me deu dia após dia para continuar a trabalhar até que este trabalho estivesse concluído, sem ela este projeto não teria chegado onde chegou.

Ao excelente grupo de docentes da ESAV, em particular à Dra. Helena Vala, pois só graças a ela este trabalho foi possível, incansável em cada momento, é a ela que devo este projeto e tudo aquilo que retiro dele. À Dra. Cármen Nóbrega, pela orientação que me foi dando ao longo deste ano. À Dra. Rita Paiva pelo apoio e força que me deu para levar este trabalho para frente. Ao Dr. João Mesquita, pela disponibilidade e ajuda que me deu ao longo deste projeto.

A todos os funcionários não docentes da ESAV, que foram incansáveis em todos os momentos, sempre prontos para ajudar naquilo que fosse necessário. Em especial à Eng^a. Carla Garcia, pela ajuda, compreensão, amizade e disponibilidade que teve comigo durante todo este trabalho.

Por último quero agradecer a todos os meus amigos e familiares que estiveram do meu lado ao longo deste tempo e que sempre me deram apoio e ânimo para continuar.

RESUMO

Apesar dos avanços na sua abordagem terapêutica, a hemorragia severa continua a ser a principal causa de morbidade e mortalidade em animais vítimas de trauma ou sujeitos a intervenção cirúrgica. O aparecimento de lesões decorrentes, ou da morte consequente, deve-se ao deficit de volume de fluidos intravasculares e subsequente desenvolvimento do estado hipovolémico. Em termos fisiológicos, a consequência mais devastadora desta condição é a diminuição, absoluta ou relativa, da pré-carga cardíaca, resultando num baixo débito cardíaco, perfusão tecidual inadequada e diminuição do aporte de oxigênio aos tecidos, o qual compromete, inequivocamente, a função celular.

O controlo da hipovolemia passa pela resolução da hemorragia e pela correção do deficit de volume intravascular causado e envolve, obrigatoriamente, o recurso à administração de fluidos intravenosos. A escolha do tipo de fluido mais adequado para a terapia intravenosa, em cada ocorrência, é uma tarefa que exige reflexão e ponderação. A seleção dos fluidos apropriados é da responsabilidade do médico veterinário, sendo, no entanto, fundamental que o enfermeiro veterinário detenha conhecimentos básicos sobre as diferenças entre os fluidos disponíveis para a fluidoterapia.

O objetivo deste projeto é determinar qual o tipo de fluido mais adequado para ajudar a preservar a integridade e funcionalidade hepática, em situações de hipoperfusão, e assim ajudar a padronizar a sua escolha no momento da decisão pela fluidoterapia.

Para atingir este objetivo recorreu-se ao modelo suíno, a fim de recriar a situação de hipoperfusão e posteriormente avaliar os efeitos de dois fluidos diferentes administrados na reposição volémica, o lactato de Ringer e hidroxietilamido 130/0,4. Os animais foram sujeitos a uma hemorragia controlada, após a qual foi reposta a volémia com os respetivos fluidos.

Após esta reposição volémica os animais foram eutanaziados e foram obtidas amostras de vários órgãos, incluindo fígado, objeto do presente estudo, alvo de diversas técnicas histopatológicas, nomeadamente o estudo histopatológico de rotina, através de hematoxilina e eosina, e diversos métodos para deteção de eventos apoptóticos, incluindo citocromo c, TUNEL e M30.

Após a avaliação exaustiva dos resultados obtidos através das técnicas realizadas, foi possível concluir que o lactato de Ringer confere uma maior proteção contra a lesão de reperfusão, quando comparado com o hidroxietilamido 130/0,4.

PALAVRAS-CHAVE:

Hipoperfusão; Reperfusão; Reposição volêmica; Lactato de Ringer; Hidroxietilamido; Fígado; Histopatologia; Imunohistoquímica; Imunofluorescência; Apoptose; Citocromo C; TUNEL; M30

ABSTRACT

Severe hemorrhage remains the major cause of morbidity and mortality in trauma victims or surgical intervened animals, despite of all the advances in the therapeutic approach. The resulting injuries, or even death, are due to the deficit in intravascular volume and subsequent development of hypovolemic fluid state. In physiological terms, the most devastating consequence of this condition is the absolute or relative decreasing of cardiac preload, resulting in low cardiac output, poor tissue perfusion and decreased oxygen delivery to the tissues, compromising cell function (Hughes, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Groeneveld, 2013).

Managing hypovolemia involves the resolution of the active hemorrhage and the correction of intravascular volume deficit, through the administration of intravenous fluids. The choice of the most appropriate fluid is a task that requires thinking and reflection. The selection of appropriate fluids is a veterinarian responsibility however, it is essential that the veterinary nurse holds basic knowledge about the differences between the available fluids (Pachtinger & Drobatz, 2008).

The objective of this project is to determine the most appropriate type of fluid to preserve the integrity and functionality of hepatic tissue in situations of hypoperfusion and to help to standardize their choice at the time of the decision.

Situations of hypoperfusion were created, using the porcine model. Animals were subjected to a controlled bleeding and, after that, the blood volume was replenished with Ringer's lactate or hydroxyethylstarch 130/0,4. Animals were then euthanized and histological sections were taken from liver. Various histopathological techniques, namely hematoxylin & eosin, and several methods of apoptotic events detection, such as, cytochrome c, TUNEL and M30, were executed.

After an exhaustive review of all results obtained from these techniques we conclude that the Ringer lactate solution is the one that gives greater protection against reperfusion injuries.

KEY WORDS:

Hypoperfusion; Reperfusion; Volume replacement; Ringer lactate; Hydroxyethylstarch; Liver; Histopathology; Immunohistochemistry; Immunofluorescence; Apoptosis; Cytochrome C; TUNEL; M30

ÍNDICE GERAL

AGRADECIMENTOS	V
RESUMO	VI
ABSTRACT	VIII
ÍNDICE GERAL	IX
ÍNDICE DE FIGURAS	XI
ÍNDICE DE QUADROS	XIV
GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E SIGLAS	XVI
1. INTRODUÇÃO	1
2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA	3
2.1. HIPOPERFUSÃO	3
2.1.1. ETIOLOGIA DA HIPOPERFUSÃO.....	5
2.1.2. SINAIS E SINTOMAS DA HIPOPERFUSÃO	7
2.1.2.1. AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO E DA VOLÉMIA.....	10
2.1.3. FISIOLOGIA DA HIPOPERFUSÃO/REPERFUSÃO	12
2.1.3.1. PRINCIPAIS LESÕES TECIDULARES/ ORGÂNICAS CAUSADAS PELA HIPOPERFUSÃO/REPERFUSÃO - CASO PARTICULAR DO FÍGADO	30
2.2. COMO CONTROLAR/DIMINUIR AS LESÕES CAUSADAS POR HIPOPERFUSÃO	38
2.2.1. FLUIDOTERAPIA.....	39
2.2.1.1. FISIOLOGIA.....	40
2.2.1.2. VIAS E SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO.....	41
2.2.1.3. PLANO DE FLUIDOS	42
2.2.1.4. TIPOS DE FLUIDOS.....	45
2.2.1.5. MONITORIZAÇÃO.....	73
2.2.1.6. TERAPIAS AUXILIARES	76
2.3. PAPEL DO ENFERMEIRO VETERINÁRIO NA MONITORIZAÇÃO/INTERVENÇÃO EM SITUAÇÕES DE HIPOPERFUSÃO	79
3. PARTE PRÁTICA	82
3.1. OBJETIVOS	82

3.2. MATERIAL E MÉTODOS	82
3.2.1. ANESTESIA, MONITORIZAÇÃO E EQUIPAMENTO	84
3.2.2. PROTOCOLO CLÍNICO	85
3.2.3. ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA	86
3.2.3.1. HEMATOXILINA E EOSINA	87
3.2.3.2. CITOCROMO C	89
3.2.3.3. TUNEL	90
3.2.3.4. M30	92
3.3. RESULTADOS	95
3.3.1. ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA	95
3.3.1.1. HEMATOXILINA E EOSINA	95
3.3.1.2. CITOCROMO C	105
3.3.1.3. TUNEL	108
3.3.1.4. M30	114
3.4. DISCUSSÃO	121
3.5. CONCLUSÕES	123
4. CONSIDERAÇÕES FINAIS	125
5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS	126

ÍNDICE DE FIGURAS

Figura 1. Distinção entre hipovolémia, hipoperfusão e choque (adaptado de Al-Khafaji & Webb, 2004; Hughes, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Aehlert, 2011; Jasani, 2011; Donohoe, 2012; Keefe, 2012).	4
Figura 2. Fatores determinantes do débito cardíaco (adaptado de Pachtinger & Drobatz, 2008).	13
Figura 3. Interferência da ausência de oxigênio sobre o ciclo de krebs (adaptado de Mizock & Falk, 1992; Abou-Hhalil et al., 1994; Groeneveld, 2013).	15
Figura 4. A curva de dissociação da oxi-hemoglobina relaciona a saturação de oxigênio no sangue (SaO ₂) com a variação do valor de pressão arterial de oxigênio (PaO ₂). As categorias de risco estão assinaladas na figura (adaptado de Weingart & Levitan, 2012).	16
Figura 5. Consequências teciduais da diminuição do aporte de oxigênio (adaptado de Mckinley & Butler, 1999; Groeneveld, 2013).	19
Figura 6. Fatores que influenciam a distribuição de oxigênio (DO ₂). Hb - hemoglobina; SaO ₂ - saturação de oxigênio; PaO ₂ - pressão arterial de oxigênio; CaO ₂ - quantidade de oxigênio no sangue arterial; DC - débito cardíaco (adaptado de Keefe, 2012).	20
Figura 7. Representação esquemática da contração do baço (adaptado de Groeneveld, 2013).	24
Figura 8. Cadeia de eventos que conduzem à desregulação eletrolítica e consequente entrada de fluidos nas células (adaptado de Ildefonso & Arias-Díaz, 2010; Groeneveld, 2013).	25
Figura 9. Mecanismo causador de dano celular durante a recuperação da hipovolémia (adaptado de Ildefonso & Arias-Díaz, 2010; Groeneveld, 2013).	26
Figura 10. Efeitos da lesão de reperfusão (adaptado de Ba et al., 2000; Rushing & Britt, 2008; Groeneveld, 2013).	29
Figura 11. Mecanismo de morte celular associada à transição de permeabilidade mitocondrial (TPM) (adaptado de Kim, 2003).	31
Figura 12. Fatores de ativação da transição de permeabilidade mitocondrial (adaptado de Lemasters et al., 1998; Lemasters, 2001; Kim, 2003).	31
Figura 13. Microanatomia do fígado. Lóbulo hepático. Gradientes metabólicos e de oxigênio; movimento do fluxo biliar dentro dos canalículos biliares (setas descendentes), em contracorrente com o fluxo sanguíneo (setas ascendentes) (adaptado de Lemasters, 2001).	33
Figura 14. Valores ideais de pam durante a fluidoterapia em situações de hipovolémia (adaptado de Liss, 2012).	40
Figura 15. Esquema dos movimentos entre os compartimentos intravascular, intersticial e intracelular (adaptado de Liss, 2012).	41

Figura 16. Exemplo de plano de fluidos para um cão com hipoperfusão secundária a hipovolémia severa (adaptado de Jasani, 2011).....	43
Figura 17. Relação entre as principais vantagens e desvantagens de cristaloides e coloides.	72
Figura 18. Cronograma do procedimento realizado em cada grupo de animais.	83
Figura 19. Processo de desparafinação e hidratação.....	86
Figura 20. Coloração de hematoxilina e eosina.....	87
Figura 21. Processo de desidratação.....	88
Figura 22. Tratamento de recuperação antigénica para citocromo c.....	89
Figura 23. Técnica imunohistoquímica de citocromo c.	90
Figura 24. Esquema de incubação da técnica de tunel. 1- incubação com solução enzimática (TdT). 2- incubação com converter-POD (C-POD).....	91
Figura 25. Processo de recuperação antigénica para uso de anticorpo M30.....	93
Figura 26. Processo de incubação do anticorpo M30.....	93
Figura 27. Tumefação hepatocelular de grau 1 (grupo controlo).....	97
Figura 28. Tumefação hepatocelular de grau 2 (grupo 2).....	98
Figura 29. Tumefação hepatocelular de grau 3 (grupo 2).....	98
Figura 30. Esteatose hepatocelular de grau 1 (grupo controlo).....	99
Figura 31. Esteatose hepatocelular de grau 2 (grupo 2).....	99
Figura 32. Inflamação lobular de grau 1 (grupo 2).....	100
Figura 33. Inflamação portal de grau 1 (grupo 2).....	100
Figura 34. Inflamação portal de grau 2 (grupo controlo).....	101
Figura 35. Inflamação portal de grau 3 com deposição de tecido fibroso e regeneração (grupo 1).	101
Figura 36. Inflamação sinusoidal de grau 1 (grupo 1).....	102
Figura 37. Inflamação sinusoidal de grau 2 (grupo controlo).....	102
Figura 38. Congestão de grau 1 (grupo 1).	103
Figura 39. Congestão de grau 2 (grupo controlo).	103
Figura 40. Hiperémia de grau 1 (grupo controlo).....	104
Figura 41. Hemorragia de grau 1 (grupo 1).....	104
Figura 42. Edema de grau 1 (grupo 2).	105
Figura 43. Reação de citocromo c débil (grupo 2 - grau 1).....	106
Figura 44. Reação de citocromo c moderada (grupo 2 - grau 2).....	107

Figura 45. Reação de citocromo c intensa (grupo controlo - grau 3).....	107
Figura 46. Reação de citocromo c muito intensa (grupo controlo - grau 4).....	108
Figura 47. Reação de TUNEL débil (grupo 2 - grau 1).....	110
Figura 48. Reação de TUNEL moderada (grupo 1 - grau 2).....	110
Figura 49. Reação de TUNEL intensa (grupo 1 - grau3).....	111
Figura 50. Reação de TUNEL muito intensa (grupo controlo - grau 4).....	111
Figura 51. Número de animais de cada grupo existente em cada intervalo de h-score.....	112
Figura 52. Número de animais de cada grupo em cada intervalo de número total de células apoptóticas.....	113
Figura 53. Índice apoptótico.....	113
Figura 54. Número de animais de cada grupo por intervalo de número de células apoptóticas/mm ²	114
Figura 55. Reação de M30 débil (grupo 1 - grau 1).....	116
Figura 56. Reação de M30 moderada (grupo controlo - grau 2).....	116
Figura 57. Reação de M30 intensa (grupo 2 - grau 3).....	117
Figura 58. Reação de M30 muito intensa (grupo 1 - grau 4).....	117
Figura 59. Número de animais de cada grupo existente em cada intervalo de h-score.....	118
Figura 60. Número de animais de cada grupo em cada intervalo de número total de células apoptóticas.....	119
Figura 61. Índice apoptótico.....	119
Figura 62. Número de animais de cada grupo por intervalo de número de células apoptóticas/mm ²	120

ÍNDICE DE QUADROS

Quadro 1. Principais etiologias da hipoperfusão (adaptado de Buchard <i>et al.</i> , 2013).....	5
Quadro 2. Causas de hipovolémia absoluta e relativa (adaptado de Al-Khafaji & Webb, 2004)...	6
Quadro 3. Sinais de hipoperfusão (adaptado de Aehlert, 2011).....	8
Quadro 4. Alterações detetáveis nos parâmetros de perfusão em estados de hipovolémia (adaptado de Adamantos, 2008; Boag, 2011; Jasani, 2011; Keefe, 2012; Aldrige & O'dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).	11
Quadro 5. Alterações nos parâmetros de perfusão de gatos em casos de hipovolémia (adaptado de Boag, 2011; Jasani, 2011).	12
Quadro 6. Funções do fígado (adaptado de Rothuizen & Meyer, 2000; Cullen <i>et al.</i> , 2006; Rothuizen, 2008).....	35
Quadro 7. Propriedades das soluções coloides (adaptado de Mazzaferro, 2013).	46
Quadro 8. Doses recomendadas de soluções coloides disponíveis para uso veterinário (adaptado de Mazzaferro, 2013).	46
Quadro 9. Principais aplicações de cada fluido coloide.....	55
Quadro 10. Composição de fluidos cristaloides (adaptado de Pachtinger & Drobatz, 2008; Mazzaferro, 2013).	57
Quadro 11. Caracterização dos cristaloides de manutenção e reposição (adaptado de Donohoe, 2012; Liss, 2012).....	62
Quadro 12. Indicações e contraindicações relativas do uso de fluidos cristaloides isotônicos, hipotônicos e hipertônicos (adaptado de Mazzaferro, 2013).....	63
Quadro 13. Indicações e contraindicações relativas do uso de fluidos cristaloides isotônicos, hipotônicos e hipertônicos (adaptado de Mazzaferro, 2013).....	64
Quadro 14. Linhas de orientação gerais da terapia com lactato de ringer em cães e gatos hipovolémicos (adaptado de Jasani, 2011).	66
Quadro 15. Interpretação dos valores de pressão venosa central (adaptado de Mazzaferro, 2013).	76
Quadro 16. Taxas para infusão constante de agentes farmacológicos auxiliares (adaptado de Pachtinger & Drobatz, 2008).....	78
Quadro 17. Classificação de lesões histopatológicas observadas com a coloração de hematoxilina e eosina.	96
Quadro 18. Classificação de lesões histológicas observadas com a coloração de hematoxilina e eosina.	97

Quadro 19. Classificação da marcação pela técnica de citocromo c.....	105
Quadro 20. Resultados obtidos com recurso a marcação por TUNEL.	109
Quadro 21. Resultados obtidos com recurso a marcação por M30.....	115
Quadro 22. Resumo das classificações obtidas nos diferentes métodos de identificação de lesão celular.....	121

GLOSSÁRIO DE ABREVIATURAS E SIGLAS

µg – Micrograma

ACTH – Hormona adrenocorticotrópica

ATP – Adenosina-trifosfato

CAMV – Centro de Atendimento Médico Veterinário

CaO₂ – Conteúdo arterial de oxigénio

cmH₂O – Centímetros de água

CO₂ – Dióxido de carbono

Da – Daltons

dl – Decilitro

ECG – Eletrocardiograma

eNOS – Sintase endotelial do óxido nítrico

EtCO₂ – Concentração de dióxido de carbono da expiração

G – Gauge.

g – Grama

GMPc – Monofosfato de guanosina cíclico

h – Hora

H₂O₂ – Peróxido de hidrogénio

HES – Hidroxietilamido

HGF – Fator de crescimento hepatocitário

IGF – Fator de crescimento semelhante à insulina

iNOS – Sintase indutível do óxido nítrico

kg – Quilograma

l – Litro

LR – Lactato de Ringer

mEq – Miliequivalente

mg – Miligrama

min – Minuto

ml – Mililitro

MM – Membranas mucosas

mmHg – Milímetros de mercúrio

mmol – Milésimo de mole

MODS – Síndrome de disfunção multiorgânica

mOsm – Miliosmol
NaCl – Cloreto de sódio
NADH – Dinucleótido de nicotinamida e adenina reduzido
NADPH – Fosfato de dinucleótido de nicotinamida e adenina
O₂ – Oxigénio
ON – Óxido nítrico
PaCO₂ – Pressão arterial de dióxido de carbono
PAM – Pressão arterial média
PaO₂ – Pressão arterial de oxigénio
PC – Peso corporal
PCO₂ – Pressão parcial de dióxido de carbono
PO₂ – Pressão parcial de oxigénio
PTPM – Poro de transição de permeabilidade mitocondrial
PVC – Pressão venosa central
RC – Ritmo cardíaco
SaO₂ – Saturação de oxigénio no sangue
SIRS – Síndrome de resposta inflamatória sistémica
SPO₂ – Saturação periférica de oxigénio
SVjO₂ – Saturação de oxigénio no sangue venoso
TIVA – Anestesia total intravenosa
TPM – Transição de permeabilidade mitocondrial
TRC – Tempo de repleção capilar
TRH – Hormona libertadora da tirotropina

1. INTRODUÇÃO

Eventos traumáticos, tais como, acidentes com veículos motorizados, lesões penetrantes, mordeduras de animais e procedimentos cirúrgicos são comuns em clínica de pequenos animais. A incidência de trauma em cães e gatos é semelhante à encontrada em humanos. Hipovolémia e hipoperfusão são condições frequentes, secundárias a estes eventos que colocam em perigo a vida as respectivas vítimas. Uma das principais causas de hipoperfusão severa em emergências veterinárias é a hemorragia (Hughes, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008).

O exame físico é o suporte da avaliação da perfusão tecidual. O reconhecimento e tratamento precoce de situações de hipoperfusão e a correção da causa subjacente à mesma são a chave para um melhor prognóstico. São muitos os fatores que contribuem para este prognóstico, incluindo a hipoperfusão em curso, as concentrações sanguíneas de lactato constantemente elevadas e uma necessidade contínua de suporte vasoativo para manter a pressão sanguínea, as quais, apesar de uma ressuscitação intravascular adequada, podem ser potenciadoras de um fraco prognóstico. Para além de tudo isto, o prognóstico também depende da causa subjacente à hipoperfusão tecidual (Hughes, 2006; Adamantos, 2008; Pachtinger & Drobatz, 2008).

A terapia para a hipoperfusão, como seria de esperar, envolve a reposição do deficit de volume intravascular como recurso à fluidoterapia. Uma escolha racional sobre o tipo e taxa de fluidos intravasculares a administrar só pode ser feita se for compreendida a hemóstase dos fluidos e for feita uma avaliação correta da causa adjacente à perda de fluidos (Hughes, 2006; Adamantos, 2008).

Existem muitas técnicas de fluidoterapia e muitos fluidos disponíveis para reverter a situação de hipoperfusão, no entanto, nem todos são adequados para todos os pacientes, sendo que uns se ajustam mais a umas situações que os restantes. Genericamente os fluidos encontram-se divididos em dois grupos: os cristaloides e os coloides, sendo que até aos dias de hoje não foi encontrado um consenso sobre qual destes grupos é mais adequado numa situação de hipoperfusão (Hughes, 2006).

O papel destes fluidos na minimização das lesões celulares e tecidulares dos diferentes órgãos, resultantes da situação de hipoperfusão acima caracterizada nunca foi avaliado ao pormenor, razão pela qual se propõe como objetivo deste

trabalho o estudo aprofundado das lesões histopatológicas e dos fenómenos apoptóticos que decorrem no fígado, comparando a reperfusão feita com recurso ao hidroxietilamido 130/0,4, um coloide, e ao lactato de Ringer, um cristalóide.

2. REVISÃO BIBLIOGRÁFICA

2.1. HIPOPERFUSÃO

A perfusão define-se como o fornecimento de oxigénio e nutrientes às células, tecidos e órgãos, levado a cabo pelo sistema circulatório. Nível de perfusão adequado significa que o movimento de sangue no interior dos tecidos ou órgãos é feito em quantidade suficiente, com o oxigénio e os nutrientes adequados para suprir as necessidades fisiológicas dos mesmos. O termo hipoperfusão descreve uma situação na qual o fornecimento de sangue a um órgão ou tecido se encontra diminuído. Apesar de poder ocorrer isoladamente a nível local, é observada frequentemente como parte de uma redução sistémica no fornecimento de sangue, diminuindo o nível de perfusão para valores abaixo do normal (Hughes, 2006; Jasani, 2011; Elling, 2012).

Como referido anteriormente, a hipoperfusão pode ocorrer em tecidos ou órgãos isoladamente sendo, no entanto, na maioria das vezes, um problema sistémico que pode advir de diversas condições médicas ou traumáticas. O seu prolongamento no tempo pode provocar danos a nível celular em vários órgãos, como por exemplo a lesão dos hepatócitos que pode culminar numa disfunção hepática. Em condições extremas, caso não seja corrigida, esta situação pode mesmo levar à morte do animal (Hughes, 2006; Aehlert, 2011).

A hipoperfusão e, em casos mais graves, o choque são o resultado da escassa quantidade de oxigénio disponível nos tecidos. Esta quantidade é proporcional à quantidade de hemoglobina, ao débito cardíaco e à capacidade de realizar as trocas gasosas pulmonares. Uma ligeira alteração nos valores de cada uma destas variáveis pode ser compensada por qualquer uma das outras. No entanto, se esta compensação não for suficiente, há uma diminuição do volume de oxigénio nos tecidos, que entram num estado de hipoperfusão (Hughes, 2006; Aehlert, 2011).

O termo choque é usado clinicamente para descrever a condição de um paciente cuja hipoperfusão sistémica atingiu um nível tal que o paciente manifesta determinados sinais clínicos. Normalmente, ocorre quando a redução no fornecimento de sangue é de tal modo severa que causa uma distribuição deficiente de oxigénio às células e, deste modo, uma produção de energia inadequada. Se o grau de choque for suficientemente grave ou prolongado pode ocorrer dano celular

irreversível e o tratamento é invariavelmente mal sucedido (Jasani, 2011; Keefe, 2012).

A hipovolémia pode ser definida como uma situação em que o volume de fluidos circulantes intravasculares se encontra diminuído, relativamente ao espaço vascular total. Esta pode ser o resultado de um deficit real no volume de fluido (como por exemplo em casos de hemorragias, vômito ou poliúria sem uma polidipsia adequada), um deficit relativo de volume de fluido, como se pode observar em alterações distributivas, em que há uma expansão do espaço vascular, sem uma alteração no volume de sangue (vasodilatação) ou uma combinação de ambos. A figura 1, resume e diferencia os três conceitos abordados: hipovolémia, hipoperfusão e choque (Al-Khafaji & Webb, 2004; Hughes, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Donohoe, 2012).

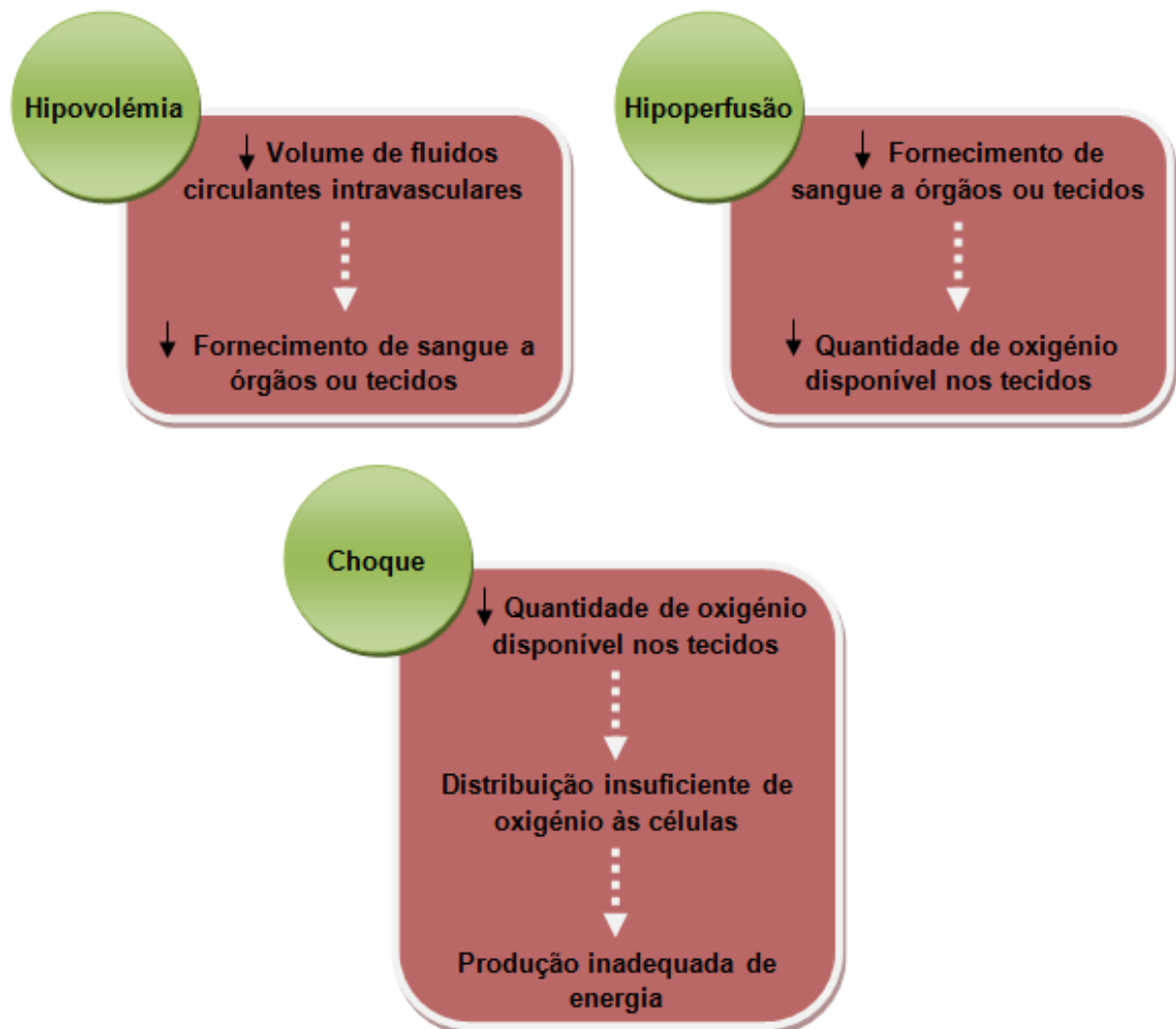


Figura 1. Distinção entre hipovolémia, hipoperfusão e choque (Adaptado de Al-Khafaji & Webb, 2004; Hughes, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Aehlert, 2011; Jasani, 2011; Donohoe, 2012; Keefe, 2012).

2.1.1. ETIOLOGIA DA HIPOPERFUSÃO

A principal etiologia do estado de hipoperfusão é a diminuição do retorno venoso e da função miocárdica (Quadro 1). A causa mais frequente da diminuição do retorno venoso é a hipovolémia, podendo esta ter várias etiologias, nomeadamente, hemorragia, inflamação severa, infeção severa, trauma, pancreatite, ou outras causas de peritonite, queimaduras, vômito ou outras perdas intestinais, diurese excessiva e alimentação inadequada (Hughes, 2006; Boldt & Ince, 2010; Boag, 2011; Jasani, 2011; Donohoe, 2012; Buchard *et al.*, 2013)

Quadro 1. Principais etiologias da hipoperfusão (Adaptado de Buchard et al., 2013).

Retorno venoso diminuído	Hipovolémia Tamponamento pericárdico Pneumotorax hipertensivo Pressão abdominal aumentada Obstrução intestinal Pneumoperitoneu hipertensivo Hemorragia massiva Laparoscopia diagnóstica Ascite
Pressão expiratória final positiva	
Função miocárdica diminuída	Insuficiência cardíaca congestiva Choque cardiogénico

Uma das causas mais frequentes de hipovolémia é a perda de sangue após trauma e a perda de sangue durante e após um procedimento cirúrgico. A rutura de um aneurisma aórtico e hemorragia gastrointestinal são também causas frequentes de hipovolémia. Durante o trauma múltiplo, a perda de sangue é a principal causa da situação de hipovolémia, mas o trauma por si só pode ativar vários sistemas mediadores, que resultam na libertação de substâncias vasoativas, as quais contribuem para o seu desenvolvimento (Boag, 2011; Jasani, 2011; Donohoe, 2012; Groeneveld, 2013)

Em pacientes traumáticos, a perda externa de sangue pode ser acompanhada por perdas internas, invisíveis após trauma do sistema vascular renal

ou fraturas maiores (fratura de pélvis ou fêmur). Após um trauma abdominal fechado, podem existir ruturas hepáticas ou esplênicas e perfuração das vísceras. O trauma torácico fechado pode ainda ser acompanhado por uma rutura aórtica, pneumotórax ou hemotórax hipertensivo, hemopericárdio e tamponamento. Nestes casos, a lesão da artéria femoral pode levar a um enorme hematoma retroperitoneal. Causas não mecânicas de hipovolémia incluem diabetes mellitus não controlados e insuficiência adrenal aguda, causadores de grande perda de fluidos a nível renal. Vômito agudo e severo, após obstrução do piloro ou intestino, diarreia e feridas por queimaduras resultam em perda de água do plasma (Boag, 2011; Jasani, 2011; Groeneveld, 2013).

Em termos de classificação, a hipovolémia pode ser absoluta ou relativa (Quadro 2). Uma hemorragia que leve à perda de volume intravascular é uma causa absoluta de hipovolémia. Um estado relativo de hipovolémia pode ser causado por vasodilatação, tal como pode ocorrer em episódios de anafilaxias, com o uso de medicação vasodilatadora ou em queimaduras graves, levando a síndrome de resposta inflamatória sistémica (SIRS) e aumento da permeabilidade microvascular (Al-Khafaji & Webb, 2004; Pachtinger & Drobatz, 2008; Jasani, 2011).

Quadro 2. Causas de hipovolémia absoluta e relativa (Adaptado de Al-Khafaji & Webb, 2004).

Hipovolémia absoluta	Hipovolémia relativa
Hemorragia	Permeabilidade capilar
Trauma	Inflamação
Cirurgia	Queimaduras
Queimaduras	Trauma
Vômito	Anafilaxia
Diarreia	Efusão
Poliúria	Efusão pleural
Evaporação	Ascite
Cirurgia	Vasodilatação
Transpiração	Inflamação
	Anafilaxia
	Cirurgia
	Anestesia

Perdas de fluidos que envolvam uma proporção maior de soluto do que de água, provocam o movimento da água, a partir do espaço extracelular até ao espaço intracelular. Alguma desta água é mobilizada desde o espaço intravascular. Se a causa da perda de fluidos não for resolvida, a diminuição do volume de fluidos do espaço intravascular leva a uma hipovolémia (Jasani, 2011; Donohoe, 2012).

2.1.2. SINAIS E SINTOMAS DA HIPOPERFUSÃO

A resposta à hipoperfusão inclui taquicardia, alterações na coloração das membranas mucosas (MM), no tempo de repleção capilar (TRC) e na intensidade do pulso. Os cães tendem a seguir um padrão típico de agravamento da hipovolémia, que se inicia com alterações compensatórias (TRC reduzido, pulso diminuído) e termina com descompensação (TRC ausente, MM pálidas e pulso femoral dificilmente perceptível) (Al-Khafaji & Webb, 2004; Hughes, 2006; Adamantos, 2008; Boag, 2011; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Uma hemorragia interna, por exemplo, após a rutura de um aneurisma aórtico, trauma abdominal fechado ou hemotórax, é de difícil identificação, exceto quando a história pregressa do paciente e os sinais físicos são evidentes, nomeadamente alterações na percussão torácica, distensão e sensibilidade abdominal, apontando para uma potencial hemorragia interna. Coloração castanha das membranas mucosas pode apontar para insuficiência adrenocortical e, um hálito cetónico pode indicar diabetes mellitus não controlados (Groeneveld, 2013).

Os sinais e sintomas da hipoperfusão podem estar ausentes ou ser subtis em animais gestantes devido ao aumento do volume sanguíneo causado pela gestação. Como consequência, pode ocorrer uma grande perda de sangue antes de se observar qualquer sinal ou sintoma. O organismo vai compensar a hipoperfusão, através da mobilização do sangue existente na placenta, uma vez que esta é considerada como um órgão não vital pelo organismo. Por este motivo, a situação pode permanecer assintomática, permanecendo a placenta em hipoperfusão (Aehlert, 2011).

Os pacientes pediátricos têm sistemas cardiovasculares mais robustos, tendo capacidade para compensar a hipoperfusão de uma forma mais rápida e mais eficiente. Desta forma, ao contrário dos adultos que apresentam uma deterioração constante do seu estado, os animais jovens conseguem compensar a hipoperfusão

apresentando sintomas e sinais mínimos, no entanto, quando deixa de ser conseguida esta compensação, o seu estado deteriora-se rapidamente (Aehlert, 2011).

No quadro 3 podemos observar os sinais de hipoperfusão mais comuns em animais adultos, gestantes e pediátricos.

Quadro 3. Sinais de hipoperfusão (Adaptado de Aehlert, 2011).

	Sinais de hipoperfusão		
	Adultos	Gestantes	Pediátricos
1ª Fase - Fase compensatória:	TRC reduzido Pulso diminuído	Muito subtis ou ausentes Mobilização do sangue da placenta → placenta em hipoperfusão	Mecanismos mais rápidos e mais eficientes → Sinais mínimos
2ª Fase - Fase descompensatória:	TRC ausente MM pálidas Pulso muito fraco	Apenas após uma grande perda de sangue	Muito mais curta que nos adultos Deterioração muito rápida

A evolução de um animal hipovolémico é determinada pela causa da hipovolémia. O paciente pode apresentar polidipsia, sudorese e dificuldades respiratórias. O estado mental, na maioria das vezes, está normal exceto quando esta condição é muito severa (choque) e o animal se encontre apático e desorientado (Al-Khafaji & Webb, 2004; Hughes, 2006; Groeneveld, 2013).

O choque hipovolémico é a forma mais comum de choque observada em medicina veterinária, sendo a hipoperfusão causada pela perda de volume de sangue circulante, a qual por sua vez, pode ser causada pela perda de sangue (interna ou externa) ou pela perda de fluidos do trato gastrointestinal (vômito, diarreia), ou rins, bem como efusões e transudados dentro do espaço peritoneal e pleural (Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Se o volume circulante de sangue diminuir, os mecanismos de defesa do organismo entram em ação. O fluxo de sangue é desviado dos leitos capilares que são menos essenciais (pele, trato gastrointestinal) através da vasoconstrição dos vasos que os irrigam, de forma a que o volume circulante seja concentrado nos órgãos mais vitais, como o cérebro, o coração e os rins. Esta solução fisiológica

pode salvar a vida mas se, entretanto, não for restaurado o volume, poderão ocorrer danos celulares irreversíveis (Hughes, 2006; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Só é possível efetuar um diagnóstico clínico de hipovolémia se estiver presente hipotensão e sinais clínicos de isquêmica orgânica. A pressão arterial e os sinais clínicos são pouco precisos em casos de pequenas perdas de sangue. A hipovolémia pode ser reconhecida através da descida na pressão sanguínea sistólica para valores abaixo de 90 mmHg ou uma diminuição de mais de 40 mmHg em relação ao valor normal de cada paciente, com uma redução na pressão arterial. A hipotensão pode ser tão severa que impede a medição da pressão sanguínea através de métodos não invasivos. Tendo em conta que um estado de hipovolémia faz aumentar a diferença entre a pressão arterial central e a periférica, esta medição invasiva torna-se mais precisa e útil no controlo do animal. Perda de equilíbrio, taquicardia e hipotensão são sinais precoces e fiáveis de hipovolémia, ao passo que hipotensão, mucosas secas, uma prega de pele mais persistente e outros sinais têm um valor diagnóstico menor (Nolan, 2001; Hughes, 2006; Groeneveld, 2013).

Ocasionalmente, está presente bradicardia, particularmente em situações de síncope mediada pela enervação vagal. As veias periféricas estão colapsadas e a pressão venosa jugular é baixa. De igual modo, uma pressão venosa jugular elevada deve advertir para uma obstrução da circulação, secundária a pneumotórax e tamponamento pericárdico ou para uma falha de bombeamento, secundária a uma contusão ou a um enfarte do miocárdio. As alterações induzidas pelo ciclo respiratório no volume sistólico, na pressão arterial sistólica e na pressão venosa central tornam-se mais evidentes. Apesar de dependentes do volume corrente e da complacência respiratória, estas variações, num paciente ventilado mecanicamente, podem constituir indícios razoáveis de hipovolémia. Variações muito grandes podem indicar um aumento no débito cardíaco, após administração de fluidos. A capacidade de resposta aos fluidos pode ser prevista pelo aumento na pressão sanguínea e pela diminuição no volume sistólico, sendo as técnicas não invasivas baseadas na avaliação do pulso, adequadas para este propósito. A temperatura corporal pode diminuir, particularmente em animais geriátricos. A diferença entre a temperatura ambiente e a das almofadas plantares pode ser um bom indicio do fluxo sanguíneo periférico e um modo de avaliação da severidade da hipovolémia, uma vez que, uma redução no fluxo sanguíneo da pele é um sinal precoce e alarmante de choque do ponto de vista da vasoconstrição cutânea. Outros sinais de choque hipovolémico

incluem taquipneia, oligúria/anúria, diaforese, pele fria e húmida, com diminuição do preenchimento capilar e cianose periférica (Al-Khafaji & Webb, 2004; Hughes, 2006; Groeneveld, 2013).

2.1.2.1. AVALIAÇÃO DA PERFUSÃO E DA VOLÉMIA

Apesar dos avanços tecnológicos e da grande disponibilidade de monitorização médica, não existe um parâmetro cujo valor, por si só, forneça uma estimativa exata e credível da existência de uma perfusão tecidual adequada. Assim, restam-nos utilizar todos os parâmetros, em conjunto, para avaliar a perfusão tecidual (Al-Khafaji & Webb, 2004; Pachtinger & Drobotz, 2008; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

O exame físico é sem dúvida o método mais valioso e rápido para avaliar a perfusão sistémica em animais de companhia, pelo que a quantidade de informação que podemos retirar deste exame não deve nunca ser subestimada. Após a avaliação inicial, a execução de exames físicos repetidos, permite controlar a terapia e os processos em curso (Al-Khafaji & Webb, 2004; Pachtinger & Drobotz, 2008; Boag, 2011; Jasani, 2011; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Diversos parâmetros do exame físico são utilizados para avaliar a perfusão:

- Ritmo cardíaco (RC);
- Qualidade de pulso arterial (normalmente femoral);
- Coloração das membranas mucosas;
- Tempo de repleção capilar;
- Estado mental;
- Temperatura das extremidades (Al-Khafaji & Webb, 2004; Hughes, 2006; Adamantos, 2008; Pachtinger & Drobotz, 2008; Boag, 2011; Jasani, 2011; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Em animais com hipovolémia, os parâmetros de perfusão mencionados são indicadores fiáveis de volémia e tendem a evoluir à medida que a hipovolémia progride, desde a fase compensatória, passando pela fase descompensatória inicial e tardia, até que a perfusão normal seja restaurada (Hughes, 2006; Pachtinger & Drobotz, 2008; Jasani, 2011; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Como variáveis mais objetivas para avaliar a perfusão temos a pressão sanguínea arterial, a produção de urina e a concentração de lactato no sangue. Em

último caso, pode ser feita a colocação de um cateter arterial pulmonar e medição ou cálculo do débito cardíaco, resistência vascular periférica, pressão atrial direita, saturação venosa central, aporte total de oxigênio e consumo total de oxigênio. No entanto, estas técnicas não são executadas na maioria dos centros de atendimento médico veterinário (CAMV) (Al-Khafaji & Webb, 2004; Hughes, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

A maioria dos cães saudáveis tem um ritmo cardíaco de cerca de 70-120 bpm. Existe alguma variação no ritmo cardíaco em função do tamanho do cão (cães maiores têm menos ritmo cardíaco) e o ritmo cardíaco em descanso depende também de outros fatores, tais como a capacidade atlética do animal. Como tal, o ritmo cardíaco identificado deve ser interpretado no contexto do paciente em questão, pelo que um ritmo dentro do intervalo normal pode, em alguns casos, ser anormal (Jasani, 2011).

O quadro 4 apresenta as alterações aos parâmetros de perfusão, detetáveis em diferentes graus de hipovolémia.

Quadro 4. Alterações detetáveis nos parâmetros de perfusão em estados de hipovolémia (Adaptado de Adamantos, 2008; Boag, 2011; Jasani, 2011; Keefe, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).

Parâmetro clínico	Hipovolémia ligeira	Hipovolémia moderada	Hipovolémia severa
Ritmo cardíaco	120-140 bpm	140-170 bpm	170-220 bpm
Membranas mucosas	Normal ou rosadas	Rosa pálido	Pálidas / brancas / acinzentadas
Repleção capilar	Rápido (<1 s)	Normal (1-2 s)	Lento ou invisível
Amplitude de pulso	Aumentada	Diminuída	Muito diminuída
Duração de pulso	Ligeiramente reduzida	Reduzida	Muito reduzida
Pulso periférico	Facilmente palpável	Difícilmente palpável	Não palpável
Estado mental	Normal	Deprimido	Muito deprimido
Temperatura	Normal	Normal ou baixa	Muito baixa

Em gatos, existe um número considerável de diferenças, no que diz respeito à avaliação da perfusão e hipovolémia (Quadro 5), o que suporta a noção de que os "gatos não são cães pequenos" (Boag, 2011; Jasani, 2011).

Quadro 5. Alterações nos parâmetros de perfusão de gatos em casos de hipovolémia (Adaptado de Boag, 2011; Jasani, 2011).

Parâmetro clínico	Gato hipovolêmico
Ritmo cardíaco	Bradycardia (<160 bpm)
Membranas mucosas	Pálidas
Repleção capilar	Lento (>2s) ou indetetável
Pulso	Fraco ou ausente
Estado mental	Deprimido
Temperatura	Hipotermia

O ritmo cardíaco de gatos saudáveis ronda normalmente os 160-200 bpm. No entanto, os gatos são mais suscetíveis ao stress ambiental e podem ser observados ritmos cardíacos muito superiores (até 240 bpm) em gatos completamente saudáveis (Boag, 2011; Jasani, 2011).

Gatos hipovolêmicos aparecem frequentemente com um quadro clínico hipodinâmico (bradicardia, pulso fraco ou ausente, palidez, TRC aumentado ou indetetável, depressão e hipotermia) (Boag, 2011; Jasani, 2011).

A mucosa oral pode ser pálida em gatos normais e devem ser usados outros locais para tirar as dúvidas, como por exemplo a membrana conjuntival. A avaliação do pulso periférico, ao contrário dos cães, não é tão fiável em gatos (Jasani, 2011).

Animais com hipovolémia podem ter outras condições concomitantes que impedem a alteração dos seus parâmetros de perfusão no sentido previsível descrito anteriormente. Quando avaliamos o estado de perfusão de um paciente é importante adotar uma abordagem mais global, prestando atenção a todas as alterações nos parâmetros de perfusão e correlacionando-as no contexto do paciente em questão (Boag, 2011; Jasani, 2011).

Adicionalmente ao exame físico, devem ser feitas outras medições de perfusão, se disponíveis, nomeadamente medição da pressão sanguínea, da concentração de lactato venoso e do débito urinário. Mais uma vez, estes achados devem ser interpretados no contexto dos parâmetros do exame físico feito ao animal (Boag, 2011; Jasani, 2011).

2.1.3. FISILOGIA DA HIPOPERFUSÃO/REPERFUSÃO

Todas as células do corpo precisam de sangue oxigenado para sobreviver. O oxigénio é usado para acionar os mecanismos metabólicos existentes nas células,

através dos quais estas extraem energia dos nutrientes. Para além de distribuir o oxigénio e nutrientes, um fluxo sanguíneo constante é fundamental para remover todos os produtos residuais do metabolismo, como é o caso do dióxido de carbono (CO₂) e também para manter a homeostasia (Aehlert, 2011).

A capacidade de um organismo compensar e recuperar de uma situação de hipoperfusão depende da condição clínica do mesmo. Por exemplo no caso de um animal geriátrico com uma doença vascular periférica que resulte num baixo fluxo de sangue nos tecidos, um breve episódio de hipoperfusão pode diminuir o aporte de oxigénio (O₂) e nutrientes a áreas já afetadas pela doença vascular periférica, para níveis inferiores aos necessários, provocando morte celular e necrose tecidular (Aehlert, 2011).

Fisiologicamente, a consequência mais devastadora desta condição é uma diminuição absoluta ou relativa da pré-carga cardíaca, resultando num baixo débito cardíaco (Figura 2), perfusão tecidular inadequada e diminuição do aporte de oxigénio aos tecidos. Uma diminuição deste aporte resulta num comprometimento da função celular. A distribuição de oxigénio varia com o débito cardíaco e com o conteúdo de oxigénio a nível arterial. O débito cardíaco depende do ritmo cardíaco e do volume sistólico, que é o volume de sangue que o ventrículo esquerdo liberta num batimento cardíaco. O volume sistólico, por sua vez, é afetado pela pré e pós-carga cardíaca e pela contratilidade miocárdica (Pachtinger & Drobatz, 2008; Mazzaferro, 2013).

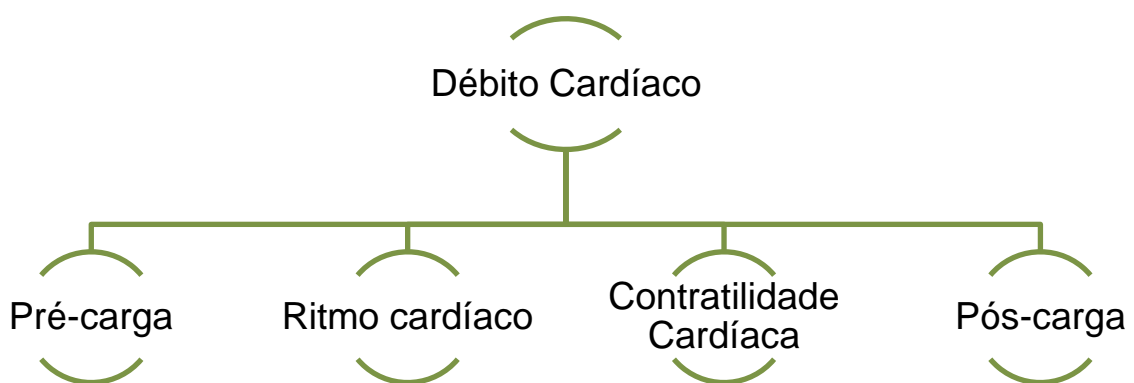


Figura 2. Fatores determinantes do débito cardíaco (Adaptado de Pachtinger & Drobatz, 2008).

O termo choque é utilizado quando a perfusão dos tecidos em geral fica debilitada. As consequências mais problemáticas do choque são a falha celular que resulta em SIRS e em síndrome de disfunção multiorgânica (MODS) (Pachtinger & Drobatz, 2008; Mazzaferro, 2013).

Durante o choque hipovolémico, a perda de volume de sangue circulatório varia entre os 15 e os 80%. Quando a perda excede os 40% observa-se hipotensão. O estado de hidratação anterior à lesão, a severidade e o tipo de lesão, a coagulação e os esforços de ressuscitação com fluidos, determinam a quantidade de sangue perdida após o trauma. A gravidade do choque é determinada principalmente pela duração e severidade da perda de volume circulante. A patofisiologia de um estado hipovolémico possui eventos primários, diretamente relacionados com a perda de volume de sangue circulante, mecanismos secundários, ativados para compensar esta perda e envolve todos os componentes da circulação (Groeneveld, 2013).

a) Alterações circulatórias gerais

Uma vez que a hipovolémia resulta numa diminuição da pré-carga cardíaca e em pressões de enchimento baixas, o débito cardíaco diminui. Após a descarga dos barorreceptores e ativação do sistema nervoso simpático, verifica-se taquicardia, que compensa, parcialmente, o decréscimo no volume sistólico. No entanto, alguns pacientes podem demonstrar inibição simpática transitória e bradicardia, mediada pelo nervo vago, durante uma perda de sangue repentina e severa. Uma diminuição moderada no débito cardíaco pode ser identificada a partir da redução na pressão do pulso e na hipotensão ortostática. A hipovolémia resulta em oscilações maiores que o normal na pressão venosa central (PVC) e na pressão arterial sistólica durante o ciclo respiratório, seja por ventilação espontânea ou mecânica. Tal fica a dever-se à maior suscetibilidade do coração, nestes casos subcarregado, às flutuações no retorno venoso associadas às variações na pressão intratorácica. Contudo, a ativação do sistema nervoso simpático e a vasoconstrição arterial resultantes da diminuição moderada do débito cardíaco previnem uma redução severa na pressão arterial. Um decréscimo adicional no débito cardíaco leva a hipotensão e choque. A resistência vascular sistêmica aumenta inicialmente, após o início do choque hipovolémico mas pode diminuir nas fases mais tardias do choque, o que pode ser indicativo de irreversibilidade e morte. No entanto, o aumento da resistência vascular pode ser transitoriamente atenuado após um desequilíbrio entre a atividade simpática e a atividade vagal, possivelmente associado à libertação de opióides no

sistema nervoso central e na circulação sistêmica (Hughes, 2006; Groeneveld, 2013; Mazzaferro, 2013)

A hipovolémia é caracterizada por um deficit de oxigênio nos tecidos. Na presença de oxigênio suficiente, a combustão aeróbica de 1 mol de glucose resulta na formação de 38 mol de ATP, as quais podem ser hidrolisadas para fornecer energia para as funções vitais e metabólicas da célula. Na ausência de oxigênio, a glucose captada pelas células não pode ser processada devido à absorção insuficiente de piruvato no ciclo de Krebs, apresentando uma baixa taxa de transformação (Figura 3). A piruvato desidrogenase encontra-se parcialmente inativa mas pode intervir em reduções tardias. O piruvato é convertido em lactato e o rácio lactato/piruvato aumenta, concomitantemente com uma diminuição do potencial de oxidação-redução mitocondrial. A glicólise anaeróbia no citosol rende no final, por cada mol de glucose, 2 mol de ATP. A hidrólise de ATP forma iões hidrogénio (H^+) que levam a acidose metabólica intracelular e, em último caso, extracelular. Estes mecanismos são a base do aparecimento de acidose láctica durante o choque hipovolémico, como tal, o nível de lactato no sangue arterial está acima das 2 mmol/l, associado a acidose, e apresenta-se como um parâmetro útil para avaliar a severidade e duração da redução de oxigênio nos tecidos (Shoemaker *et al.*, 1990; Morgan *et al.*, 1999; Barbee *et al.*, 2010; Groeneveld, 2013).

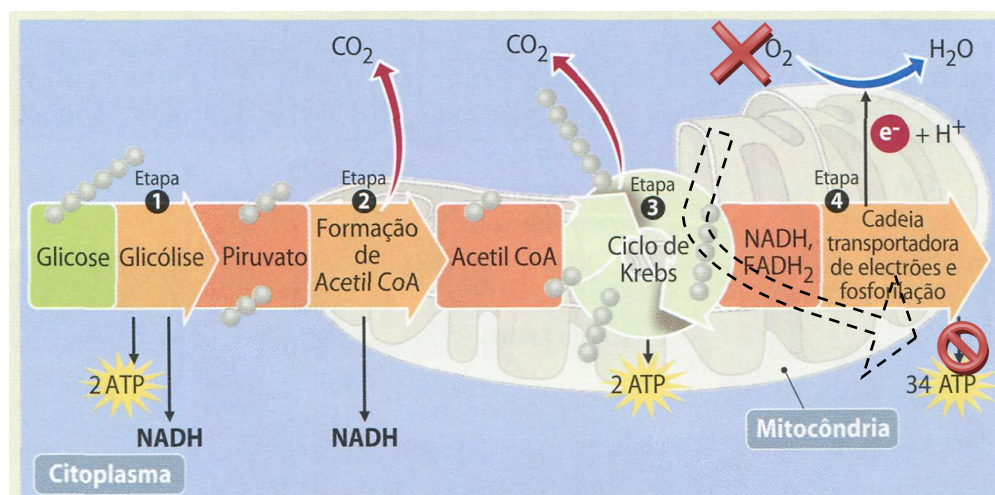


Figura 3. Interferência da ausência de oxigênio sobre o ciclo de Krebs (Adaptado de Mizock & Falk, 1992; Abou-Hhalil *et al.*, 1994; Groeneveld, 2013).

O nível de lactato no sangue é determinado pela sua produção, distribuição e eliminação. O ácido láctico produzido na presença de oxigênio pode ser convertido pela via do piruvato em glucose ou ser oxidado, libertando bicarbonato. O fígado tem

um papel central neste processo, de modo que a eliminação do lactato e a sua remoção do plasma fica comprometida, no caso de isquemia hepática ou patologia hepática anterior. Porém, alterações no nível de lactato em circulação refletem, normalmente, alterações na produção e são um bom indicador do curso do choque e da resposta à terapia, mesmo na presença de doença hepática (Mizock & Falk, 1992; Abou-Hhalil *et al.*, 1994; Groeneveld, 2013).

b) Balanço de oxigênio

Uma vez que a principal questão que se coloca durante a hipoperfusão é o aporte insuficiente de oxigênio (O_2), relativamente à necessidade dos tecidos, compreender os fatores que influenciam este aporte é fundamental. O aporte de O_2 é determinado pelo débito cardíaco e pela quantidade de O_2 no sangue arterial, isto é, a concentração de hemoglobina no sangue arterial e a saturação de oxigênio na hemoglobina. A curva de dissociação da oxi-hemoglobina (Figura 4) determina a saturação da hemoglobina com O_2 para uma determinada pressão parcial de oxigênio (PO_2) no sangue. Durante a hipovolêmia, uma diminuição na concentração de hemoglobina, na saturação de oxigênio ou em ambos, agrava o efeito provocado pela diminuição do débito cardíaco no comprometimento da distribuição de oxigênio aos tecidos (Hughes, 2006; Groeneveld, 2013; Mazzaferro, 2013).

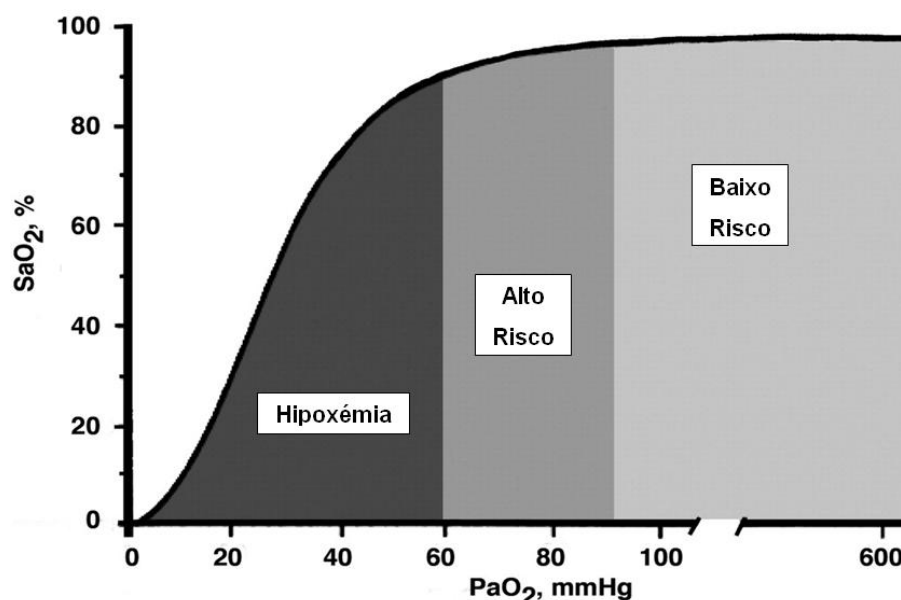


Figura 4. A curva de dissociação da oxi-hemoglobina relaciona a saturação de oxigênio no sangue (SaO₂) com a variação do valor de pressão arterial de oxigênio (PaO₂). As categorias de risco estão assinaladas na figura (Adaptado de Weingart & Levitan, 2012).

Durante uma quebra no aporte de oxigénio, o organismo apenas mantém a extração suficiente de O_2 se a absorção de O_2 e o gradiente arteriovenoso de O_2 aumentarem, resultando numa diminuição da saturação de oxigénio no sangue venoso. Associada à diminuição do aporte de oxigénio, a PO_2 nos tecidos diminui e os seus níveis apresentam maior variação, possivelmente indicando isquémia focal. A queda da PO_2 tecidular pode ser ainda maior do que a diminuição na drenagem de sangue venoso devido a algum aumento no desvio de oxigénio microvascular em fluxos sanguíneos baixos. O aumento da extração de oxigénio, para compensar uma diminuição no aporte do mesmo, atinge o seu máximo se o aporte baixar para valores abaixo dos 8 a 15 ml/kg/min, sendo este considerado o valor crítico. Contudo, o valor crítico do aporte de oxigénio pode variar amplamente entre espécies e as respetivas necessidades basais de O_2 . Durante uma diminuição no aporte de oxigénio, abaixo deste valor crítico, a extração de O_2 desce abaixo da necessidade tecidular, resultando em isquémia celular. Consequentemente o organismo recorre ao metabolismo aeróbico para suprir as necessidades energéticas, resultando em acidose láctica do sangue. De igual forma, a extração de oxigénio fica dependente do fornecimento de oxigénio, caso o aporte de oxigénio esteja abaixo do valor crítico e os níveis de lactato no sangue estejam elevados. No entanto, a extração de O_2 pode não ser dependente do fornecimento, se o nível de lactato no sangue estiver normal (Shoemaker *et al.*, 1990; Schlichtig *et al.*, 1991; Mizock & Falk, 1992; Bilkovski *et al.*, 2004; Barbee *et al.*, 2010; Groeneveld, 2013).

O valor crítico do aporte de oxigénio varia com as necessidades de O_2 e com a capacidade do organismo extrair O_2 durante a quebra no fornecimento do mesmo. As necessidades de O_2 podem aumentar durante um choque hipovolémico, como uma consequência do aumento da atividade dos músculos respiratórios e dos níveis aumentados de catecolaminas no sangue, após a ativação do sistema nervoso simpático (SNS). A extração de O_2 varia em função da adaptação das necessidades tecidulares de fluxo sanguíneo, do número de capilares irrigados, da distância de difusão e da área de superfície de trocas de O_2 (Schlichtig *et al.*, 1991; Groeneveld, 2013).

Finalmente, a posição na curva de dissociação da oxi-hemoglobina (Figura 4) pode influenciar o valor crítico de aporte de oxigénio. Durante uma redução neste aporte, contudo, a extração de O_2 é limitada pelo transporte convectivo de O_2 para

os tecidos, mais do que pela difusão de O_2 para a respiração mitocondrial (Groeneveld, 2013).

Uma alteração na afinidade da hemoglobina para oxigênio, causadora de uma alteração na duração do armazenamento do sangue reinfundido, dificilmente altera o valor crítico de extração do O_2 mas alterações no equilíbrio ácido-base, que afetem a posição na curva de dissociação de oxi-hemoglobina, podem ter algum efeito na capacidade de extração de O_2 pelo organismo. Uma infusão ácida pode aumentar ligeiramente e uma infusão básica pode reduzir a extração de O_2 durante um período de oferta limitada do mesmo. Apesar disso, a hipercapnia pode reduzir o valor crítico de extração de O_2 e aumentar o valor crítico do aporte de oxigênio devido à redistribuição do fluxo sanguíneo (Ward, 1996; Groeneveld, 2013).

Uma variação para a esquerda, na curva de dissociação de oxi-hemoglobina, pode prejudicar o valor máximo de extração de O_2 , durante a redução no aporte de oxigênio e pode aumentar a mortalidade em animais com choque hipovolêmico (Groeneveld, 2013).

Contudo a curva de dissociação da oxi-hemoglobina pode deslocar-se para a esquerda em pacientes em estado crítico, como por exemplo, após transfusão sanguínea. Este deslocamento na curva de dissociação da oxi-hemoglobina não tem uma influência clara sobre a extração do O_2 . O efeito de alterações na temperatura corporal é duplo: alterações nas necessidades totais de oxigênio e alterações na extração de O_2 , provavelmente devido a uma alteração na distribuição do fluxo sanguíneo, associada ao tônus vascular. A hipertermia aumenta o aporte de oxigênio em cães hemorrágicos, através de um aumento nas necessidades de O_2 , apesar do aumento na extração do mesmo. Ao passo que a hipotermia, a qual é mais comum em animais traumatizados ou hemorrágicos, pode diminuir o aporte de oxigênio. Por último, a viscosidade do sangue pode influenciar, na medida em que a diminuição do volume de sangue circulante, afeta a extração de O_2 pelos tecidos (Van-der-Linden *et al.*, 1993; Groeneveld, 2013).

Juntos, estes fatores podem influenciar a diminuição da extração de O_2 , enquanto o seu aporte está reduzido, e ainda o quanto este aporte deve ser aumentado, durante a recuperação do choque. O aporte crítico de oxigênio varia consoante o tecido (Groeneveld, 2013).

Concomitantemente, com uma diminuição na extração de O_2 arteriovenoso, durante uma quebra no aporte de oxigênio, o gradiente veno-arterial de dióxido de

carbono (CO_2) aumenta. E, conseqüentemente, a pressão parcial de dióxido de carbono (PCO_2) nos tecidos e na circulação venosa aumenta relativamente à PCO_2 arterial, bem como ocorre uma diminuição no pH do sangue venoso que ultrapassa a redução de pH do sangue arterial (Figura 5). Este aumento de gradiente é causado pelo princípio de Fick que refere que a quantidade de uma substância absorvida da circulação por unidade de tempo é igual ao nível arterial da substância menos o nível venoso, multiplicado pelo fluxo sanguíneo. É também causado pela grande quebra no débito cardíaco, maior que na extração de oxigênio e na produção de CO_2 nos tecidos, devido à inibição do metabolismo oxidativo. Porém, a extração de oxigênio geralmente diminui mais que a produção de CO_2 , levando a um aumento no quociente respiratório. É provável que este seja causado pelo tamponamento do ácido láctico pelo bicarbonato nos tecidos e no sangue efluente, pelo uso de glicose em vez de gorduras na oxidação residual de tecidos isquêmicos ou por uma combinação de ambos. A tensão de CO_2 aumenta em associação com uma redução na extração de oxigênio e na produção de CO_2 , para uma determinada ventilação. Por outro lado, uma diminuição na PCO_2 arterial, durante uma quebra na produção de CO_2 relativamente à ventilação, pode ser prevenida, em parte, pelo aumento do tempo entre ventilações resultando numa diminuição do rácio de fluxo sanguíneo por ventilação. Um aumento no tempo entre ventilações leva a um aumento da PCO_2 expiratória arterial (McKinley & Butler, 1999; Groeneveld, 2013).

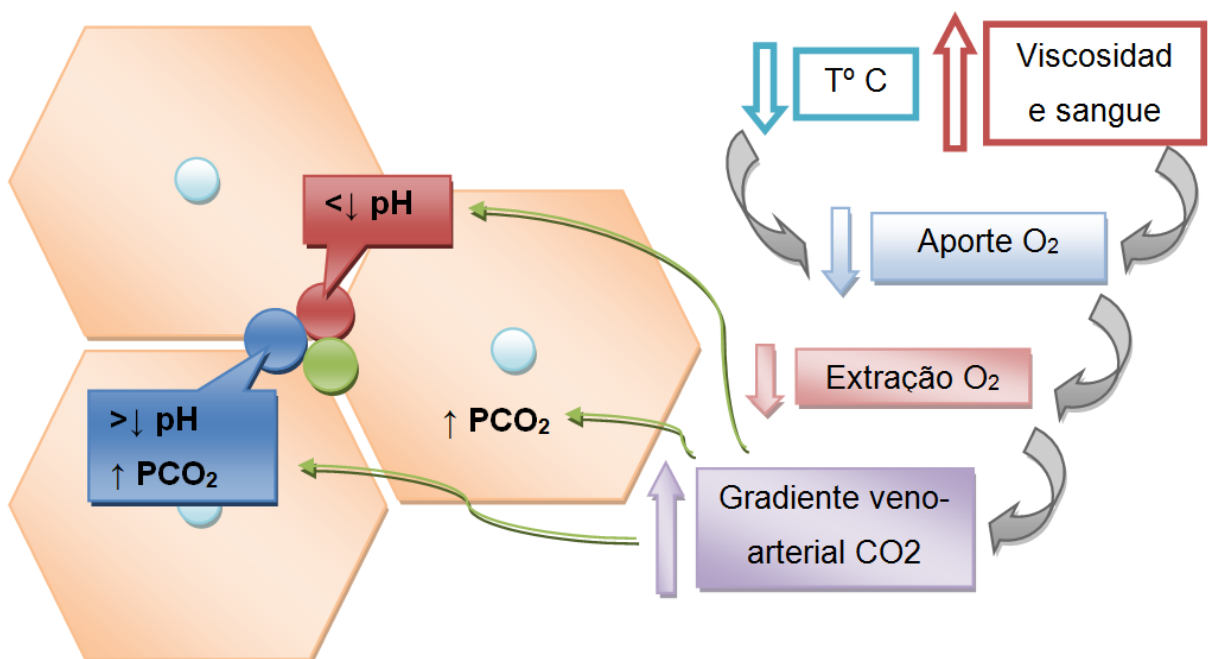


Figura 5. Conseqüências teciduais da diminuição do aporte de oxigênio (Adaptado de McKinley & Butler, 1999; Groeneveld, 2013).

A severidade e a duração da falta de oxigênio registadas durante o choque hipovolêmico são determinantes para a sobrevivência do animal vítima de trauma, hemorragia ou submetido a cirurgia. Após o trauma e hemorragia, a lacuna no volume de sangue circulante e na oxigenação dos tecidos pode ser maior em pacientes que desenvolvam alterações respiratórias e falha orgânica. Em animais sujeitos a grandes cirurgias, o déficit de oxigênio, durante ou após a cirurgia, pode conduzir ao desenvolvimento de danos orgânicos ou mesmo à morte. Por outro lado, um aporte e extração de oxigênio maiores, durante a recuperação, ajudam na sobrevivência, enquanto valores que possam estar abaixo da grande necessidade por parte dos tecidos podem levar, em último caso, ao óbito do animal. Alterações isquêmicas extensas a nível mitocondrial podem limitar o consumo de oxigênio durante a recuperação e reperfusão (Shoemaker *et al.*, 1990; Bilkovski *et al.*, 2004; Barbee *et al.*, 2010; Groeneveld, 2013).

c) **Macrocirculação**

Uma diminuição no volume intravascular resulta num menor retorno venoso para o coração e num enchimento ventricular diminuído (pré-carga cardíaca). A redução da pré-carga cardíaca resulta numa diminuição do volume sistólico, débito cardíaco e pressão sanguínea. Uma diminuição no débito cardíaco, juntamente com níveis baixos de hemoglobina, devido à hemorragia, resulta numa diminuição da distribuição de oxigênio aos tecidos e num estado de choque (Figura 6) (Keefe, 2012).

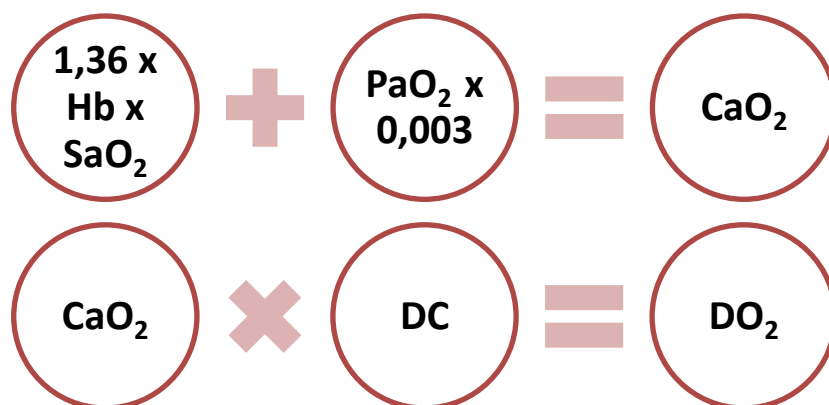


Figura 6. Fatores que influenciam a distribuição de oxigênio (DO₂). Hb - hemoglobina; SaO₂ - saturação de oxigênio; PaO₂ - pressão arterial de oxigênio; CaO₂ - quantidade de oxigênio no sangue arterial; DC - débito cardíaco (Adaptado de Keefe, 2012).

Durante a perda de volume de sangue, vários mecanismos são acionados para contrabalançar a diminuição do débito cardíaco e do aporte/extração de oxigênio. Primeiro, uma diminuição no débito cardíaco, durante o choque hipovolêmico, resulta numa redistribuição do fluxo sanguíneo periférico. Esta redistribuição resulta parcialmente da autorregulação regional para manter o fluxo sanguíneo, no qual podem ter grande importância as células endoteliais e a produção de vasodilatadores endógenos, incluindo o óxido nítrico, derivado da sintase endotelial do óxido nítrico (eNOS), monóxido de carbono, derivado da hemo-oxigenase e subprodutos metabólicos nos tecidos, nomeadamente CO₂, sódio e adenosina. O óxido nítrico relaxa o músculo liso da parede dos vasos, através da estimulação da guanilato ciclase e do monofosfato de guanosina cíclico (GMPc). Também o monóxido de carbono é acionado pelo GMPc. A inibição da eNOS atenua a hipotensão em fase inicial e até a mortalidade durante a hemorragia. Quando o óxido nítrico é libertado, a reatividade a vasoconstritores endógenos e exógenos pode ser diminuída, mesmo na fase inicial do choque hipovolêmico (Groeneveld, 2013; Mazzaferro, 2013).

Os fatores vasoconstritivos opostos incluem catecolaminas (libertadas pela ativação do SNS e pela medula adrenal), estimulação simpática da parede dos vasos, angiotensina II (libertada através da ativação do sistema renina-angiotensina-aldosterona) e vasopressina (libertada pela hipófise). A endotelina é um potente vasoconstritor derivado do endotélio, libertado sob estimulação da catecolamina ou situações de hipóxia, e a sua libertação pode contribuir para a vasoconstrição, especialmente do leito vascular hepático e renal. Por último, uma diminuição no enchimento cardíaco pode reduzir a secreção cardíaca de péptido natriurético atrial do tipo A, reduzindo a vasodilatação e os efeitos diuréticos deste fator (Cooke *et al.*, 2004; Groeneveld, 2013).

O rim é também um alvo para o choque hipovolêmico. A perfusão renal pode ser mantida durante uma ligeira hipotensão após hipovolémia mas rapidamente diminui, se se verificar uma hipotensão severa. Esta diminuição pode exceder a de outros órgãos (Groeneveld, 2013).

A redistribuição do fluxo sanguíneo resulta num maior aporte de oxigênio para órgãos com maiores exigências metabólicas, tais como o coração e cérebro, em detrimento daqueles que têm menor, nomeadamente a pele, o músculo esquelético, o rim, o fígado, o intestino e o pâncreas. Consequentemente, os

mecanismos ativados para preservar estes órgãos mais vitais, fazem com que a resistência vascular seja maior nos restantes órgãos (Groeneveld, 2013; Mazzaferro, 2013).

A redistribuição é provavelmente necessária para otimizar a extração do aporte de oxigénio para os tecidos e explica, em parte, o aumento na extração de oxigénio durante uma diminuição do aporte do mesmo. Em cães, a capacidade do organismo extrair oxigénio diminui com o bloqueio da atividade simpática dos recetores α , sugerindo que a redistribuição do fluxo sanguíneo, coadjuvada pelo SNS, é o que mais interfere com a extração de oxigénio (Schlichtig *et al.*, 1991; Reilly *et al.*, 2001; Groeneveld, 2013).

d) Microcirculação

A vasoconstrição, secundária à ativação do SNS durante a hipovolémia (hemorragia), ocorre nas artérias e arteríolas de tamanho médio mas não nas arteríolas terminais, as quais podem até dilatar. O fluxo sanguíneo relativamente “económico” das arteríolas terminais presume-se que seja devido à resposta metabólica vasodilatadora à diminuição no fluxo sanguíneo nutritivo. Apesar disso, o fluxo capilar normalmente diminui e a heterogeneidade espacial e temporal podem aumentar, particularmente em situações de choque irreversível, independentemente do débito cardíaco. O aumento da heterogeneidade pode ser útil para aumentar a capacidade de extração de oxigénio dos tecidos. O choque traumático ou hipovolémico pode induzir a expressão de moléculas de adesão em neutrófilos e no endotélio vascular, podendo estas, com um fluxo reduzido, promover a adesão dos neutrófilos ao endotélio. Esta adesão pode prejudicar o fluxo de glóbulos vermelhos, particularmente em vénulas capilares e pós-capilares. Por último, as células endoteliais podem edemaciarse e dificultar o fluxo capilar de eritrócitos e leucócitos (Boldt & Ince, 2010; Groeneveld, 2013).

A vasoconstrição não está limitada às artérias e também ocorre na vasculatura venosa, mais em vénulas de maior calibre do que nas menores e particularmente na região esplénica, sendo esta mediada pela atividade crescente do SNS e pela libertação de vasopressina. Devido à localização do maior volume de sangue circulatório em pequenas vénulas, a vasoconstrição esplénica resulta numa diminuição do volume sanguíneo para a mesma pressão intravascular do sistema

venoso, aumentando o retorno de sangue para o coração. Durante o choque hipovolêmico, a resistência pré e pós-capilar aumenta, resultando numa diminuição da pressão hidrostática nos capilares e numa reabsorção de fluidos do espaço intersticial, o oposto da filtração normal que passa dos capilares para o interstício, mesmo durante quebras na pressão hidrostática. Esta reabsorção é acompanhada por uma diminuição no transporte de proteínas do sangue para o interstício. A água intracelular também é mobilizada, a menos que, numa fase tardia, a bomba de sódio-potássio falhe e então a célula fica edemaciada. Estudos sobre volumes de fluidos durante o choque hipovolêmico são inequívocos, sugerindo que os espaços intersticiais e celulares são esgotados, em favor do volume de sangue circulante (Boldt & Ince, 2010; Groeneveld, 2013).

A mobilização de líquidos dos espaços intersticiais e celulares pode ser promovida pela hiperosmolaridade do plasma, através de um aumento na concentração de glucose. Isto é fundamental em casos de diabetes mellitus não controlados mas também ocorre em alguma extensão durante a hemorragia. Além disso, os vasos linfáticos podem aumentar a capacidade de bombeamento, aumentando o retorno de fluido à circulação sistêmica, independentemente da baixa taxa de filtração capilar. O retorno linfático de proteínas e fluido intersticial pode contribuir para a reposição do volume circulante de proteínas e fluidos. Hemorragia e choque hipovolêmico levam a uma redução no hematócrito e a uma diminuição nas proteínas plasmáticas devido à transferência de fluido e proteínas do espaço intersticial para o espaço intravascular. O reabastecimento do espaço intravascular diminui progressivamente, após uma diminuição súbita no volume circulante, correspondendo a uma quebra na pressão oncótica, associada a hipoproteïnemia e a um aumento na pressão hidrostática, formando um novo estado de equilíbrio nas trocas capilares, através do reajustamento da pressão hidrostática e da pressão oncótica, as quais comandam o transporte de fluidos e proteínas. De igual modo, a hipoproteïnemia pode promover o transporte transcapilar de fluidos e a expansão do espaço intersticial se a pressão hidrostática voltar ao normal. Durante uma quebra abrupta no volume de sangue circulante por hemorragia, demora algum tempo até se registrar uma diminuição no hematócrito e nas proteínas sanguíneas e esta queda é agravada pela administração de fluidos não derivados do sangue. Grandes descargas simpáticas resultam numa contração do baço, libertando eritrócitos para a circulação (Figura 7) (Boldt & Ince, 2010; Groeneveld, 2013).

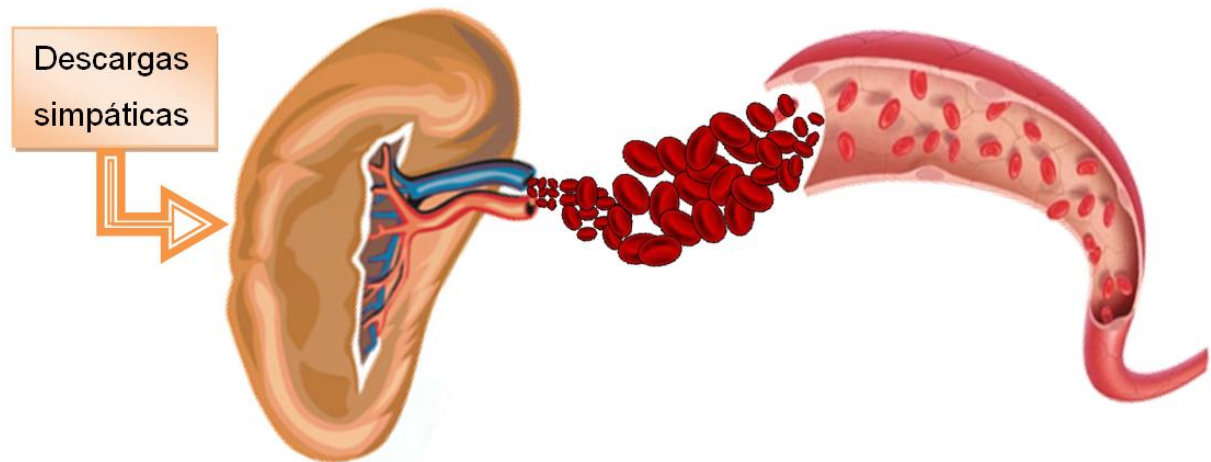


Figura 7. Representação esquemática da contração do baço (Adaptado de Groeneveld, 2013).

Em conjunto, os mecanismos mencionados compensam parcialmente uma diminuição no volume de sangue circulante e diminuem o débito cardíaco, promovendo o retorno venoso ao coração. Há algumas formas de choque hipovolêmico, nomeadamente o choque traumático, nas quais perdas de plasma em capilares localizados predominam sobre a reabsorção de fluidos. A mobilização de fluidos intracelulares não tem um papel ativo durante o choque hipovolêmico hipotônico, acarretando perdas de sódio superiores às de fluidos, como ocorre durante a insuficiência supra-renal aguda (Boldt & Ince, 2010; Groeneveld, 2013).

e) Células

Durante o choque hipovolêmico, a falta de oxigênio nos tecidos causa uma quebra na produção mitocondrial e na concentração de fosfatos altamente energéticos nos tecidos, devido ao maior consumo que produção destes compostos. Esta diminuição varia em função da severidade e duração da hipoperfusão regional relativamente à necessidade de oxigênio. A diminuição no estado de oxidação dos fosfatos altamente energéticos durante o choque hipovolêmico é mais pronunciada em alguns tecidos (diafragma, fígado, rim e intestino) do que noutros (coração e músculo esquelético) (Boldt & Ince, 2010; Groeneveld, 2013).

Uma diminuição drástica nos fosfatos de alta energia (ATP), durante a isquemia, prevê uma lesão celular irreversível, enquanto uma diminuição menos severa pode resultar apenas numa extensa morte celular programada – apoptose. Em animais com choque hipovolêmico e pacientes em estado crítico, os níveis circulantes de ATP podem estar diminuídos e os produtos de degradação de ATP (adenosina, inosina, hipoxantina a xantina) podem estar elevados, sugerindo

degradação de ATP, no seguimento da falta de oxigénio nos tecidos. De igual modo, a reperfusão está associada à restauração das cargas energéticas, dependendo do efeito da isquémia, a necessidade de oxigénio e o nível de reperfusão. A administração intravenosa (IV) de energia na forma do composto ATP-MgCl₂ pode ajudar os tecidos (rim, fígado, coração e intestino) a recuperar da isquémia e readquirir função, independentemente dos efeitos vasodilatadores do composto. Também o pré-tratamento com coenzima Q10, envolvida na cadeia respiratória mitocondrial, tem um efeito benéfico durante o choque hipovolémico e recuperação do mesmo. Porém, parte da disfunção mitocondrial, após o trauma ou choque hipovolémico, considera-se independente da falta de oxigénio (Mongan *et al.*, 1999; Groeneveld, 2013).

Cerca de 60% da energia produzida pela cadeia respiratória mitocondrial é necessária para alimentar a bomba de sódio-potássio da célula, através da qual são controlados o gradiente nas concentrações de eletrólitos e o potencial elétrico através da membrana celular. Na ausência de ATP suficiente, devido à diminuição na produção, associada à falta de oxigénio, a bomba de sódio-potássio é inibida. Essa inibição resulta, juntamente com um possível aumento da permeabilidade seletiva da membrana para iões, independentemente do deficit energético, num fluxo de sódio para o interior e de potássio para o exterior da célula, levando à entrada de fluido na célula (Figura 8) (Ildefonso & Arias-Díaz, 2010; Groeneveld, 2013).

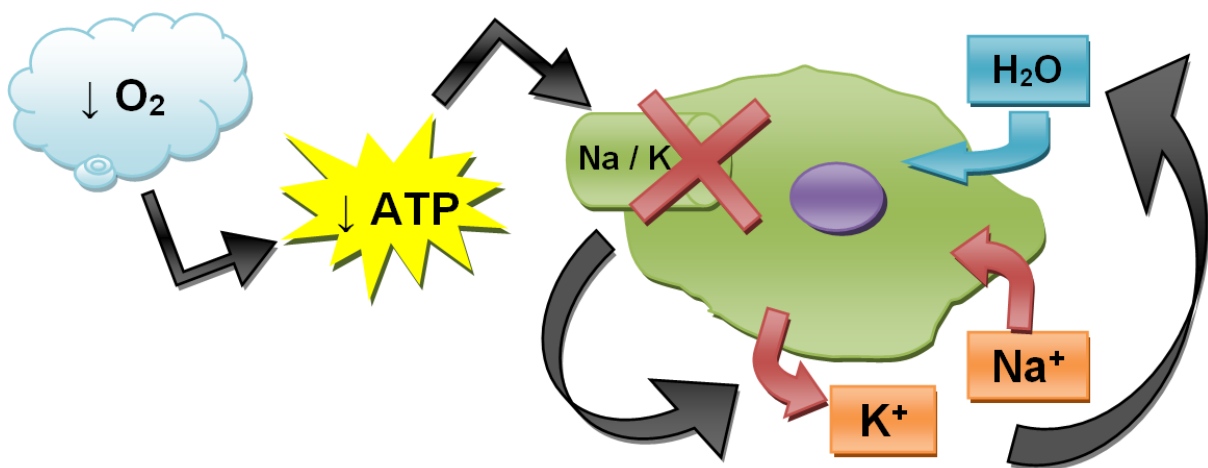


Figura 8. Cadeia de eventos que conduzem à desregulação eletrolítica e consequente entrada de fluidos nas células (Adaptado de Ildefonso & Arias-Díaz, 2010; Groeneveld, 2013).

A medição dos potenciais de membrana do músculo esquelético e fígado demonstra que o choque hipovolémico rapidamente diminui o potencial transmembranar (um potencial de membrana menos negativo no interior), associado

à deslocação de eletrólitos e fluidos através da membrana celular. Uma diminuição na atividade da bomba de sódio-potássio pode contribuir para hipercalémia devido à troca de sódio entre as células, o fluido intersticial e o espaço vascular. Por último, o fluxo de cálcio (Ca^{2+}) para o interior das células e das suas mitocôndrias inibe a respiração celular e contribui para o dano e edema celular, particularmente durante a recuperação (Figura 9). Esta pode ser prevenida pela administração de antagonistas do cálcio. Devido ao influxo celular, os níveis de cálcio livre podem diminuir no choque hipovolémico. Os lisossomas intracelulares perdem a sua integridade e libertam as suas enzimas proteolíticas contribuindo para a morte celular. Estas enzimas podem eventualmente alcançar a circulação sistémica e causar danos em órgãos remotos (Ildefonso & Arias-Díaz, 2010; Groeneveld, 2013).

A reperfusão de vários órgãos após um episódio transitório de isquémia, resulta na chamada lesão de reperfusão. Esta lesão limita a possibilidade de recuperação do fluxo microvascular dos tecidos e da função dos órgãos, particularmente do fígado, mesmo que o débito cardíaco e a pressão arterial regressem a valores normais. A redistribuição do fluxo sanguíneo durante a hipovolémia pode ser apenas parcialmente atenuada pela reperfusão (Rushing & Britt, 2008; Groeneveld, 2013).

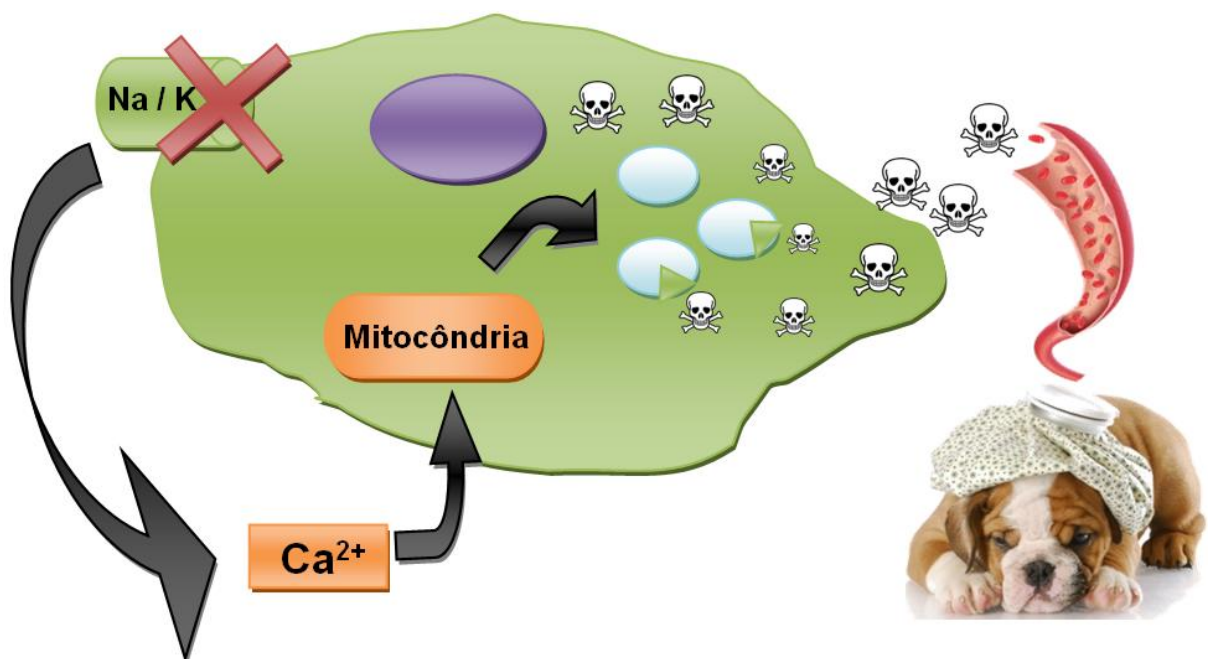


Figura 9. Mecanismo causador de dano celular durante a recuperação da hipovolémia (Adaptado de Ildefonso & Arias-Díaz, 2010; Groeneveld, 2013).

A reperfusão resulta num aumento deste último para níveis acima dos basais, desde que a disponibilidade de O₂ e a função celular sejam adequadas. Esta reposição do débito de O₂ é fundamental para compensar o aumento das exigências de O₂ para ressintetizar ATP a partir de adenosina e fosfatos e para reconstruir as reservas de energia perdidas. A reposição do aporte de oxigénio é determinada pela extensão do dano mitocondrial durante a isquémia e pela disponibilidade de substratos para ressintetizar fosfatos de alta energia e restaurar o conteúdo celular destes compostos, uma vez que os substratos para a sua síntese podem ter sido esgotados, necessitando de ser, também eles, novamente sintetizados. A ressuscitação com fluidos pode não repor totalmente os níveis de energia, a atividade da bomba de sódio-potássio e o potencial de membrana do músculo esquelético e do fígado, sendo estes necessários para remover o fluído e o sódio acumulado na célula (Girbes & Groeneveld, 2000; Groeneveld, 2013).

A reperfusão não resulta apenas na restituição do aporte de oxigénio mas também na restituição do cálcio aos tecidos, que pode ser absorvido pelas células. A lesão de reperfusão do coração, do intestino, dos rins e do fígado, após ressuscitação com fluidos, pode ser prevenida, em parte pela administração de bloqueadores dos canais de cálcio, independentemente dos seus efeitos vasodilatadores, o que sugere que a sobrecarga de cálcio é parcialmente responsável pela lesão de reperfusão. Dano e edema no endotélio, bem como agregação celular podem dificultar a regulação regional do fluxo sanguíneo durante a ressuscitação com fluidos. A lesão endotelial mediada por neutrófilos pode aumentar a permeabilidade capilar e contribuir para perdas de fluido durante a ressuscitação. De igual modo, a administração IV de energia sob a forma de ATP-MgCl₂ ou de compostos reguladores de adenosina podem ajudar os tecidos a recuperar da isquémia e a recuperar a sua função, fornecendo energia, melhorando a microcirculação e reduzindo o edema celular, de forma a promover a sobrevivência, independentemente dos efeitos vasodilatadores destes compostos. Porém, a capacidade dos órgãos ou do organismo em geral, em aumentar para valores acima do normal a captação de oxigénio, durante a reperfusão, parece estar associada à sobrevivência, em pacientes hipovolémicos devido a trauma ou a cirurgia, ao passo que, a incapacidade para o fazer, parece estar associada a morte (Angele *et al.*, 2008; Rushing & Britt, 2008; Groeneveld, 2013).

Se o síndrome de choque com hipotensão e aporte de oxigênio abaixo do normal persistir, após a reposição ideal de fluidos e tentativas de reperfusão com medicação inotrópica e vasoativa, a condição pode ser considerada irreversível e terminal. Os fatores que podem contribuir para este desfecho são, em primeiro lugar, a descompensação vascular que pode contribuir para uma redução ainda maior nas pressões sanguíneas e causar a diminuição da reatividade constritiva, a dilatação das arteríolas e a insensibilidade às catecolaminas, circulantes ou exógenas. A diminuição na resistência vascular pode ser parcialmente causada pela vasodilatação metabólica, em tecidos isquêmicos e acidóticos, superando os mecanismos vasoconstritores. Outros fatores que podem estar envolvidos são a disfunção do músculo liso, após indução da sintase indutível do óxido nítrico (iNOS) e o aumento resultante na produção de ON na parede dos vasos, acidose, ativação de canais de potássio, liberação de histamina e falha neurotransmissora, induzida por prostaglandinas. Os níveis circulantes de produtos da degradação do ON, nitrato e nitrito, podem estar elevados inicialmente após uma hemorragia. O aumento da iNOS e a produção de ON podem ser prevenidos por bloqueadores de ON, corticosteroides ou fragmentos da hormona adrenocorticotrófica (ACTH). Por último, mecanismos cerebrais centrais ou humorais podem contribuir para o choque hemorrágico irreversível. Tal pode estar relacionado com opióides endógenos, hormona libertadora da tirotrófina (TRH) ou moduladores imunológicos derivados de macrófagos (Ildefonso & Arias-Díaz, 2010; Groeneveld, 2013).

A diminuição da resistência vascular arterial pode ser particularmente pronunciada em tecidos que apresentem maior vasoconstrição durante o choque hipovolêmico, nomeadamente intestino e músculo esquelético, compensando a redistribuição do fluxo sanguíneo, durante o choque, e aumentando o fluxo sanguíneo nestes órgãos, em detrimento de tecidos vitais. Em contraste, o aumento da complacência e resistência vascular leva à acumulação de sangue na periferia e a uma diminuição do retorno venoso ao coração. Durante o choque hipovolêmico prolongado ou irreversível, a pressão capilar hidrostática pode aumentar após a vasodilatação arteriolar e a constrição venular, resultando numa diminuição do rácio entre a resistência pré e pós-capilar e promovendo a filtração de fluidos dentro do interstício. A permeabilidade capilar também pode aumentar, resultando numa diminuição do coeficiente de reflexão de proteínas plasmáticas. A permeabilidade aumentada para as proteínas potencia a filtração capilar para uma determinada

pressão hidrostática intravascular e promove a formação de edema. O aumento da permeabilidade pode ser consequência da deterioração endotelial e da perda de glicocálice por isquemia e posterior reperfusão, possivelmente envolvendo radicais livres e mediadores pró-inflamatórios. Isto pode contribuir posteriormente para um declínio no volume de sangue circulante. As células podem ficar edemaciadas, o que, potencialmente, diminuirá ainda mais o volume de sangue circulante. A expansão do volume de fluidos, a nível celular e intersticial, durante a expansão do volume intravascular, é manifestada por um aumento do hematócrito (Haywood *et al.*, 2011; Groeneveld, 2013).

Uma resposta inflamatória desadequada ao tecido isquêmico e à necrose/apoptose pode contribuir para a lesão e disfunção orgânica e, desse modo, para a irreversibilidade do choque hipovolêmico. A lesão de reperfusão pode agravar a lesão do órgão e contribuir para o choque irreversível (Figura 10). A função de bombeamento do coração pode diminuir, após uma diminuição na contratilidade e complacência sistólica, e esta pode contribuir para a irreversibilidade do choque durante a ressuscitação com fluidos. A disfunção miocárdica pode contribuir para o desenvolvimento de edema pulmonar alveolar, se uma administração agressiva de fluidos, na tentativa de aumentar o débito cardíaco, resultar numa pressão capilar pulmonar elevada. Uma função deficitária do coração pode dificultar o aporte e extração de oxigênio pelos tecidos durante a ressuscitação com fluidos. Uma lesão da mucosa intestinal pode causar translocação de bactérias e endotoxinas, a partir do lúmen intestinal para a circulação sistêmica, e a sepsis resultante pode contribuir para a irreversibilidade do choque hipovolêmico (Ba *et al.*, 2000; Rushing & Britt, 2008; Groeneveld, 2013).

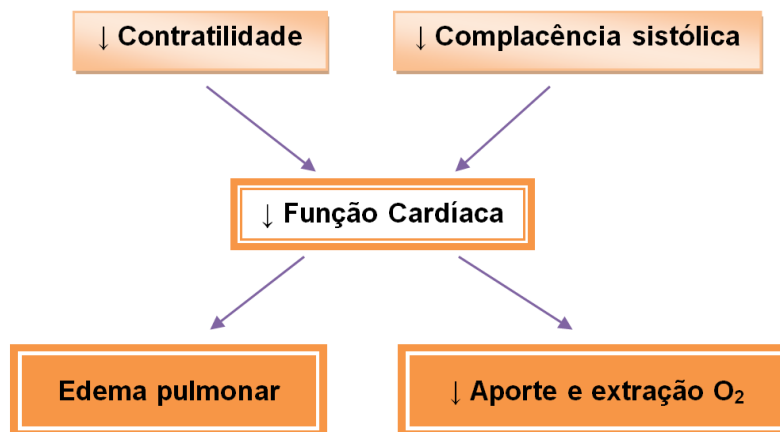


Figura 10. Efeitos da lesão de reperfusão (Adaptado de Ba *et al.*, 2000; Rushing & Britt, 2008; Groeneveld, 2013).

2.1.3.1. PRINCIPAIS LESÕES TECIDULARES/ ORGÂNICAS CAUSADAS PELA HIPOPERFUSÃO/REPERFUSÃO - CASO PARTICULAR DO FÍGADO

A reperfusão do fígado, após a hipoperfusão, promove a formação de radicais livres de oxigénio, incluindo o peróxido de hidrogénio (H_2O_2) e o superóxido (O_2^-). As fontes destes radicais livres são a oxidação de xantinas e hipoxantinas, geradas após a degradação da ATP, por parte da xantina oxidase, a redução da NADPH oxidase nas células de Kupffer, ativadas pelo stress isquémico, e a cadeia respiratória mitocondrial. Na presença de iões de metais de transição, tais como ferro e cobre, o H_2O_2 e o O_2^- reagem para formar um radical hidroxilo (OH) altamente reativo e tóxico. Além disso, o ferro catalisa uma reação em cadeia de peroxidação lipídica sustentada por radicais lipídicos. O superóxido também reage não enzimaticamente com o óxido nítrico (ON) e formam o peroxinitrito ($OONO^-$). Este último causa a nitrosilação dos resíduos de tirosil nas proteínas e faz a sua decomposição em espécies do tipo radical hidroxilo. Cada vez mais, o peroxinitrito é reconhecido como um importante intermediário tóxico na lesão oxidativa dos tecidos (Lemasters, 2001; Heijnen *et al.*, 2002; Teoh & Farrell, 2003; Ildefonso & Arias-Díaz, 2010; Dogan & Aslan, 2011; Oliveira-Santos *et al.*, 2012).

As lesões de reperfusão, dependentes do pH, ocorrem na ausência de oxigénio. No entanto, o stress oxidativo, como consequência da formação de radicais livres de oxigénio, também promove o início da transição de permeabilidade mitocondrial (TPM). Durante o stress oxidativo são formados hidroperóxidos lipídicos, os quais iniciam a cadeia de eventos que culminam com a transição de permeabilidade mitocondrial e com a necrose celular. O efeito primário deste oxidante é a oxidação de nucleótidos de adenina mitocondriais (NADH e NADPH) e de glutatona, a qual é seguida por um aumento do ião cálcio livre (Ca^{2+}) mitocondrial. Este aumento estimula a formação de radicais livres de oxigénio mitocondriais, a qual resulta na abertura do poro de transição de permeabilidade mitocondrial (PTPM), despolarização mitocondrial, depleção de ATP e morte celular (Figura 11 e 12). Em estados hipovolémicos, as regiões pericentrais do lóbulo hepático tornam-se anóxicas, enquanto as áreas periportais permanecem normóxicas (Lemasters *et al.*, 1998; Lemasters, 2001; Heijnen *et al.*, 2002; Kim, 2003; Teoh & Farrell, 2003; Dogan & Aslan, 2011).

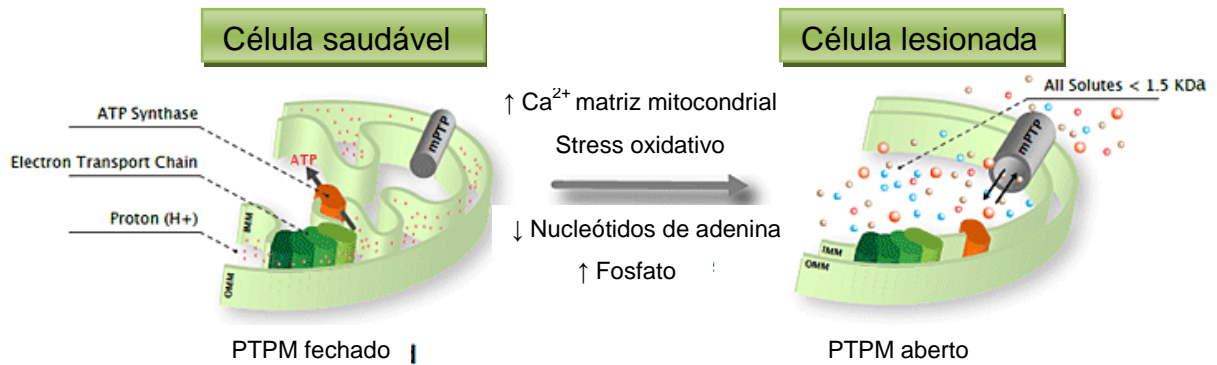


Figura 12. Fatores de ativação da transição de permeabilidade mitocondrial (Adaptado de Lemasters et al., 1998; Lemasters, 2001; Kim, 2003).

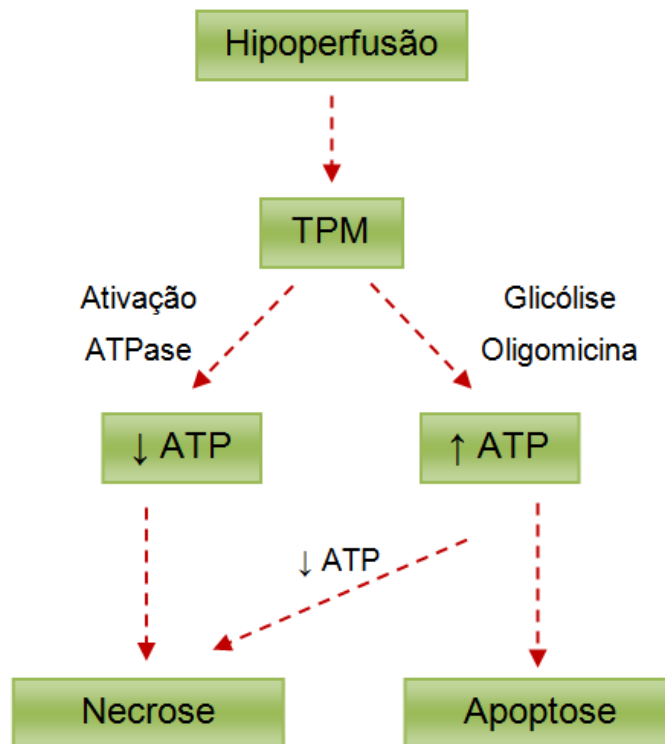


Figura 11. Mecanismo de morte celular associada à transição de permeabilidade mitocondrial (TPM) (Adaptado de Kim, 2003)

A fronteira entre o tecido normóxico e anóxico torna-se evidente, devido ao grande número de nucleótidos de adenina que foram reduzidos e cuja reoxidação é prevenida pela anóxia. Tais fronteiras midzonais são os locais de formação de radicais livres de oxigénio tóxicos. Nestas áreas, a coexistência de stress hipóxico e de pequenas quantidades de oxigénio promove um aumento da lesão midzonal que só é bloqueado por antioxidantes. Um padrão de necrose hepática midzonal é frequentemente observado em necrópsias, após hipoperfusão hepática (Lemasters *et al.*, 1998; Lemasters, 2001; Heijnen *et al.*, 2002; Kim, 2003; Teoh & Farrell, 2003; Dogan & Aslan, 2011, Oliveira-Santos *et al.*, 2012).

a) ANATOMIA DO FÍGADO

O fígado é um dos maiores órgãos do corpo. Representa aproximadamente 3% do peso corporal em cães e gatos adultos. Em animais muito jovens ainda em crescimento, chega a pesar 5% do peso corporal (Rothuizen, 2008).

Macroanatomia

A forma do fígado em cães e gatos é diferente da da maioria dos outros mamíferos. Os carnívoros domésticos têm lobos com incisões profundas, os quais são facilmente individualizados, ao passo que nas outras espécies os lobos estão todos fundidos. Isto pode ser devido à forma côncava do diafragma no cão e no gato, o que leva a uma incursão relativamente grande durante a inspiração, havendo a necessidade do fígado ter a capacidade de agrupar e desagrupar os seus lobos, conforme o movimento do diafragma. Os lobos profundamente separados tornam relativamente fácil a ressecção de um lobo completo em cães e gatos. De longe, o maior lobo hepático é o lateral esquerdo, o qual representa 30 a 40% da massa total de fígado. Este grande lobo é portanto o de mais fácil acesso para a realização de biópsias hepáticas. A região periférica do lobo lateral direito encontra-se distante de estruturas críticas, como as grandes veias, artérias ou ductos biliares. De uma perspectiva dorsoventral, a posição do fígado é ligeiramente deslocado para a direita. A vesícula biliar, os grandes ductos biliares e os vasos sanguíneos do fígado entram no órgão pelo hilo no quadrante abdominal superior direito. O fígado segue os contornos do diafragma e da porção abdominal da caixa torácica (Rothuizen & Meyer, 2000; Cullen *et al.*, 2006 Rothuizen, 2008).

Em cães, o fígado permanece totalmente dentro da caixa torácica e portanto não é normalmente palpável. Dependendo do formato da caixa torácica, o fígado permanece mais ou menos escondido no seu interior. Em animais com uma caixa torácica mais larga e um diafragma mais achatado, qualquer aumento vai fazer com que o fígado seja palpável. Por outro lado, em cães com caixas torácicas profundas, o fígado pode só ser palpável após a última costela quando este estiver muito aumentado. Em gatos saudáveis, o bordo ventral do fígado pode frequentemente ser palpável, sendo que, quando aumentado, é sempre palpável. Uma vez que as doenças hepatobiliares são frequentemente associadas a hepatomegália, a

palpação abdominal é bastante útil em gatos com doença hepática (Rothuizen & Meyer, 2000; Cullen *et al.*, 2006; Rothuizen, 2008).

Microanatomia

O tipo celular predominante no fígado são as células epiteliais ou hepatócitos. Estes representam 60% de todas as células hepáticas e, uma vez que são as células de maiores dimensões que encontramos no fígado, perfazem 80% do volume do mesmo (aproximadamente 200.000 células por mg de tecido hepático). Ao todo, o fígado contém cerca de 100 bilhões de hepatócitos. Células endoteliais, células epiteliais dos ductos biliares, células de Kupffer e células de armazenamento de gordura, também conhecidas como células de Ito, são outros tipos de células presentes (Rothuizen & Meyer, 2000; Cullen *et al.*, 2006; Rothuizen, 2008).

Os hepatócitos estão dispostos em cordões ou trabéculas celulares com apenas uma camada de espessura, irradiando em torno das veias centrolobulares. As membranas externas livres de ambos os lados do hepatócito estão em contato com os sinusoides (Figura 13) (Rothuizen, 2008).

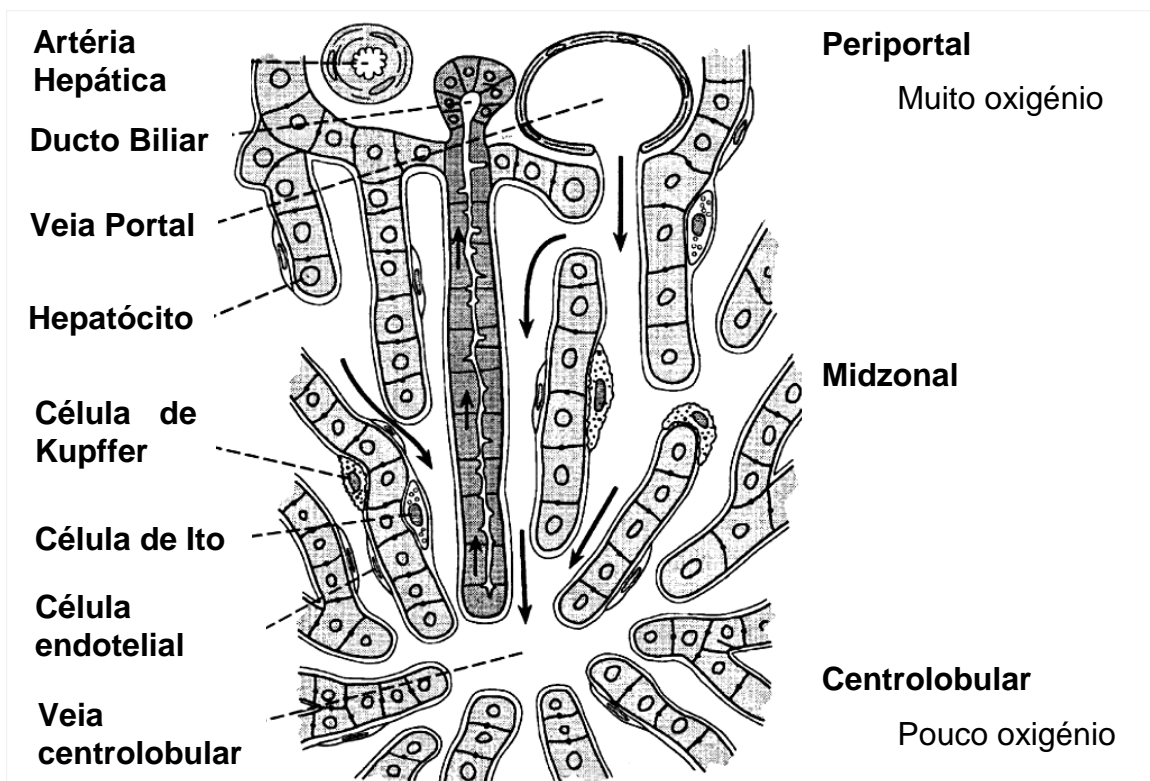


Figura 13. Microanatomia do fígado. Lóbulo hepático. Gradientes metabólicos e de oxigênio; Movimento do fluxo biliar dentro dos canalículos biliares (setas descendentes), em contracorrente com o fluxo sanguíneo (setas ascendentes) (Adaptado de Lemasters, 2001).

b) Fisiologia do fígado

O fígado é um órgão altamente aeróbico, cujo metabolismo e viabilidade, dependem da disponibilidade de oxigénio. O consumo de O₂ pelo fígado situa-se em valores entre os 100 e 150 µmol de O₂, por hora e por grama, de peso vivo. A artéria e a veia portal hepática em conjunto, transportam o sangue até ao fígado. O fluxo total de sangue para o fígado é de cerca de 20 a 25% do débito cardíaco (100 a 130 ml/min/100g de tecido hepático). Estes vasos fornecem, respetivamente, cerca de 25% e 75% do fluxo sanguíneo, contudo este fluxo varia fisiologicamente, particularmente em resposta à atividade digestiva. O sangue portal é mais oxigenado que o sangue venoso misto mas continua a ser menos oxigenado que o sangue arterial. Tendo a oxigenação em conta, a veia portal e a artéria hepática fornecem, cada uma, cerca de metade do oxigénio que chega ao fígado. Na maioria das circulações, o fluxo sanguíneo é regulado essencialmente pela necessidade de oxigénio. No fígado, o fluxo de sangue portal depende da atividade dos órgãos digestivos e aumenta durante a absorção ativa de nutrientes. Em grande medida, o fluxo sanguíneo arterial e venoso hepático são inversos, de forma a manter um fluxo total de sangue constante pelo fígado. Em pacientes com doenças associadas à diminuição severa ou ausência de fluxo portal, o fluxo de sangue arterial pode aumentar em 100% mas, mesmo assim, o fluxo sanguíneo hepático total permanece abaixo do normal. Contudo, sem esta compensação o fígado não conseguiria sobreviver. Já pelo contrário, alterações no fluxo de sangue arterial não afetam o fluxo de sangue portal. Como o fígado é um importante local de metabolismo pré-sistémico de hormonas, um fluxo sanguíneo hepático estável previne flutuações nos níveis hormonais que, de outro modo, poderiam ocorrer (Rothuizen & Meyer, 2000; Lemasters, 2001; Teoh & Farrell, 2003; Helling, 2005; Rothuizen, 2008).

Os sangues portal e arterial misturam-se completamente dentro do sinusóide hepático. O sangue sinusoidal atravessa os lóbulos hepáticos e fornece ao fígado oxigénio, nutrientes, ácidos biliares e hormonas. Simultaneamente, produtos sintéticos e resíduos metabólicos são adicionados ao sangue. Deste modo, o fluxo sanguíneo sinusoidal e o metabolismo hepático criam gradientes de oxigénio, metabolitos e hormonas entre as regiões periportal e centrolobular do lóbulo hepático (Rothuizen & Meyer, 2000; Lemasters, 2001; Teoh & Farrell, 2003; Cullen *et al.*, 2006; Rothuizen, 2008).

O fígado tem uma enorme capacidade de reserva. A remoção de até 70% de um fígado normal, pode ser compensada sem qualquer efeito clínico. O fígado tem também uma grande capacidade regenerativa após a perda de hepatócitos. As células hepáticas podem dividir-se mais de 40 vezes, de modo que este órgão tem, teoricamente, a capacidade de se renovar a si próprio bastantes vezes. Contudo, quando doente, a sua capacidade regenerativa diminui e, simultaneamente, existe uma tendência para produzir matriz hepática não funcional (ex: fibrose hepática). O crescimento e regeneração hepática são regulados por fatores de crescimento, dos quais, o fator de crescimento hepatocitário (HGF) é o mais importante. O HGF é produzido nas células de Ito, sob a potenciação de fatores estimulantes, tais como a insulina, o fator de crescimento semelhante à insulina (IGF) e outros que chegam ao fígado pelo sangue portal. Portanto, o fornecimento de sangue portal é essencial à funcionalidade e regeneração do tecido hepático. O fígado desempenha um papel chave em muitos processos metabólicos e na homeostase (Quadro 6). Em geral, o órgão deteta as necessidades metabólicas dos tecidos extra-hepáticos e responde através de adaptações metabólicas (Rothuizen & Meyer, 2000; Cullen *et al.*, 2006; Rothuizen, 2008).

Quadro 6. Funções do fígado (Adaptado de Rothuizen & Meyer, 2000; Cullen *et al.*, 2006; Rothuizen, 2008).

Regulação de concentrações séricas

- Glucose
- Diversas proteínas

Formação de lipoproteínas

- A partir de triglicerídeos - tecido adiposo
- A partir de quilomícrons intestinais

Biotransformação de produtos endógenos

- Amónia
- Esteróides

Remoção de produtos tóxicos exógenos

- Metais pesados

Produção de ácidos biliares primários

- A partir de colesterol

Capacidade de armazenamento

- Glicogénio
- Iões metálicos
- Vitaminas

Produção de glóbulos vermelhos

- Função presente durante a vida embrionária
- Pode ser readquirida

Reservatório de sangue

- Importante na compensação de perdas agudas de sangue

As concentrações de glucose e muitas proteínas no plasma são reguladas pelo fígado e em pacientes com disfunção hepática, podem estar reduzidas. Com o objetivo de poderem ser transportados pelo sistema vascular, os triglicerídeos, provenientes do tecido adiposo ou de quilomícrons intestinais, são convertidos em lipoproteínas pelo fígado. Outras funções metabólicas do fígado são a biotransformação de produtos endógenos que vão desde a amónia aos esteróides e a remoção de produtos tóxicos exógenos. Algumas substâncias tóxicas são excretadas diretamente pelo fígado (ex: metais pesados), enquanto outras são modificadas pelo fígado e, posteriormente, libertadas na circulação, numa forma que pode ser excretada pelos rins (ex: ácido úrico é convertido em alantoína, amónia em ureia e esteróides são transformados e conjugados). Grandes moléculas são normalmente excretadas para a bÍlis, após serem conjugadas, com o objetivo de as tornar mais hidrofÍlicas. Outra função metabólica importante do fígado é a produção de ácidos biliares primários a partir de colesterol (Rothuizen & Meyer, 2000; Cullen *et al.*, 2006; Rothuizen, 2008).

Independentemente de todas estas funções metabólicas, o fígado tem a capacidade de armazenar muitas substâncias para uso futuro, como por exemplo, glicogénio, íões metálicos e vitaminas. O fígado também é capaz de produzir glóbulos vermelhos, uma função que está fisiologicamente presente durante a vida embrionária. A hematopoiese extramedular hepática pode ser readquirida e é frequentemente observada em pacientes com anemia. As grandes reservas hepáticas de sangue têm também um papel importante na compensação de perdas agudas de sangue (Rothuizen & Meyer, 2000; Cullen *et al.*, 2006; Rothuizen, 2008).

c) Fisiopatogenia da hipoperfusão hepática

Tal como o coração e o cérebro, o fígado é muito vulnerável à lesão hipóxica. No entanto, as suas características únicas, do ponto de vista da vascularização e metabolismo, conferem-lhe uma proteção relativa contra a hipóxia. O fígado de indivíduos bem nutridos contém até 7% de glicogénio, o qual sustenta a produção de ATP por glicólise anaeróbica. Durante a anóxia, a formação de ATP glicolítico repõe, em parte, a perda de ATP causada pela fosforilação oxidativa e atrasa, em horas, a morte dos hepatócitos, em comparação com fígados sem

glicogénio (Lemasters, 2001; Heijnen *et al.*, 2002; Teoh & Farrell, 2003; Helling, 2005; Dogan & Aslan, 2011).

Em casos de hipóxia, o fornecimento de sangue ao fígado mantém-se inalterado. Quando a oxigenação do fígado se torna deficitária, quer devido a um deficit de oxigénio transportado pelos eritrócitos, quer devido a uma perfusão diminuída, o fígado adapta-se, aumentando a eficiência da extração de oxigénio entre 40 e 100%. A hipóxia não afeta a perfusão total do fígado ou o rácio entre o fluxo de sangue arterial e portal. As artérias hepáticas respondem à hipoperfusão do fígado e aumentam o seu fluxo sanguíneo. Adicionalmente, os ramos arteriais tornam-se tortuosos e hipertróficos (Heijnen *et al.*, 2002; Teoh & Farrell, 2003; Helling, 2005; Rothuizen, 2008, Dogan & Aslan, 2011).

Mesmo com a proteção da dupla fonte de sangue e do metabolismo anaeróbico de glicogénio, a lesão hipóxica do fígado é muito comum, em casos de hipoperfusão. Devido ao gradiente de oxigénio intralobular, a lesão hipóxica em estados de hipoperfusão ocorre primeiro na região centrolobular dos lóbulos hepáticos. De fato, é frequente observar-se necrose hepática centrolobular e midzonal, sendo esta imputável à lesão hipóxica (Lemasters, 2001; Heijnen *et al.*, 2002; Teoh & Farrell, 2003; Helling, 2005, Dogan & Aslan, 2011).

A perfusão do fígado diminui durante situações de hipovolémia devido à quebra do fluxo arterial portal e hepático, proporcionalmente à diminuição do débito cardíaco. Ao contrário do intestino, não existe vasoconstrição seletiva, mediada pela angiotensina II, no leito arterial hepático. Mecanismos endógenos, nomeadamente a libertação de monóxido de carbono e de ON, podem contrariar a quebra na perfusão, a qual é potenciada pelo tromboxano A₂ (indutor de agregação plaquetária) e pela endotelina, a não ser que seja atenuada por disfunção endotelial. Uma diminuição no fluxo sanguíneo pode resultar em isquémia hepática, numa diminuição do conteúdo e depuração de fostatos de alta energia e numa quebra na taxa de excreção biliar. A capacidade de remoção de lactato e endotoxinas pode também diminuir, o que é agravado pela produção de lactato pelo fígado isquémico. A isquémia hepática pode resultar numa capacidade reduzida para metabolizar medicamentos e para realizar a gluconeogénese a partir do lactato e aminoácidos, contribuindo para a hipoglicémia na fase tardia do choque hipovolémico. Os sinusoides hepáticos podem vir a ser preenchidos por agregados celulares aderentes (neutrófilos), as células de revestimento podem dilatar e pode verificar-

se necrose/apoptose centrolobular, com libertação de enzimas em circulação. Clinicamente, pode também haver elevações transitórias de bilirrubina e transaminases no sangue. Um parâmetro clinicamente útil para confirmar o deficit de oxigénio no fígado é o aumento na relação entre a concentração plasmática de β -hidroxibutirato e acetoacetato, o qual ocorre concomitantemente com uma diminuição no estado de oxidação mitocondrial hepático (Heijnen *et al.*, 2002; Teoh & Farrell, 2003; Helling, 2005; Dogan & Aslan, 2011; Groeneveld, 2013).

Em termos histológicos existem diversos indicadores da lesão de reperfusão, sendo que um dos mais importantes, se não o mais importante, é a apoptose. O processo de apoptose pode ser identificado através de alterações morfológicas das células, no entanto, métodos avançados de imunohistoquímica e imunofluorescência fornecem uma ajuda preciosa na identificação de células apoptóticas. Mais à frente iremos abordar alguns destes métodos com maior pormenor e perceber como funcionam (Helling, 2005).

O fígado, ao contrário do coração e do cérebro, tem uma enorme capacidade regenerativa. Assim, teoricamente, quando a perfusão hepática é restaurada pode ocorrer a recuperação total da lesão hipóxica, tanto da estrutura como da função hepática. Contudo, ciclos repetitivos de lesão hipóxica podem conduzir a lesão hepática crónica (Lemasters, 2001; Heijnen *et al.*, 2002; Teoh & Farrell, 2003; Helling, 2005; Dogan & Aslan, 2011).

2.2. COMO CONTROLAR/DIMINUIR AS LESÕES CAUSADAS POR HIPOPERFUSÃO

A hipovolémia ou, em casos mais graves, o choque hipovolémico subjacente à hipoperfusão exige um diagnóstico precoce e uma rápida avaliação das necessidades do paciente, evitando atrasos no início do tratamento. Após a chegada do paciente, deve iniciar-se a reposição de fluidos, o mais rápido possível, através de um cateter de grande calibre, colocado numa veia periférica ou de um cateter venoso central introduzido por inserção percutânea. Durante a reposição inicial de fluidos deve ser avaliada a história pregressa e ser feito um exame físico rápido mas conciso. Estes passos devem ser feitos de modo a estabelecer a causa e a severidade do choque. A manipulação extensiva da coluna ou membro fraturado

deve ser evitada (Nolan, 2001; Al-Khafaji & Webb, 2004; Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Hughes, 2006; Groeneveld, 2013; Mazzaferro, 2013).

Uma monitorização mais agressiva pode também dar alguma informação sobre a extensão da hipoperfusão, assim como sobre a resposta à terapia. De lembrar que a fraca perfusão é fisiologicamente idêntica à distribuição deficiente de oxigénio. Com deficit de oxigénio nos tecidos, o metabolismo passa da via aeróbica para a via anaeróbica, com o lactato a ser produzido como produto secundário. A pressão sanguínea, a produção de urina e a monitorização do lactato sérico devem ser avaliados antes e durante o tratamento do choque hipovolémico. Se o lactato estiver diminuído, em resposta a uma terapia em particular, a terapia deve ser continuada. Se a concentração de lactato estiver aumentada em resposta à terapia, o prognóstico torna-se mais reservado e a terapia deve ser mais agressiva ou sofrer algumas alterações, no sentido de ajudar a melhorar a perfusão (Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Mazzaferro, 2013).

2.2.1. FLUIDOTERAPIA

A fluidoterapia tem como objetivo básico a restauração do volume intravascular circulante efetivo e, assim, repor a perfusão tecidular adequada. Com esse objetivo deve ser fornecida fluidoterapia apropriada, até que os parâmetros de uma perfusão sistémica aceitável sejam alcançados. Esta expansão de volume é realizada durante um pequeno período de tempo, variável de poucos minutos a uma hora (Driessen & Brainard, 2006; Hughes, 2006; Jasani, 2011).

Quando um animal se apresenta em estado hipovolémico deve ter-se em atenção a localização do deficit de fluidos, a presença de alterações eletrolíticas e se a desidratação é uma componente do deficit de fluidos ou se este deficit se encontra apenas no espaço intravascular. Se um animal demonstrar qualquer sinal clínico associável a um estado hipovolémico (extremidades frias, MM pálidas, TRC aumentado, hipotermia) a administração de fluidos por via intravenosa ou intraóssea de é o método de eleição para restaurar o volume de fluido intravascular. (Nolan, 2001; Al-Khafaji & Webb, 2004; Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Hughes, 2006; Aldrich, 2009; Mazzaferro, 2013).

O tratamento do choque hipovolémico, por infusão de fluido e sangue, pretende aumentar o débito cardíaco, a quantidade de oxigénio no sangue e o

aporte deste para valores acima do crítico, para que a extração de oxigênio aumente de forma a responder às necessidades do organismo, descer os níveis de lactato no sangue e melhorar a acidose (Al-Khafaji & Webb, 2004; Hughes, 2006; Aldrich, 2009; Groeneveld, 2013).

A reposição do deficit de volume circulante assegura o retorno a um volume intravascular adequado, evitando o dano tecidual (Pachtinger & Drobatz, 2008).

A fluidoterapia de urgência é ditada pela anamnese, exame físico e avaliação de parâmetros indicadores de perfusão tecidual descritos anteriormente. Quando estão presentes sinais clínicos de choque, o clínico deve considerar que o paciente tenha perdido pelo menos 25% do seu volume intravascular e que é necessária fluidoterapia de urgência. Se um cão de 10 kg (considerando um volume intravascular de 90 ml/kg) tiver sinais de choque e uma perda de volume de fluidos de pelo menos 25%, é previsível que haja uma perda de aproximadamente 225 ml de sangue (Al-Khafaji & Webb, 2004; Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008).

A fluidoterapia é obrigatória na estabilização de pacientes vítimas de hipovolémia e tem como objetivo colocar a pressão arterial média (PAM) entre os 70 e os 90 mmHg (Figura 14) ou a pressão sistólica em 90 a 110 mmHg. Ultrapassar estes valores pode ter efeitos deletérios (Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Liss, 2012).



Figura 14. Valores ideais de PAM durante a fluidoterapia em situações de hipovolémia (Adaptado de Liss, 2012).

2.2.1.1. FISIOLOGIA

Os fluidos no organismo encontram-se tanto na célula (intracelulares), como no exterior da célula (extracelulares). Os três maiores compartimentos de fluidos são o espaço intracelular, o espaço intravascular e o espaço intersticial. Os compartimentos intravascular e intersticial constituem o espaço extracelular. O movimento de fluidos do compartimento intravascular para os compartimentos intersticial e intracelular ocorre na membrana capilar e esta membrana é livremente permeável à água e a partículas de pequeno peso molecular. O compartimento intersticial é o espaço entre os capilares e as células. O compartimento intracelular é

separado do compartimento intersticial por uma membrana celular, a qual é permeável à água e partículas de pequeno ou grande peso molecular (Figura 15) (Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Hughes, 2006; Liss, 2012).

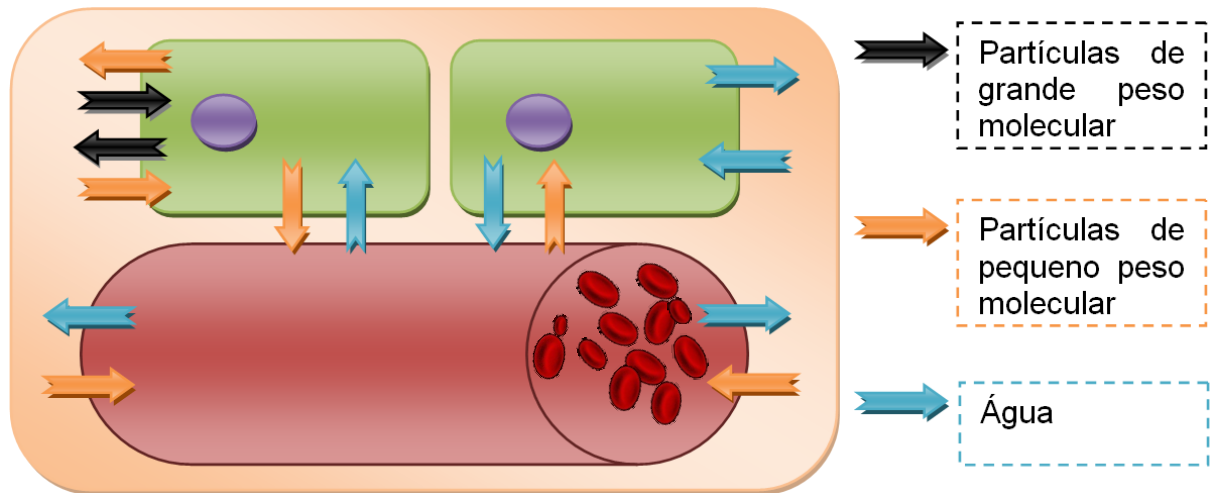


Figura 15. Esquema dos movimentos entre os compartimentos intravascular, intersticial e intracelular (Adaptado de Liss, 2012).

Os fluidos administrados devem concentrar-se dentro do compartimento em que existe o deficit de volume. Existem dois tipos de fluidos: coloides e cristaloides. Os coloides são frequentemente usados para reposição do volume intravascular, enquanto os cristaloides ajudam na reposição do volume intravascular e intersticial. Contudo, é importante perceber que a maioria dos cristaloides não permanece no espaço intravascular mais de uma hora. Cristaloides e coloides podem ser usados juntos para repor deficits de fluido intersticial, devendo, nestes casos, os cristaloides ser administrados em doses mais reduzidas. Normalmente é feita uma redução de 40 a 60% (Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Hughes, 2006; Liss, 2012).

2.2.1.2. VIAS E SISTEMAS DE ADMINISTRAÇÃO

São várias as vias de administração de fluidos possíveis. A via oral, subcutânea e intraperitoneal são consideradas inadequadas para terapias de urgência, sendo que as duas últimas são pouco eficazes devido à vasoconstrição induzida pela hipovolémia, a qual dificulta a absorção por estas vias. Em pacientes hipovolémicos, os fluidos devem ser administrados por via intravenosa ou por via intraóssea. Embora as veias centrais (ex: veias jugulares) permitam uma ressuscitação com fluidos mais rápida, a cateterização destas veias exige uma maior destreza técnica, é mais stressante para o animal e requer maior tempo. A

cateterização de veias periféricas (ex: veia cefálica e safena lateral) deve ser tentada primeiro. O sistema de fluidoterapia utilizado deve ser escolhido tendo em conta o volume a administrar e a taxa de administração pretendida (Pachtinger & Drobatz, 2008; Aldrich, 2009; Jasani, 2011).

Para reposição imediata de fluidos, o clínico deve considerar o uso de vários cateteres a uma taxa apropriadamente rápida. Cateteres curtos e de grande diâmetro permitem uma administração de fluidos mais rápida, quando comparado com cateteres longos e mais finos. Em pacientes com peso inferior a 2 kg, nos quais a colocação de cateteres intravenosos é difícil, a colocação intraóssea de cateteres de grande diâmetro deve ser considerada. As localizações mais comuns para a colocação de cateteres intraósseos são a fossa trocântérica, a crista tibial, a asa ilíaca e o úmero proximal. Uma vez conseguido o acesso intravenoso ou intraósseo, tem de ser feita a escolha dos fluido mais adequados (Pachtinger & Drobatz, 2008; Jasani, 2011).

2.2.1.3. PLANO DE FLUIDOS

Uma das limitações do exame físico é a avaliação do estado do volume vascular. Esta é uma limitação significativa, tendo em conta que o volume vascular dá uma contribuição fulcral na distribuição de oxigénio e de outros nutrientes às células (Al-Khafaji & Webb, 2004; Aldrich, 2009).

Os deficits intravasculares de fluidos representam uma situação que põe em risco a vida do animal e que requer intervenção imediata. Se um paciente tiver um deficit intravascular, apresenta alterações nos seus parâmetros de perfusão, tais como o estado mental, ritmo cardíaco, pressão arterial, MM, TRC, temperatura das extremidades, níveis de lactato, pH, débito urinário e pressão venosa central. Contrariar estes deficits de perfusão envolve uma de três abordagens distintas: a ressuscitação com um grande volume; a ressuscitação com um volume limitado e a ressuscitação hipotensiva (Al-Khafaji & Webb, 2004; Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Hughes, 2006; Liss, 2012).

A ressuscitação com um grande volume envolve o uso do volume de sangue no cálculo das doses de fluidos para cães (90 ml/kg) e para gatos (45 ml/kg) e sugere a administração desse volume num grande bolo, devendo este ser

administrado o mais rapidamente possível. Esta técnica tem sido abandonada em detrimento do uso da técnica de ressuscitação com um volume limitado (Liss, 2012).

Este método, também conhecido como ressuscitação por objetivos, envolve o uso de pequenas porções de fluidos para ressuscitar o paciente e repor os seus parâmetros de perfusão em níveis aceitáveis. Vários estudos demonstraram que existe um aumento da taxa de sobrevivência associado ao uso desta técnica. Os pacientes recebem pequenas doses de “teste” de fluidos e os seus parâmetros de perfusão são monitorizados após a administração de cada dose. A resposta à terapia é usada como complemento do exame físico na avaliação do estado do volume vascular. Uma vez normalizados estes parâmetros, o volume de ressuscitação pára e são instituídos fluidos de reposição e manutenção. Uma ausência de resposta à reposição volémica põe em causa se a origem do choque está mesmo no deficit de volume vascular (Aldrich, 2009; Jasani, 2011; Liss, 2012).

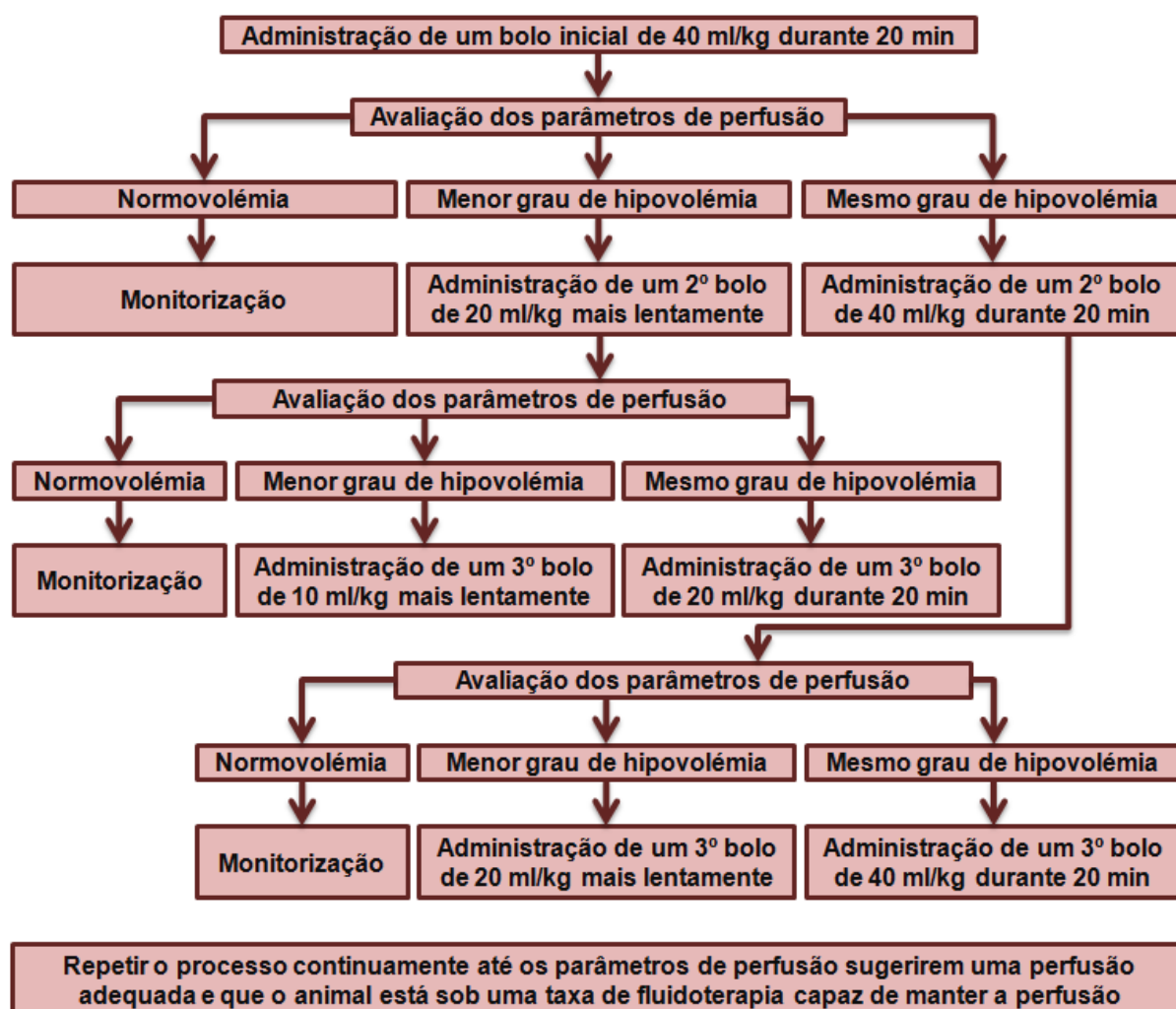


Figura 16. Exemplo de plano de fluidos para um cão com hipoperfusão secundária a hipovolemia severa (Adaptado de Jasani, 2011).

A ressuscitação hipotensiva envolve a ressuscitação com fluidos até à obtenção de uma PAM não superior a 60 mmHg ou, caso o paciente já a tenha nestes valores, não administrar de todo quaisquer fluidos. Esta técnica é tipicamente usada em pacientes com hemorragias agudas que coloquem a vida em risco, onde a administração de fluidos vai aumentar a perda de sangue. Uma MAP de 60 mmHg vai permitir a perfusão orgânica mas não pode ser tolerada por muito tempo. Estes pacientes precisam de ter a hemorragia controlada imediatamente e, uma vez conseguida a hemóstase, devem ser instituídos fluidos de ressuscitação (Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Liss, 2012).

Após a restauração da perfusão deve avaliar-se o estado de desidratação do paciente e, se este se encontrar desidratado, estimar a percentagem de desidratação e calcular o deficit de desidratação usando a seguinte fórmula: % desidratação x PC (kg) x 1000 = ml, onde PC é o peso corporal do animal. Se a desidratação for aguda, pode ser repostada rapidamente em 4 a 6 horas, enquanto as perdas crónicas são repostas lentamente durante 24-48 horas. Se existirem perdas em curso deve ser acrescentado algum volume adicional. Para terminar, a taxa de manutenção do animal é calculada e administrada (Liss, 2012).

A taxa de manutenção deve ser calculada para responder às necessidades metabólicas normais do organismo. Existem diversas fórmulas para fazer o cálculo destas necessidades. Pode ser usada a seguinte fórmula: $(PC(kg) \times 30) + 70 = \text{ml/dia}$, sendo mais frequente em pacientes entre os 2 e os 50 kg, . Para pacientes com menos de 2 kg ou mais de 50 kg, deve usar-se a seguinte fórmula: $PC(kg)^{0,75} \times 70 = \text{ml/dia}$. Alternativamente pode ser administrada uma taxa de 40 e 60 ml/kg/dia para cães e gatos, respetivamente, e 90 ml/kg/dia para animais pediátricos (Liss, 2012).

Apesar de ser possível fazer uma reposição volémica segura e com sucesso, sem o uso de bombas infusoras, este instrumento facilita muito na fluidoterapia de urgência de cães e gatos. A maioria das bombas estão concebidas para facilitar a administração por bolos, permitindo programar o volume de fluidos administrados e regulando-os por sinais sonoros (Jasani, 2011).

Para além disso, o uso de bombas infusoras, aumenta muito a fiabilidade, precisão e segurança de re-hidratações mais crónicas e da fluidoterapia de manutenção. O uso destes mecanismos, em casos de emergência, é extremamente importante (Jasani, 2011).

2.2.1.4. TIPOS DE FLUIDOS

Na escolha do fluido para o tratamento de uma doença específica, devem influir critérios como a patologia do animal, o estado metabólico, o equilíbrio ácido-base e a eventual presença de condições subjacentes, tais como insuficiência cardíaca ou renal ou vasculite, as quais podem influenciar a capacidade do animal para responder apropriadamente à terapia (Al-Khafaji & Webb, 2004; Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Mazzaferro, 2013).

Escolher o tipo de fluido adequado para realizar uma terapia IV é uma tarefa que necessita de muita reflexão. As necessidades individuais de cada paciente diferem e não existe um único tipo de fluido adequado para todos os pacientes. A seleção dos fluidos apropriados é da responsabilidade do médico veterinário (MV), no entanto, é importante que o enfermeiro veterinário (EV) tenha algum conhecimento das diferenças entre os diversos fluidos disponíveis para a fluidoterapia (Nolan, 2001; Al-Khafaji & Webb, 2004; Donohoe, 2012).

Os fluidos encontram-se genericamente divididos em duas categorias, os cristaloides e os coloides. Os coloides podem, por sua vez, ser divididos em coloides sintéticos e coloides naturais (Al-Khafaji & Webb, 2004; Jasani, 2011; Donohoe, 2012; Liss, 2012).

a) Coloides

As soluções coloides contêm partículas com um grande peso molecular e encontram-se divididas em duas categorias: naturais e sintéticos. Os coloides naturais incluem sangue total com proteínas plasmáticas, plasma, soluções de transporte de oxigênio à base de hemoglobina e soluções concentradas de albumina. Existem três tipos de coloides sintéticos: as gelatinas, os hidroxietilamidos e os dextrans, sendo que estes variam entre si no peso molecular e duração da ação. As propriedades e doses recomendadas dos principais coloides para uso em pacientes veterinários podem ser consultadas nos quadros 7 e 8 respectivamente (Nolan, 2001; Rizoli, 2003; Al-Khafaji & Webb, 2004; Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Jasani, 2011; Mazzaferro, 2011; Liss, 2012; Rudloff, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).

Quadro 7. Propriedades das soluções coloides (Adaptado de Mazzaferro, 2013).

Coloide	Pressão oncótica (mmHg)	Meia-vida sérica	Expansão de volume intravascular	Peso molecular médio (Da)
Albumina 25%	70	16 hr	4-5	69 000
Dextrano 70 6%	60	7-9 horas	0,8	41 000
Oxipoligelatina	46	2 hr	1	35 000
Dextrano 40 10%	40	30 min	1-1,5	26 000
Voluven (Hidroxietilamido 130/0,4 a 6% em NaCl 0,9%)	36	4-6 hr	1	130 000
Hidroxietilamido 6%	35	7-9 dias	1-1,3	69 000
Pentastarch 10%	32	10 hr	1,5	120 000
Albumina 5%	20	16 hr	0,7-1,3	69 000

Os coloides que têm uma pressão oncótica semelhante à do plasma possuem uma menor capacidade de expansão intravascular, do que fluidos como a albumina a 25%. O hidroxietilamido tem um peso molecular médio semelhante ao da albumina, a proteína encontrada naturalmente dentro do organismo que contribui para 75 a 80% da pressão oncótica do plasma.

Quadro 8. Doses recomendadas de soluções coloides disponíveis para uso veterinário (Adaptado de Mazzaferro, 2013).

Coloide	Dose dos bolos recomendada para cães	Dose dos bolos recomendada para gatos	Dose diária recomendada para cães	Dose diária recomendada para gatos
Hidroxietilamido	5-10 ml/kg	5 ml/kg	20-30 ml/kg/dia	20 ml/kg/dia
Dextrano 70	5-10 ml/kg	5 ml/kg	20-30 ml/kg/dia	20 ml/kg/dia
Pentastarch	10-40 ml/kg	5 ml/kg	10-25 ml/kg/dia	5-10 ml/kg/dia
Albumina 25%	4-5 ml/kg para tratar hipotensão	2-3 ml/kg para tratar hipotensão	5 ml/kg/dia pode aumentar com perdas contínuas	3 ml/kg/dia pode aumentar com perdas contínuas
Oxipoligelatina	3-5 ml/kg durante 15 min, depois 5-15 ml/kg mais lentamente	3-5 ml/kg durante 15 min, depois 5-15 ml/kg lentamente	20 ml/kg/dia	20 ml/kg/dia

Os coloides sintéticos redistribuem-se pelo espaço intersticial a uma velocidade muito mais lenta, quando comparados com os fluidos cristaloides isotônicos, logo permanecem no espaço intravascular mais tempo. Destes, espera-se que aumentem a pressão oncótica, conduzindo ao movimento de fluido do espaço intersticial para o espaço vascular, tornando a reposição volêmica mais eficiente. A administração de coloides aumenta o volume de sangue numa

quantidade superior ao total de volume de coloide administrado. Isto significa que a reposição da volémia é possível com a administração de volumes mais pequenos (Nolan, 2001; Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Hughes, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Aldrich, 2009; Jasani, 2011; Mazzaferro, 2011; Liss, 2012; Rudloff, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).

O movimento de fluidos entre compartimentos é regulado pelo balanço relativo de pressão oncótica e pressão hidrostática, em ambos os lados da membrana semipermeável da vasculatura. Outros fatores que podem também influenciar o movimento ou retenção de uma partícula dentro do espaço vascular e interstício são o tamanho da partícula, o tamanho dos poros da vasculatura e a carga da partícula (Al-Khafaji & Webb, 2004; Hughes, 2006; Boag, 2011; Mazzaferro, 2011; Rudloff, 2012; Mazzaferro, 2013).

A pressão oncótica é a força exercida pelo tamanho e número de moléculas com grande peso molecular em ambos os lados de uma membrana semipermeável. As proteínas plasmáticas como a albumina, a globulina e o fibrinogénio contribuem para a pressão oncótica do espaço intravascular. Destas proteínas, a albumina contribui aproximadamente para 75-80% da pressão oncótica, ao passo que a globulina contribui para 20 a 25%. A pressão oncótica normal em cães é 19,95 mmHg e em gatos é 24,7 mmHg. Se a pressão oncótica de um animal for menor que 14 mmHg, o paciente encontra-se em risco de desenvolver edema intersticial. O objetivo da administração de coloides deve ser o de conseguir uma pressão oncótica de 14 a 18 mmHg. Uma vez que a duração dos efeitos de cada coloide varia, normalmente é recomendado que a infusão de qualquer coloide seja continuada até que o animal esteja capaz de manter a pressão oncótica sérica sem qualquer suporte adicional (Mazzaferro, 2011; Rudloff, 2012; Mazzaferro, 2013).

A pressão hidrostática é a força exercida pelas moléculas de água no interior dos diferentes compartimentos. Uma administração massiva de cristaloides aumenta efetivamente a pressão hidrostática no interior do espaço intravascular e dilui as moléculas coloides presentes nesse espaço, de tal modo que as forças hidrostáticas intravasculares aumentam e permitem o movimento de fluido do espaço intravascular para o interstício. A infusão de um coloide, natural ou sintético, vai, contudo, aumentar a pressão oncótica dentro do compartimento intravascular em relação ao espaço intersticial (Boag, 2011; Mazzaferro, 2011; Rudloff, 2012; Mazzaferro, 2013).

A infusão de coloides que contenham um número relativamente grande de pequenas partículas vai causar um aumento inicial na pressão oncótica sérica. Partículas mais pequenas são degradadas mais rapidamente e as partículas maiores são responsáveis pelo efeito duradouro ou longevidade do coloide no espaço vascular. Enquanto a vasculatura estiver saudável e permanecer impermeável às partículas de grande peso molecular, as partículas podem exercer uma força de atração de água no interior do espaço intravascular. Aumentando o número de partículas coloides que retêm a água no interior dos vasos, a capacidade de retenção de água no espaço intravascular é aumentada (Mazzaferro, 2011; Rudloff, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).

Uma vez que a maior parte do volume administrado irá ficar no espaço vascular e também devido à sua potencial toxicidade, a dose de coloides é menor que a de cristaloides. O volume normal para o tratamento do choque hipovolémico é de 10 a 20 ml/kg para cães e 5 a 10 ml/kg para gatos. A administração de coloides deve ser titulada, de acordo com a resposta individual de cada paciente, sendo que, idealmente, essa titulação deveria ter por base as alterações na pressão oncótica, no peso corporal, na PVC e nos parâmetros de perfusão do animal, sendo o volume total normalmente administrado durante 5 a 10 minutos (Aldrich, 2009; Jasani, 2011; Mazzaferro, 2011; Rudloff, 2012; Mazzaferro, 2013).

Qualquer animal com predisposição para sobrecarga de volume intravascular deve ser monitorizado cuidadosamente para sinais clínicos de quemose (edema da conjuntiva ocular), aumento da taxa respiratória ou do esforço respiratório, crepitações pulmonares, descargas nasais serosas e edema subcutâneo. Uma vez que os coloides exercem uma atração, de moderada a elevada, de água para o espaço intravascular, podem contribuir para a sobrecarga de volume intravascular em pacientes com insuficiência cardíaca congestiva ou disfunção cardíaca (Boag, 2011; Mazzaferro, 2011; Rudloff, 2012; Mazzaferro, 2013).

Podem ser administrados bolos iniciais de hidroxietilamidos ou dextrans, numa dose de cerca de 5 ml/kg, em cães e de 2 ml/kg, em gatos, com intervalos de 15 a 20 minutos. O efeito adverso mais importante da administração de coloides sintéticos é a possibilidade de coagulopatias. É possível que a administração de doses superiores a 20 ml/kg, a cada 24 horas, provoque um aumento do tempo de coagulação e torne mais evidentes os efeitos coagulopáticos, à exceção do

hidroxietilamido 130/0,4. O risco de coagulopatias está diretamente relacionado com o tamanho das moléculas. Assim, o hidroxietilamido 130/0,4, com o seu baixo peso molecular, pode não afetar o sistema de coagulação da mesma forma que os outros coloides sintéticos. Este pode ser administrado em doses até 50 ml/kg/dia, com efeitos mínimos na hemóstase. Estes fluidos devem ser usados com precaução em pacientes que demonstrem alterações na coagulação ou naqueles em que a capacidade de coagulação é a principal preocupação (Hughes, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Aldrich, 2009; Boag, 2011; Jasani, 2011; Mazzaferro, 2011; Liss, 2012; Rudloff, 2012).

Os coloides diluem a massa de glóbulos vermelhos e a albumina, tal como os cristaloides, sendo que este efeito se prolonga, em proporção com a persistência do coloide no espaço vascular. Reações alérgicas aos coloides encontram-se descritas mas são extremamente raras (Hughes, 2006; Aldrich, 2009; Jasani, 2011; Mazzaferro, 2011; Liss, 2012; Rudloff, 2012).

As soluções coloides são úteis durante o tratamento de condições associadas a hipovolémia e choque séptico, vasculites, hipoproteinémia, efusão pleural, efusão peritoneal e edema periférico. Uma vez que os coloides providenciam volume intravascular e os cristaloides corrigem os deficits intra e extravasculares, a infusão de coloides é feita frequentemente em combinação com cristaloides, durante o choque hipovolémico (Pachtinger & Drobatz, 2008; Jasani, 2011; Mazzaferro, 2011; Rudloff, 2012; Mazzaferro, 2013).

Hidroxietilamido 130/0,4

A família dos hidroxietilamidos contém diferentes preparações com bastantes pesos moleculares diferentes. As soluções de hidroxietilamido contêm um polímero sintético de amilopectina, sendo esta molécula de amido altamente ramificada colocada em suspensão numa solução salina a 0,9% ou numa solução de lactato de Ringer. A natureza ramificada do polímero produz um fluido que contém moléculas de vários tamanhos, que vão dos 10000 aos 1000000 Daltons (Da). As partículas do hidroxietilamido têm um peso molecular superior às dos dextrans. Estas grandes partículas permanecem no plasma dos pacientes por aproximadamente 36 horas (Nolan, 2001; Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Chan, 2008; Aldrich, 2009; Hamimy *et al.*, 2011; Mazzaferro, 2011; Donohoe, 2012; Liss, 2012; Rudloff, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).

Os coloides, como o hidroxietilamido 130/0,4, são soluções à base de água com um grande peso molecular, o qual não atravessa facilmente a membrana capilar saudável. São considerados melhores expansores de volume, uma vez que 50 a 80% do volume administrado permanece no espaço intravascular, após uma hora. Estima-se que causem uma expansão de volume inicial entre os 70 e os 170% do volume administrado. Os coloides são indicados quando os cristaloides não estão a conseguir aumentar, com eficácia, a pressão sanguínea e/ou quando os níveis de proteínas totais ou albumina estão abaixo de 3,5 g/dl ou 2,0 g/dl, respetivamente, e a pressão oncótica se encontra comprometida (Chan, 2008; Hamimy *et al.*, 2011; Mazzaferro, 2011; Liss, 2012; Rudloff, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).

Os hidroxietilamidos com maior peso molecular podem ser administrados em doses de 5 ml/kg a cães e 2,5 ml/kg a gatos, durante 5 a 15 minutos, até ao limite de 4 administrações ou 20 ml/kg, numa só infusão rápida. Hidroxietilamidos de menor peso molecular, como é o caso do hidroxietilamido 130/0,4, podem seguir doses semelhantes podendo, no entanto, ser administrados em doses superiores a 20 ml/kg/dia, quando necessário, sem que haja um risco acrescido de coagulopatias (Chan, 2008; Hamimy *et al.*, 2011; Mazzaferro, 2011; Liss, 2012; Rudloff, 2012; Mazzaferro, 2013).

O hidroxietilamido 130/0,4 é um coloide sintético de última geração, com um peso molecular muito baixo. O seu peso médio é de 130000 Da e pode ser administrado em grandes doses, até 50 ml/kg/dia. Tem um efeito mínimo no prolongamento do tempo de coagulação, o qual é observado com outras soluções coloides sintéticas (Chan, 2008; Hamimy *et al.*, 2011; Mazzaferro, 2011; Liss, 2012; Rudloff, 2012).

Os efeitos colaterais negativos da administração de hidroxietilamidos são reduzidos mas existem. Alguns animais apresentaram reações alérgicas, após a sua administração. A administração de bolos muito rapidamente pode causar a libertação de histamina em felinos. Esta reação é evitada, na maioria dos casos, se a administração do hidroxietilamido for feita, durante um período de 15 a 20 minutos. Pacientes que recebam doses excessivas demonstram algum grau de comprometimento na coagulação. Este comprometimento não se tem associado a hemorragias espontâneas ou hemorragias clinicamente significativas e, aparentemente, deve-se à diminuição da concentração do fator VIII e do fator de

Von Willebrand e também ao efeito diluidor que os hidroxietilamidos exercem sobre outros fatores de coagulação (Nolan, 2001; Al-Khafaji & Webb, 2004; Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Hughes, 2006; Chan, 2008; Pachtinger & Drobatz, 2008; Hamimy *et al.*, 2011; Mazzaferro, 2011; Donohoe, 2012; Rudloff, 2012; Mazzaferro, 2013).

Mais recentemente tem vindo a ser proposta a retirada do mercado do HES 130/0,4 devido ao seu potencial efeito nocivo para o rim. Tendo sido comprovado que muitos pacientes sujeitos a fluidoterapia com este fluido acabaram por necessitar de proceder à realização de transplante renal, pois desenvolveram uma insuficiência renal aguda. Enquanto isso, outros estudos afirmam que o HES 130/0,4 tem um efeito protetor da lesão renal quando usados no tratamento de lesões de isquémia e reperfusão hepática. Outra contraindicação deste tipo de fluido são os casos de sepsis, onde foi demonstrada uma maior taxa de mortalidade após o uso deste fluido (Brunkhorst *et al.*, 2008; Mazzaferro, 2011; Myburgh *et al.*, 2012; Perner *et al.*, 2012; Oliveira-Santos *et al.*, 2012; Phillips *et al.*, 2013).

Outros coloides

Gelatinas

As soluções de gelatina foram inicialmente desenvolvidas para uso em situações de vítimas em massa e estão amplamente disponíveis na Europa. As soluções de gelatina, nomeadamente as oxipoligelatinas, contêm gelatinas de origem bovina. A média do peso molecular das partículas em solução é de 30000 a 35000 Da. Devido ao grande número de partículas em solução e à sua pequena dimensão, a oxipoligelatina age como um coloide potente e atrai um volume de fluido do espaço intersticial para o espaço intravascular igual ao volume de gelatina administrado. A oxipoligelatina tem uma semi-vida relativamente curta de 2 horas mas pode ser encontrada em circulação, durante aproximadamente 7 dias, após a administração. Tal como outros coloides sintéticos, a oxipoligelatina é excretada pelos rins e deve ser usada com precaução em animais com insuficiência ou falha renal. O risco de anafilaxia é baixo, mas pode ocorrer. Apesar da oxipoligelatina não ter demonstrado afetar as plaquetas ou proteínas dos fatores de coagulação, após a administração de grandes volume podem ocorrer coagulopatias dilucionais (Nolan,

2001; Al-Khafaji & Webb, 2004; Mazzaferro, 2011; Aldrige & O'Dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).

Dextranos

As soluções com dextrano foram usadas durante décadas para fornecer suporte colóide. No entanto, estas soluções não são muito usadas na medicina veterinária. São essencialmente polímeros de glucose produzidos por uma bactéria (*Leuconostoc mesenteroides*). Existem dois dextranos, o 40 e o 70. O dextrano 40 contém polímeros de glucose com uma média de peso molecular de 40000 Da e o dextrano 70 contém polímeros de glucose com uma média de peso molecular de 70000 Da. Ambos contêm partículas de grande peso molecular, quando comparadas com os cristalóides, mas menores, quando comparadas com as encontradas no hidroxietilamido. Em situações que necessitem de expansão rápida do volume vascular, o dextrano 70 é a escolha mais frequente entre os dois. Tal facto fica a dever-se à maior força de atração exercida sobre a água corporal das suas partículas, quando comparada à exercida pelas partículas do dextrano 40. O dextrano 70 encontra-se suspenso numa solução salina isotónica. A semi-vida destas soluções é de aproximadamente 30 minutos e 7-9 horas, respetivamente (Nolan, 2001; Al-Khafaji & Webb, 2004; Aldrich, 2009; Mazzaferro, 2011; Donohoe, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).

Os dextranos permanecem menos tempo no plasma do paciente, em comparação com as moléculas do hidroxietilamido. O dextrano 70 pode promover a desmarginação dos neutrófilos e diminuir as contagens de neutrófilos. Um outro ponto fraco destes fluidos é que estes interagem com os glóbulos vermelhos, de tal forma que podem surgir dificuldades na realização de provas cruzadas para apurar o tipo de sangue do animal. Se for provável que o paciente vá necessitar de uma transfusão de produtos sanguíneos durante a terapia, é aconselhável que se faça a tipificação sanguínea antes da administração de soluções com dextranos. Estes também interagem com as plaquetas, causando um aumento no tempo de coagulação. À semelhança do hidroxietilamido, podem surgir reações anafiláticas com o uso de dextranos (Nolan, 2001; Mazzaferro, 2011; Donohoe, 2012; Mazzaferro, 2013).

O risco de coagulopatias com dextranos pode estar relacionado com o efeito diluidor sobre os fatores de coagulação, com o revestimento que faz das plaquetas,

interferindo nas suas funções e com a diminuição da atividade do fator de Von Willebrand (Al-Khafaji & Webb, 2004; Pachtinger & Drobatz, 2008; Mazzaferro, 2011; Mazzaferro, 2013).

Pentastarch

O pentastarch contém polímeros de amilopectina, com um peso molecular médio homogêneo de 30000 Da. O pentastarch fornece um aumento rápido do volume de sangue, dentro de uma hora, após a administração. Devido ao pequeno tamanho da maioria das partículas do pentastarch, a eliminação é mais rápida quando comparado com o hidroxietilamido. Aproximadamente 90% da solução é removida da circulação num prazo de 24 horas, após a administração, e o restante desaparece ao fim de 3 dias (Mazzaferro, 2013).

Uma das principais vantagens do pentastarch é a sua associação a poucos efeitos sobre a coagulação, em relação aos restantes coloides sintéticos. Tem os mesmos efeitos benéficos que o hidroxietilamido, interfere menos com a função plaquetária e é eliminado mais rapidamente. Tal como os outros coloides sintéticos, o seu uso não é recomendado em pacientes com comprometimento cardíaco ou renal (Donohoe, 2012).

Fluidos de transporte de oxigénio baseados em hemoglobina

Os fluidos de transporte de oxigénio baseados em hemoglobina também podem ser uma escolha para a fluidoterapia, sendo o mais utilizado o Oxyglobin[®]. Estes fluidos têm a capacidade de carregar e libertar oxigénio de uma forma similar aos glóbulos vermelhos (Pachtinger & Drobatz, 2008).

O Oxyglobin[®] é uma solução estéril para uso IV. O seu principal uso é no tratamento da anemia, sendo que exerce efeitos similares aos de outros coloides sintéticos, em termos de reposição do volume vascular. Também fornece capacidade adicional de transporte de oxigénio devido à sua concentração elevada de hemoglobina. O Oxyglobin[®] tem sido usado com sucesso em diferentes espécies (ex: cães, gatos, furões, cavalos e algumas aves), não exigindo uma tipificação sanguínea. Tem capacidade transportadora de oxigénio imediata e contribui para o aumento da pressão osmótica, oferecendo uma vantagem adicional em animais hipotensos. A sua administração expande efetivamente o volume de plasma, sendo que, em alguns casos, a sua capacidade expansora do volume de plasma pode ser

mais efetiva do que o previsto, levando a sobrecargas de volume. O Oxyglobin® também causa vasoconstrição e pode provocar aumentos na pressão sanguínea. É exigido cuidado redobrado na seleção do volume e taxa de administração deste produto, o que aumenta a sua margem de segurança (Nolan, 2001; Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Hughes, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Donohoe, 2012).

Foram reportadas doses desde 5 a 30 ml/kg e aconselham-se titulações crescentes de 5 ml/kg. Embora este produto tenha diversas vantagens, tem muitos potenciais inconvenientes, entre eles o custo elevado e o difícil armazenamento (Pachtinger & Drobatz, 2008).

Concentrado de albumina humana

A albumina é o único coloide de origem natural. Encontram-se disponíveis para uso veterinário soluções concentradas de albumina humana. Em animais saudáveis, a albumina contribui em aproximadamente 50% para as proteínas totais séricas e 80% para a pressão oncótica sérica (Nolan, 2001; Al-Khafaji & Webb, 2004; Mazzaferro, 2011; Rudloff, 2012; Mazzaferro, 2013).

Para além de contribuir para o aumento da pressão oncótica no organismo, a albumina também tem importantes funções como mediadora da coagulação, fármaco, hormona transportadora, “varredora” de radicais livres derivados do oxigénio e mediadora da cicatrização. Em pacientes com hipoalbuminémia clinicamente significativa, a morbidade e mortalidade encontram-se aumentadas a menos que as reservas de albumina estejam repletas. Embora a administração de plasma seja a melhor escolha para a reposição de albumina, o custo do plasma, a sua disponibilidade limitada e a quantidade necessária para aumentar a pressão oncótica tornam o plasma uma escolha irrealista. Para aumentar a albumina sérica em 5 g/l num animal hipoalbuminémico, devem ser administrados aproximadamente 20 ml/kg de plasma. Esta dose aumenta se existirem perdas contínuas de albumina em curso (Nolan, 2001; Pachtinger & Drobatz, 2008; Mazzaferro, 2011; Rudloff, 2012; Mazzaferro, 2013).

Mais recentemente, o concentrado de albumina humana tem sido usado para o tratamento de hipoalbuminémia e de pressão oncótica diminuída e também como um coloide potente no tratamento da hipotensão (Mazzaferro, 2011; Rudloff, 2012; Mazzaferro, 2013).

A administração de albumina humana a cães foi associada a reações anafilactóides, pirexia, vômito, taquicardia, reações anafiláticas agudas e também a repostas imunológicas lentas (Chan, 2008; Rudloff, 2012).

Produtos derivados do sangue

Produtos derivados do sangue, tais como concentrados de hemácias ou transfusões de sangue total podem também ser considerados em estados hipovolémicos causados por hemorragia. A decisão de administrar hemácias ou sangue total não deve ser baseada apenas em valores absolutos de hematócrito ou hemoglobina, devendo estar presente uma indicação clínica para o seu uso. Exemplos destas indicações clínicas incluem anemia associada com taquicardia, taquipneia, hipoxemia, hemorragia ativa e hiperlactatemia (Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008).

O quadro 9 resume as principais aplicações dos fluidos coloides mencionados anteriormente.

Quadro 9. Principais aplicações de cada fluido colóide.

Coloides	Principais aplicações
Hidroxietilamido	Aumento da pressão sanguínea Aumento da pressão oncótica Aumento de níveis de proteínas totais Aumento dos níveis de albumina
Gelatinas	Aumento da pressão sanguínea Aumento da pressão oncótica
Dextranos	Expansão rápida do volume vascular Aumento da pressão sanguínea Aumento da pressão oncótica
Pentastarch	Aumento da pressão sanguínea Aumento da pressão oncótica
Fluidos de transporte de oxigênio baseados em hemoglobina	Tratamento de anemia Aumento da pressão oncótica Aumento da pressão osmótica – animais hipotensos Melhorar o transporte de oxigênio
Concentrado de albumina humana	Situações de hipoalbuminemia Aumento de proteínas totais séricas Aumento da pressão oncótica sérica Aumento de pressão sanguínea
Produtos derivados do sangue	Estados hipovolémicos causados por hemorragia

b) Cristaloides

Os cristaloides são o tipo de fluidos mais frequentemente utilizado na prática veterinária. Os fluidos cristaloides são soluções de baixo peso molecular que inicialmente entram no espaço intravascular mas posteriormente preenchem o espaço extracelular ou intersticial. As partículas com menor peso molecular nos cristaloides são principalmente eletrólitos e tampões. A concentração de sódio dos cristaloides determina a sua tonicidade e a dinâmica dos fluidos. Em muitos casos, um eletrólito vai mover-se através do gradiente de concentração de uma área de grande concentração para uma área de menor concentração. Assim, a concentração das partículas osmoticamente ativas num fluido cristalóide vai influenciar a quantidade de fluido que é retida dentro do espaço intravascular após a sua administração IV (Nolan, 2001; Rizoli, 2003; Al-Khafaji & Webb, 2004; Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Jasani, 2011; Donohoe, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).

Um cristalóide isotónico tem uma osmolaridade igual à do plasma e do espaço extracelular. Fluidos com tonicidade inferior à do espaço extracelular são chamados hipotónicos e podem causar um fluxo de fluido para o interior dos eritrócitos e conseqüentemente hemólise. Fluidos com tonicidade superior à do fluido extracelular são denominados hipertónicos e podem ser usados para expandir o volume intravascular num animal hipovolémico. (Nolan, 2001; Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Mazzaferro, 2013).

Os cristaloides não influenciam a pressão oncótica mas influenciam a pressão osmótica. Isto deve-se em parte ao fato da administração de cristaloides exercer a maioria dos seus efeitos consideráveis sobre o espaço intersticial. Os cristaloides que são administrados IV não permanecem no espaço intravascular indefinidamente. Em vez disso, atravessam rapidamente a membrana vascular e entram no espaço intersticial, em aproximadamente 1 a 2 horas após a administração, altura em que a maioria dos cristaloides já deixou o espaço intravascular. Estima-se que, 1 hora após a administração IV de cristaloides, apenas 20% a 25% do volume administrado permaneça dentro da vasculatura (Nolan, 2001; Al-Khafaji & Webb, 2004; Pachtinger & Drobatz, 2008; Jasani, 2011; Donohoe, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).

À parte dos eletrólitos em solução, muitos cristaloides também contêm aniões tampão que servem como precursores do bicarbonato. O quadro 10 apresenta uma comparação da composição de várias soluções cristaloides (Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008).

Quadro 10. Composição de fluidos cristaloides (Adaptado de Pachtinger & Drobatz, 2008; Mazzaferro, 2013).

Fluido	Osmolaridade	Tampão (mEq/l)	Na (mEq/l)	Cl (mEq/l)	K (mEq/l)	Ca (mEq/l)	Mg (mEq/l)	Glucose (g/l)
Plasma	300	24 (B)	145	105	5	5	3	0,7-1,1
Normosol-R	296	27 (A) 23 (G)	140	98	5	0	3	0
Plasmalyte-A	294	27 (A) 23 (G)	140	98	5	0	3	0
0,9% NaCl	308	0	154	154	0	0	0	0
Lactato de Ringer	272	28 (L)	130	109	4	3	0	0
5% Dextrose em água	252	0	0	0	0	0	0	50
0,45% NaCl + 2,5% Dextrose	280	0	77	77	0	0	0	25
Normosol-M	363	16 (A)	40	40	13	0	3	50
Plasmalyte-M	377	12 (A) 12 (L)	40	40	16	5	3	100
3% NaCl	1026	0	513	513	0	0	0	0
7% NaCl	2400	0	1283	1283	0	0	0	0
Tampões usados: Acetato (A), Bicarbonato (B), Gluconato (G), Lactato (L). Abreviaturas: Ca, cálcio; Cl, cloro; K, potássio; Mg, magnésio; Na, sódio.								

As soluções **tampão** adicionadas aos fluidos são convertidas ou metabolizadas pelo organismo em bicarbonato. O bicarbonato, por sua vez, é um tampão muito importante que existe no organismo e que ajuda a controlar o pH sanguíneo. O lactato é um tampão que é convertido em bicarbonato no fígado, desde que este se encontre funcional. No entanto, em casos de disfunção hepática a capacidade do fígado para converter lactato em bicarbonato pode ser reduzida. Em

alguns destes casos, o uso de cristaloides que contenham acetato ou gluconato, os quais são convertidos em bicarbonato no músculo, é mais indicado. Noutras situações, tal como a hipotensão induzida pela anestesia, deve evitar-se o uso de soluções que contenham acetato devido ao potencial efeito hipotensor deste tampão (Mazzaferro, 2013).

A solução de lactato de Ringer contém lactato como principal tampão. Outros cristaloides, tal como o Plasmalyte-A ou o Plasmalyte-M, usam o acetato como tampão (Mazzaferro, 2013).

A administração de fluidos IV causa, inicialmente, uma expansão de volume e espera-se que melhore a perfusão, de tal modo que o lactato e outros subprodutos do metabolismo anaeróbico são diluídos. Os tampões contidos nos fluidos cristaloides vão ser convertidos em bicarbonato e aumentam o pH sérico (Mazzaferro, 2013).

O **sódio** é o principal catião extracelular presente no organismo. A concentração normal de sódio é de 140 a 150 mEq/l, em cães e de 150 a 160 mEq/l, em gatos. O conteúdo de sódio, na maioria dos cristaloides isotónicos, varia de 130 a 154 mEq/l (Mazzaferro, 2013).

Fluidos usados para repor o deficit de volume intravascular e intersticial devem conter 130 a 154 mEq/l de sódio. A solução salina a 0,9% é o cristalóide isotónico com maior concentração de sódio (154 mEq/l) e o lactato de Ringer contém a mais baixa concentração de sódio (130 mEq/l) (Mazzaferro, 2013).

O **cloro** é o principal anião extracelular. Pode ser perdido em situações de vómito ou diarreia. Embora o cloro seja importante, avaliar as concentrações de sódio e de outros eletrólitos é mais importante no momento de selecionar um fluido de substituição para um estado específico (Mazzaferro, 2013).

O **potássio** é o principal anião intracelular. O potássio sérico pode encontrar-se elevado devido a desidratação severa, hipoadrenocorticism, acidose metabólica, cetoacidose diabética ou insuficiência renal. A maioria dos cristaloides contém de alguma forma potássio. Em animais com hipercalemia o melhor é evitar, sempre que possível, a administração de fluidos que contenham potássio. No entanto, a administração intravenosa de fluidos por si só dilui o potássio sérico, enquanto o volume de fluido IV é restabelecido, mesmo que o fluido administrado contenha pequenas doses de potássio (Mazzaferro, 2013).

O **magnésio** é necessário para a regulação e normal funcionamento da bomba de sódio-potássio (Mazzaferro, 2013).

O **cálcio** é um importante íon que é necessário para uma atividade muscular e coagulação normais. O cálcio está presente em pequenas quantidades no lactato de Ringer (3 mEq/l) (Mazzaferro, 2013).

Fluidos que contêm **dextrose** são bastante hipotônicos, quando comparados com o plasma. A dextrose a 5% em água é análoga a uma solução de água livre. Uma vez que a água sozinha é severamente hipotônica relativamente ao plasma, a infusão de água livre causaria uma rápida e severa hemólise dos glóbulos vermelhos. A adição de dextrose a 5% (50 mg de dextrose/ml) confere ao fluido uma tonicidade dentro dos limites aceitáveis. Uma vez administrada, a dextrose é rapidamente metabolizada e o restante fluido redistribui-se dentro do espaço intravascular, intersticial e intracelular. A dextrose, nas concentrações referidas, é rapidamente metabolizada mas é insuficiente para responder às necessidades calóricas metabólicas diárias de um animal (Mazzaferro, 2013).

Tradicionalmente, a dose de choque para cristaloides é de 60 a 90 ml/kg em cães e 40 a 60 ml/kg em gatos. As necessidades de fluidos corretas para cada paciente vão variar e devem ser avaliadas individualmente. A quantidade total administrada depende da resposta ao tratamento, sendo que a maioria dos pacientes não requerem a dose de choque completa, pelo que é aconselhável dividir o volume total em 2 a 4 porções iguais, administradas com intervalos de 20 a 30 minutos, reavaliando o paciente entre cada uma. Uma estratégia consiste em ajustar o sistema que fornece os fluidos para fornecer a quantidade prescrita em 20 minutos e para abrandar ou descontinuar a infusão, se os parâmetros de perfusão tecidual melhorarem antes do final da infusão. Após o paciente estar estabilizado, os fluidos podem ser administrados a uma taxa de manutenção (2 a 4 ml/kg/h) (Hughes, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Aldrich, 2009; Boag, 2011).

Outros cálculos podem ser usados para avaliar as necessidades para além das de manutenção, nomeadamente o deficit de fluidos como resultado de desidratação ($\% \text{ desidratação} \times \text{peso corporal em kg} \times 1000 \text{ ml}$) e a estimativa de perdas contínuas (ex: vômito, diarreia e poliúria) (Pachtinger & Drobatz, 2008).

A administração intravascular de cristaloides isotônicos (ex: lactato de Ringer e NaCl 0,9%) resulta numa reposição de volume intravascular e intersticial e numa acumulação intracelular mínima de fluidos. Como resultado da rápida

passagem da solução do espaço intravascular para o espaço intersticial, têm de ser administrados grandes volumes para repor uma perda intravascular. A administração intravenosa rápida de cristaloides isotônicos causa uma expansão de volume vascular contínua até que a infusão pare, altura em que a maioria do volume administrado está no sistema vascular. Em regra, a quantidade de cristalóide isotónico administrado deve ser igual ao triplo da perda estimada de volume intravascular. Soluções hipotónicas (ex: dextrose 5% e NaCl 0,45%) resultam numa distribuição intracelular dos fluidos e não são eficientes na reposição de fluidos (Al-Khafaji & Webb, 2004; Pachtinger & Drobatz, 2008; Aldrich, 2009; Jasani, 2011; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Devido à distribuição relativamente rápida para o exterior do espaço vascular, os cristaloides isotônicos devem ser administrados a taxas rápidas, de forma a obter a expansão de volume vascular desejada. Estes fluidos têm pouco efeito no volume intracelular (Aldrich, 2009).

Os cristaloides isotônicos são baratos, estão abundantemente disponíveis e têm um longo histórico de sucesso na reposição de fluidos. A redistribuição para o interstício é benéfica para muitos cães e gatos em choque, uma vez que o seu problema muitas vezes envolve também perdas de sais e água preexistentes que esgotaram o volume extracelular (desidratação) (Hughes, 2006; Aldrich, 2009; Jasani, 2011).

Se os cristaloides isotônicos forem administrados muito lentamente, a expansão de volume vascular desejada não é alcançada, cerca de 75% do volume administrado é distribuído pelo interstício, predispondo o paciente a uma sobrecarga de fluido intersticial e, possivelmente, a edema pulmonar. Porém, o pulmão é abundantemente irrigado por vasos linfáticos, os quais, entre outros fatores, podem protegê-lo de sobrecarga de fluido intersticial. Uma administração inapropriada de cristaloides isotônicos arrisca-se a ter efeitos adversos e agravamento do edema pulmonar (Al-Khafaji & Webb, 2004; Aldrich, 2009).

Os cristaloides isotônicos diluem todos os componentes do plasma, exceto os iões que estão presentes no fluido administrado, numa concentração igual à plasmática. Mais preocupante é a diluição da albumina e a consequente diminuição da pressão oncótica e diluição da massa de glóbulos vermelhos. Com a redistribuição dos fluidos cristaloides este efeito é reduzido (Hughes, 2006; Aldrich, 2009; Boag, 2011).

Os fluidos cristaloides podem ser subdivididos em duas categorias: cristaloides de manutenção e cristaloides de reposição (Quadro 11). As soluções de reposição são a primeira escolha de cristaloides para pacientes que se apresentem com sinais clínicos de desidratação. As principais soluções de reposição são o lactato de Ringer, o Normosol-R e o Plasmalyte-148[®]. Estes fluidos são isotônicos e têm uma concentração de sódio similar à que se encontra no fluido extracelular (Donohoe, 2012; Liss, 2012).

As soluções cristaloides de reposição também contêm componentes que afetam o pH da água corporal. O acetato e o lactato são dois exemplos de tampões encontrados nas soluções cristaloides de reposição. O lactato é metabolizado pelo fígado do paciente e transformado em bicarbonato. A influência do bicarbonato aumenta o pH do sangue. A presença de tampões faz do Plasma-Lyte A, Normosol R e da solução de lactato de Ringer excelentes escolhas para apoio ao volume intravascular em emergências e pacientes críticos. Estes fluidos também contêm eletrólitos, os quais são importantes para pacientes com necessidades de reposição volêmica. Os eletrólitos são perdidos em quantidades variáveis dependendo da natureza da patologia que afeta o paciente. Pelo contrário, algumas patologias causam elevações em alguns eletrólitos, outro ponto importante durante a escolha do fluido, uma vez que o clínico vai querer evitar aumentar um valor de eletrólitos já por si elevado (Donohoe, 2012).

Os cristaloides de manutenção contêm menos sódio que os fluidos de reposição. A sua concentração de sódio é aproximadamente metade da existente no plasma. Frequentemente, animais hospitalizados não consomem a quantidade adequada de água para manter a sua hidratação e o volume de água corporal. Após estabelecer que os níveis de hidratação do paciente se encontram entre os limites normais, é necessário manter este estado através de fluidoterapia contínua. Fluidos de manutenção são utilizados em animais hospitalizados para prevenir a perda de água corporal e de eletrólitos, quando o animal não o consegue fazer por si só. É comum usar cristaloides de reposição para fazer a manutenção de estados de hidratação em pacientes cuja doença cause perdas contínuas superiores às associadas à função metabólica normal (Donohoe, 2012).

Aproximadamente uma hora após a administração IV, cerca de 10% dos cristaloides de manutenção permanecem dentro da vasculatura. Por este motivo, os cristaloides de manutenção raramente são usados para repor o volume

intravascular. Estes são normalmente administrados a uma taxa lenta com o objetivo de preencher os espaços extravasculares. A principal razão para usar estes fluidos prende-se com a sua capacidade para equilibrar os diversos compartimentos de água corporal, reposição parcial dos espaços intravascular e intersticial e reposição mais adequada do espaço intracelular. Como tal, estes fluidos são indicados em pacientes que não sofram de perdas contínuas severas mas que não consigam manter o seu balanço de água corporal pelos meios normais (Donohoe, 2012).

Os cristaloides de manutenção caracterizam-se pelas suas baixas concentrações de sódio e de cloro. Estes fluidos também contêm potássio e em alguns casos dextrose. Os fluidos de manutenção são hipotónicos não devendo, por este motivo, ser administrados a taxas excessivamente altas, durante curtos períodos de tempo (bolos). A administração de bolos de cristaloides de manutenção pode levar a complicações, tais como o edema cerebral (Donohoe, 2012).

Exemplos de soluções cristaloides de manutenção são o NaCl a 0,45%, o Normosol M e o Plasma-Lyte 56, sendo que estas últimas não são normalmente utilizadas em medicina veterinária (Donohoe, 2012; Liss, 2012).

O quadro 11 resume as principais aplicações e vantagens de cristaloides de manutenção e de reposição.

Quadro 11. Caracterização dos cristaloides de manutenção e reposição (Adaptado de Donohoe, 2012; Liss, 2012).

Tipo de cristalóide	Manutenção	Reposição
Aplicações	Fluidoterapia de manutenção Pacientes sem perdas severas	Animais desidratados Reposição volémica
Vantagens	Menos sódio e cloro Capacidade de equilibrar os diversos compartimentos Reposição intracelular adequada	Controlo do pH Reposição de eletrólitos

Idealmente, a escolha do fluido cristalóide a administrar para uma condição em particular é análoga à escolha de um antibiótico para vários tipos de infeções bacterianas, devendo ter-se sempre presente os prós e contras de cada um dos fluidos. Nos quadros 12 e 13 encontramos as indicações e contra-indicações específicas de vários cristaloides (Mazzaferro, 2013).

Quadro 12. Indicações e contraindicações relativas do uso de fluidos cristaloides isotônicos, hipotônicos e hipertônicos (Adaptado de Mazzaferro, 2013).

Fluido	Indicações	Contraindicações
Normosol-R	Reposição volêmica Acidose metabólica Anorexia Vômito Choque hipovolêmico Diarreia Insuficiência renal Hipotensão anestésica	Hipercalémia Alcalose metabólica
Plasmalyte-A	Reposição volêmica Acidose metabólica Anorexia Vômito Choque hipovolêmico Diarreia Insuficiência renal Hipotensão anestésica	Hipercalémia Alcalose metabólica
0,9% NaCl	Reposição volêmica Choque hipovolêmico Anorexia Vômito Diarreia Alcalose metabólica Hipercalémia Hipercalcémia Hiponatrémia Insuficiência renal Hipotensão anestésica	Doença cardíaca Doença hepática Acidose metabólica
Lactato de Ringer	Reposição volêmica Choque hipovolêmico Vômito Anorexia Diarreia Hipocalcémia Acidose metabólica Insuficiência renal Hipotensão anestésica	Hipercalcémia Hipercalémia Administração de produtos derivados de sangue Insuficiência hepática
5% Dextrose em água	Transporte medicamentoso Correção de hipernatrémia e deficit de água livre Insuficiência cardíaca congestiva	Não fornece calorias suficientes para ser usado como forma de nutrição parenteral
0,45% NaCl + 2,5% Dextrose	Manutenção Reposição de perdas insensíveis Correção de deficit de água livre	Não deve ser usado como fluido de reposição volêmica Hiponatrémia Não usar para ressuscitação de choque

Quadro 13. Indicações e contraindicações relativas do uso de fluidos cristaloides isotônicos, hipotônicos e hipertônicos (Adaptado de Mazzaferro, 2013).

Fluido	Indicações	Contraindicações
Normosol-M	Reposição de perdas insensíveis	Hiponatremia Não deve ser usado na reposição de fluidos nem na ressuscitação de choque
Plasmalyte-M	Reposição de perdas insensíveis	Hiponatremia Não deve ser usado como fluido de reposição nem na ressuscitação de choque
3% NaCl	Expansão do volume intravascular Choque hipovolêmico	Desidratação intersticial Hipernatremia
7% NaCl	Expansão de volume intravascular Choque hipovolêmico	Desidratação intersticial Hipernatremia

Existe uma grande variedade de fluidos cristaloides que podem ser usados em pequenos animais como já referido. A escolha do fluido a usar deve, idealmente, ser baseada no equilíbrio ácido-base e eletrolítico do animal. Por exemplo, num animal com alcalose metabólica hipoclorêmica, causada por uma obstrução do piloro, a administração de um fluido que contenha tampões pode academicamente ser inapropriada, quando estão disponíveis soluções mais acidificantes, com uma maior quantidade de cloro, tal como a solução salina a 0,9%. A administração de cloreto de sódio a 0,9% pode, no entanto, agravar a hipernatremia ou hiperclorémia e deve ser usada com cuidado num paciente com tal desordem metabólica (Nolan, 2001; Mazzaferro, 2013).

Num animal com acidose metabólica, a administração de uma solução acidificante que não contenha tampões, tal como a solução salina a 0,9% ou a dextrose a 5% em água, pode potencialmente piorar a acidose metabólica ou, na melhor das hipóteses, atrasar a correção do baixo pH. Em casos de acidose metabólica devida a hipoperfusão severa e à diminuição da distribuição de oxigênio, a administração de um cristalóide isotônico, mesmo que sem nenhum tampão, pode ajudar a restaurar a perfusão, melhorar a distribuição de oxigênio e corrigir a acidose láctica após a reposição da volémia (Driessen & Brainard & Brainard, 2006; Mazzaferro, 2013).

Como foi dito anteriormente, a solução de lactato de Ringer contém uma pequena quantidade de cálcio. Este pode potencialmente ser benéfico para um animal com hipocalcémia, tal como uma cadela com eclampsia mas pode ser inapropriado para um animal com hipercalcémia secundária a uma patologia ou

hiperparatiroidismo. De igual modo, administrar um fluido que contem potássio a um animal com hipocalcemia é benéfico, mas pode ser prejudicial para um animal com hipercalcemia severa. No geral, a administração IV de fluidos num animal com depleção do volume intravascular e desidratação pode restaurar o volume intersticial e intravascular e pode diluir a concentração sérica de eletrólitos. O restabelecimento do volume intravascular também ajuda, normalmente, a corrigir as alterações ácido-base tais como a acidose metabólica (Mazzaferro, 2013).

A administração excessivamente rápida de soluções hipotônicas, tais como a dextrose a 5% em água, pode, potencialmente, conduzir a hemólise intravascular e pode promover hiperglicemia. A uma baixa taxa de infusão, a dextrose presente na solução é metabolizada rapidamente e, essencialmente, é introduzida água livre, sem causar hemólise intravascular. A administração de grandes volumes de fluidos com dextrose pode causar hiperglicemia e, potencialmente, edema cerebral, o que pode piorar o prognóstico em animais com lesão cerebral traumática. A administração rápida de uma solução salina hipertônica pode resultar em dano para os glóbulos vermelhos e plasmólise. A infusão rápida de solução salina hipertônica pode também causar hipotensão e bradicardia devido à estimulação vagal e não deve ser feita em pacientes que apresentem desidratação severa ou hipernatrémia (Mazzaferro, 2013).

Lactato de ringer

O lactato de Ringer é um cristalóide isotônico de reposição tamponado, sendo o tampão utilizado o lactato. É um dos fluidos mais utilizados na medicina de pequenos animais. É versátil e pode ser usado para tratar hipovolémia, desidratação e para repor perdas contínuas. Quando ocorre perda de fluidos e eletrólitos, é provável que exista um deficit de perfusão. O lactato de Ringer tem uma tonicidade semelhante à do plasma e pode ser usado para repor esses deficits de perfusão. Contém 130 mEq/l de sódio, 109 mEq/l de cloro, 4 mEq/l de potássio, 3 mEq/l de cálcio e 28 mEq/l de lactato (Nolan, 2001; Liss, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

A solução de lactato de Ringer contém lactato como um precursor do bicarbonato, o qual é importante para regular o pH. A administração deste fluido pode, por vezes, encontrar-se associada a um aumento das concentrações de lactato em animais com lesão hepática severa, uma vez que estes podem não

conseguir metabolizar facilmente o lactato nos fluidos (Pachtinger & Drobatz, 2008; Liss, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Os eletrólitos presentes no lactato de Ringer são semelhantes, em composição, ao fluido extracelular, isto é, sódio relativamente alto e potássio relativamente baixo. Como tal, quando usado para expansão do fluido intravascular, este cristalóide vai equilibrar com o fluido intersticial, o que significa que menos de 25% de fluido vai permanecer no espaço intravascular após uma hora. Podem ser administrados grandes volumes rapidamente, quando necessário, sem muito risco de alterações eletrolíticas drásticas. Se for usado durante muito tempo existe uma tendência para hipocalémia, nos casos em que o paciente não se está a alimentar (Aldrige & O'Dwyer, 2013).

O quadro 14 indica as taxas iniciais de lactato de Ringer a administrar a cães e gatos com hipovolémia. Normalmente, são administrados bolos iniciais de fluidos, durante 15 a 20 minutos. Para alguns cães maiores, o uso de uma bomba infusora pode ser fundamental para a administração dos fluidos, num intervalo de tempo razoável (Jasani, 2011).

Quadro 14. Linhas de orientação gerais da terapia com lactato de Ringer em cães e gatos hipovolémicos (Adaptado de Jasani, 2011).

Hipovolémia	Previsão da taxa inicial de fluidos (ml/kg)			Quantidade do bolo inicial de fluidos (ml)
	Ligeira	Moderada	Severa	
Cães	20 – 40	40 – 60	60 – 90	10 – 40
Gatos	10 – 20	20 – 40	40 – 60	5 – 20

A dose de fluidos recomendada para animais hipovolémicos é de 90 ml/kg, em cães e 44 ml/kg, em gatos. No entanto, a administração de um volume tão grande de lactato de Ringer pode ser demorada e pode diluir fatores de coagulação, plaquetas e glóbulos vermelhos. Para além disso, aproximadamente 75 a 80% do volume de solução administrado vai abandonar o espaço vascular, no período de uma hora após a administração. Em vez de administrar uma dose de choque de fluidos completa, é preferível administrar um quarto, o mais rápido possível, e reavaliar os parâmetros de perfusão, nomeadamente:

- Avaliar o ritmo cardíaco, se se encontra elevado ou se já reduziu para o normal;

- Se a pressão sanguínea está a normalizar ou o paciente continua hipotenso;
- Se o animal está a produzir urina. Se os seus rins estiverem normais, este não irá produzir urina, até que o volume de fluido intravascular e a perfusão renal estejam adequadamente restabelecidos;
- Verificar se a coloração das MM está a voltar ao normal ou se continuam pálidas, acinzentadas e/ou com um TRC aumentado (Mazzaferro, 2013).

Se o animal estiver a responder então deve considerar-se avançar para as taxas de fluidos de manutenção. Se o animal não estiver a responder ou os parâmetros de perfusão não estiverem a normalizar, deve administrar-se mais um quarto da dose de choque de lactato de Ringer. Deve ter-se cuidado com a administração de grandes volumes de fluidos aos pacientes em choque hipovolémico, secundário a hemorragia, particularmente aos que tenham sinais de trauma fechado da cavidade abdominal. O excesso de fluidos cristaloides pode conduzir a extravasamentos para o espaço intersticial dos pulmões e do cérebro, quando estão presentes contusões pulmonares e traumatismo craniano, respetivamente. A reposição rápida do volume e da pressão sanguínea para valores suprafisiológicos pode fazer com que coágulos, entretanto formados, voltem a sangrar e causar retrocesso no processo hemorrágico (Mazzaferro, 2013).

No entanto, não é recomendada a administração de lactato de Ringer, em conjunto com produtos derivados de sangue, devido ao papel importante que o cálcio tem na cascata de coagulação. O lactato de Ringer tem sido associado a alterações nos estados imunológicos e pró-inflamatórios, tais como a ativação de neutrófilos e aumento da apoptose (Aldrich, 2009; Liss, 2012).

Outros cristaloides

Solução salina isotónica

A solução salina isotónica (NaCl a 0,9%) contém apenas 154 mEq/l de sódio e 154 mEq/l de cloro. Não contém qualquer tampão ou eletrólito, para além do sódio e do cloro, o que a torna numa fraca solução de reposição e ainda pior solução de manutenção. A ausência de tampões significa que o NaCl a 0,9% é considerado uma solução acidificante, sendo o seu pH igual a 5. Esta solução é mais apropriada em casos de hiponatrémia, hipoclorémia, hipercalcémia, hipercalémia ou em

pacientes cujo vômito excessivo possa causar alcalose metabólica (Donohoe, 2012; Liss, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Normosol-R®

O Normosol-R® é um cristalóide isotônico de reposição com acetato como tampão. Contém 140 mEq/l de sódio, 98 mEq/l de cloro, 5 mEq/l de potássio, 3 mEq/l de magnésio, 27 mEq/l de acetato e 23 mEq/l de gluconato. É uma solução tamponada e como contém algum magnésio, pode ser uma boa escolha para pacientes críticos que possam ter déficits de magnésio (Liss, 2012).

Plasmalyte-148®

O Plasmalyte-148® é outro cristalóide isotônico tamponado. É muito semelhante ao normosol-R. Contém 140 mEq/l de sódio, 103 mEq/l de cloro, 10 mEq/l de potássio, 5 mEq/l de cálcio, 3 mEq/l de magnésio, 47 mEq/l de acetato e 8 mEq/l de lactato. O plasmalyte contém cálcio e magnésio, sendo por isso uma boa escolha em pacientes críticos com hipocalcemia e hipomagnesiemia (Liss, 2012).

Solução salina hipotônica

Cristalóides hipotônicos, tal como a solução salina hipotônica (NaCl a 0,45%), não devem ser usados para tratar o choque hipovolêmico, pois contém demasiada água livre e distribuem-se excessivamente pelo compartimento intracelular. Tal facto pode conduzir a uma diminuição rápida e severa dos níveis de sódio séricos, o que é potencialmente prejudicial (Driessen & Brainard, 2006; Liss, 2012).

O cloreto de sódio a 0,45% é frequentemente usado, em combinação com cloreto de sódio a 0,9%, para corrigir hiponatremia de forma gradual. É também usado, ocasionalmente, em animais desidratados com doença cardíaca para providenciar reidratação, limitando a quantidade de sódio administrada. Quando apenas existem suspeitas de perdas primárias de água e desidratação, sem qualquer evidência de hipoperfusão, a perda é considerada hipotônica e o fluido de reposição utilizado pode ser também a solução salina hipotônica (Driessen & Brainard, 2006; Jasani, 2011; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Dextrose

A solução de dextrose a 5% contém 50 g/l de dextrose e nenhum outro eletrólito. Não tem qualquer conteúdo calórico e é usada para reposição de água livre. A dextrose é rapidamente metabolizada assim que chega à circulação sanguínea, dividindo-se em CO₂ e água. O paciente vai expirar o dióxido de carbono e a água livre vai, conforme o conteúdo de sódio e água existente nos diversos compartimentos, deslocar-se para o espaço intravascular, intersticial ou intracelular (Liss, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Estes cristaloides são fracos expansores de volume e diluem os eletrólitos séricos, sendo inadequados para a reposição de volume intravascular, em casos com deficits de perfusão. Outros exemplos de soluções com dextrose são a dextrose a 2,5%, em NaCl a 0,45% e a dextrose a 4%, em NaCl a 0,18% (Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Solução salina hipertônica

A solução salina hipertônica contém concentrações de sódio superiores às fisiológicas e, tal como o nome indica, tem uma tonicidade muito superior à do plasma. A solução salina hipertônica causa uma rápida mudança de fluidos do espaço intracelular para o extracelular, uma vez que a água segue a maior concentração de sódio. Tal resulta numa rápida expansão do volume intravascular, causando maior retorno venoso e débito cardíaco, vasodilatação e melhoramento da perfusão tecidual (Nolan, 2001; Driessen & Brainard, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Aldrich, 2009; Boag, 2011; Liss, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).

Esta solução é indicada na reposição volêmica, especialmente em cães de raça grande e gigante, onde a administração rápida de grandes volumes de cristaloides isotônicos pode ser praticamente impossível. É ainda indicada no tratamento de situações com pressão intracraniana aumentada, especialmente com hipovolémia concomitante, onde provoca a saída de fluido do parênquima cerebral para a vasculatura (Driessen & Brainard, 2006; Pachtinger & Drobatz, 2008; Aldrich, 2009; Boag, 2011; Jasani, 2011; Liss, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013).

A dose recomendada é de 4-7 ml/kg, em cães e de 2-4 ml/kg, em gatos, durante um mínimo de 5 minutos, observando-se normalmente um efeito rápido e de curta duração, produzindo uma resposta semelhante à conseguida com uma dose

de 60 a 90 ml/kg de cristaloides isotônicos. Uma vez restaurado o volume intravascular, devem ser administrados cristaloides isotônicos para prevenir a desidratação, uma vez que a maioria dos fluidos foi retirado do espaço intracelular e levado para o espaço intravascular (Pachtinger & Drobatz, 2008; Aldrich, 2009; Boag, 2011; Jasani, 2011; Liss, 2012; Aldrige & O'Dwyer, 2013; Mazzaferro, 2013).

c) Escolha do fluido ideal

Os fluidos acima descritos têm características marcadamente distintas. Embora a maioria dos pacientes possa ser ressuscitada de forma satisfatória com qualquer um deles, alguns pacientes irão beneficiar mais de um tipo de fluido do que de outro (Aldrich, 2009).

A maior parte dos deficits de volume em cães e gatos são uma combinação de sais e água, em proporções quase isotônicas (perdas urinárias e gastrointestinais), de tal modo que o paciente apresenta uma depleção no volume extracelular com osmolaridade normal ou quase normal. Assim, o volume intracelular está normal. Estes pacientes são normalmente descritos como desidratados, apesar de também apresentarem perdas de sais para além da água. Nestes casos, os **cristaloides isotônicos** são os fluidos de eleição pois repõem os deficits de volume vascular e intersticial. Uma falha na reposição do deficit intersticial coloca o animal em risco de poder sofrer episódios recorrentes de hipovolêmia, especialmente quando se usam coloides (Aldrich, 2009).

As perdas pré-existentes que são apenas água envolvem normalmente todos os compartimentos de fluidos, com dois terços do volume perdido a ser retirado do espaço intracelular e um terço do espaço extracelular. Estes animais estão desidratados, no sentido estrito da palavra, uma vez que sofreram perda apenas de água. Os fluidos usados devem ter uma concentração de sódio igual à concentração atual de sódio do paciente, até que os sinais clínicos sejam resolvidos, de forma a evitar alterações súbitas nas concentrações séricas de sódio que possam colocar em risco a vida do animal (Aldrich, 2009).

O excesso de volume extracelular (edema) pode ocorrer a partir da administração de cristaloides isotônicos, em quantidades que excedem a capacidade de remoção do paciente. Estes pacientes têm edema periférico e estão em risco de edema pulmonar. O rácio entre o volume vascular e o volume intersticial

pode estar a cerca de 1:6, maior que o normal, que é de 1:3. Se forem administrados cristaloides isotónicos, estes vão redistribuir-se para o exterior do espaço vascular, de acordo com o novo rácio entre os volumes vascular e intersticial. Por este motivo, a ressuscitação destes pacientes com cristaloides isotónicos é pouco provável que forneça a expansão de volume vascular desejada e necessária. A **solução salina hipertónica** e as **soluções coloides** podem ser consideradas para tal, com a advertência de que as soluções coloides contêm normalmente solução salina isotónica (Aldrich, 2009).

Em pacientes hemorrágicos, a administração de grandes volumes de cristaloides ou coloides irá, provavelmente, promover maior sangramento. Sugere-se, por isso, a prescrição de uma pequena quantidade de fluidos. No entanto, uma reposição volémica inadequada ou insuficiente coloca o paciente em risco de uma redução global da perfusão tecidual. O controlo da hemorragia deve ser feito antes da administração de fluidos, no entanto, este só é viável se as infraestruturas necessárias e o pessoal adequado para o fazer estiverem disponíveis no momento (Aldrich, 2009).

Coloides vs Cristaloides

O aumento de volume sanguíneo circulatório esperado no final de uma administração rápida é diferente consoante o tipo de fluido utilizado, seja ele um cristalóide isotónico, um cristalóide hipertónico ou um colóide. Num estudo desenvolvido em cães saudáveis, em que foram administradas as doses normais para taxas rápidas, o aumento do volume de sangue no final da infusão foi de 76%, para a solução salina isotónica (80 ml/kg durante 12 minutos), 25% para os coloides (20 ml/kg durante 5 minutos), e de 17%, para a solução salina hipertónica (4 ml/kg durante 5 minutos). Trinta minutos decorridos após o final da infusão, o volume de sangue para os cristaloides isotónicos e coloides era de aproximadamente 35% e para a solução salina hipertónica era de 12%. Resta estabelecer se será melhor o aumento inicial grande do volume de sangue, obtido com os cristaloides isotónicos, ou o aumento mais modesto, obtido com os coloides. A solução salina hipertónica deve ser combinada com outros fluidos, de forma a assegurar uma maior expansão de volume vascular. A expansão de volume alcançada até ao final da infusão é dependente do volume administrado e a expansão obtida, após 30 minutos, é

dependente das características do fluido (Rizoli, 2003; Al-Khafaji & Webb, 2004; Silverstein *et al.*, 2005; Aldrich, 2009)

Apesar de terem sido realizados muitos estudos sobre os melhores fluidos para utilizar em casos de choque em humanos, não se observaram alterações evidentes na atuação de nenhum deles. No entanto, alguns sugerem que o uso de cristaloides isotônicos, em pacientes traumáticos, se encontra associado a uma maior taxa de sobrevivência (Nolan, 2001; Al-Khafaji & Webb, 2004; Aldrich, 2009).

Uma comparação entre o efeito de uma solução hipertônica salina e de uma combinação de dextrano com cristaloides isotônicos na ressuscitação de animais revelou que não existem diferenças significativas entre eles. Considerando este e outros estudos, e tendo em conta as diferenças entre cada paciente, é provável que sejam obtidos efeitos semelhantes, independentemente dos fluidos usados, desde que sejam usados apropriadamente e na dosagem correta. Os cristaloides são mais baratos que os coloides e são recomendados como fluido inicial para a ressuscitação (Rizoli, 2003; Al-Khafaji & Webb, 2004; Aldrich, 2009; Kasiewicz & Puyana, 2011).

Segundo um estudo, o uso de coloides na reposição volêmica intraoperatória parece aumentar a qualidade da recuperação pós-operatória quando comparado com o uso de cristaloides. A administração de coloides demonstrou menor incidência de náusea e vômito após a cirurgia. Estes pacientes revelaram também menos dor e edema periorbital. (Moretti *et al.*, 2003; Al-Khafaji & Webb, 2004;)

Na figura 17 é feito um resumo das vantagens e desvantagens de cristaloides e coloides respetivamente.

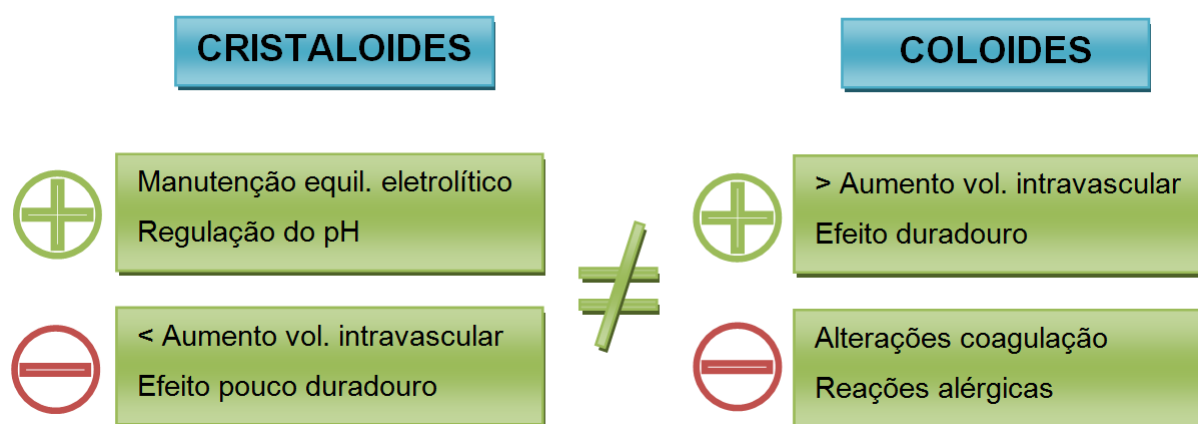


Figura 17. Relação entre as principais vantagens e desvantagens de cristaloides e coloides.

2.2.1.5. MONITORIZAÇÃO

Durante a ressuscitação com fluidos, deve ser feita uma monitorização básica, onde se avalia o ritmo cardíaco, frequência respiratória, qualidade de pulso, TRC, cor das MM, temperatura e estado mental do animal. A produção de urina deve ser monitorizada, com o objetivo de obter uma produção superior a 1-2 ml/kg/h. A gravidade específica da urina pode também ser monitorizada, assim como o volume do concentrado de células e os sólidos totais. A pressão arterial deve ser medida, sempre que possível. Resultados ótimos de ressuscitação com fluidos têm uma PAM de 80 a 100 mmHg e uma pressão sistólica entre 100 e 120 mmHg. A concentração de lactato no sangue pode ser usada para avaliar a perfusão e deve ser normalizada para valores abaixo de 2 mmol/l. Se possível, a pressão venosa central deve ser monitorizada (Pachtinger & Drobatz, 2008).

Monitorizar um paciente sob fluidoterapia exige um enfermeiro veterinário atento e competente. Estes são cruciais neste processo, designadamente no registo e comunicação de eventuais alterações associadas a intolerância ou sobrecarga de fluidos mais rapidamente, do que os médicos que não estão constantemente com o paciente (Liss, 2012).

A consequência mais grave da fluidoterapia é a intolerância/sobrecarga de fluidos. Uma sobrecarga ocorre quando é administrado um volume de fluidos aparentemente adequado, mas que, após administrado, revela ser um volume superior ao necessário. Uma intolerância ocorre quando um paciente precisa de determinado volume de fluidos, mas não consegue tolerar a sua infusão. Os gatos são extremamente suscetíveis à sobrecarga de fluidos (Liss, 2012).

A intolerância aos fluidos pode aparecer de muitas formas mas, na maioria das vezes, manifesta-se com sintomas do tipo congestivo. Os sinais clínicos associados ao excesso de hidratação podem incluir descargas nasais serosas, quemose, taquipneia, excitação, tosse, crepitações pulmonares e tremores. A taquipneia e tosse ocorrem frequentemente antes dos restantes sinais. O animal pode apresentar taquipneia como resultado de edema pulmonar, assim como um padrão intersticial, alveolar ou brônquico nas radiografias. O aumento da taxa respiratória vai ser o primeiro sinal num paciente que sofra de intolerância aos fluidos. Deste modo, instituir uma observação cuidadosa da respiração nestes pacientes é fundamental. Um som pulmonar maciço pode também indicar edema

pulmonar, causado por pressões hidrostáticas elevadas dentro da vasculatura pulmonar. Uma hidratação intersticial excessiva pode resultar em edema periférico e em quemose. São também comuns descargas nasais e tosse húmida. Se tais sinais clínicos estiverem presentes, os fluidos intravenosos devem ser reduzidos ou interrompidos e pode ser administrado um diurético. Embora a intolerância não seja, em teoria, causada pela equipa clínica, pode ser evitada por ela, nomeadamente com cuidados redobrados ao nível da monitorização (Liss, 2012; Mazzaferro, 2013).

A monitorização da PVC é simples e fácil de executar, requerendo para tal equipamento minimamente invasivo. Pode ser usada para medir variações indiretas no volume de fluido intravascular, providenciando dados sobre a função cardíaca, a resistência vascular e a pressão intratorácica, de forma a garantir que estas estão normais. A osmometria coloidal é uma ferramenta de monitorização adicional que é útil para determinar a pressão oncótica de um paciente e a resposta à fluidoterapia coloidal (Mazzaferro, 2013).

A pressão oncótica intravascular e o volume de fluido administrado devem ser cuidadosamente titulados para responder às necessidades fluidoterápicas do animal. As consequências do edema incluem o comprometimento da distribuição de O₂ às células e da função enzimática, assim como das trocas celulares de oxigénio, levando a edema celular e, em último caso, à lise celular (Mazzaferro, 2013).

a) Monitorização da pressão venosa central

A pressão venosa central é uma medida indireta do volume de fluido intravascular. Mais precisamente, a PVC é uma medida da pressão hidrostática na veia cava cranial perto da saída do átrio direito. Como foi indicado acima, os fatores que influenciam a PVC de um animal são o tónus vasomotor, a função cardíaca, a pressão intratorácica e a resistência vascular. A PVC pode ser medida diretamente, usando um transdutor de pressão ligado a um cateter venoso central cuja extremidade se encontra no exterior do átrio direito. Se não estiver disponível um transdutor de PVC, esta pode ser medida usando extensões de sistemas de soro e um manómetro de água. Em cães grandes, a medida mais exata da PVC é obtida com um cateter venoso central jugular cuja extremidade se encontre no exterior do átrio direito. Em gatos e cães jovens, no entanto, variações da PVC podem ser avaliadas com precisão, através de um cateter venoso central, colocado na veia

jugular ou então na veia safena lateral ou medial, de forma a que a extremidade do cateter se encontre na veia cava caudal (Mazzaferro, 2013).

Uma torneira de três vias tem duas portas fêmea e uma porta macho. Para medir a PVC, é colocada uma extensão de tubagem numa das portas fêmea. Uma seringa de 20-35 ml de solução salina a 0,9% heparinizada e esterilizada é então conectada à outra porta fêmea. Por último, conecta-se um manómetro de água à porta macho. A torneira de 3 vias deve ser virada de forma a permitir o enchimento das tubagens com a solução salina. De seguida, a porta macho da extensão deve ser ligada à porta fêmea do cateter venoso central. A torneira é fechada de forma a que o fluido esteja fora do paciente, para permitir que a coluna de água no manómetro se encha, tendo cuidado para evitar a introdução de bolhas de ar dentro da coluna de água, as quais podem interferir com a exatidão da medição da PVC. Quando a coluna estiver acima dos 20 cmH₂O, a marca do zero no manómetro da água é posicionada à altura do manúbrio do animal e a torneira da seringa é desligada. Isto vai criar uma coluna de fluido entre o manómetro e o paciente. Esta coluna vai lentamente descer até que estabiliza e, posteriormente, sobe e desce, conforme o batimento cardíaco do animal e a respiração. É neste ponto que o valor adjacente à porção inferior do menisco é lido como o valor da PVC (Quadro 15). Devem ser feitas várias medições, descartando valores que possam ser artefactualmente altos ou baixos (Mazzaferro, 2013).

Os valores de PVC normais são de 0 a 5 cmH₂O, em animais saudáveis com volémia normal. Medições baixas de PVC (<0 cmH₂O) são normalmente indicadoras de diminuição no volume de fluido intravascular ou podem ser secundárias a vasodilatação. Valores de PVC superiores a 10-12 cmH₂O são geralmente indicadoras de um risco aumentado de sobrecarga de volume intravascular ou podem ser observadas em situações de efusão pleural e/ou insuficiência cardíaca direita. Idealmente, a PVC deve ser de 7-10 cmH₂O. Em alguns animais a linha base de PVC pode ser superior a 10 cmH₂O devido a dobras no cateter, colocação imprópria do cateter ou devido a um aumento no fluido intravascular circulante. Nestes casos, se for necessária fluidoterapia IV, a PVC não deve ser aumentada em mais de 5 cmH₂O, a cada 24 horas. Se existir um risco inerente de sobrecarga de volume intravascular, devem ser monitorizados então os sinais clínicos acima mencionados (Pachtinger & Drobotz, 2008; Mazzaferro, 2013).

Quadro 15. Interpretação dos valores de pressão venosa central (Adaptado de Mazzaferro, 2013).

PVC (cmH₂O)	Interpretação	Causas possíveis
<-2	Hipovolémia severa	Volume intravascular muito diminuído Desidratação severa Vasodilatação Medição imprecisa
-2 a 0	Hipovolémia	Volume intravascular diminuído Vasodilatação Medição imprecisa
0 a 5	Normovolémia	Volume intravascular normal Função cardíaca direita normal
5 a 10	PVC normal a ligeiramente aumentada	Pode ser normal Volume intravascular aumentado Fluxo de entrada diminuído no coração direito (doença miocárdica, tumor cardíaco, efusão pericárdica) Possibilidade de sobrecarga de volume iminente Medição imprecisa
>10	PVC aumentada	Volume intravascular aumentado Cateter dobrado Fluxo de entrada diminuído no coração direito (doença miocárdica, tumor cardíaco, tamponamento pericárdico) Sobrecarga de volume intravascular iminente Medição imprecisa

A menos que haja um aumento marcado da PVC, indicativo de função cardíaca anormal, sobrecarga de volume ou colocação inapropriada de cateter, uma única medição da PVC fornece informação bastante útil. Medições dinâmicas da PVC (medições em animais após uma reposição volêmica) fornecem informação importante acerca do estado cardiovascular. A reposição volêmica deve ser feita até que a PVC aumente mais de 3 cmH₂O. Nas situações em que a PVC aumente 3 a 5 cmH₂O, deve-se aguardar 10 minutos e reavaliar mas nas situações em que aumente mais de 6 cmH₂O, deve interromper-se, de imediato, a infusão de fluidos (Pachtinger & Drobotz, 2008).

Em situações em que a administração de um volume de fluidos apropriado não tenha repostado a volémia do paciente para valores normais, devem ser consideradas terapias auxiliares (Pachtinger & Drobotz, 2008).

2.2.1.6. TERAPIAS AUXILIARES

As terapias auxiliares incluem agentes farmacológicos inotrópicos, como são a dobutamina e a dopamina, fármacos vasopressores, tais como a epinefrina, norepinefrina, a fenilefrina e a vasopressina, também conhecida como hormona antidiurética (Pachtinger & Drobotz, 2008).

A dobutamina é um agente simpaticomimético sintético e um agonista adrenérgico beta 1, causador de um aumento na força contrátil do miocárdio. Esta também tem um ligeiro efeito beta 2 causando vasodilatação. A combinação do aumento na contratilidade miocárdica com o aumento da vasodilatação arterial resulta num aumento do débito cardíaco com alterações mínimas na pressão arterial. A janela de dosagem da dobutamina é grande, indo dos 2 aos 15 µg/kg/min (Quadro 15). A maioria dos clínicos começa a administração com 2 a 5 µg/kg/min. Esporadicamente foram reportadas convulsões em gatos tratados com dobutamina, as quais podem, no entanto, ser resolvidas com diazepam e devem parar quando o tratamento com dobutamina estiver terminado (Pachtinger & Drobatz, 2008).

A dopamina é uma catecolamina e um precursor imediato para a norepinefrina. Em doses extremamente baixas (0,5 a 2 µg/kg/min), a dopamina age predominantemente sobre os recetores dopaminérgicos e dilata o leito vascular renal, mesentérico, coronário e intracerebral. Em doses de 2 a 10 µg/kg/min, a dopamina também estimula os recetores adrenérgicos beta 1. O efeito líquido nesta dosagem é exercer efeitos inotrópicos positivos e aumentar a perfusão orgânica, o fluxo sanguíneo renal e a produção de urina. Nestas doses baixas, a resistência vascular permanece praticamente inalterada. Com dosagens superiores (>10–12 µg/kg/min), os efeitos dopaminérgicos são ultrapassados pelos efeitos alfa-adrenérgicos. A resistência vascular periférica é aumentada e a hipotensão pode ser corrigida em animais com resistência vascular diminuída. O fluxo de sangue renal e periférico são assim diminuídos. A taxa de administração da dopamina deve ser titulada com base no efeito clínico desejado em cada paciente e ser reavaliada com frequência (Quadro 15). Os parâmetros de perfusão devem ser usados para avaliar a eficácia da infusão de dopamina e esta deve ser aumentada ou diminuída de forma a atingir o efeito desejado (Pachtinger & Drobatz, 2008).

Outros vasopressores, tais como a epinefrina, fenilefrina ou norepinefrina também podem ser usados respeitando a sua dosagem (Quadro 15). O uso destes vasopressores deve ser considerado uma solução temporária uma vez que podem causar vasoconstrição e conduzir à perfusão reduzida de tecidos e órgãos (Pachtinger & Drobatz, 2008).

A vasopressina é um agente terapêutico relativamente recente. Trata-se de um péptido sintetizado no hipotálamo e armazenado na glândula pituitária posterior. É importante na manutenção do volume sanguíneo e no balanço hídrico, em virtude

dos seus efeitos sobre os rins, ajudando no restabelecimento da pressão arterial em estados hipotensivos devido aos seus efeitos vasoconstritores. Outras funções da vasopressina incluem efeitos na temperatura corporal, liberação de insulina, liberação de corticotrofina, memória e comportamento. Em estudos experimentais com cães, a vasopressina mostrou resultados promissores, nomeadamente com a restauração do fluxo sanguíneo renal e aporte de oxigénio e ainda com um aumento na PAM, assim como uma tendência de aumento no débito cardíaco. Embora tenham sido reportados efeitos positivos, os efeitos negativos também estão documentados, nomeadamente o agravamento das alterações metabólicas e hemodinâmicas subjacentes ao choque prolongado. Por esta razão, o uso de vasopressina atualmente está a ser bastante debatido (Pachtinger & Drobatz, 2008).

Quadro 16. Taxas para infusão constante de agentes farmacológicos auxiliares (Adaptado de Pachtinger & Drobatz, 2008).

Agente farmacológico	Dose
Dobutamina	2-15 µg/kg/min
Dopamina	0,5-20 µg/kg/min
Epinefrina	0,1-0,3 µg/kg/min
Fenilefrina	1-3 µg/kg/min
Norepinefrina	0,1-10 µg/kg/min
Vasopressina	0,5-5 µg/kg/min

Tal como acontece com a administração de fluidos, devem ser usadas as mesmas técnicas de monitorização para determinar a eficácia das terapias auxiliares (Pachtinger & Drobatz, 2008).

A hipovolémia e a hipoperfusão são frequentemente uma ameaça à vida dos animais que chegam às urgências veterinárias. O exame físico é o suporte imediato da avaliação da perfusão tecidual. A identificação e tratamento rápidos de uma perfusão tecidual anormal e a correção da causa subjacente são as chaves para melhorar o prognóstico. Muitos fatores contribuem para o prognóstico de pacientes com perfusão tecidual alterada. Uma hipoperfusão em curso, uma concentração de lactato no sangue persistentemente elevada e uma necessidade contínua de suporte vasoativo, para manter a pressão arterial, apesar da recuperação do volume intravascular adequado, são indicadores de um estado de choque refratário e de um mau prognóstico. Contudo, o prognóstico também depende da causa subjacente à hipoperfusão (Pachtinger & Drobatz, 2008).

2.3. PAPEL DO ENFERMEIRO VETERINÁRIO NA MONITORIZAÇÃO/INTERVENÇÃO EM SITUAÇÕES DE HIPOPERFUSÃO

A hipoperfusão sistêmica é comum em situações de emergência e ser capaz de reconhecer e tratar esta condição é fundamental para uma estabilização bem sucedida (Jasani, 2011).

A fluidoterapia é a intervenção terapêutica mais comum nas urgências veterinárias. Uma compreensão total das indicações para o uso de fluidos, dos tipos de fluidoterapia disponíveis e do protocolo mais apropriado para a sua administração é obrigatória, tanto para maximizar o benefício, como minimizar o potencial malefício associado ao uso desta terapia (Jasani, 2011).

A hipovolêmia é uma das indicações mais comuns para o uso de fluidoterapia e é fundamental perceber a sua fisiopatologia, bem como realizar previamente uma completa avaliação clínica para administrar os fluidos apropriados (Jasani, 2011).

O exame físico deve incluir a verificação dos parâmetros de hidratação e perfusão, assim como procurar quaisquer outras complicações da fluidoterapia, tais como edema, flebites e extravasamento de fluidos (Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Parâmetros de perfusão a avaliar:

- ritmo cardíaco;
- pulso;
- coloração das MM;
- TRC;
- temperatura das extremidades vs temperatura corporal;
- estado mental (Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Parâmetros de hidratação:

- humidade das MM;
- prega de pele persistente;
- retração do globo ocular (Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Peso corporal - alterações súbitas no peso corporal são normais devido às alterações na água corporal (Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Débito urinário - um débito de 0,5 a 2,0 ml/kg/hora é um dos objetivos da ressuscitação com fluidos de animais hipoperfundidos (Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Pressão arterial - a pressão arterial baixa é uma alteração tardia no choque e significa que outros mecanismos compensatórios não estão a conseguir manter a pressão arterial. Portanto, é possível um animal estar em choque e continuar a ter uma pressão normal mas estar com necessidade de fluidos. Se a pressão tiver caído, consideramos como objetivo inicial manter a pressão arterial média acima de 60 mmHg (Aldrige & O'Dwyer, 2013).

Pressão venosa central - é uma avaliação do preenchimento vascular mais útil do que a pressão arterial. Dá uma ideia da pré-carga cardíaca, ou seja, a quantidade de sangue que retorna ao coração para ser bombeado (Aldrige & O'Dwyer, 2013).

2.3.1. MONITORIZAÇÃO E RESPOSTA À HIPOTENSÃO DURANTE A ANESTESIA

A hipotensão durante a anestesia é uma situação bastante comum, mesmo em animais saudáveis. O primeiro parâmetro a avaliar deve ser a profundidade anestésica, uma vez que esta é a causa mais comum de hipotensão. Em seguida, para estimar a perfusão tecidual devemos controlar a pressão sanguínea. Deve-se ter especial cuidado com o uso de apenas fluidoterapia para corrigir a hipotensão anestésica, uma vez que altas taxas de fluidos podem piorar as complicações, mais do que preveni-las (Davis *et al.*, 2013).

Se uma hipovolémia devida a vasodilatação periférica estiver a contribuir para a hipotensão do animal anestesiado, devemos proceder de acordo com o seguinte protocolo:

- Diminuir a profundidade anestésica e/ou a concentração de anestésico volátil;
- Fornecer bolos IV de cristaloides isotónicos, como por exemplo lactato de Ringer (3-10 ml/kg). Repetir sempre que necessário;
- Se não responder, considerar a administração de coloides IV, tal como o Hidroxietilamido 130/0,4. Administrar lentamente, a uma taxa de 5-10 ml/kg em cães e de 1-5 ml/kg em gatos. Regular a dose a fim de minimizar o risco de sobrecarga vascular, medindo a pressão arterial a cada 3-5 min;

- Se a resposta, quer a cristaloides, quer a coloides não for a pretendida e o paciente permanecer hipovolêmico, são necessárias outras técnicas que não a fluidoterapia, nomeadamente terapias auxiliares farmacológicas (vasopressores) (Davis *et al.*, 2013).

Não usar soluções hipotônicas para corrigir a hipovolemia ou como bolos de fluidos pois podem levar a hiponatremia e excesso de água no organismo (Davis *et al.*, 2013).

O enfermeiro veterinário tem um papel fulcral em todo o processo de identificação, tratamento e monitorização de um animal hipoperfundido. No exame físico deve ajudar a identificar os sinais de hipovolemia e alertar o médico veterinário para o que pode ser uma situação de hipoperfusão em curso. Após esta identificação, deve ser capaz de ajudar na decisão sobre qual o melhor fluido, qual o plano de fluidos que deve ser executado, discutindo com ele os prós e contras de cada protocolo. Após a decisão de iniciar a fluidoterapia, pode fazer o acesso venoso mais indicado e escolhido pelo médico veterinário.

Durante a administração o enfermeiro veterinário deve dar atenção a todos os parâmetros indicados anteriormente, monitorizando o paciente. Sendo o enfermeiro quem passa mais tempo com animal e o acompanha mais de perto, deve alertar o clínico responsável pelo animal assim que algum destes parâmetros se alterar.

Como podemos constatar o enfermeiro veterinário, estando tão presente e tão próximo do animal, pode contribuir, em muito, para um melhor desfecho em casos de animais vítimas de hipoperfusão e diminuir em muito a sua taxa de morbidade e mortalidade.

3. PARTE PRÁTICA

3.1. OBJETIVOS

O trauma com grande perda de sangue e as intervenções cirúrgicas, ambos causadores de hemorragias severas, são das situações mais frequentes em qualquer CAMV. A sobrevivência dos animais que chegam com este quadro clínico depende, em muito, do controlo dessas mesmas hemorragias, da eficiência da reposição da volémia perdida e dos esforços feitos para preservar ao máximo a integridade de todos os órgãos. Para tal, é essencial o recurso à fluidoterapia. No entanto, como já foi referido anteriormente, a discussão em torno de qual o melhor fluido, coloide ou cristalóide, para este tipo de situações, em que a hipoperfusão é um problema real, tem sido intensa sem que se tivesse ainda chegado a consenso na comunidade científica.

Assim, o objetivo deste estudo, consistiu na comparação do efeito do lactato de Ringer (LR) e do Hidroxietilamido 130/0,4 (HES) na perfusão hepática de um animal submetido a anestesia geral e, posterior, sangramento e reposição volémica com cada um destes fluidos, um cristalóide e um coloide.

Para tal, recorreu-se ao modelo suíno, tentando mimetizar-se as circunstâncias presentes nos casos de perdas de sangue agudas, particularmente durante intervenções cirúrgicas sob anestesia geral. Foi escolhido um representante de cada um dos principais grupos de fluidos. Para representar os cristalóides, foi selecionado o lactato de Ringer, enquanto que, do lado dos colóides, foi escolhido o Hidroxietilamido 130/0,4. A escolha do HES 130/0,4 foi fundamentada na sua enorme capacidade de expansão/reposição de volume intravascular.

A fim de avaliar as diferenças entre estes dois fluidos, foram utilizados métodos de deteção de lesões histopatológicas, nomeadamente a coloração por hematoxilina e eosina, e métodos de deteção de fenómenos apoptóticos, designadamente, imunohistoquímica (citocromo c e TUNEL) e imunofluorescência (M30).

3.2. MATERIAL E MÉTODOS

Dezoito porcos da raça Large White, com três meses de idade, foram submetidos a anestesia total intravenosa (**TIVA**) com propofol e remifentanil, durante a qual, foram realizados os procedimentos de monitorização e sangramento. Os

animais foram distribuídos aleatoriamente em três grupos, os quais diferiam apenas nos seguintes aspetos:

Grupo controlo – constituído por seis porcos submetidos a TIVA, sem qualquer sangramento ou reposição volémica;

Grupo 1 – constituído por seis porcos que receberam uma solução IV de HES 130/0,4, vinte minutos após o final da hemorragia passiva;

Grupo 2 – constituído por seis porcos que receberam uma solução IV de lactato de Ringer, vinte minutos após o final da hemorragia passiva.

A todos os animais foi removido, de forma passiva, um total de 25 ml/kg de sangue, a partir da artéria femoral, durante 20 minutos. Após um período de espera de mais 20 minutos, o volume intravascular foi repostado usando HES 130/0,4 numa dose de 20 ml/kg, no caso do grupo 1 e LR, numa dose de 25 ml/kg, no caso do grupo 2, com uma taxa de infusão, em ambos os grupos, de 999 ml/h. Após a reposição volémica, os animais permaneceram anestesiados por um período de uma hora. O grupo controlo foi submetido a procedimentos semelhantes aos restantes, à exceção do sangramento e da reposição volémica (Figura 18).

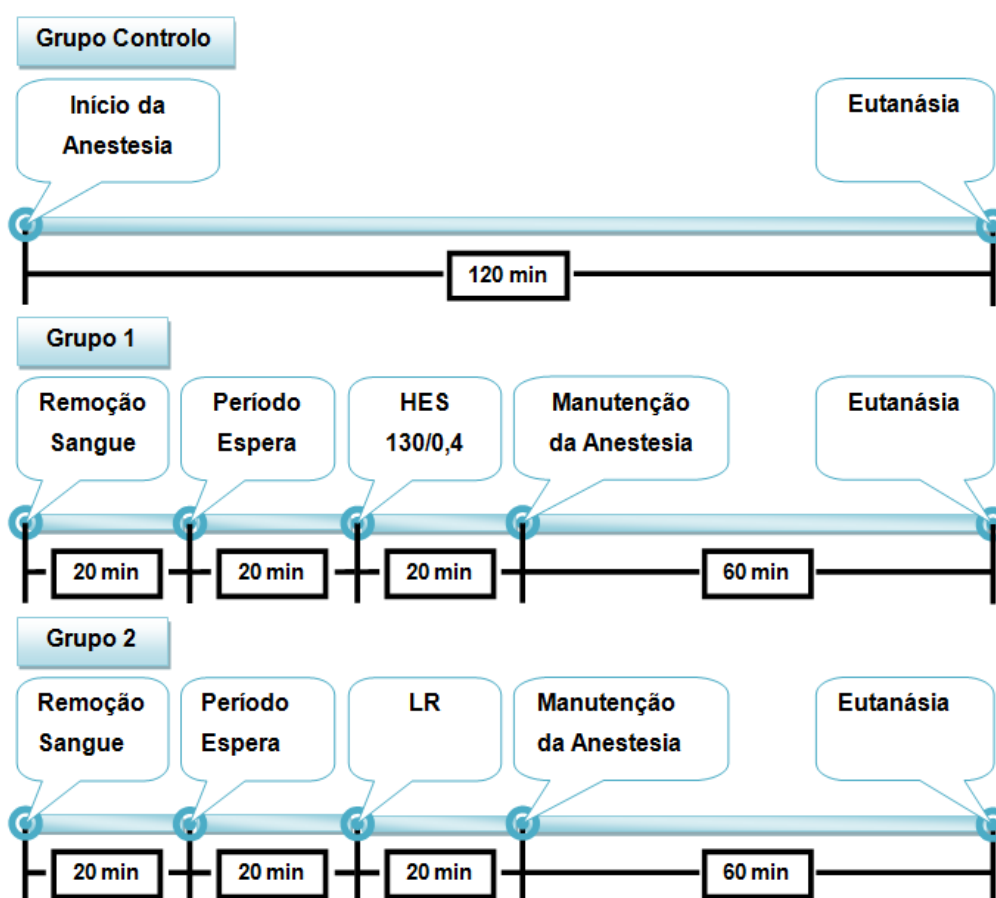


Figura 18. Cronograma do procedimento realizado em cada grupo de animais.

3.2.1. ANESTESIA, MONITORIZAÇÃO E EQUIPAMENTO

Todos os porcos foram pré-medicados com azaperona por via intramuscular, numa dose de 4 mg/kg (Stresnil®), trinta minutos antes do início da indução da anestesia. Após a pré-medicação foi colocado um cateter de 22 G na veia auricular direita para administrar fármacos e fluidos. Uma torneira de três vias foi usada para ligar o cateter intravenoso ao sistema de fluidos de manutenção e ao sistema de administração de propofol 1% (Fresenius Kabi, Bad Homburg, Germany) e remifentanil, numa dose de 20 µg/ml (Ultiva®, GSK, Midlessex, UK). Foi utilizada uma bomba de infusão Braun (Braun, Melsungen, Germany) para a administração de fluidos a uma taxa de infusão constante de 6 ml/kg/h + 1 ml/kg/h, por cada quilograma, acima dos 20 kg de peso, durante o total do período de estudo. O propofol e o remifentanil foram administrados, usando duas bombas de seringa Asena GH (Asena GH, Alaris Medical Systems).

A indução da anestesia foi feita com um bolo de propofol, na dose de 4 mg/kg, enquanto os porcos estavam a inspirar oxigénio a 100%, através de máscaras faciais. De seguida, fez-se a entubação endotraqueal com um tubo endotraqueal de 6,5 mm. Os porcos foram ventilados mecanicamente com ar + O₂ (com um volume tidal de 10 ml/kg, a uma taxa respiratória de 12 a 14 mrm e uma taxa expiratória de 1:3, com correções na concentração de dióxido de carbono da expiração (EtCO₂) com o objetivo de alcançar uma PaCO₂ de 40±4 mmHg).

Após a indução da anestesia, iniciou-se uma infusão intravenosa contínua de propofol a uma taxa de 15 mg/kg/h, que não foi alterada até ao final do estudo. Simultaneamente, iniciou-se a infusão contínua de remifentanil, a uma taxa de 0,3 µg/kg/h. Foi colocada uma sonda de medição de saturação periférica de oxigénio (SPO₂) na língua dos animais e o ritmo cardíaco foi monitorizado por três eletrodos de ECG, colocados de acordo com o recomendado pela *Academy of Veterinary Cardiology Committee*.

Após alcançar uma anestesia estável, foram feitos procedimentos cirúrgicos a fim de colocar cateteres venosos e arteriais:

1. Na artéria femoral esquerda, para monitorização invasiva contínua da pressão sanguínea;
2. Na artéria femoral direita, para colocar um cateter de 16 G para realizar a hemorragia passiva;

3. Na região cervical ventral esquerda, para colocação de um cateter ótico de Swan-Ganz 7F (Edwards, Life Sciences, Irvine, California) no *sinus petrosus ventralis*, através da veia jugular interna, com o objetivo de recolher informação sobre a saturação de oxigénio no sangue venoso (SVjO₂); e para a colocação de um cateter de Swan-Ganz 7F pela veia jugular externa esquerda, a fim de recolher informação sobre a PVC e o débito cardíaco na artéria pulmonar, medido através de um método de termodiluição.

Foi utilizado um monitor S/5 Datex (Datex-Ohmeda, Helsinki, Finland) para recolher toda a informação hemodinâmica e ventilatória. Adicionalmente, a SVjO₂ foi analisada com recurso ao monitor Oxymetrix 3 (Abbott Laboratories, North Chicago, USA) conectado ao monitor S/5 Datex.

A informação eletroencefalográfica foi recolhida, usando o monitor Aspect Medical A-2000XP BIS (Aspect Medical Systems, Newton, MA, USA), através de um eléctrodo cutâneo, colocado de acordo com as instruções do fabricante (Aspect Medical Systems, Newton, MA). O índice de qualidade de sinal (IQS) e a taxa de supressão foram monitorizados continuamente.

Todos os monitores foram ligados, via ligação RS-232, a um computador com o software RugLoop II Waves[®], desenvolvido por Tom De Smet (Demed ENgineering, Temse, Belgium). Este software foi usado para gravar e armazenar toda a informação relativa à hemodinâmica, ventilação e eletroencefalografia, a cada 5 segundos. As bombas de seringa utilizadas para administrar o propofol e o remifentanil foram também controladas pelo software RugLoop II Waves[®].

3.2.2. PROTOCOLO CLÍNICO

Após terminados todos os procedimentos de monitorização, a taxa de infusão de remifentanil foi alterada para uma infusão constante de 0,2 µg/kg/h e manteve-se inalterada durante todo o período do estudo. A taxa de infusão do propofol permaneceu em 15 mg/kg/h, desde o final da indução anestésica.

Antes de iniciar as hemorragias, foi recolhida uma amostra de sangue venoso de cada porco para análise hematológica e bioquímica.

Após terminados todos os processos de monitorização necessários e antes de iniciar a hemorragia, o débito cardíaco foi medido, usando o método de termodiluição do Datex S/5. Posteriormente, foram removidos 25 ml/kg de sangue de

cada porco, a partir da artéria femoral direita, durante aproximadamente 20 minutos. No final da hemorragia foi realizada outra medição do débito cardíaco e foram administrados os fluidos, HES 130/0,4, no grupo 1 e lactato de Ringer, no grupo 2, 20 minutos após a hemorragia, a uma taxa de infusão de 999 ml/h, usando uma bomba de infusão Braun (Braun, Melsunger, Germany).

O volume de HES 130/0,4 para a reposição volêmica foi administrado numa dose de 20 ml/kg; a dose de lactato de Ringer foi 25% superior à administrada de HES, ou seja, 25 ml/kg. Estes volumes foram administrados através da torneira de três vias associada ao cateter de Swan-Ganz colocado na veia jugular externa.

As infusões de propofol e remifentanil foram mantidas por uma hora, após o final da reposição volêmica, ao fim da qual os animais foram eutanasiados, com recurso a cloreto de potássio intravenoso, tendo sido colhidas amostras para análise histopatológica posterior.

3.2.3. ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

Como dito anteriormente, após a eutanásia dos animais foram recolhidas amostras de todos os órgãos, sendo que, para este estudo, apenas tinham interesse as amostras de fígado. Estas amostras foram inicialmente fixadas com recurso a formol tamponado a 10%, por um período não superior a 48 horas. Após fixadas as amostras foram incluídas em blocos de parafina e, posteriormente, cortadas com recurso a um micrótomo (Leica RM2255), obtendo-se, no final, secções histológicas com 3 µm de espessura, as quais foram transferidas para lâminas adesivas de vidro.

As secções histológicas foram então submetidas a um banho de xilol durante 15 minutos para desparafinação, tendo-se procedido seguidamente à passagem por concentrações decrescentes de álcool para hidratação, começando com o álcool a 100%, durante 10 minutos e, posteriormente, 5 minutos em cada um dos restantes (96%, 80% e 70%) (Figura 19).

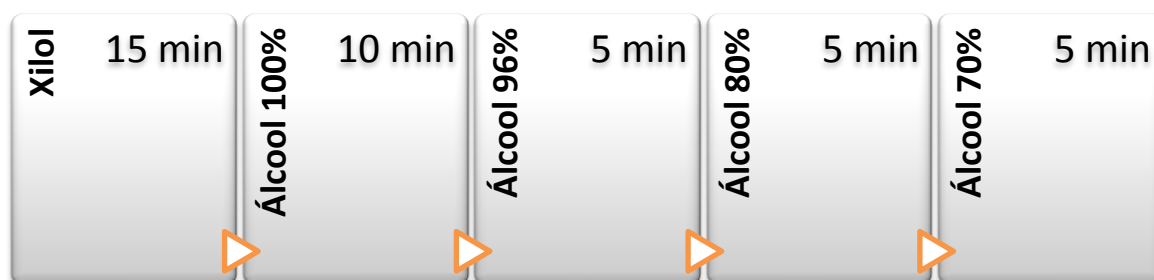


Figura 19. Processo de desparafinação e hidratação.

As secções destinadas às técnicas imunohistoquímicas foram submetidas à inibição da peroxidase endógena com peróxido de hidrogénio (H₂O₂) a 3% em metanol, por um período de 30 minutos, à temperatura ambiente, sob agitação contínua. Por fim, foram realizadas 3 lavagens em solução tampão TBS (Tris-Buffered Saline, pH=7,4).

3.2.3.1. HEMATOXILINA E EOSINA

Após a hidratação, os cortes foram submetidos a uma solução corante básica/corante nuclear, a hematoxilina de Harris, durante 8 minutos, seguindo-se uma lavagem em água tépida, durante 10 minutos. Foi usada eosina alcoólica a 1% como corante contrastante, na qual permaneceram durante 6 minutos (Figura 20). Para finalizar, as secções realizaram o procedimento inverso ao inicial, a fim de desidratarem novamente. Duas passagens por álcool a 96%, uma com a duração de 10 minutos, a outra de 5 minutos, em seguida por álcool a 100%, também 2 ciclos de 5 minutos, e para concluir um ciclo de 5 minutos em xilol (Figura 21). No final do processo as secções foram montadas com recurso a um meio de montagem permanente.

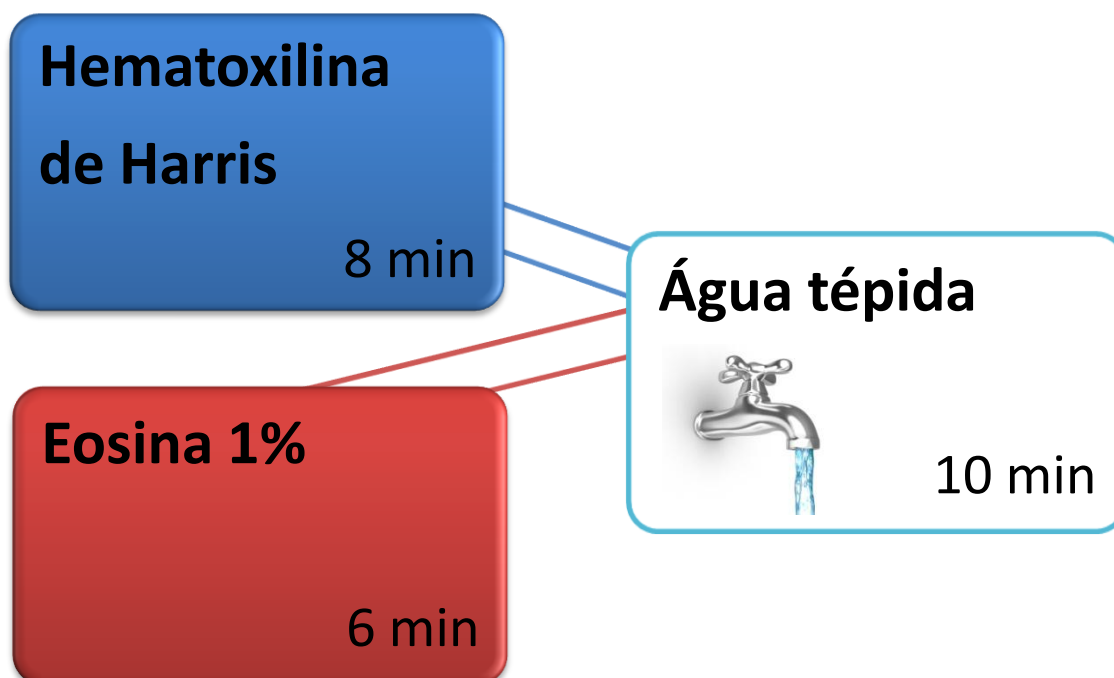


Figura 20. Coloração de hematoxilina e eosina.

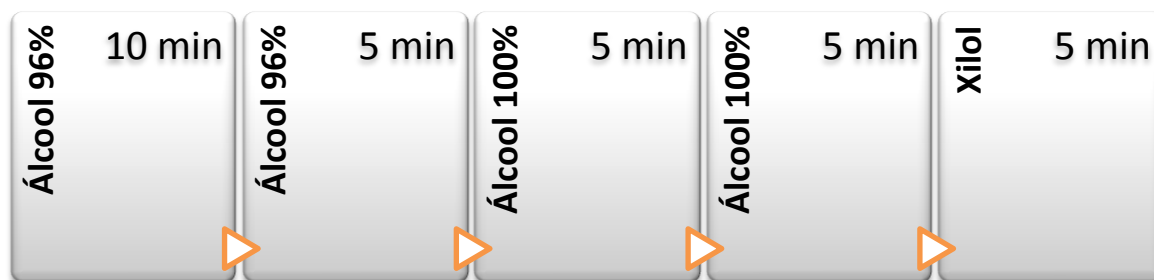


Figura 21. Processo de desidratação.

Todas as secções histológicas coradas por H&E foram observadas por dois patologistas independentes para avaliação de diversas variáveis morfológicas, que incluíram:

- **Tumefação hepatocelular** - dilatação e rarefação citoplasmática, eventualmente com obliteração sinusoidal - fenómeno potencialmente reversível associado à entrada de água intracelular;
- **Retração hepatocelular** - picnose nuclear e eosinofilia citoplasmática com redução do volume celular, associada à perda de água intracelular - fenómeno irreversível que, associado aos mecanismos fisiológicos de morte celular, pode ser uma expressão fenotípica de apoptose;
- **Esteatose hepatocelular** - presença de gotículas intracelulares claras e bem delimitadas - lipídios;
- **Necrose de coagulação** – células com citoplasma róseo, de limites imprecisos com núcleos picnóticos ou desprovidas de núcleo, mantendo a sua disposição arquitetónica.
- **Inflamação lobular** - presença de áreas de necrose focal permeadas por células inflamatórias;
- **Inflamação portal** - aumento da população de células inflamatórias nos espaços porta;
- **Celularidade sinusoidal** - hiperplasia ou hipertrofia das células sinusoidais;
- **Inflamação sinusoidal** - presença de células inflamatórias nos sinusoides;
- **Congestão** - acumulação excessiva de sangue no leito venoso – associada à diminuição ou corte completo de fluxo sanguíneo;
- **Hiperémia** - aumento do fluxo sanguíneo arterial;
- **Hemorragia** - presença de sangue;

- **Edema** – conteúdo excessivo de fluidos no interior das células.

3.2.3.2. CITOCROMO C

A detecção do citocromo c citosólico é utilizada para identificar células em apoptose, uma vez que este é um fator necessário para a ativação da apoptose. O citocromo c localiza-se no espaço mitocondrial intermembranário, quando a célula entra em stress oxidativo, decorrente de uma situação de hipoperfusão, vai ocorrer a transição de permeabilidade da mitocôndria, resultando na libertação de citocromo c e na consequente ativação da via mitocondrial de apoptose.

A avaliação da presença de citocromo c citosólico foi feita por imunohistoquímica, utilizando o anticorpo *Cytochrome C (C20)*: sc-8385 (Santa Cruz Biotechnology, Inc.), através do complexo estreptavidina-biotina (ImmunoCruz™ goat LSAB Staining System: sc-2053).

O tratamento de recuperação antigénica foi executado em microondas, com uma solução de tampão citrato de pH 6,0. Foram realizados 3 ciclos de 5 minutos a uma potência de 850 W, sendo que, entre cada ciclo, foi feito um breve arrefecimento (Figura 22). Após o final dos 3 ciclos, foi feito um arrefecimento de 25 minutos, após o qual se realizaram 3 lavagens em tampão TBS.



Figura 22. Tratamento de recuperação antigénica para citocromo c.

As preparações foram então colocadas em câmara húmida vertical, à temperatura ambiente, tendo-lhes sido aplicadas 2 gotas de solução de bloqueio de soro, por um período de 10 minutos. No final deste período, foi feita a incubação do anticorpo primário, a uma diluição de 1:3000, deixando-se a incubar durante toda a noite. Posteriormente, foram efetuadas 3 lavagens em solução tampão TBS, durante 5 minutos, seguindo-se a incubação do anticorpo secundário, por um período de 30 minutos. Removeu-se o anticorpo secundário com 3 lavagens de 5 minutos com TBS, a seguir à qual se fez a incubação do complexo enzimático estreptavidina-

biotina, por um período de 10 minutos, com novos 3 ciclos de lavagem de 5 minutos com TBS no final da mesma. A revelação foi efetuada com substrato DAB durante 5 minutos, tendo sido interrompida através da imersão em solução tampão e posterior lavagem em água tépida (Figura 23).

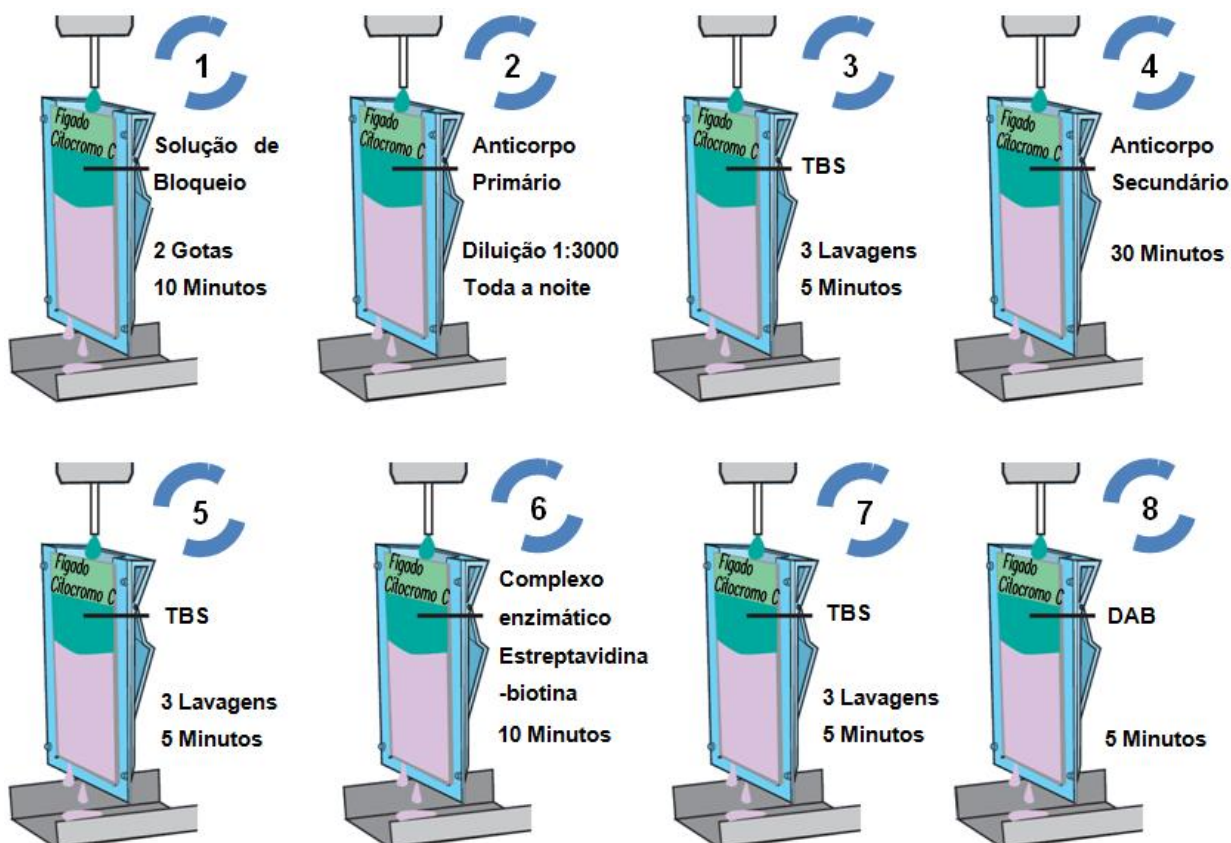


Figura 23. Técnica imunohistoquímica de citocromo c.

Por último, foi feita a desidratação e montagem das lâminas, num processo igual ao utilizado na coloração de hematoxilina e eosina (figura 21).

3.2.3.3. TUNEL

Durante o processo de apoptose ocorre a fragmentação do DNA das células. O processo por detrás da técnica de TUNEL (*Terminal Duplex Nick End-Labeling*) consiste na marcação enzimática, através da enzima deoxinucleotidil transferase terminal (TdT), da fragmentação de DNA.

Esta técnica foi executada com recurso ao *Kit In Situ Cell Death Detection, POD* (Cat. No. 11684817910, Roche, Mannheim, Germany), seguindo o protocolo recomendado pelo fabricante.

Neste protocolo, à semelhança do que foi feito no citocromo c, o tratamento de recuperação antigénica foi executado em microondas, com uma solução de tampão citrato de pH 6,0. Foram realizados 3 ciclos de 5 minutos a uma potência de 850 W, sendo que entre cada ciclo foi feito um breve arrefecimento (Figura 22). Após o final dos 3 ciclos, foi feito um arrefecimento de 25 minutos, após o qual se realizaram 3 lavagens em tampão TBS.

Após estas lavagens, as lâminas foram colocadas em câmara húmida horizontal, onde foram encubadas com 100 µl de solução enzimática (TdT), por um período de 90 minutos a 37 °C (Figura 24-1). Posteriormente, foram realizadas 3 lavagens em solução tampão, com a duração de 5 minutos cada. No final das lavagens foi feita nova incubação, desta vez com solução Converter-POD, durante 10 minutos, à temperatura de 37 °C, também em câmara húmida (Figura 24-2). No final desta incubação, foram feitas 5 lavagens de 5 minutos com solução tampão. Para concluir a técnica, foi feita a revelação com substrato DAB, por um período de 5 minutos, à temperatura ambiente. Findo este tempo, a reação foi terminada com recurso a lavagem com solução tampão e, posteriormente, lavagem abundante com água tépida. A coloração nuclear de contraste foi feita com hematoxilina de Harris, por um período de 10 minutos, seguida de lavagem em água corrente durante mais 10 minutos.

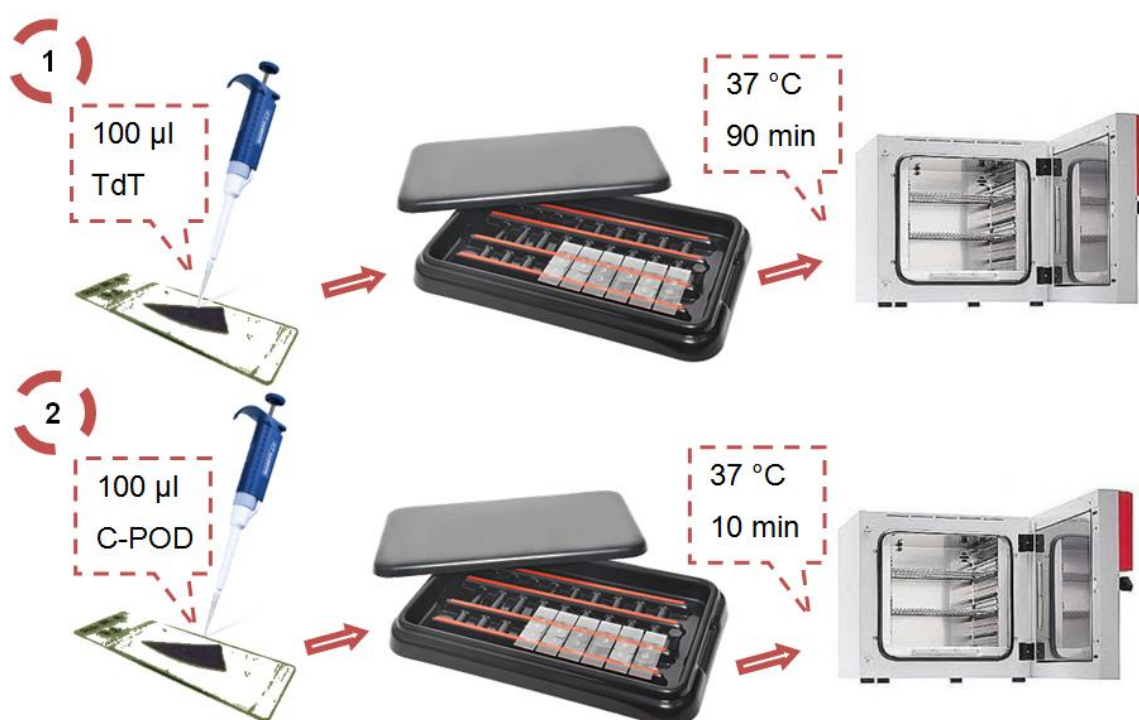


Figura 24. Esquema de incubação da técnica de TUNEL. 1- Incubação com solução enzimática (TdT). 2- Incubação com Converter-POD (C-POD).

Para terminar o processo foi efetuada a desidratação em banhos de álcool, em concentrações crescentes, à semelhança do realizado para a hematoxilina e eosina, que se encontra esquematizado na figura 20 apresentada anteriormente.

A reação obtida foi então avaliada com recurso ao microscópio, tendo sido classificada numa escala de 5 intensidades, em que o 0 correspondia a uma reação negativa, o 1 a uma reação débil, o 2 a uma reação moderada, o 3 a uma reação intensa e o 4 a uma reação muito intensa. À semelhança do realizado na técnica de túnel, também aqui foi utilizada uma fórmula para atribuição de um score de 0 a 400 (Detre *et al.*, 1995).

3.2.3.4. M30

Outra das técnicas utilizadas para fazer a deteção de células apoptóticas foi a do uso de anticorpos M30. Estes anticorpos interagem com o neopítipo que se forma após a clivagem da citoqueratina 18 por parte da caspase, durante o processo de apoptose. Este anticorpo não vai marcar células vivas, uma vez que nestas, o neopítipo de citoqueratina 18 não é detetável, sendo que células viáveis ou necróticas vão ser negativas ao teste.

Neste teste utilizamos o anticorpo M30 *CytoDeath Fluorescein* (Roche, Mannheim, Germany), seguindo o protocolo fornecido pelo fabricante, tendo sido ligeiramente ajustado ao caso específico do tecido utilizado neste estudo, com a colaboração também do fabricante.

O tratamento de recuperação antigénica foi feito com recurso ao microondas, tal como nas técnicas anteriores, usando solução de tampão citrato de pH 6,0. No entanto, foram feitas algumas alterações ao tempo e potência utilizados. Inicialmente, o tampão citrato foi pré-aquecido no microondas a 850 W, até entrar em ebulição, após a qual foram introduzidas as secções de tecido no tampão e este colocado novamente à mesma potência no microondas (850 W) até nova ebulição. Assim que este ponto foi atingido, diminuiu-se a potência do microondas para 100 W e deixou-se incubar durante 15 minutos (Figura 25). No final, deixou-se arrefecer a solução tampão por 5 minutos à temperatura ambiente.

Após o arrefecimento, foram feitas 3 lavagens em solução tampão PBS, deixando-se no final incubar nesse mesmo tampão durante 2 minutos. Em seguida foram bloqueadas as secções de tecido com solução de bloqueio, durante 10

minutos, à temperatura ambiente. Removeu-se o tampão de incubação no final do tempo e adicionaram-se 100 µl da solução com o anticorpo e deixou-se incubar durante 60 minutos, em câmara húmida, à temperatura ambiente. Terminada a incubação, foram feitas cerca de 30 lavagens com tampão de lavagem (Figura 26). No final destas lavagens, as lâminas foram montadas com uma solução própria para imunofluorescência e observadas ao microscópio.

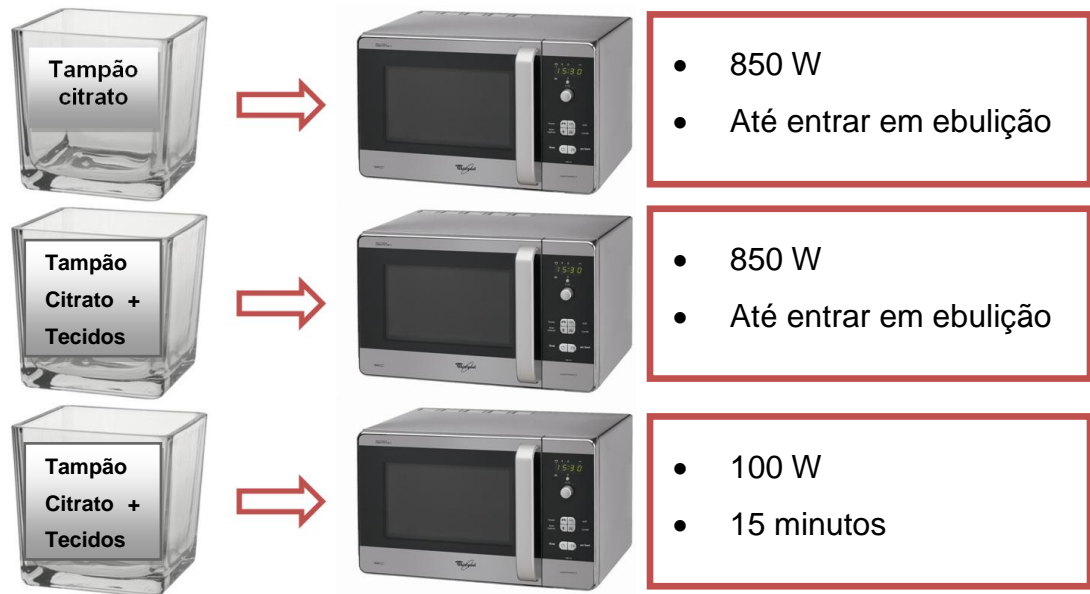


Figura 25. Processo de recuperação antigénica para uso de anticorpo M30.

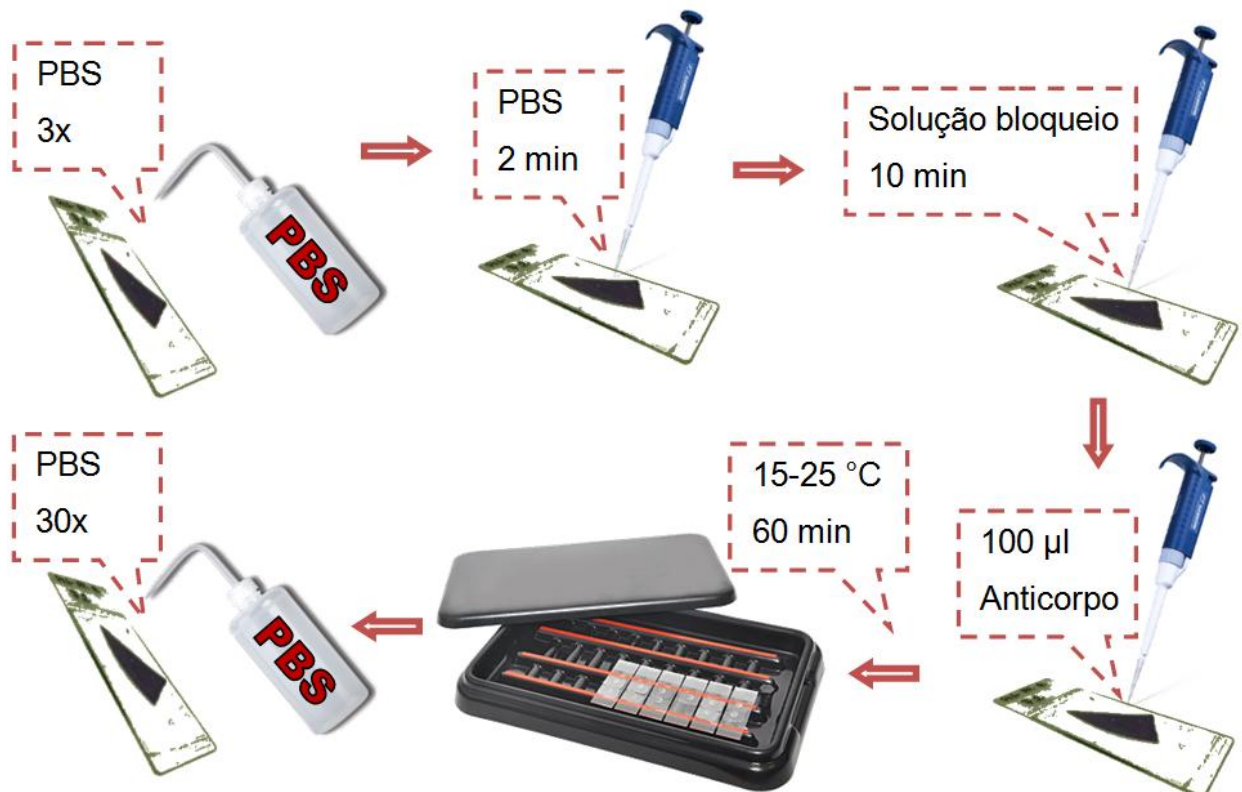


Figura 26. Processo de incubação do anticorpo M30.

3.2.3.5 OBSERVAÇÃO

Todas as secções histológicas foram avaliadas através da observação com o microscópio Zeiss Axioplan 2 e as imagens foram adquiridas através da camera digital microscópica Leica DFC450 (hematoxilina e eosina, citocromo c e TUNEL) ou através da camera digital microscópica Axiocam MRM REV 3 (M30) e o processamento das imagens foi efetuado com o *software* LAS Advanced Analysis (Bundle No: 12730448) e Zen 2012 (Host ID: 16546675564), respetivamente.

Todas estas variáveis morfológicas analisadas com recurso à coloração de H&E foram semiquantificadas numa escala de 0 a 3, em que 0 corresponde à ausência da lesão, 1 à sua presença discreta ou focal, 2 à sua presença moderada e 3 corresponde à sua presença intensa. No final foi, atribuído um score a cada lâmina, que mais não era que o somatório da classificação de todas as variáveis analisadas (Quirezze *et al.*, 2006; Figueira, 2007).

A reação obtida com as técnicas de Citocromo C, TUNEL e M30 foi avaliada por dois patologistas, os quais fizeram uma análise semiquantitativa da mesma, tendo sido delineada uma escala com 5 níveis, sendo eles: 0 – ausência de reação; 1 – reação débil; 2 – reação moderada; 3 – reação intensa; 4 – reação muito intensa, de acordo com Cheng *et al.*, 2011, esta escala foi designada *quickscore* (Q-score), baseando-se na quantidade de células positivas e na intensidade da reação, na totalidade da lâmina em estudo.

Posteriormente, nas reações de TUNEL e M30 foi ainda utilizada uma fórmula de cálculo aplicada a 10 campos de maior ampliação (400x) por cada lâmina, tendo por base a quantidade de células positivas e a intensidade da reação obtida, sendo automaticamente atribuído um score a cada animal (H-score), o qual varia entre o 0 e os 400, onde 0 corresponde à ausência de reação na totalidade das células, entre 0 e 100 a um grau lesional baixo, dos 100 aos 200 a um grau lesional médio, entre os 200 e os 300 a um grau lesional elevado. De 300 a 400 corresponde a um grau lesional muito elevado e 400 representa uma reação de intensidade máxima na totalidade das células em avaliação (Detre *et al.*, 1995).

Nestas técnicas foi ainda avaliado o total de células apoptóticas existentes nos 10 campos selecionados, assim como o índice apoptótico, calculado através da comparação entre o total de células positivas e a totalidade de células contabilizadas (positivas + negativas), sendo este apresentado sob a forma de percentagem, os

resultados foram divididos por quatro intervalos para facilitar a interpretação. Fez-se ainda a contabilização do número de células positivas (apoptóticas) existentes em cada milímetro quadrado de tecido analisado (Kang *et al.*, 2006; Cheng *et al.*, 2014).

3.3. RESULTADOS

3.3.1. ANÁLISE HISTOPATOLÓGICA

3.3.1.1. HEMATOXILINA E EOSINA

A avaliação histopatológica do fígado feita com recurso à coloração de hematoxilina e eosina não revelou diferenças significativas entre os animais dos três grupos. Avaliando o grau de lesão observado no conjunto de animais de cada grupo podemos, no entanto, encontrar algumas diferenças na expressão de algumas das lesões avaliadas. Nos quadros abaixo podemos observar os resultados da avaliação das lesões hepatocelulares e inflamatórias (Quadro 17) e lesões vasculares e necróticas (Quadro 18).

Registaram-se vários graus de tumefação hepatocelular, sendo que no grupo 2 se encontraram animais com lesão mais severa dos graus 2 (Figura 28) e 3 (Figura 29). Nos restantes grupos apenas foi reportada tumefação hepatocelular ligeira de grau 1 (Figura 27).

No caso da esteatose hepatocelular, o grupo 2 apresentou maior expressão da lesão, com animais classificados com lesão de grau 1 (Figura 30) e grau 2 (Figura 31). No grupo controlo foram registadas lesões de grau 1 em apenas um animal, não apresentando os restantes qualquer lesão. No grupo 1 não se observou lesão de esteatose hepatocelular em qualquer animal.

Todos os grupos apresentaram animais com inflamação lobular, sendo que no grupo controlo e grupo 1 foram três os animais classificados com lesão de grau 1 (Figura 32) e no grupo 2 foram dois os animais que apresentaram este grau de lesão.

No que diz respeito à avaliação da inflamação portal, encontraram-se algumas diferenças, o grupo 1 apresentou lesões com maior severidade, de grau 1, grau 2 e ainda um animal com grau 3 (Figura 35). Os outros grupos apresentaram ambos inflamação portal de grau 1 (Figura 33) e de grau 2 (Figura 34).

Em relação à inflamação sinusoidal, encontrámos animais com lesão de grau 2 (Figura 37) no grupo controlo e no grupo 2. A lesão de grau 1 (Figura 36) foi

observada em todos os grupos, sendo que a maioria dos animais com este grau de lesão pertenciam ao grupo 1.

Quadro 17. Classificação de lesões histopatológicas observadas com a coloração de hematoxilina e eosina.

Porco	Lesões histológicas						
	Hepatocelular			Inflamação			
	Tumefação	Retração	Esteatose	Lobular	Portal	Sinusoidal	
Grupo Controle	1	1	0	0	0	1	0
	2	0	0	0	0	1	0
	3	0	0	0	0	0	2
	4	0	0	0	1	0	2
	5	0	0	0	1	2	1
	6	0	0	1	1	1	2
Grupo 1 (HES)	7	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	0	0	2	1
	9	1	0	0	0	3	0
	10	0	0	0	1	2	1
	11	0	0	0	1	0	1
	12	0	0	0	1	1	1
Grupo 2 (LR)	13	2	0	0	0	0	0
	14	3	0	1	0	1	0
	15	0	0	2	0	2	1
	16	2	0	0	1	0	0
	17	0	0	1	0	0	1
	18	0	0	0	1	1	2

Em relação a lesões vasculares, ao nível da congestão todos os grupos apresentavam animais com lesão de grau 1 (Figura 38) e de grau 2 (Figura 39).

No que diz respeito à hiperémia, a lesão foi observada no grupo 1 e no grupo controle, sendo que ambos apresentaram dois animais com lesão de grau 1 (Figura 40).

Lesões de hemorragia foram observadas em dois porcos pertencentes ao grupo 1, sendo que apenas apresentavam lesão de grau 1 (Figura 41).

Contrariamente à hemorragia, o edema, apenas não foi observado no grupo 1, sendo que, nos restantes dois grupos, se encontrou um animal em cada um deles com edema de grau 1 (Figura 42).

Após a avaliação de todos os animais pôde constatar-se a ausência de expressão de três das doze lesões procuradas, sendo elas, a retração hepatocelular, a necrose de coagulação e a celularidade sinusoidal.

Quadro 18. Classificação de lesões histológicas observadas com a coloração de hematoxilina e eosina.

Porco	Lesões histológicas						
	Necrose de coagulação	Celularidade sinusoidal	Lesões vasculares				
			Congestão	Hiperémia	Hemorragia	Edema	
Grupo Controle	1	0	0	2	1	0	0
	2	0	0	1	1	0	0
	3	0	0	0	0	0	0
	4	0	0	0	0	0	0
	5	0	0	1	0	0	0
	6	0	0	1	0	0	0
Grupo 1 (HES)	7	0	0	0	0	0	0
	8	0	0	2	1	1	0
	9	0	0	1	0	0	0
	10	0	0	1	0	1	0
	11	0	0	1	0	0	0
	12	0	0	1	1	0	0
Grupo 2 (LR)	13	0	0	1	0	0	0
	14	0	0	1	0	0	0
	15	0	0	1	0	0	1
	16	0	0	0	0	0	0
	17	0	0	1	0	0	0
	18	0	0	2	0	0	0

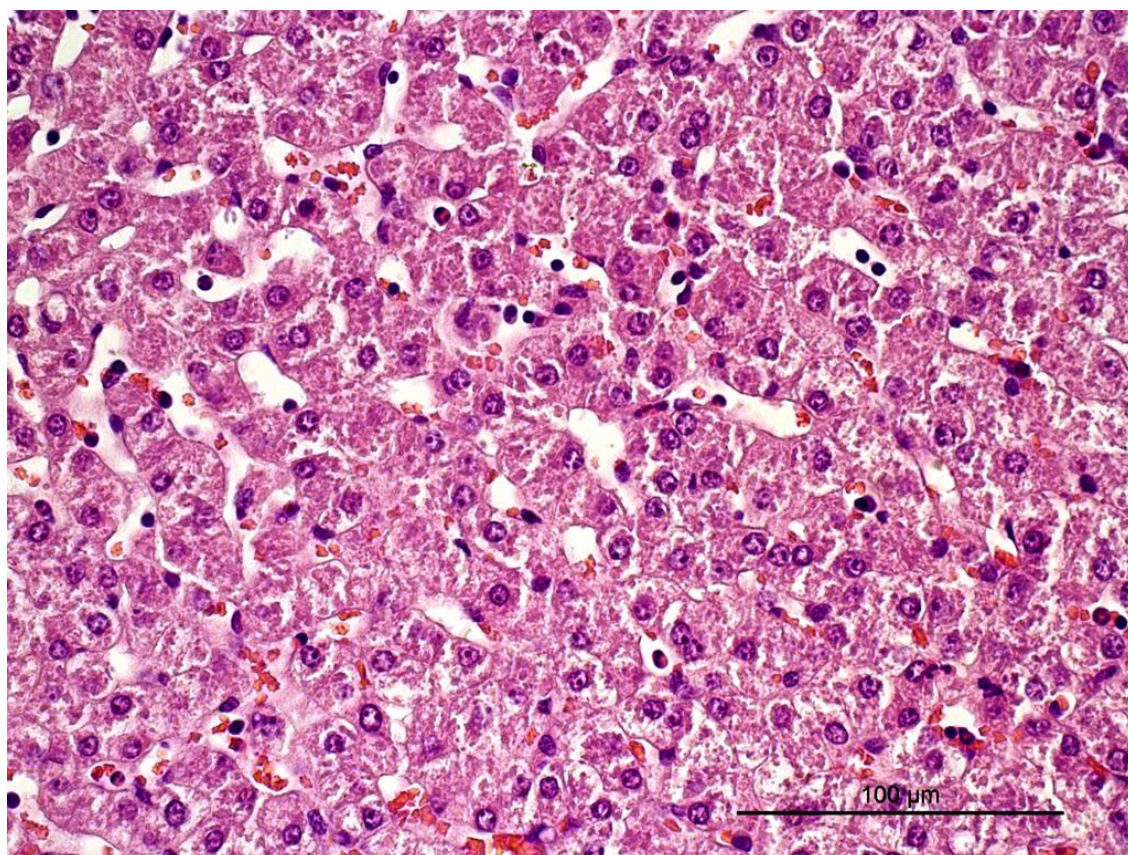


Figura 27. Tumefação hepatocelular de grau 1 (Grupo controle).

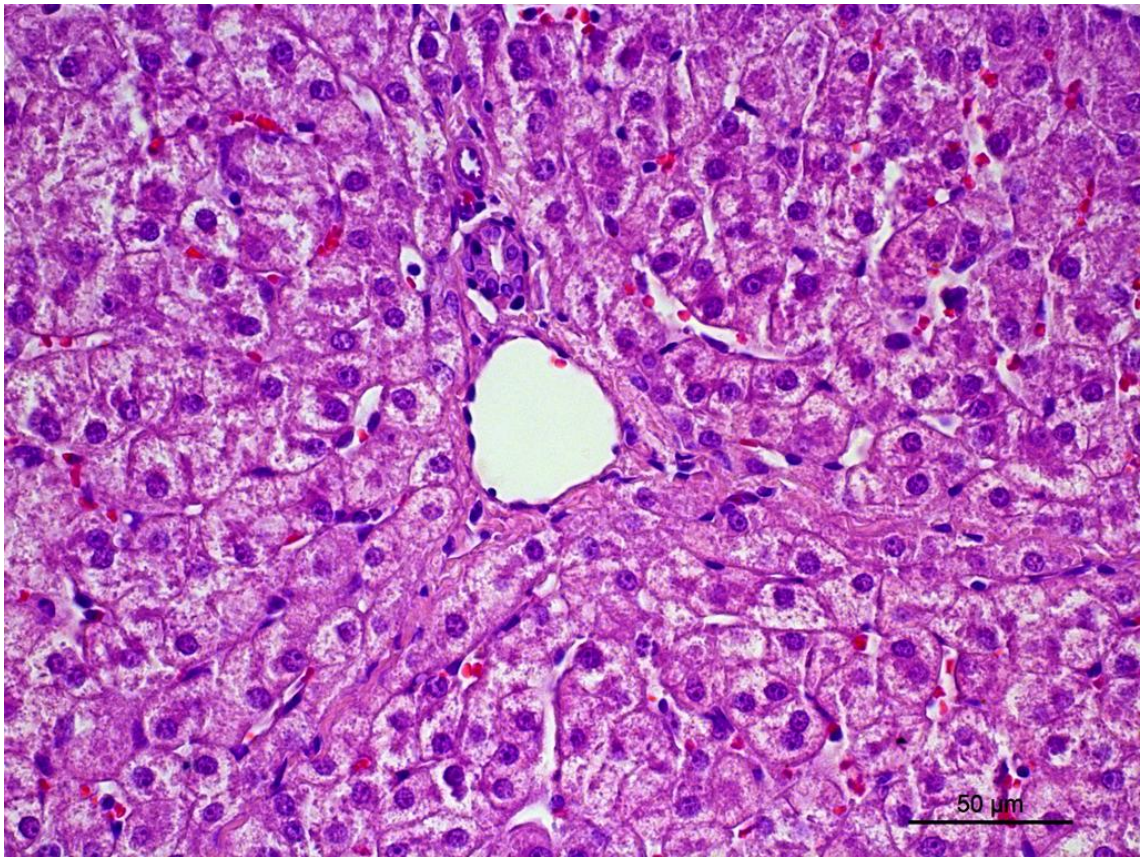


Figura 28. Tumefação hepatocelular de grau 2 (Grupo 2).

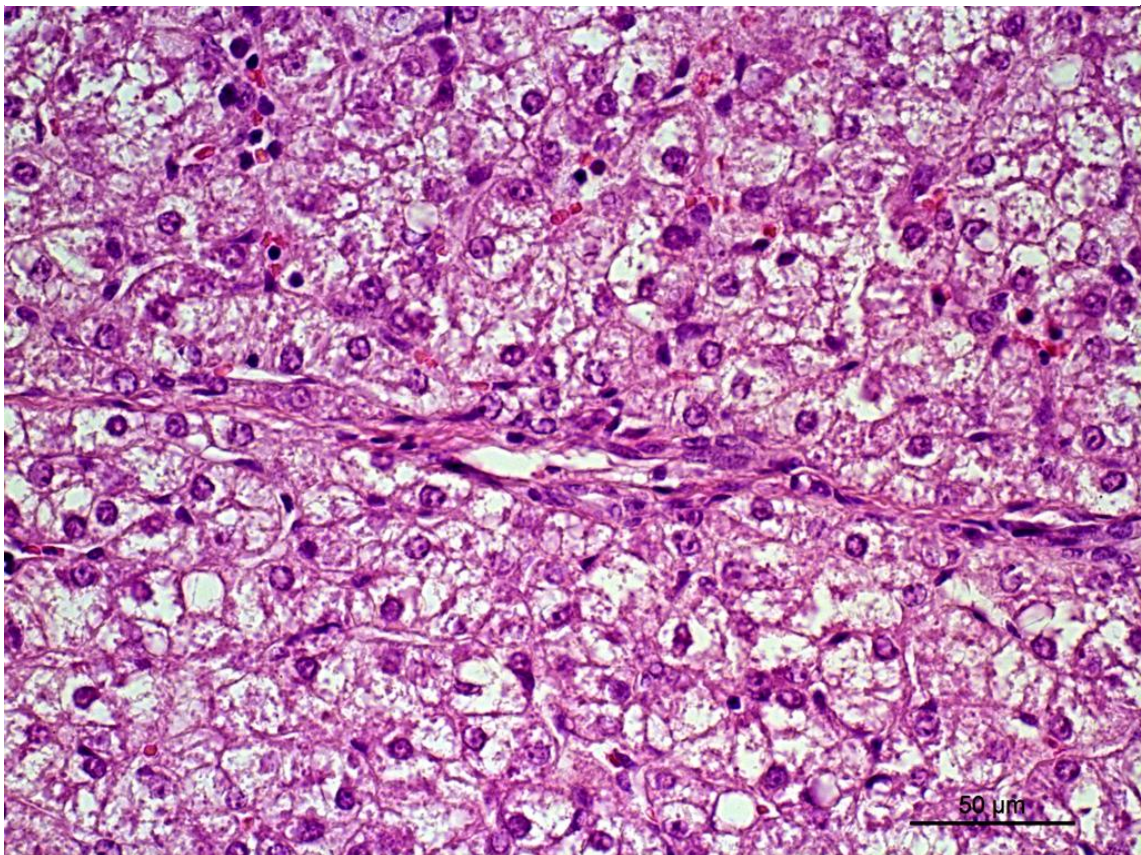


Figura 29. Tumefação hepatocelular de grau 3 (Grupo 2).

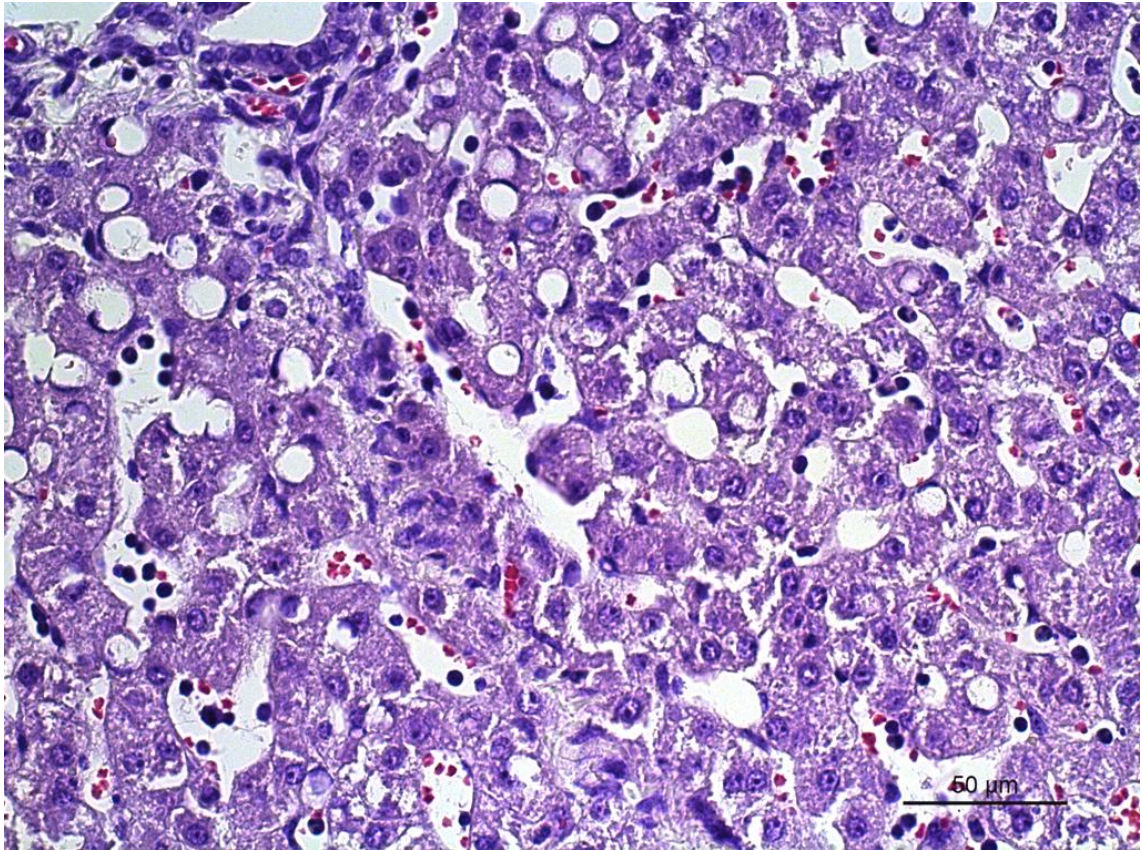


Figura 30. Esteatose hepatocelular de grau 1 (Grupo control).

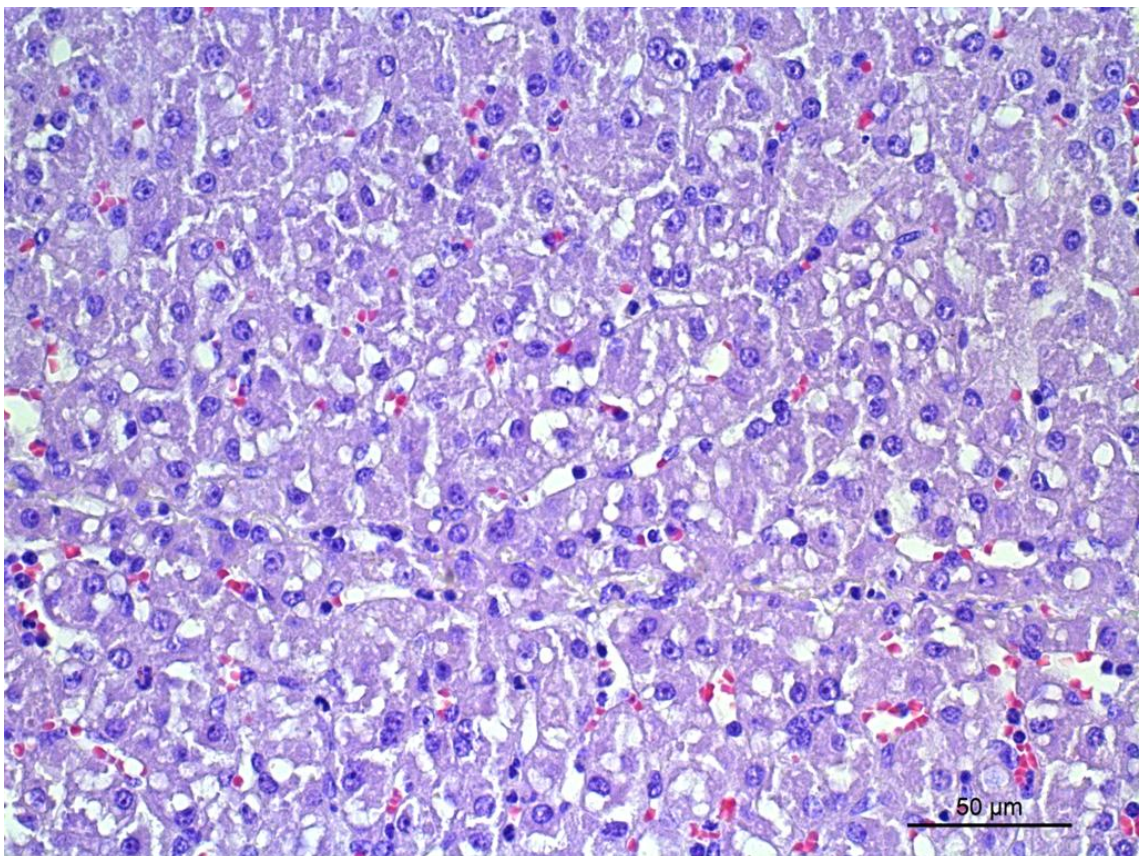


Figura 31. Esteatose hepatocelular de grau 2 (Grupo 2).

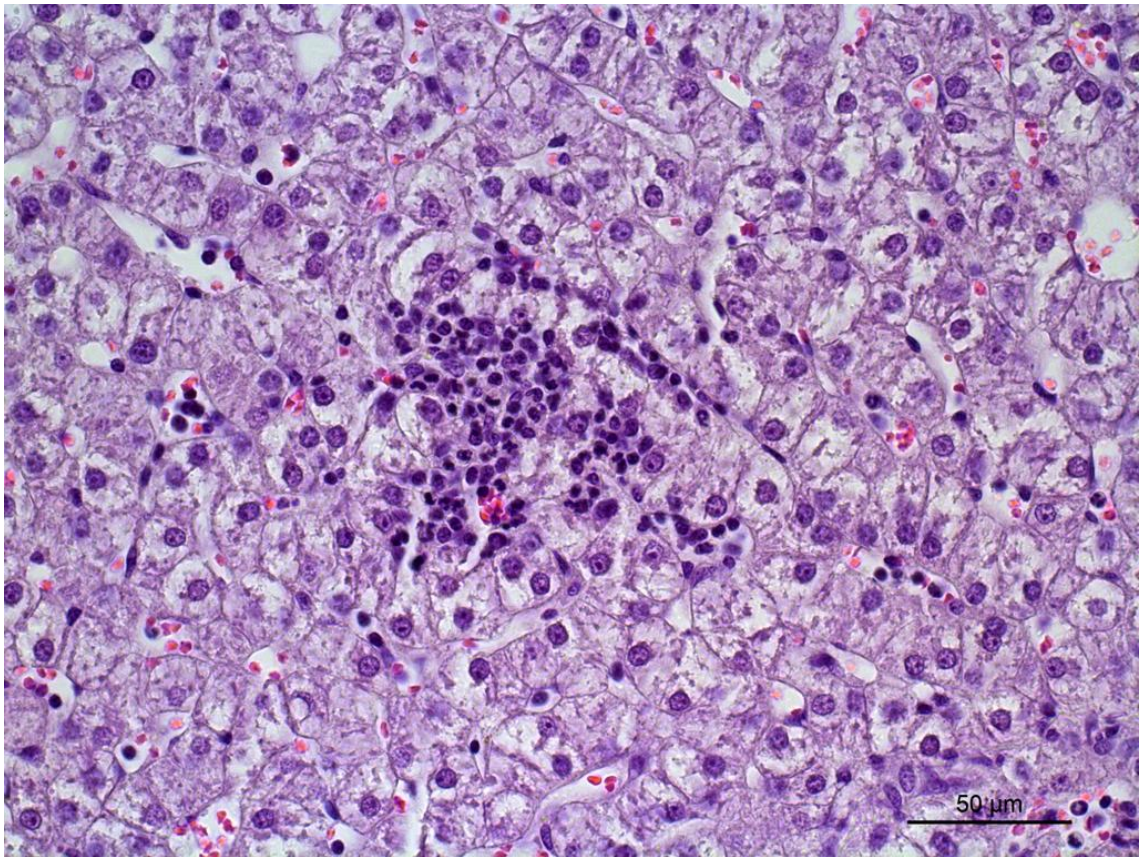


Figura 32. Inflamação lobular de grau 1 (Grupo 2).

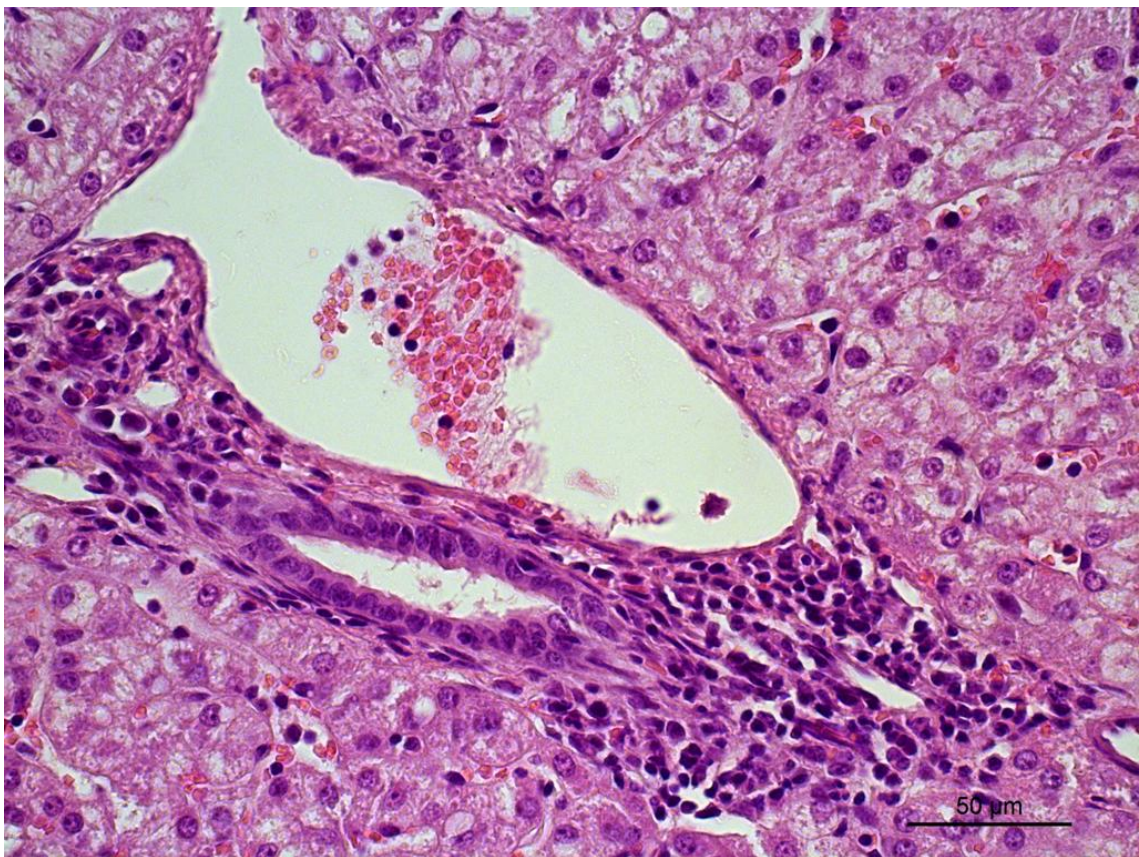


Figura 33. Inflamação portal de grau 1 (Grupo 2).

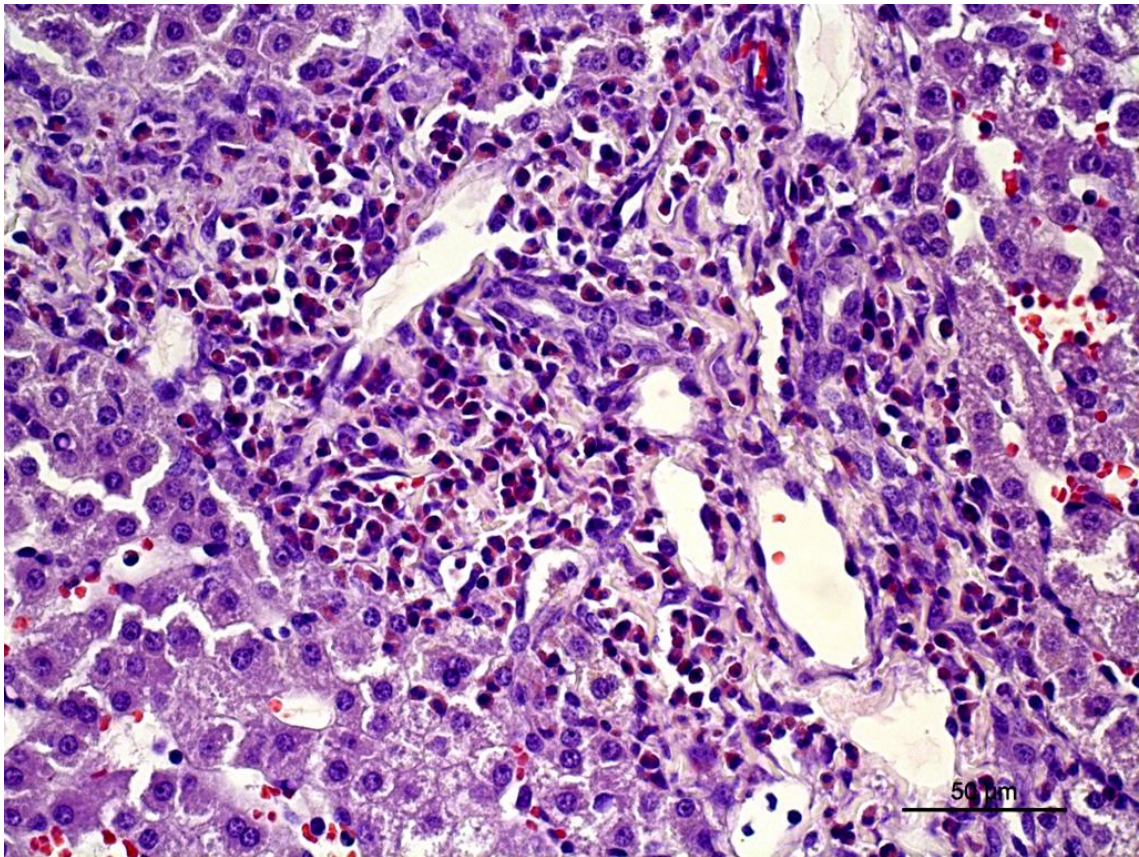


Figura 34. Inflamação portal de grau 2 (Grupo controle).

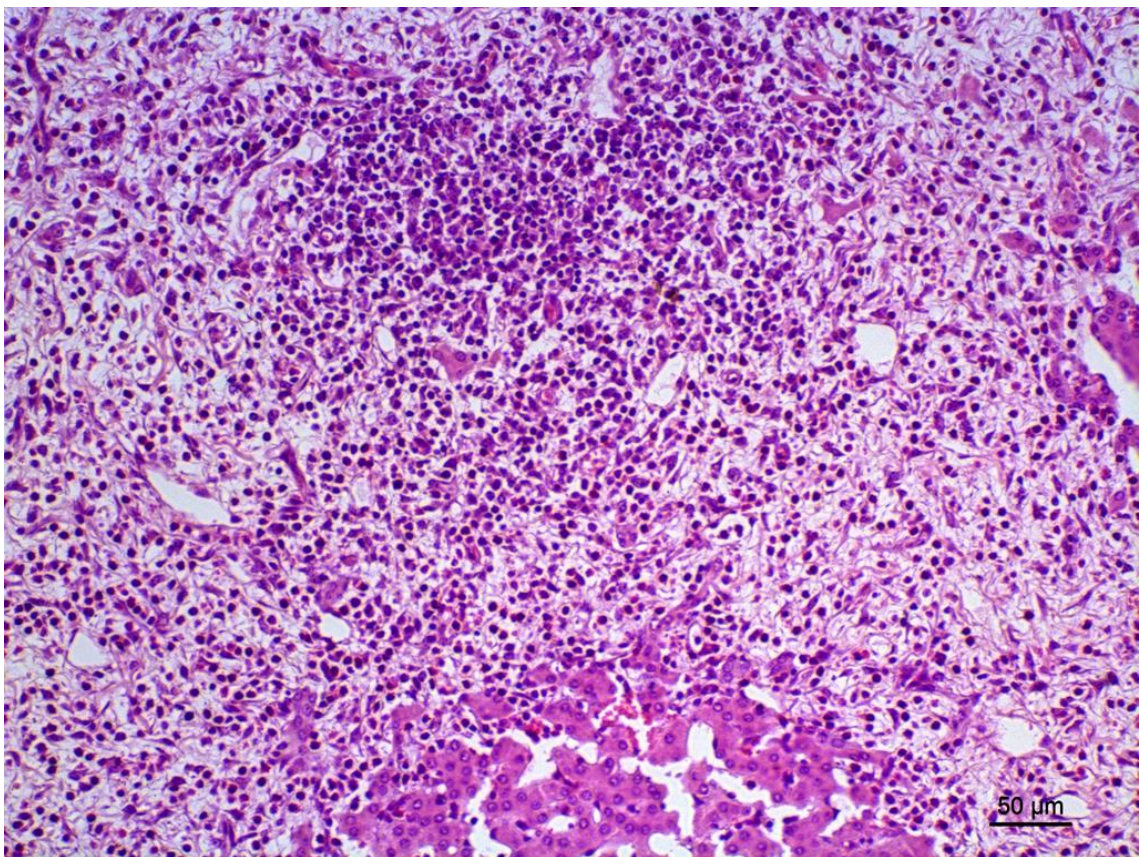


Figura 35. Inflamação portal de grau 3 com deposição de tecido fibroso e regeneração (Grupo 1).

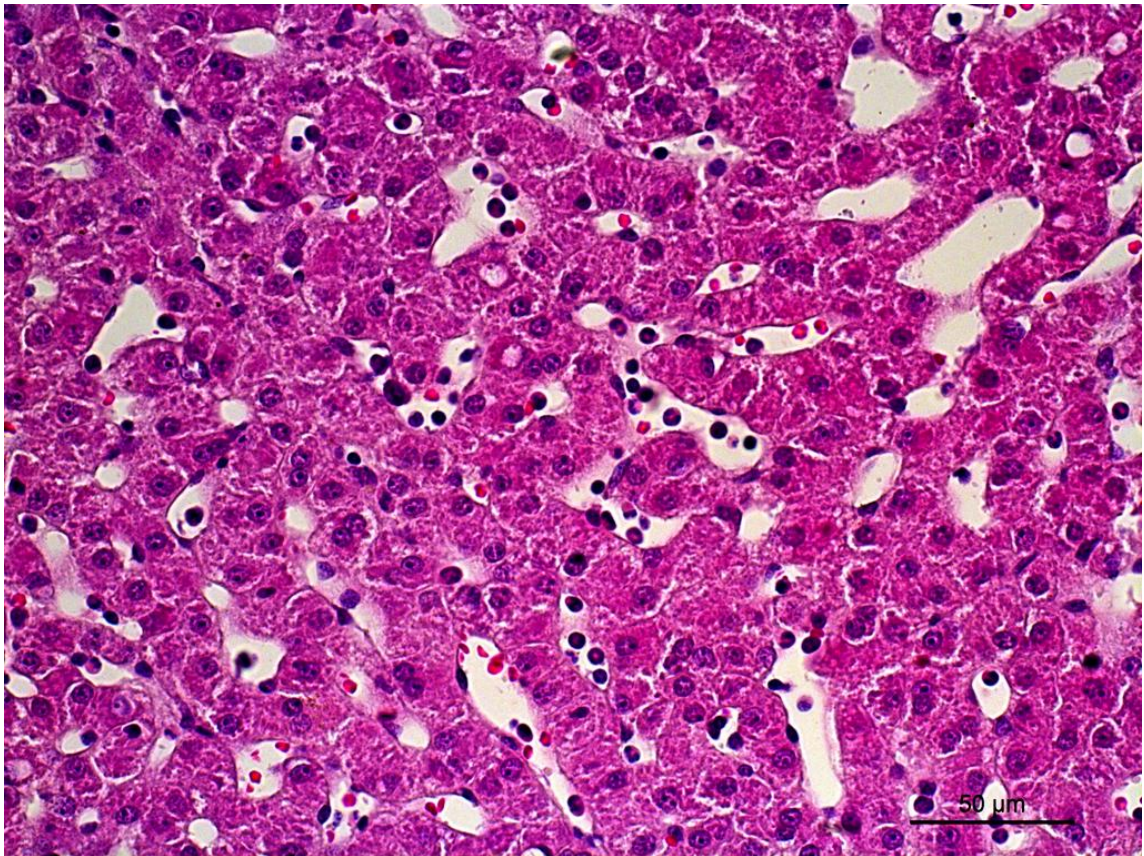


Figura 36. Inflamação sinusoidal de grau 1 (Grupo 1).

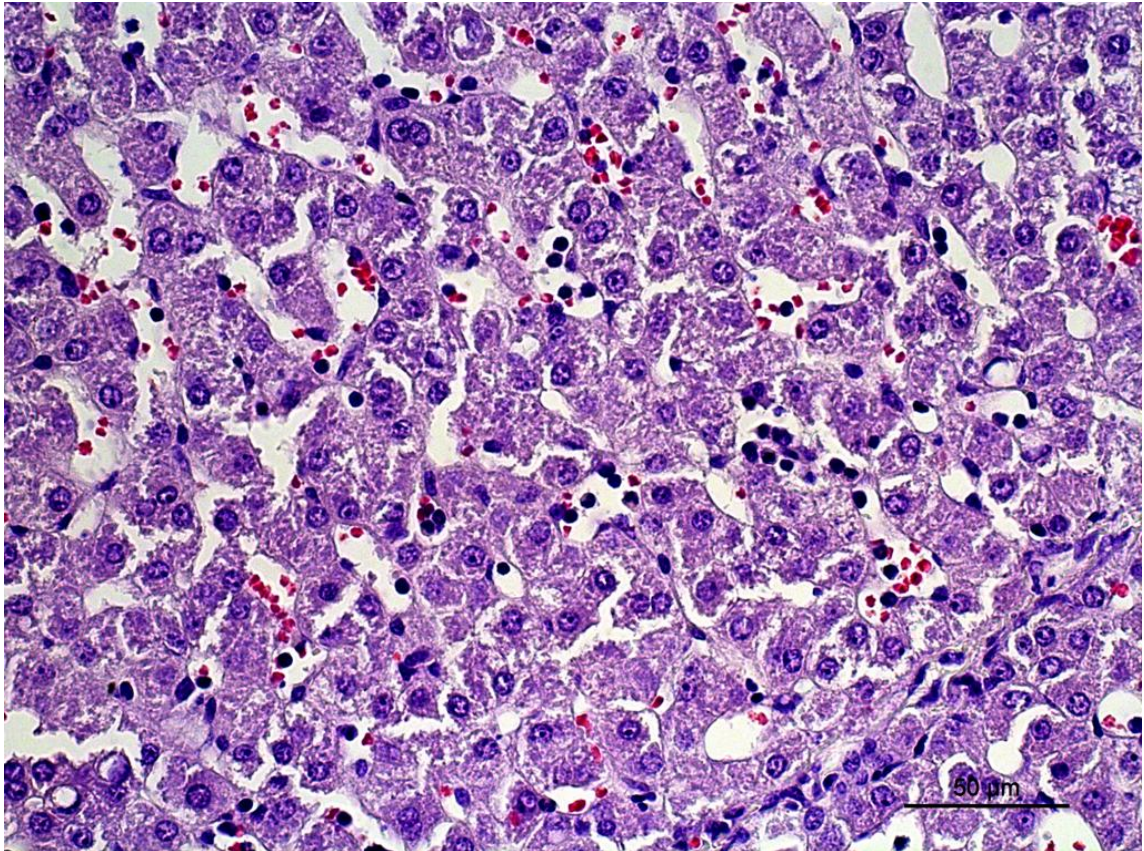


Figura 37. Inflamação sinusoidal de grau 2 (Grupo controlo).

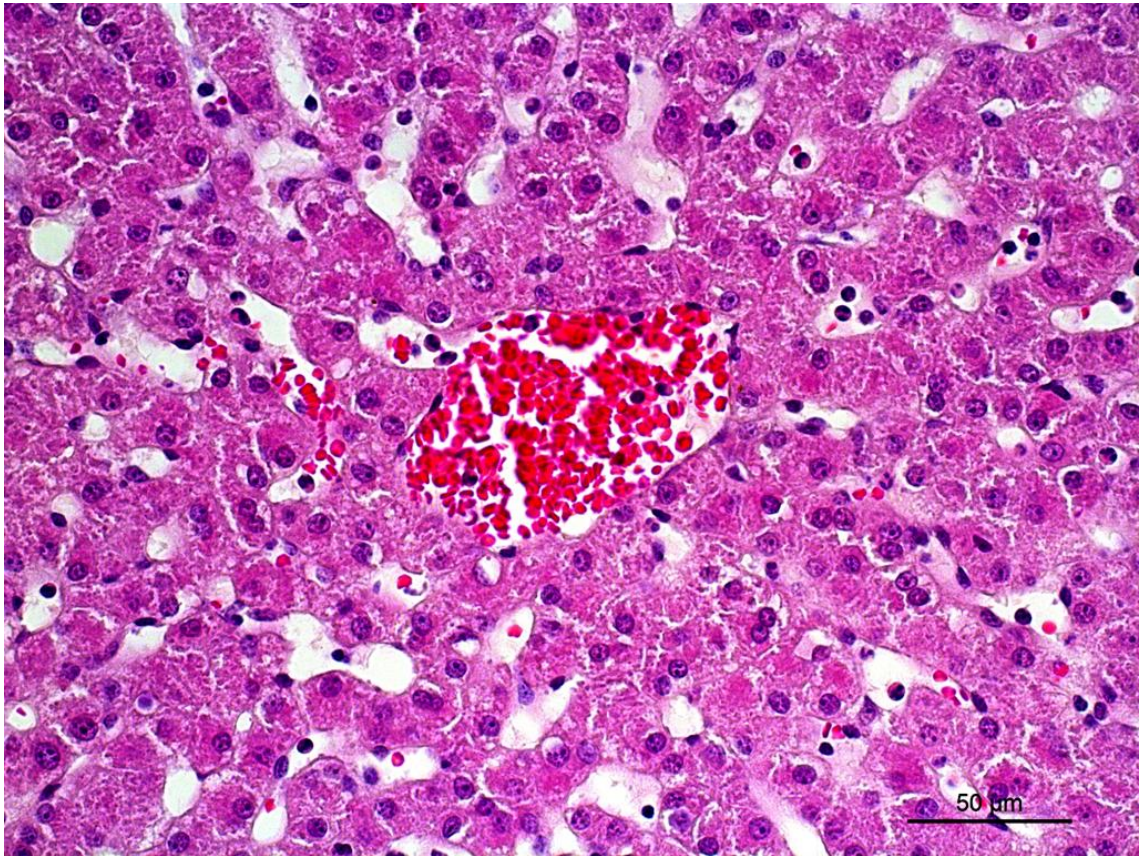


Figura 38. Congestão de grau 1 (Grupo 1).

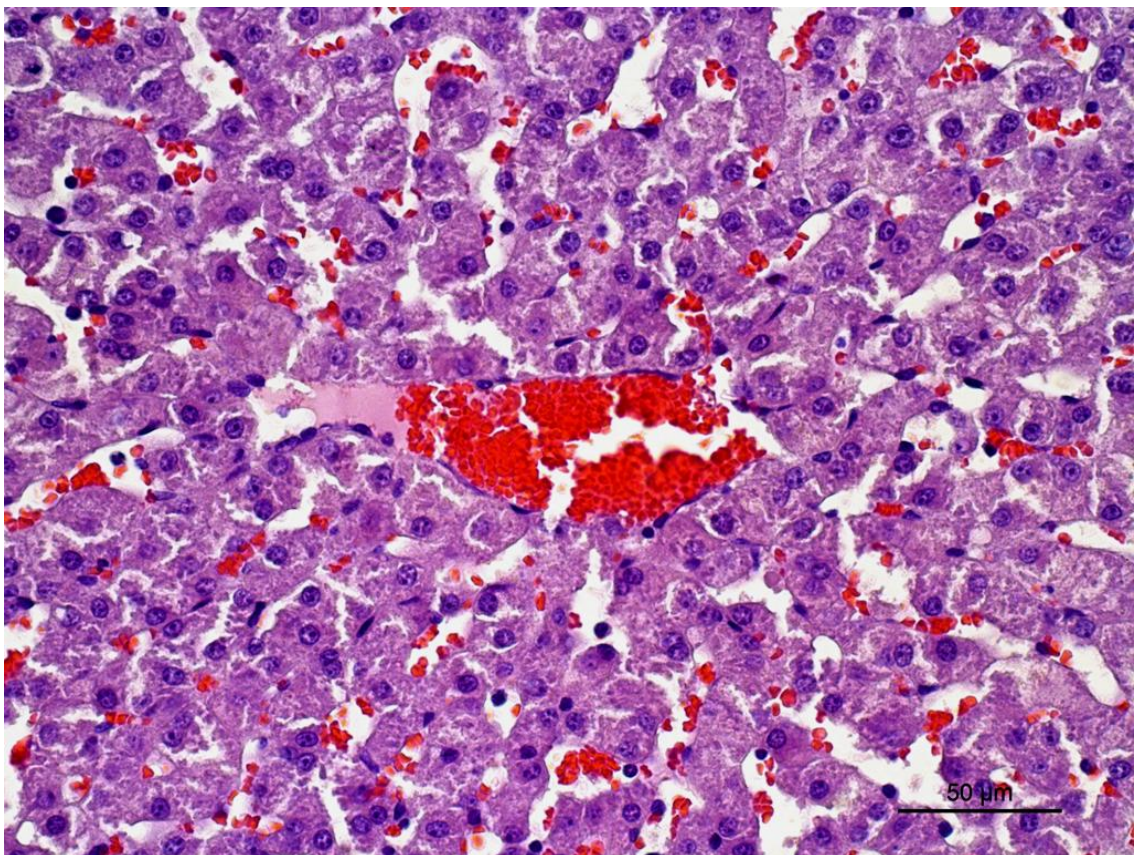


Figura 39. Congestão de grau 2 (Grupo controlo).

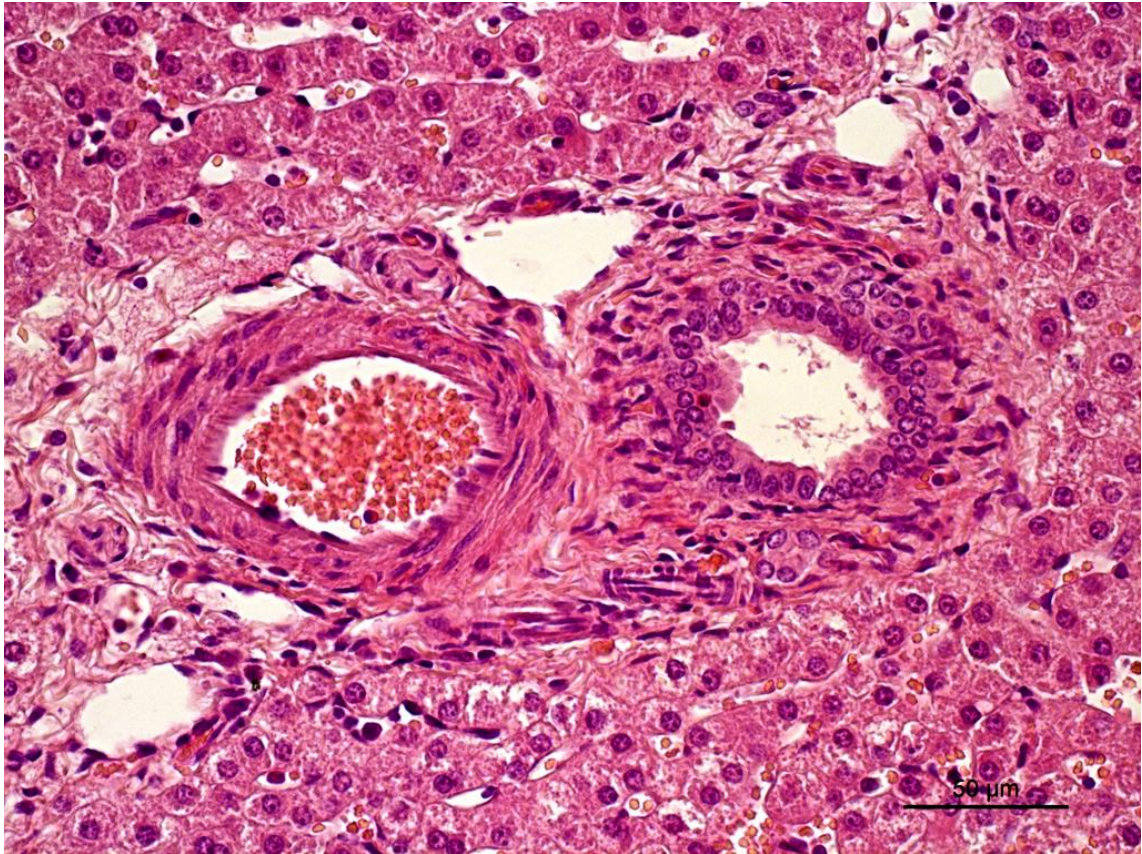


Figura 40. Hiperémia de grau 1 (Grupo control).

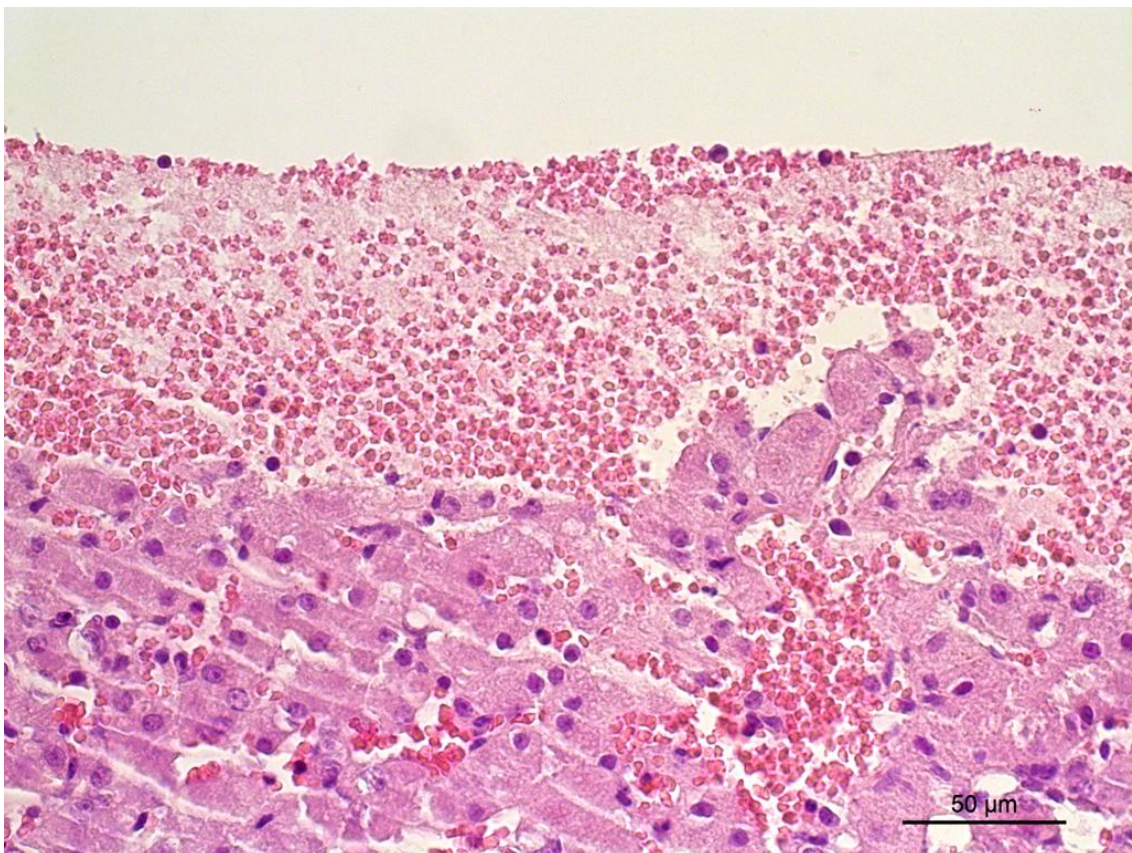


Figura 41. Hemorragia de grau 1 (Grupo 1).

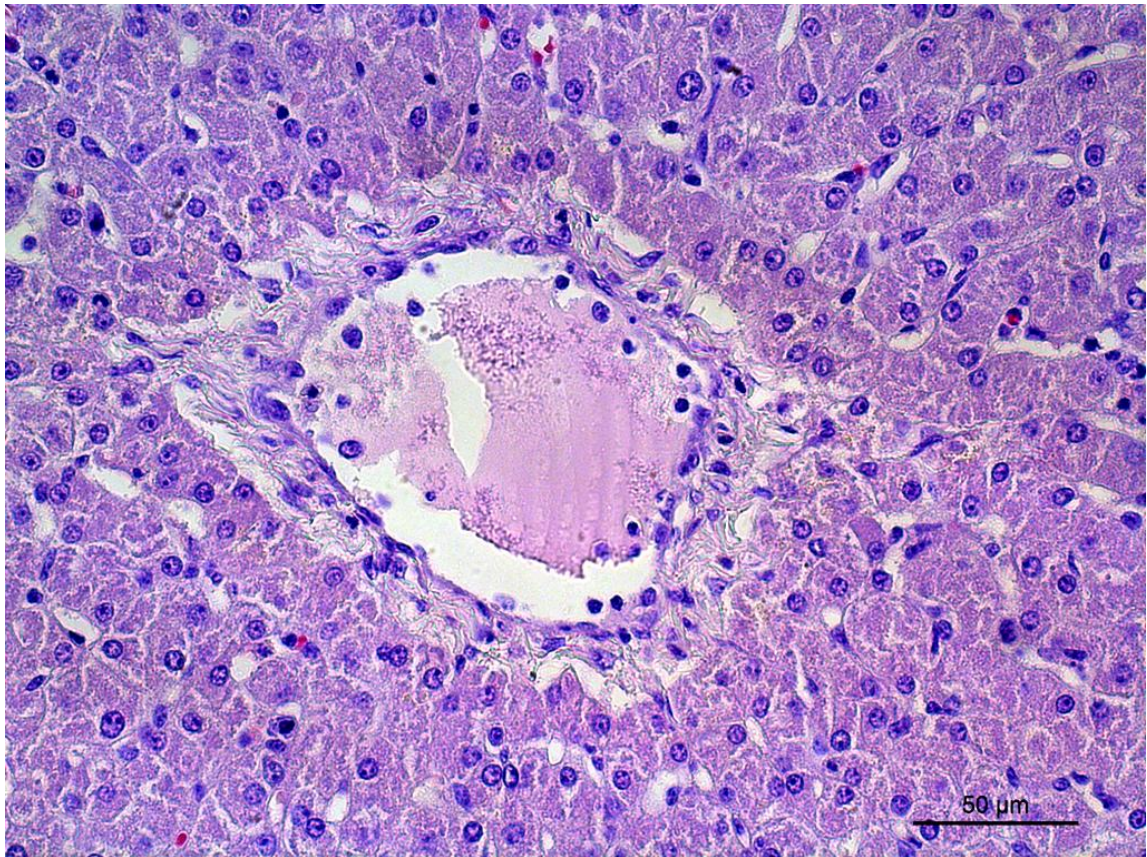


Figura 42. Edema de grau 1 (Grupo 2).

3.3.1.2. CITOCROMO C

Todos os animais apresentaram reação positiva para o anticorpo anti-citocromo C. A reação tinha localização citoplasmática, mais acentuada na região centrolobular e de menor intensidade na região periportal, em todas as preparações, independentemente do grupo.

Os resultados da técnica de citocromo c encontram-se resumidos no quadro 19.

Quadro 19. Classificação da marcação pela técnica de citocromo c.

	Grupo Controlo						Grupo 1 (HES)						Grupo 2 (LR)					
Porco	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11	12	13	14	15	16	17	18
Q-Score	2	3	4	2	4	2	2	4	2	3	3	3	1	2	2	2	3	2
Média	2,833						2,833						2					

Da análise do quadro 19, é possível verificar que a classificação mais baixa obtida, ou seja, com menor marcação de células apoptóticas, foi registada num animal pertencente ao grupo 2, com uma reação débil (Figura 43). A reação moderada (Figura 44) apresentou alguma predominância no grupo controlo e no grupo 2, enquanto a reação intensa (Figura 45) foi observada principalmente no grupo 1. Já a marcação muito intensa registou-se em animais do grupo controlo e do grupo 1 (Figura 46). A média de scores obtidos nos diferentes porcos de cada grupo foi de 2,833 no grupo controlo e grupo 1 e de 2 no caso do grupo 2.

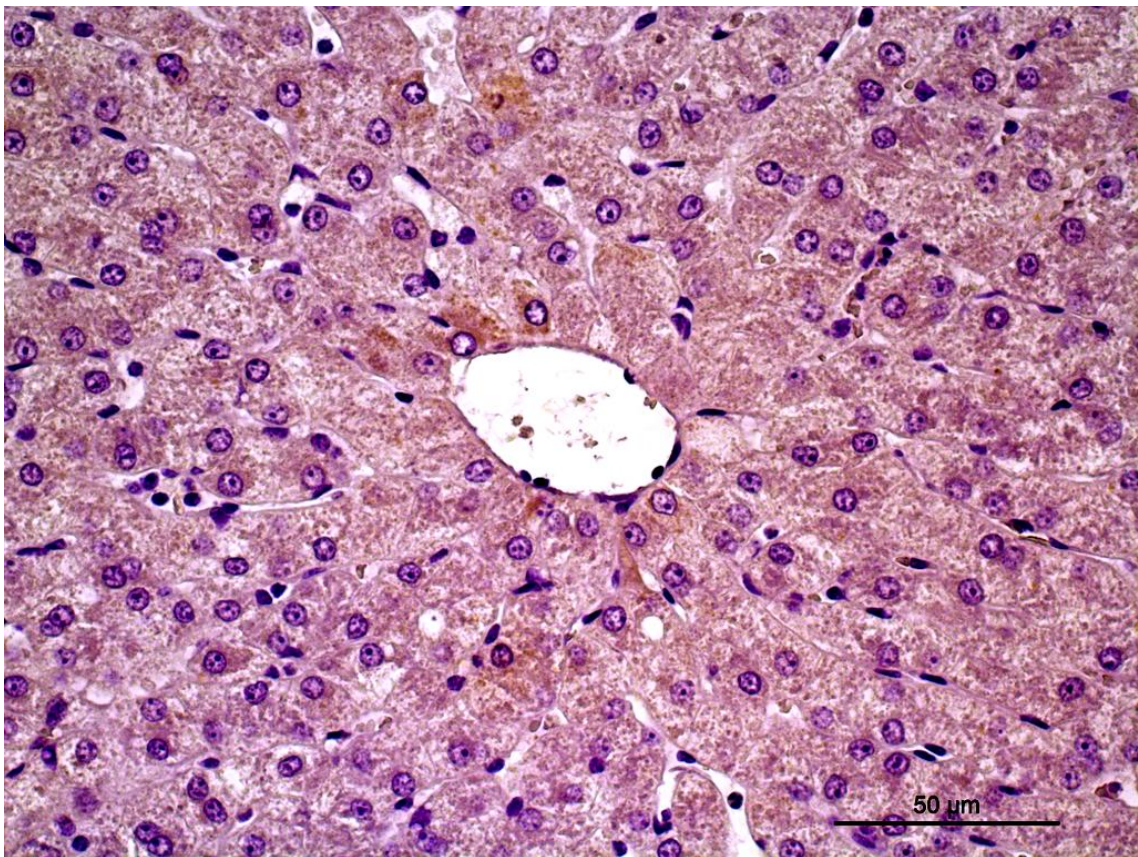


Figura 43. Reação de citocromo c débil (Grupo 2 - grau 1).

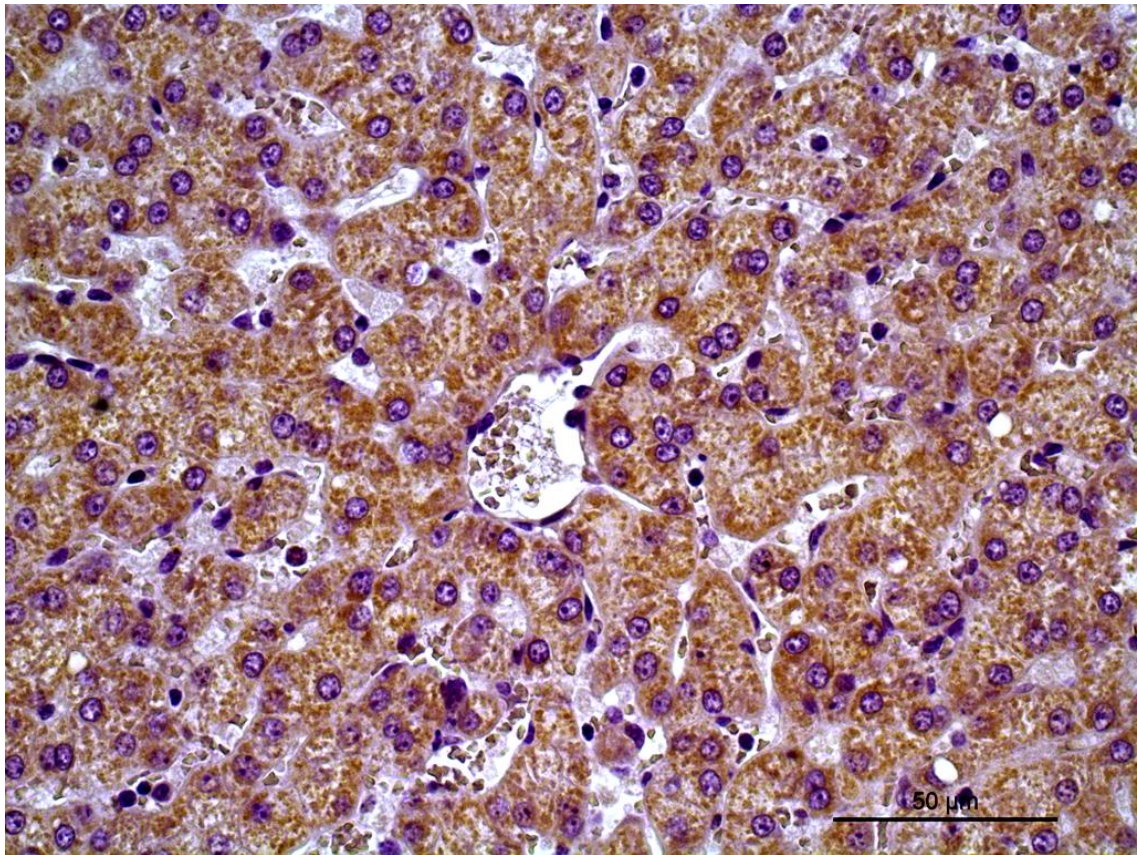


Figura 44. Reação de citocromo c moderada (Grupo 2 - grau 2).

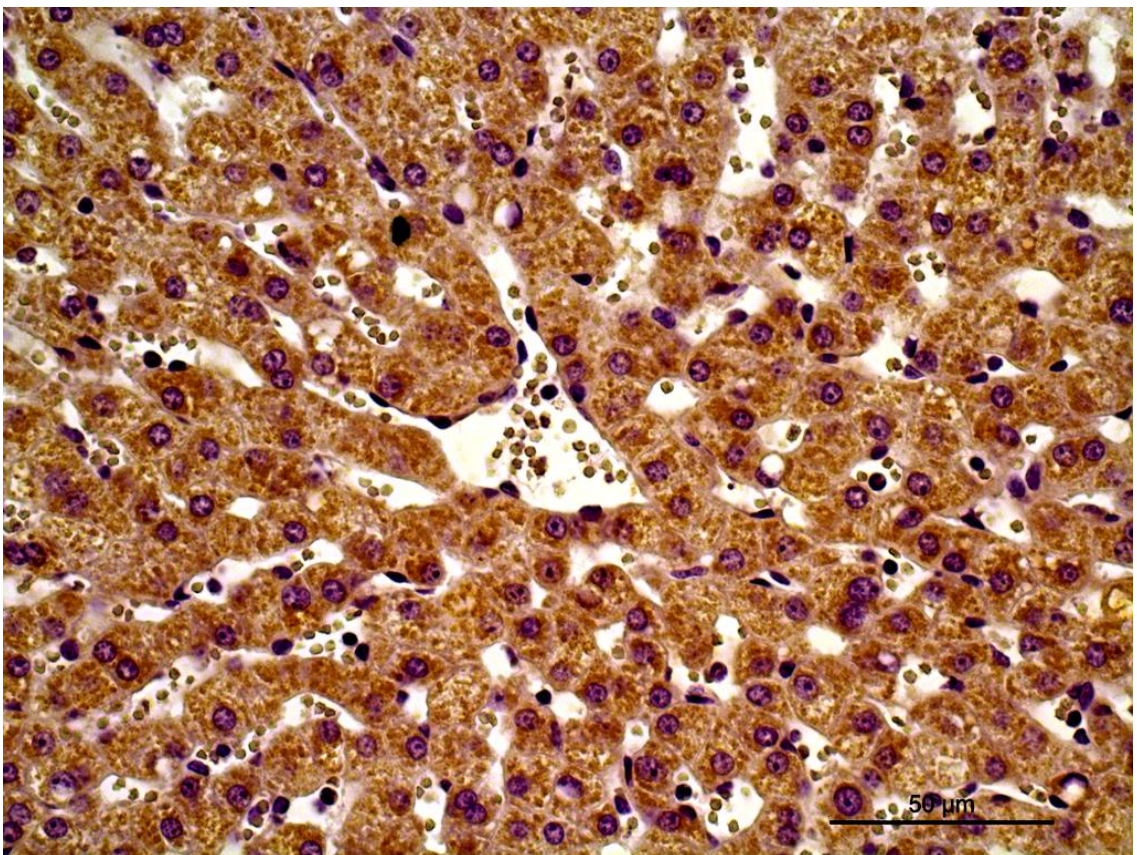


Figura 45. Reação de citocromo c intensa (Grupo controlo - grau 3).

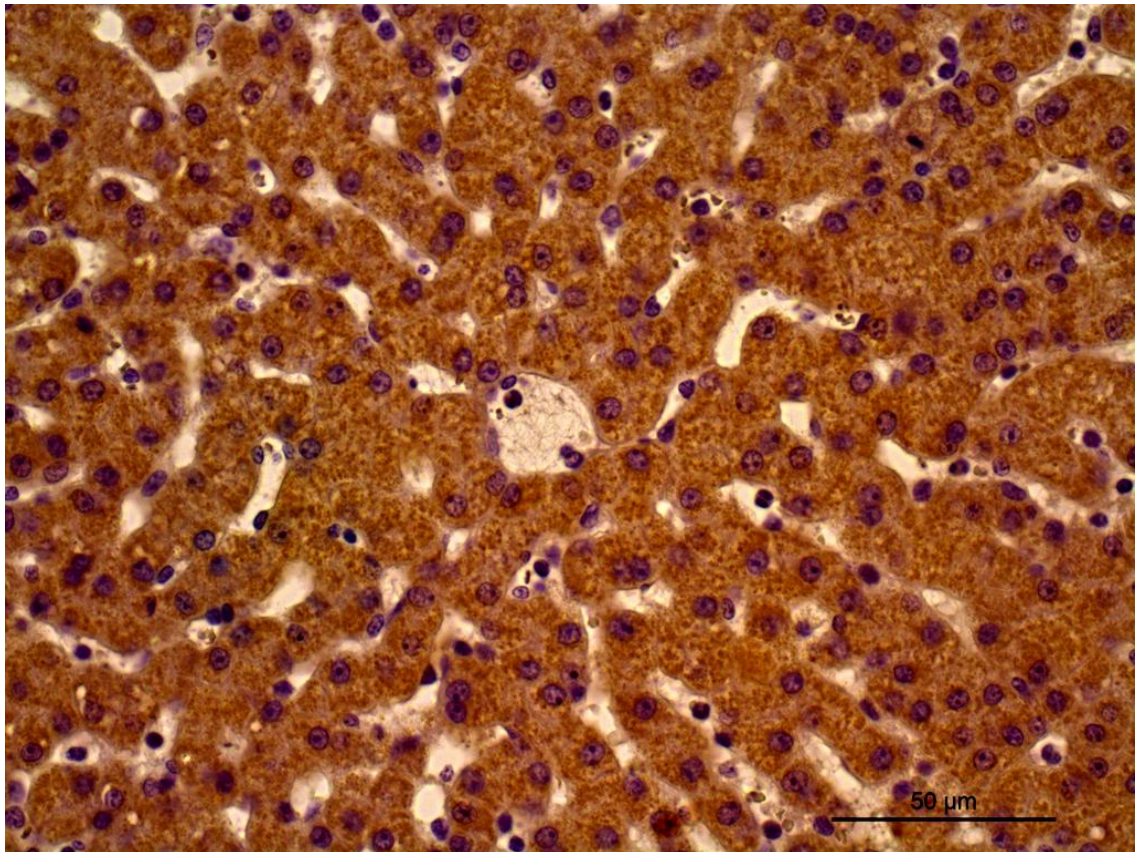


Figura 46. Reação de citocromo c muito intensa (Grupo controlo - grau 4).

3.3.1.3. TUNEL

Os resultados obtidos com o método de TUNEL revelaram quatro animais positivos e dois negativos no grupo controlo, enquanto que no grupo 1 todos os animais foram positivos e no grupo 2 apenas um foi negativo. Ao nível celular, a reação apresentou localização nuclear e apresentou maior intensidade na região centrolobular e menor intensidade na região periportal, sendo mesmo negativa no espaço porta.

Em todos os grupos se obteve reação, sendo que apenas 3 animais não apresentaram qualquer marcação para esta técnica. A reação de grau 1 (Figura 47) foi observada em animais do grupo 1 e do grupo 2. Já a reação de grau 2 (Figura 48) foi registada em animais de todos os grupos. A reação de grau 3 (Figura 49) observou-se em animais dos grupos 1 e 2. Foi ainda observada alguma reação de grau 4 (Figura 50) em alguns animais, sem que no entanto predominasse em nenhum deles, pelo que nenhum animal apresenta um grau de marcação 4.

Da análise da média de Q-score, verificou-se que, tanto do grupo controlo como o grupo 2, obtiveram uma média de 1,33, enquanto o grupo 1 teve uma média superior, de 2,17.

Avaliando o H-score obtido na leitura dessas mesmas amostras, o grupo controlo e o grupo 2 apresentaram valores médios muito semelhantes, 50,46 e 62,62, respetivamente, já o grupo 1 obteve um valor médio muito superior, de 135,1.

Em relação ao total de células apoptóticas, à semelhança dos parâmetros anteriores, o grupo controlo e o grupo 2 apresentaram valores semelhantes, 677,3 e 606,2, respetivamente, ao passo que o grupo 1 teve uma média superior, de 1391.

No que respeita ao índice apoptótico, manteve-se a tendência tendo o grupo controlo e o grupo 2 registado médias muito similares, 29,68 e 33,81%, respetivamente, enquanto, de novo, o grupo 1 apresentou um índice apoptótico bastante superior, de 68,73%.

A média de células apoptóticas/mm² do grupo controlo foi de 1423 e no grupo 2 de 1273, ao passo que, o grupo 1 registou uma média de 2921 células.

Os resultados obtidos, após a avaliação da técnica de TUNEL, podem ser observados no quadro 20.

Quadro 20. Resultados obtidos com recurso a marcação por TUNEL.

	Porco	Q-Score	H-score	Total células apoptóticas	Índice apoptótico	Células apoptóticas/mm ²
Grupo Controlo	1	0	0,16	1	0,19	2,10
	2	0	0,00	0	0,00	0,00
	3	2	120,69	1410	63,51	2962,18
	4	2	70,41	842	34,75	1768,91
	5	2	51,64	756	33,87	1588,24
	6	2	59,86	1055	45,75	2216,39
Grupo 1 (HES)	7	1	20,10	375	20,48	787,82
	8	3	227,53	1628	93,24	3420,17
	9	2	166,74	1484	84,41	3111,65
	10	2	75,67	1234	62,77	2592,44
	11	3	181,84	2033	86,22	4271,01
	12	2	138,60	1589	65,23	3338,24
Grupo 2 (LR)	13	1	9,02	138	8,40	289,92
	14	1	26,90	458	25,54	962,18
	15	0	0,00	0	0,00	0,00
	16	3	215,87	1622	92,21	3407,56
	17	2	107,96	1025	61,19	2153,36
	18	1	15,96	394	15,49	827,73

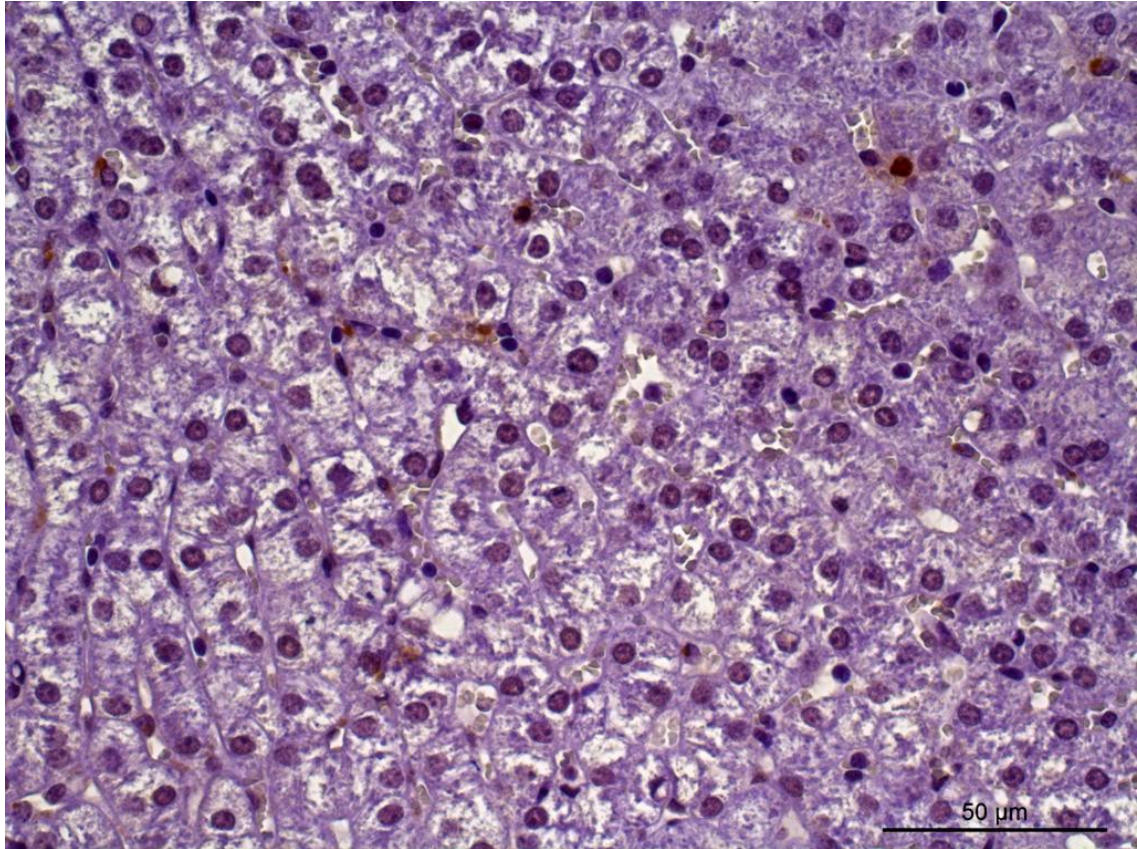


Figura 47. Reação de TUNEL débil (Grupo 2 - grau 1).

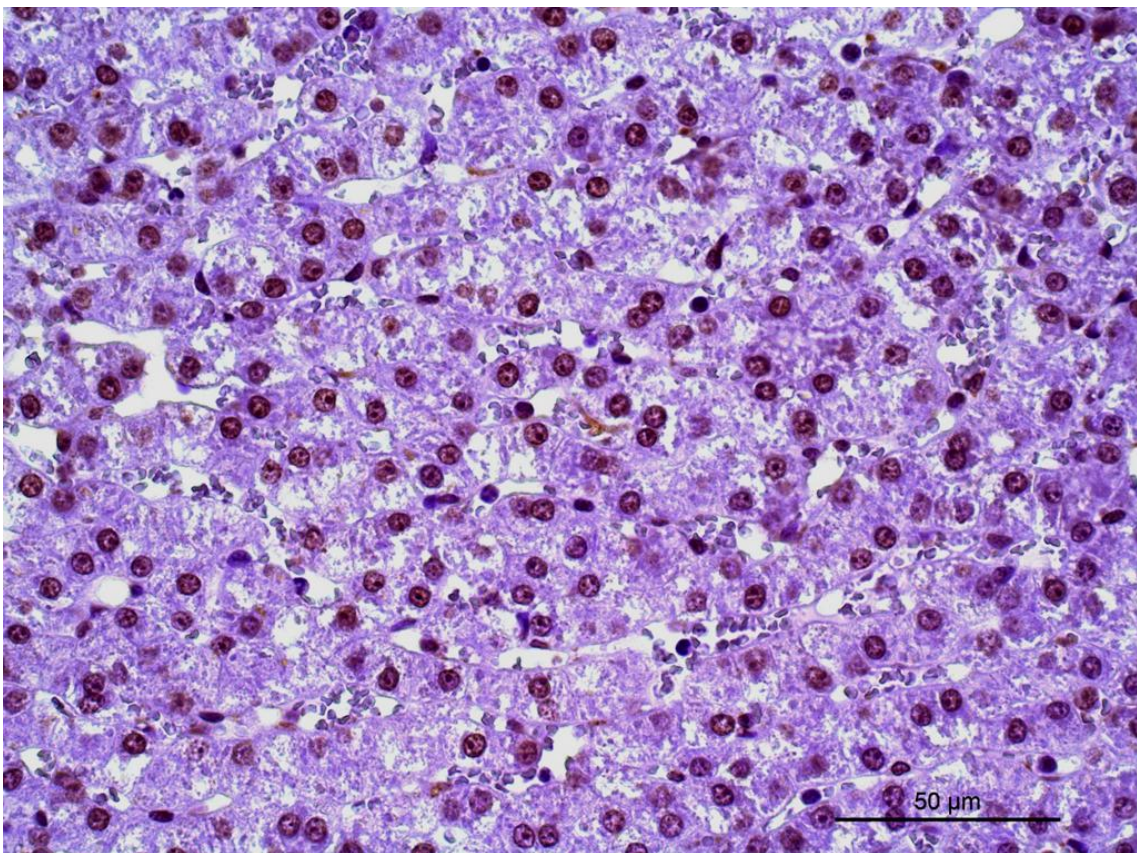


Figura 48. Reação de TUNEL moderada (Grupo 1 - grau 2).

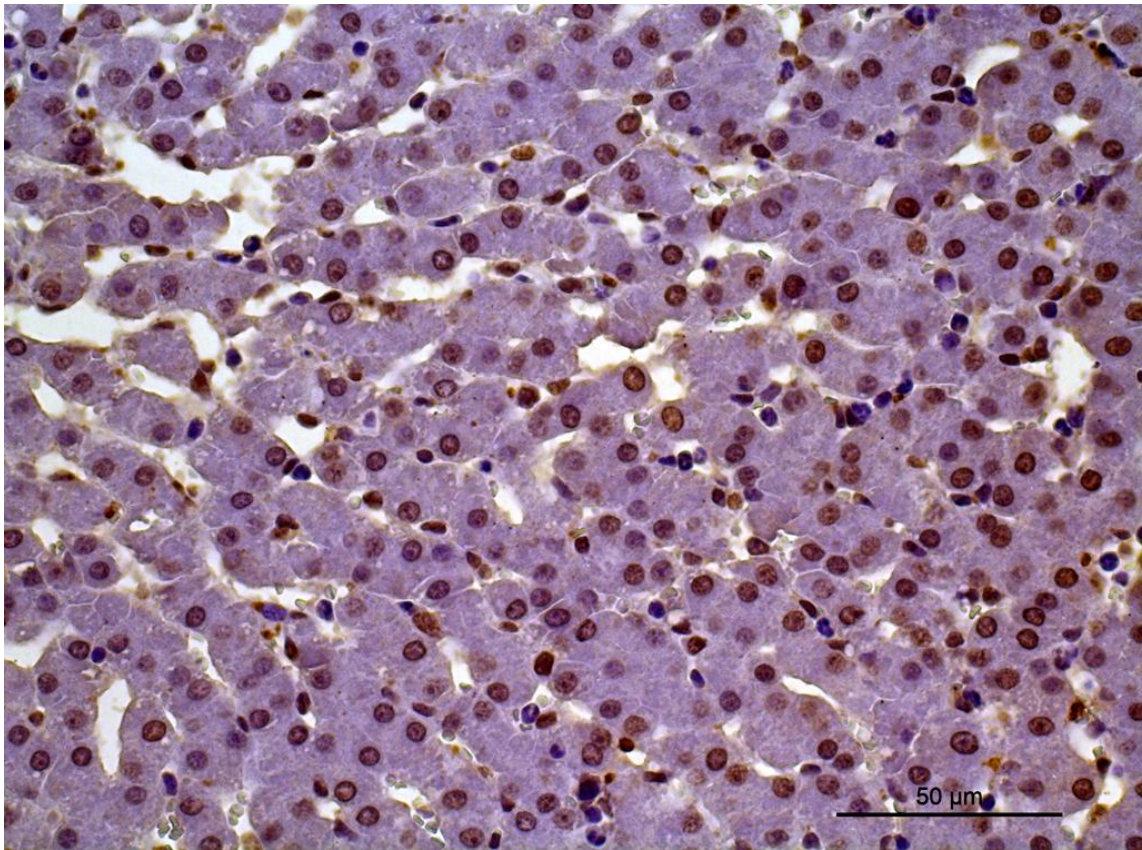


Figura 49. Reação de TUNEL intensa (Grupo 1 - grau3).

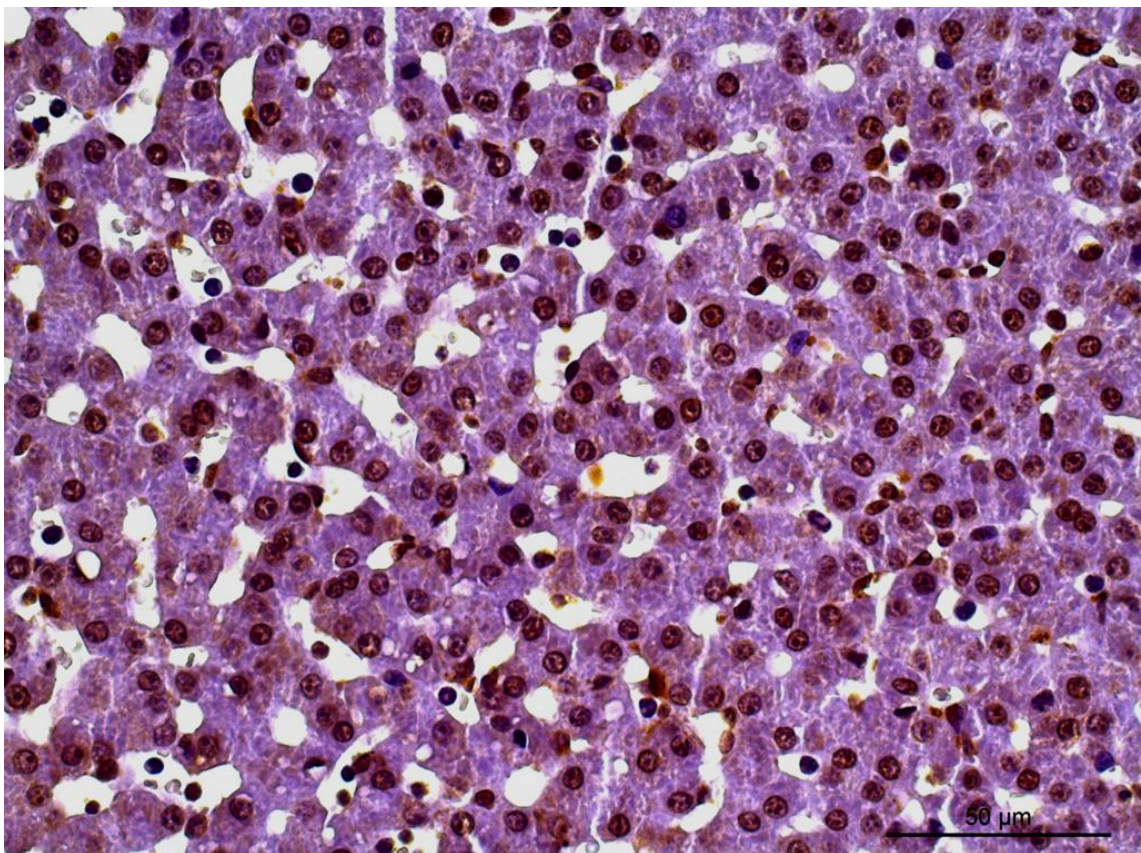


Figura 50. Reação de TUNEL muito intensa (Grupo controlo - grau 4).

Na figura 51, pode observar-se a distribuição dos animais de cada grupo pelos vários intervalos de H-score definidos. Como se pode constatar, a maioria dos animais do grupo controlo e do grupo 2 encontra-se no primeiro intervalo, ou seja, apresentam um grau de lesão apoptótica menor, assim como dois animais do grupo 1. Metade dos animais deste grupo encontra-se no segundo intervalo, indicando um nível de lesão intermédio, tal como um animal dos restantes grupos. No terceiro intervalo encontra-se um animal do grupo 1 e outro do grupo 2, apresentando estes já uma reação mais intensa, com maior incidência de lesão apoptótica.

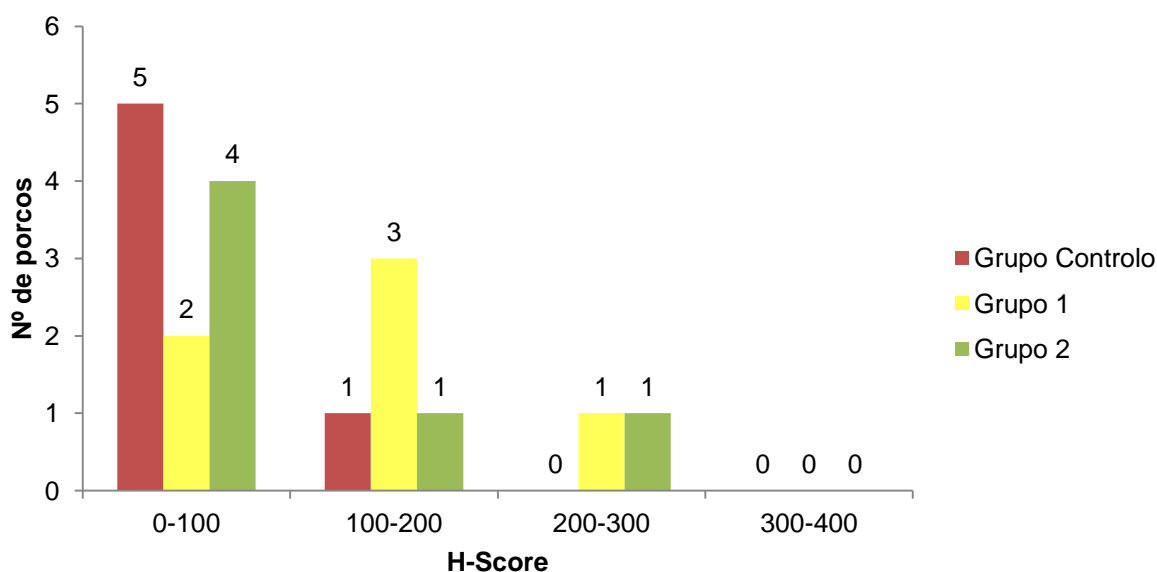


Figura 51. Número de animais de cada grupo existente em cada intervalo de H-score.

O total de células apoptóticas foi variável de grupo para grupo, conforme é possível verificar pela figura 52. O grupo 2 foi aquele que apresentou menor número de células apoptóticas na maioria dos seus animais, tendo quatro animais com poucas células apoptóticas, isto é, menos de 550, sendo que apenas dois animais do grupo controlo e um do grupo 1 conseguiram igual resultado. Metade dos animais do grupo controlo ficou entre as 550 e as 1100 células apoptóticas, à semelhança de um animal do grupo 2. A maioria dos animais do grupo 1 registou entre 1100 e 1650 células apoptóticas, partilhando este intervalo apenas com um animal de cada um dos restantes grupos. O único animal com um registo superior a 1650 células apoptóticas pertencia ao grupo 1, com precisamente 2033 células apoptóticas.

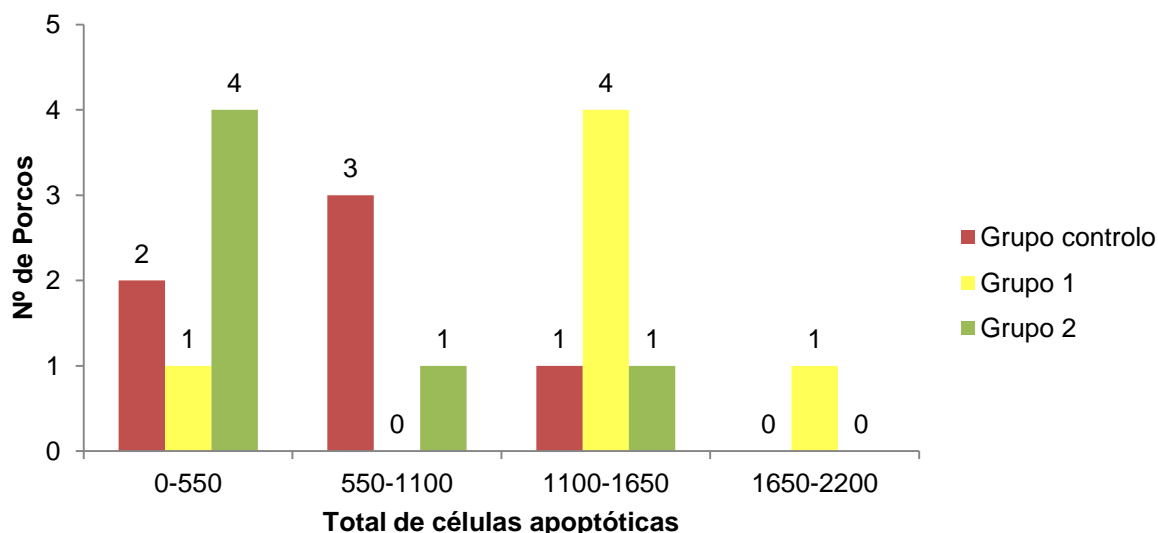


Figura 52. Número de animais de cada grupo em cada intervalo de número total de células apoptóticas.

Na figura 53 pode observar-se a distribuição dos animais dos diferentes grupos pelos vários índices apoptóticos. Metade dos animais do grupo 2 apresentavam um índice apoptótico baixo, com menos de 25% de células apoptóticas, assim como dois animais do grupo control e um do grupo 1. Metade dos animais do grupo control e um animal do grupo 2 tinham entre 25 e 50% de células apoptóticas, correspondendo a um índice apoptótico médio. Dois animais do grupo 1 tinham um índice apoptótico elevado, entre os 50 e 75%, assim como um animal de cada um dos restantes grupos. Com um índice apoptótico muito elevado, isto é, de 75 a 100% de células apoptóticas encontram-se metade dos animais do grupo 1 e um animal do grupo 2.

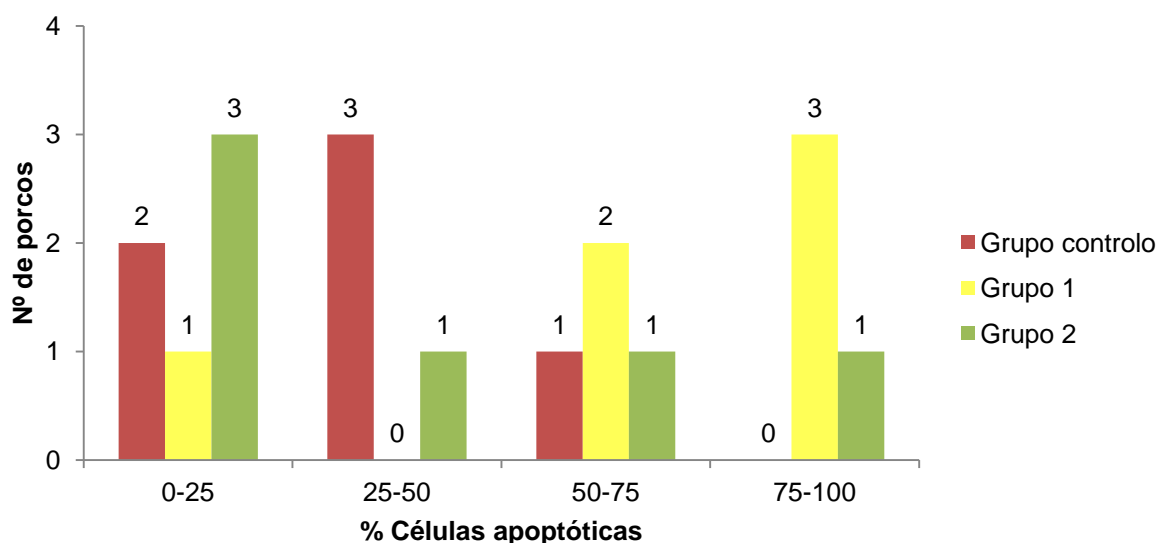


Figura 53. Índice apoptótico.

A distribuição dos animais pelos diferentes intervalos de número de células apoptóticas/mm² pode ser observada na figura 54. O grupo que apresentou menor número por milímetro quadrado foi o grupo 2, onde quatro animais apresentavam menos de 1100 células apoptóticas/mm², assim como dois animais do grupo controle e um do grupo 1. Dois animais do grupo controle e um do grupo 2 apresentaram entre 1100 e 2200 células apoptóticas/mm². Dois animais do grupo controle e do grupo 1 tinham entre 2200 e 3300 células apoptóticas/mm² e três animais do grupo 1 e um do grupo 2 apresentaram o pior resultado, com um total de células apoptóticas/mm² superior a 3300.

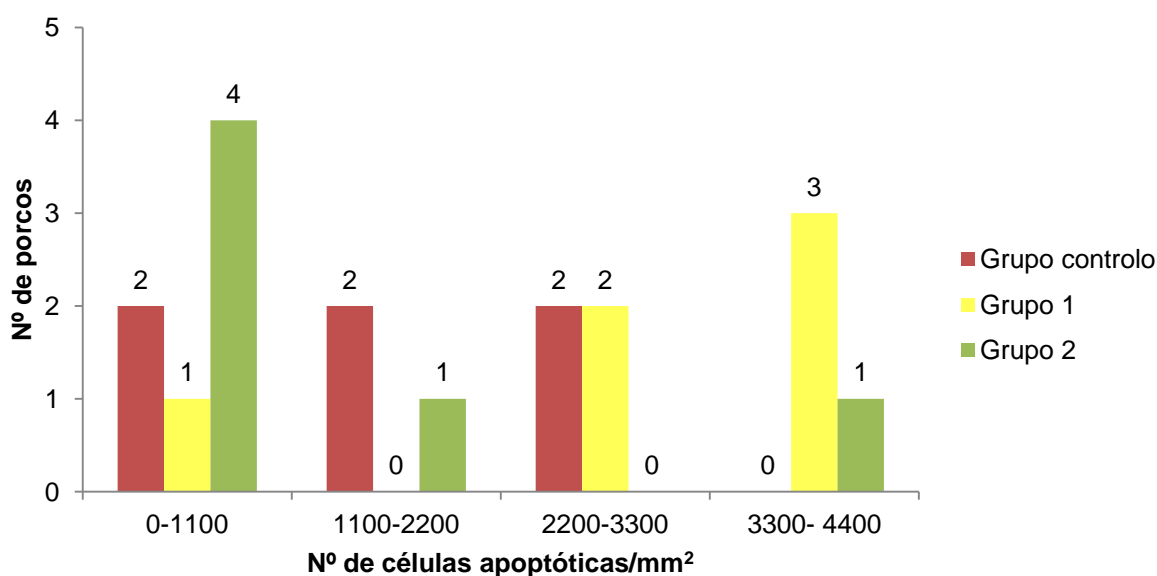


Figura 54. Número de animais de cada grupo por intervalo de número de células apoptóticas/mm².

3.3.1.4. M30

A totalidade dos animais apresentou reação positiva para o anticorpo monoclonal M30. A reação apresentou localização citoplasmática, mais acentuada na região centrolobular e de menor intensidade na aproximação da região periportal, em todos os grupos. Os espaços porta mostraram-se negativos à reação em todas as preparações avaliadas.

Com esta técnica identificou-se que se encontravam presentes todos os graus de intensidade, sendo que em todos os grupos se observou reação de grau 1 (Figura 55), grau 2 (Figura 56) e grau 3 (Figura 57). Já reação de grau 4 (Figura 58) só foi observada esporadicamente no grupo 1.

A média de Q-score para o grupo controlo e para o grupo 2 foi de 1,33, já para o grupo 1 foi superior, de 2,83. Em relação à média de H-score, a registada no grupo 1, 120,8, foi superior à obtida no grupo controlo, 52,11, ou no grupo 2, 54,56.

Os valores médios no total de células apoptóticas do grupo controlo e do grupo 2 também foram muito semelhantes, 936,8 e 942,2, respetivamente. No grupo 1 registou-se uma média um pouco superior, de 1534 células apoptóticas.

A média do índice apoptótico foi muito semelhante entre o grupo controlo e o grupo 2, 39,78 e 42,73% respetivamente, já no caso do grupo 1 subiu para 65,45%.

O número médio de células apoptóticas por milímetro quadrado foi, uma vez mais, muito semelhante entre o grupo controlo e o grupo 2, com 1968 e 1994 células, respetivamente, e no grupo 1 foi de 3222 células apoptóticas/mm².

No quadro 21, estão registados os resultados obtidos após a avaliação da técnica de M30.

Quadro 21. Resultados obtidos com recurso a marcação por M30.

	Porco	Q-Score	H-score	Total células apoptóticas	Índice apoptótico	Células apoptóticas/mm ²
Grupo Controlo	1	1	31,36	507	29,53	533,12
	2	1	24,54	428	21,46	450,05
	3	2	98,23	1241	52,25	1034,94
	4	2	82,37	1370	50,87	1440,59
	5	1	58,60	1005	40,02	1056,78
	6	1	45,62	1070	44,56	1125,13
Grupo 1 (HES)	7	3	89,84	1006	44,81	1057,83
	8	2	90,11	977	55,35	1027,35
	9	3	163,59	1819	75,85	1912,85
	10	3	115,87	1510	67,83	1587,80
	11	3	184,73	2128	83,42	2237,64
	12	3	125,67	1761	65,46	1851,74
Grupo 2 (LR)	13	1	21,63	385	19,91	449,82
	14	1	64,27	814	46,70	855,94
	15	1	37,53	626	27,58	658,25
	16	1	68,18	1007	47,77	1058,89
	17	3	135,37	1842	75,03	1936,91
	18	1	44,84	979	39,40	1029,44

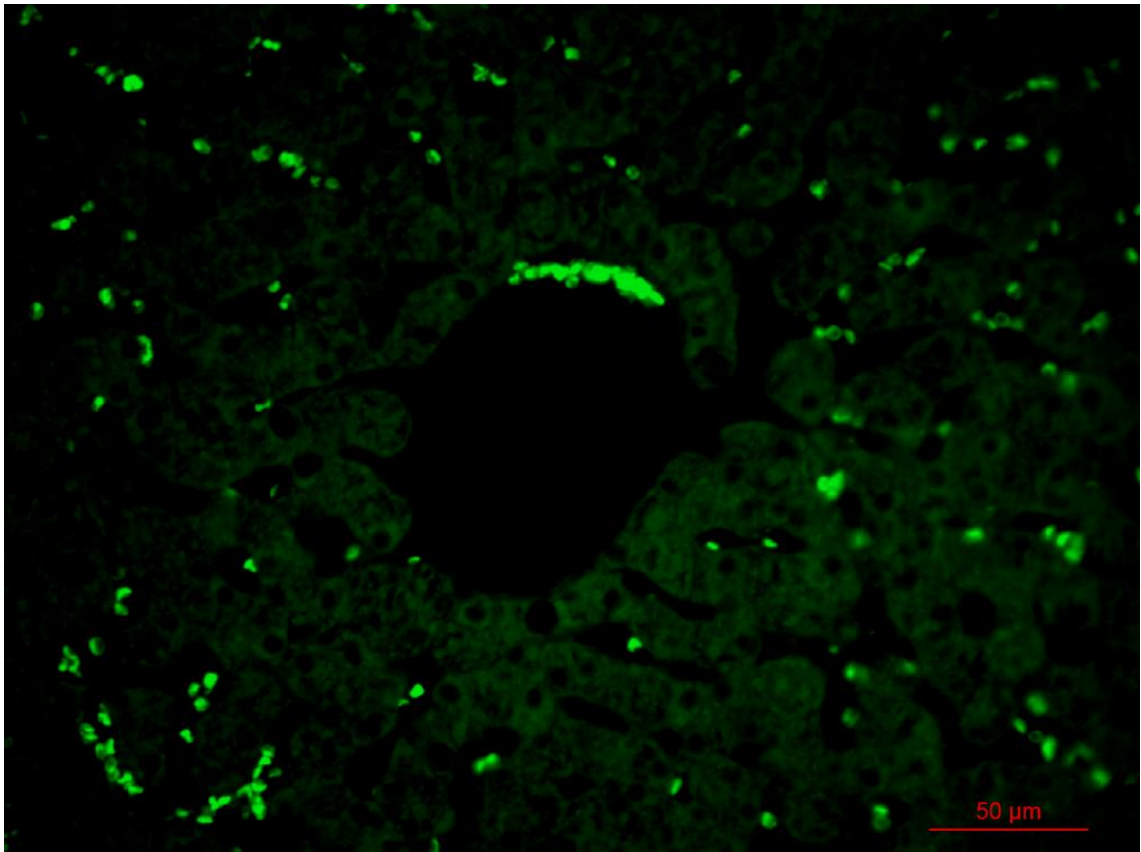


Figura 55. Reação de M30 débil (Grupo 1 - grau 1).

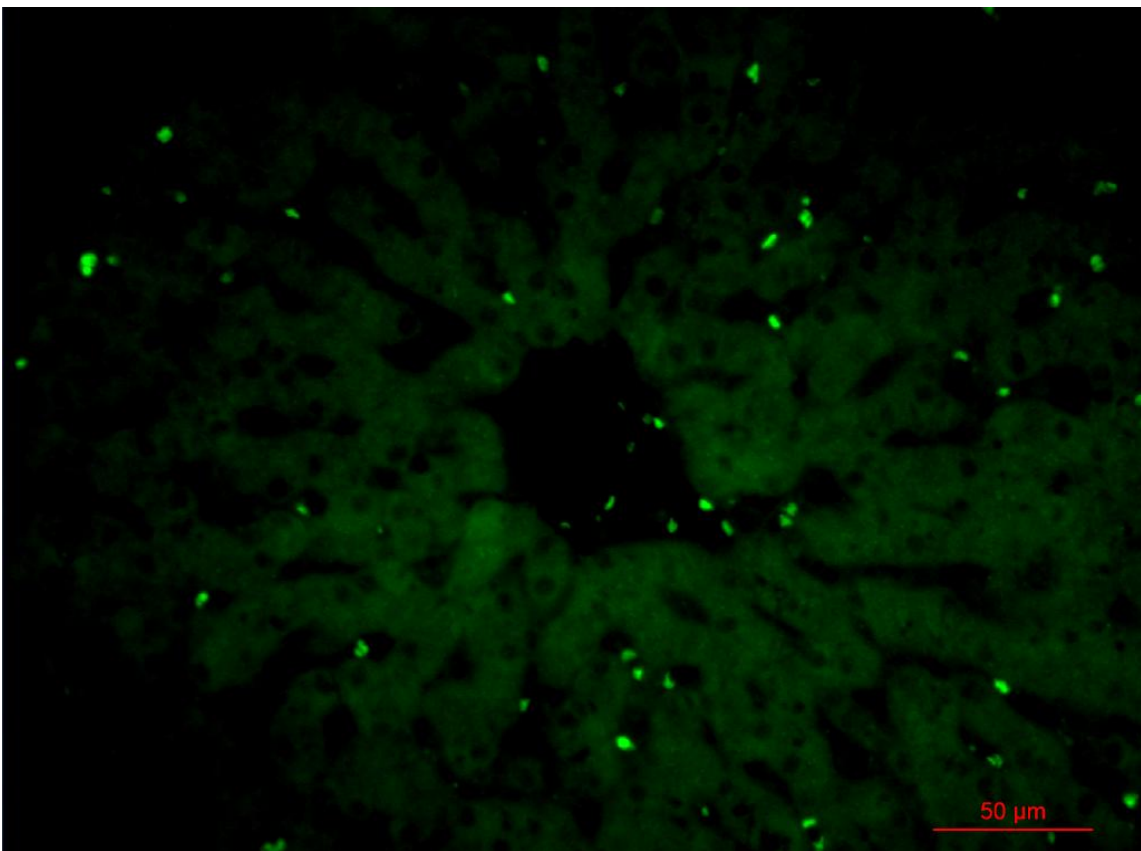


Figura 56. Reação de M30 moderada (Grupo controlo - grau 2).

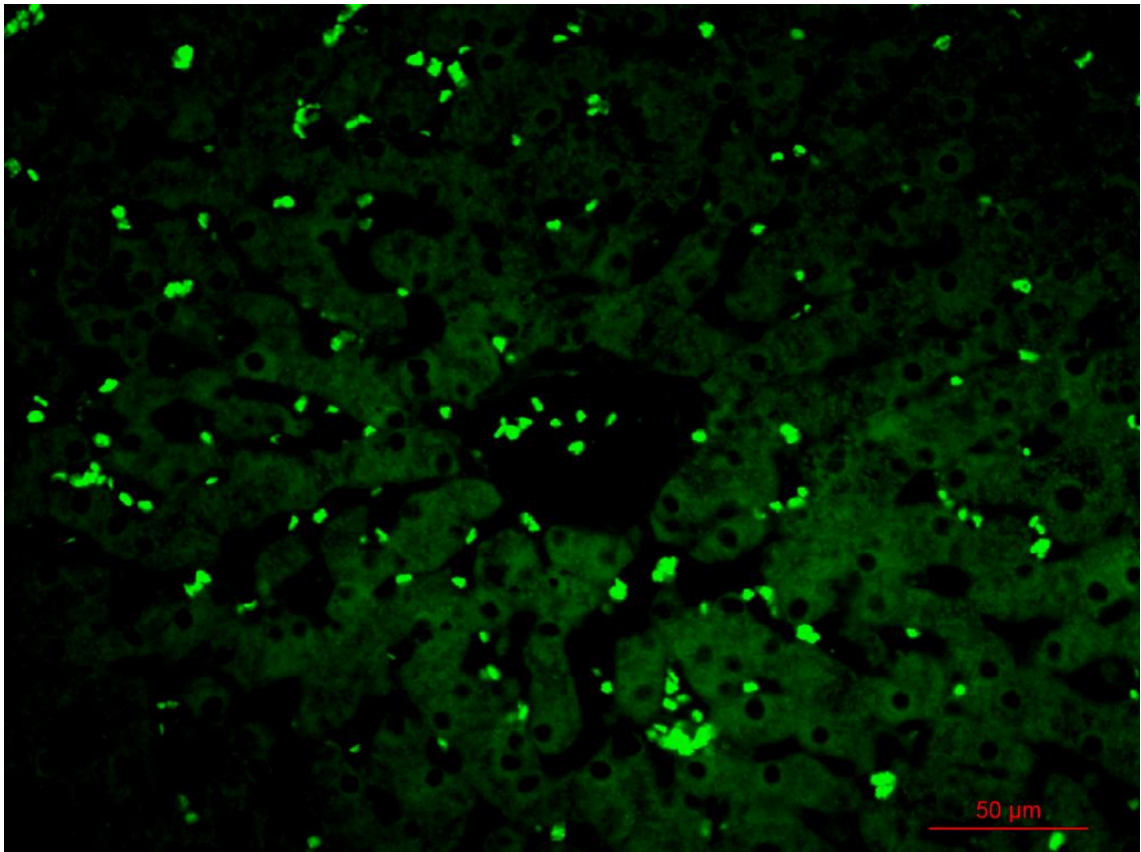


Figura 57. Reação de M30 intensa (Grupo 2 - grau 3).

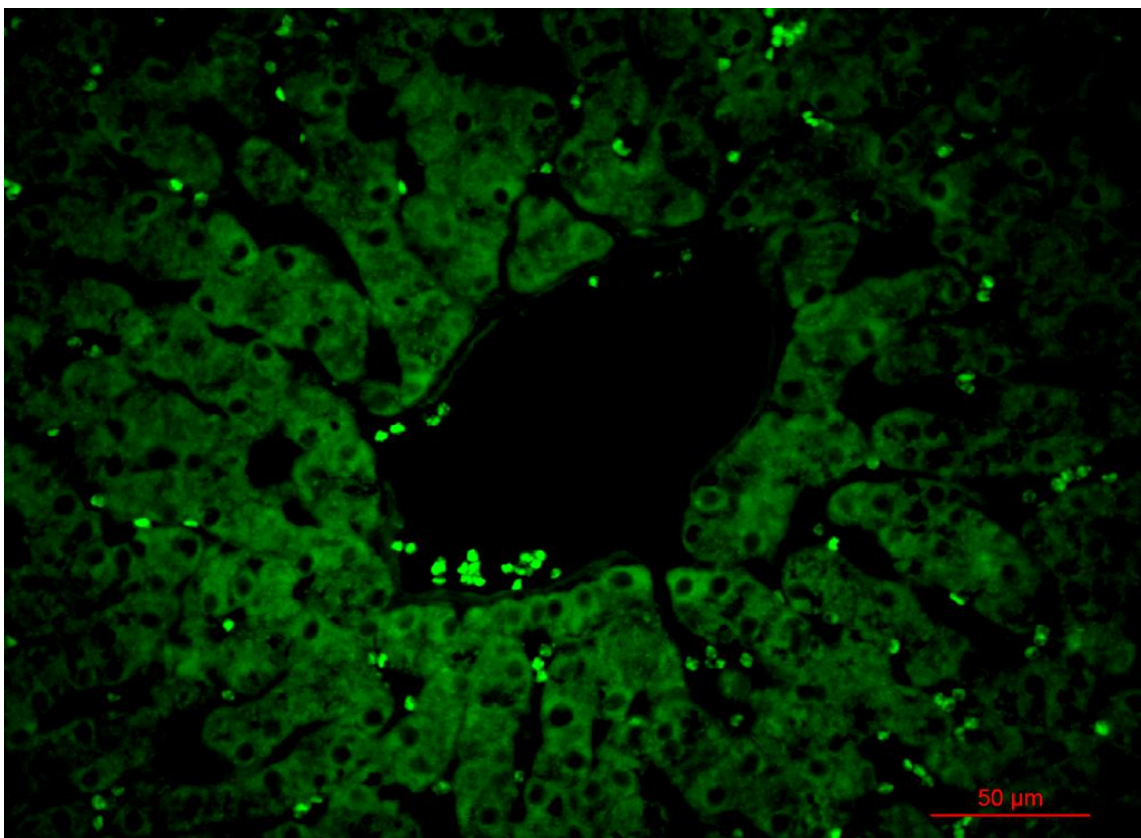


Figura 58. Reação de M30 muito intensa (Grupo 1 - grau 4).

Na figura 59, podemos observar a distribuição dos animais de cada grupo pelos vários intervalos de H-score definidos. Todos os animais do grupo controlo, assim como a grande maioria dos animais do grupo 2 e dois animais do grupo 1 apresentaram um H-score inferior a 100, ou seja, uma lesão apoptótica de baixa intensidade. A maioria dos animais do grupo 1 apresentou uma lesão com maior gravidade, assim como um animal do grupo 2, com um H-score entre os 100 e os 200.

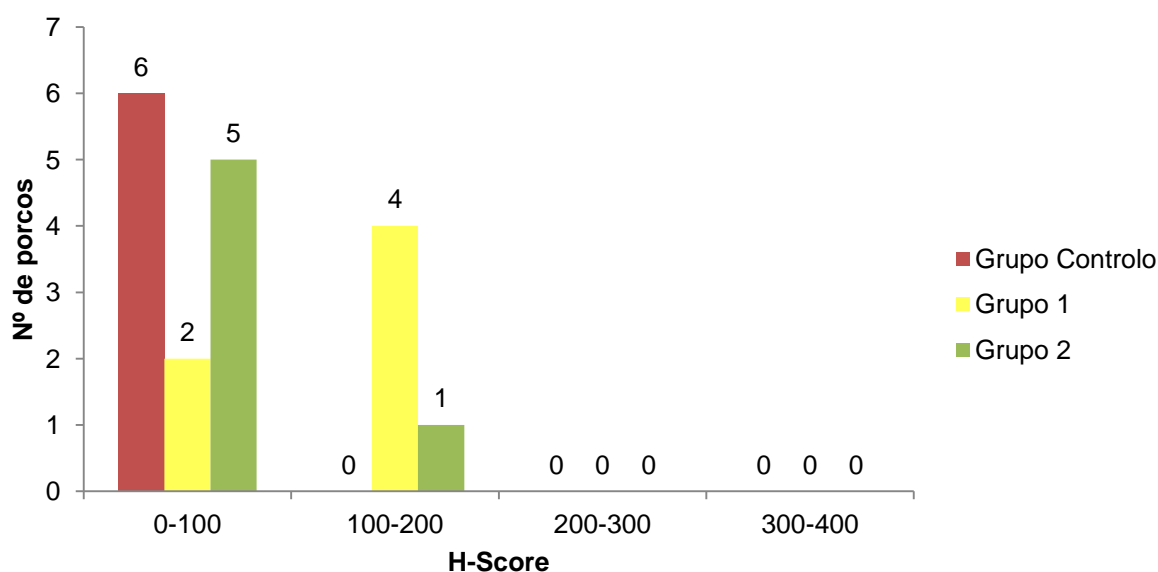


Figura 59. Número de animais de cada grupo existente em cada intervalo de h-score.

O total de células apoptóticas foi muito variável de grupo para grupo, conforme se pode confirmar na figura 60. Apenas dois animais do grupo controlo e um do grupo 2 apresentaram menos de 550 células apoptóticas. A maioria dos animais do grupo 2 apresentou entre 550 e 1100 células apoptóticas, tal como dois animais de cada um dos restantes grupos. Dois animais do grupo controlo e um do grupo 1 tiveram entre 1100 e 1650 células apoptóticas. No último patamar, com mais de 1650 células apoptóticas, encontramos maioritariamente animais do grupo 1, num total de três animais e apenas um animal do grupo 2.

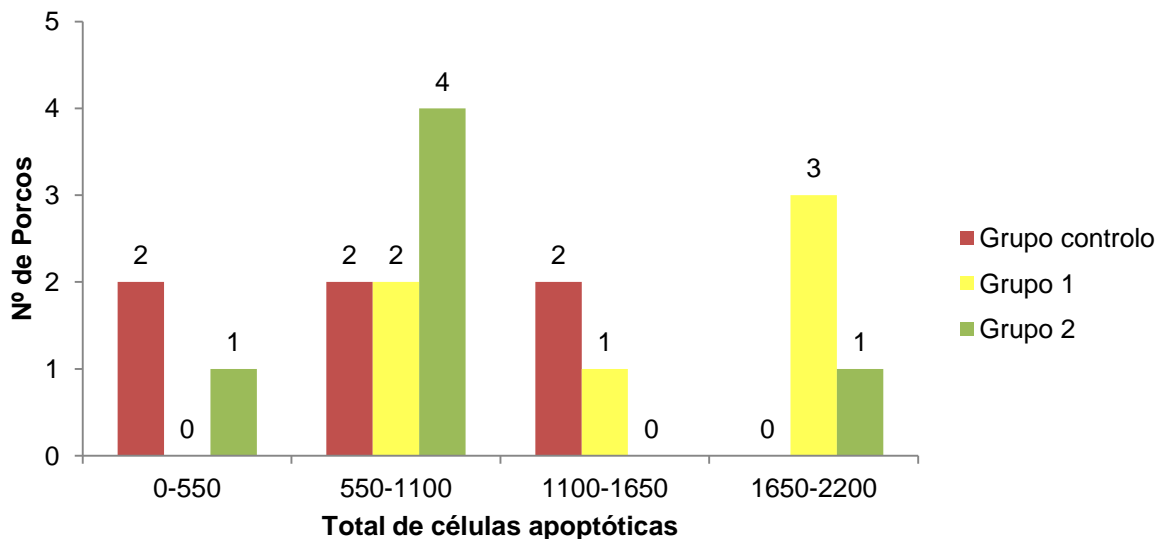


Figura 60. Número de animais de cada grupo em cada intervalo de número total de células apoptóticas.

Na figura 61 pode-se observar a distribuição dos animais dos diferentes grupos pelos vários intervalos de índice apoptótico. Apenas um animal do grupo control e outro do grupo 2 apresentaram menos de 25% de células apoptóticas, ou seja, um índice apoptótico baixo. Metade dos animais do grupo control apresentava um índice apoptótico médio, isto é entre os 25 e os 50%, assim como quatro animais do grupo 2 e um animal do grupo 1. Dois animais do grupo control e metade dos animais do grupo 1 tinham entre 50 e 75% de células apoptóticas, apresentando um índice apoptótico elevado. Com mais de 75% de células apoptóticas e um índice apoptótico muito elevado apenas se encontraram dois animais do grupo 1 e um animal do grupo 2.

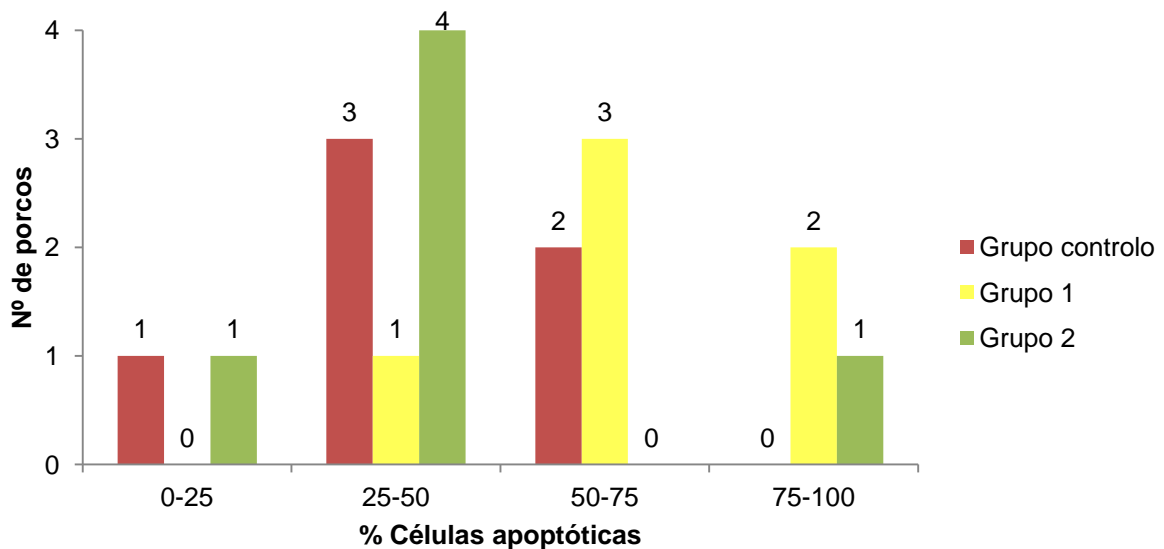


Figura 61. Índice apoptótico.

A distribuição dos animais pelos diferentes intervalos de número de células apoptóticas/mm² pode ser observada na figura 54. Dois animais do grupo controlo, à semelhança de um do grupo dois apresentaram menos de 600 células apoptóticas/mm². Metade dos animais do grupo controlo, quatro animais do grupo 2 e dois animais do grupo um apresentavam entre 600 e 1200 células apoptóticas/mm². Apenas dois animais, um do grupo controlo e o outro do grupo 1 tiveram entre 1200 e 1800 células apoptóticas/mm². Mais de 1800 células apoptóticas/mm² só se observaram em metade dos animais do grupo 1 e um animal do grupo 2.

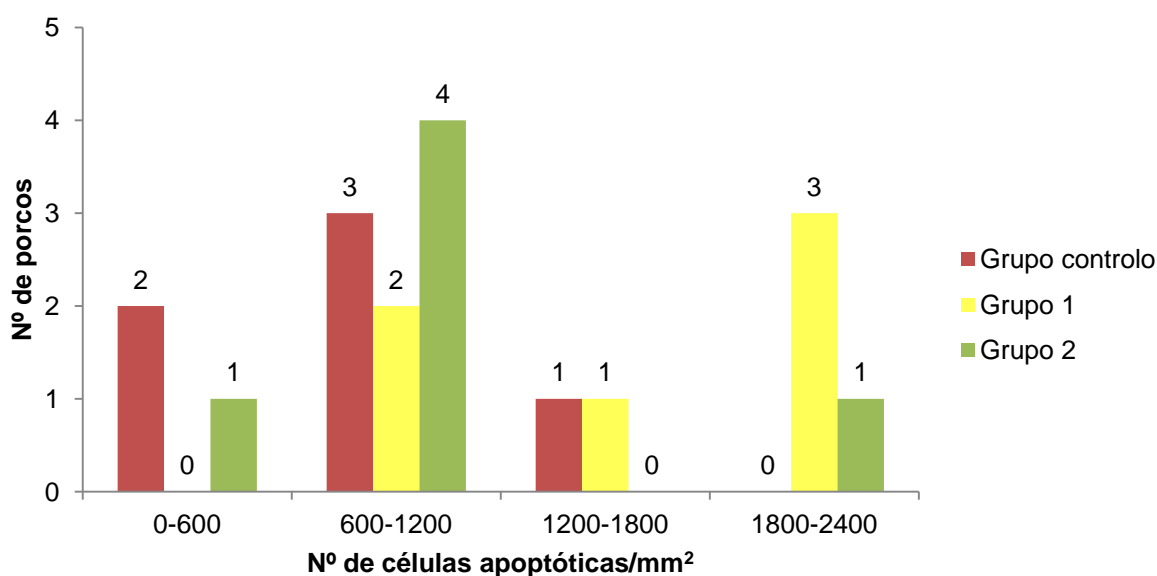


Figura 62. Número de animais de cada grupo por intervalo de número de células apoptóticas/mm².

O quadro 22 reúne os resultados de todos os métodos de avaliação utilizados.

Quadro 22. Resumo das classificações obtidas nos diferentes métodos de identificação de lesão celular.

	Porco	H&E	Citocromo C	TUNEL	M30
Grupo Controlo	1	5	2	0,16	31,36
	2	3	3	0,00	24,54
	3	2	4	120,69	98,23
	4	3	2	70,41	82,37
	5	5	4	51,64	58,60
	6	7	2	59,86	45,62
Grupo 1 (HES)	7	0	2	20,10	89,84
	8	7	4	227,53	90,11
	9	5	2	166,74	163,59
	10	6	3	75,67	115,87
	11	3	3	181,84	184,73
	12	5	3	138,60	125,67
Grupo 2 (LR)	13	3	1	9,02	21,63
	14	6	2	26,90	64,27
	15	7	2	0,00	37,53
	16	3	2	215,87	68,18
	17	3	3	107,96	135,37
	18	6	2	15,96	44,84

3.4. DISCUSSÃO

Analisando os resultados obtidos com a coloração de hematoxilina & eosina constatou-se que o grupo em que se registaram lesões de menor gravidade e, conseqüentemente, detentor de uma maior preservação da arquitetura celular, foi o grupo controlo. Já o grupo em que se observaram lesões mais acentuadas foi o grupo 2, aquele em que se utilizou o lactato de Ringer, o que pode ser justificado pelos efeitos pró-inflamatórios, que incluem, entre outros, a ativação de neutrófilos, bem como o aumento da apoptose. Por outro lado, este agravamento das lesões observado pode estar relacionado com a rápida difusão dos cristaloides para o espaço intersticial, tornando-os menos eficientes na reposição volémica (Liss, 2012; Mazzaferro, 2013).

Um outro motivo pode ainda ser a interação entre os fármacos anestésicos e os fluidos, podendo ser justificada de duas formas, pela mais rápida distribuição do

lactato de Ringer pelo espaço intersticial, o que diminui o tempo de interação com o anestésico e também pelo menor aumento de volume intravascular, quando comparado com o hidroxietilamido, o que diminui a diluição do anestésico, não conseguindo minimizar os efeitos nocivos causados pelo mesmo (Silva *et al.*, 2013).

Em relação à técnica de citocromo c, os dados obtidos não permitiram obter uma diferença significativa entre os diversos grupos, no entanto, foi possível constatar que a média de Q-Score obtida foi superior no grupo controlo e no grupo 1, em comparação com a média do grupo 2. Neste método não foi possível realizar a avaliação do H-score, nem do número de células apoptóticas, nem do índice apoptótico, devido à intensa marcação citoplasmática que tornava difícil a distinção dos limites celulares.

Todos os parâmetros avaliados na técnica de TUNEL revelaram que o grupo controlo e o grupo 2 apresentaram valores médios muito semelhantes e que o índice apoptótico foi superior no grupo 1.

Com o método de M30 obtiveram-se diferenças significativas entre os grupos no que diz respeito ao H-score atribuído à reação, sendo que o H-score obtido no grupo 1 foi superior ao obtido no grupo controlo e no grupo 2. O índice apoptótico entre o grupo controlo e o grupo 2 foi muito semelhante, sendo substancialmente inferior ao registado no grupo 1.

Todos os métodos para deteção da apoptose apresentaram o mesmo padrão de marcação, ou seja, uma marcação mais intensa na região centrolobular e com um decaimento na intensidade na aproximação à região periportal, tal pode ser justificado pelos diferentes níveis de concentração de oxigénio que se verificam entre a zona centrolobular, onde existe uma menor concentração de oxigénio e as células apresentam maior suscetibilidade à hipóxia e maior predisposição a mecanismos apoptóticos. Já na zona periportal, onde existe uma grande concentração de oxigénio, as células estão mais protegidas da hipóxia (Lemasters, 2001; Heijnen *et al.*, 2002; Teoh & Farrell, 2003; Helling, 2005, Dogan & Aslan, 2011; Cheng *et al.*, 2014).

Estudos sugerem ainda que o propofol exerce alguns efeitos sobre o consumo de oxigénio a nível hepático, fazendo com que este aumente e predispondo o fígado a uma maior probabilidade de entrar em hipoperfusão. Este fenómeno pode explicar o porquê de, no caso do grupo controlo, em que não houve

a exposição à hipoperfusão, se encontrarem também algumas lesões com o mesmo padrão (Carmichael *et al.*, 1993; Zhu *et al.*, 2008).

Apesar do fígado ser um tecido sensível a métodos imunohistoquímicos devido à riqueza dos seus tecidos em nucleases endógenas, todas as técnicas utilizadas para a deteção de fenómenos apoptóticos, apresentaram resultados muito semelhantes, sendo que, o método mais sensível e confiável entre os utilizados (M30) corroborou os resultados obtidos nas restantes (Citocromo C e TUNEL) (Stähelin *et al.*, 1998; Pulkkanen *et al.*, 2000; Grassi *et al.*, 2004).

A técnica de Citocromo C recorre à atividade das proteínas avidina e biotina, trata-se de um método que deteta a apoptose na sua fase inicial e, mesmo sendo reconhecida por Garcia (2013) como passível de falsos positivos, pouco específica e causadora de muito fundo, acabou por apresentar resultados bastante semelhantes aos restantes métodos.

A técnica de TUNEL, a qual recorre à identificação de locais de fragmentação de DNA, sendo por isso uma técnica que só deteta a apoptose já numa fase mais tardia, acarreta um elevado custo e apresenta alguma tendência para falsos positivos, no entanto, obteve resultados muito semelhantes aos restantes ensaios (Stähelin *et al.*, 1998; Pulkkanen *et al.*, 2000).

O M30 é um anticorpo desenvolvido para interagir com a citoqueratina 18 e é bastante útil e específico na deteção de estados iniciais de apoptose, permitindo detetar a apoptose antes de qualquer um dos restantes métodos utilizados, contudo possui a desvantagem dos seus custos elevados (Garcia, 2013).

No global, as técnicas de deteção de eventos apoptóticos, apesar das diferentes vias a que recorrem para a deteção dos mesmos, apontaram no sentido de que as amostras dos animais tratadas com lactato de Ringer tiveram um grau de lesão muito semelhante ao observado no grupo controlo, enquanto que as amostras dos animais tratados com hidroxietilamido apresentam um maior grau de lesão hepática.

3.5. CONCLUSÕES

1ª As lesões histopatológicas hepáticas identificadas pela técnica de hematoxilina e eosina na sequência de hipoperfusão subsequente a hemorragia prolongada foram subtis e podem ser justificadas em parte pela anestesia, uma vez

que também estiveram presentes no grupo controlo. Foi, no entanto, notório um agravamento no grupo 2.

2ª Os métodos de imunohistoquímica e imunofluorescência implementados pela primeira vez no laboratório de anatomia patológica da ESAV, no decurso do projeto PTDC/CVT/101999/2008, foram bem sucedidos e resultaram em tecidos de suíno, nomeadamente no fígado.

3ª Os resultados obtidos pelos estudos imunohistoquímicos para deteção de eventos apoptóticos, mais acessíveis, de Citocromo C e de TUNEL foram confirmados/corroborados pelo método mais sensível e dispendioso, que foi o método de imunofluorescência de M30.

4ª Os resultados obtidos com os métodos de imunohistoquímica e de imunofluorescência, ao contrário da tendência, apesar de pouco significativa, verificada no estudo histopatológico, conduzem à conclusão de que os animais tratados com lactato de Ringer apresentam menor grau de lesão, quando comparados com os animais tratados com hidroxietilamido 130/0,4 e apresentam valores muito semelhantes a animais que não foram sujeitos a sangramento ou qualquer reposição volémica.

Assim, podemos concluir que o lactato de Ringer possui uma maior capacidade de prevenção da lesão de hipoperfusão a nível hepático, quando comparado com o hidroxietilamido 130/0,4 e de preservação da arquitetura celular em situações de hipoperfusão, hemorragia e recuperação sob anestesia geral.

4. CONSIDERAÇÕES FINAIS

A hipoperfusão, independentemente da sua etiologia, pode afetar o funcionamento normal do fígado, o que pode ter consequências graves para o restante organismo. Como tal, o controlo da lesão de hipoperfusão/reperfusão hepática, deve ser feito o mais rapidamente e corretamente possível. Este controlo deve ser feito com recurso a fluidoterapia.

No momento de decisão sobre qual o fluido a utilizar, podemos agora, após análise dos resultados obtidos nos diversos métodos imunohistoquímicos e histológicos, aconselhar que segundo os mesmos, o uso de um cristalóide, nomeadamente o lactato de Ringer, apresenta um maior grau de proteção do tecido hepático, do que um colóide, nomeadamente o hidroxietilamido 130/0,4.

Assim, damos o nosso contributo para facilitar a escolha do fluido mais apropriado para situações de volémia reduzida, assim como do protocolo mais adequado para esses casos.

A função do enfermeiro veterinário é também muito importante durante a abordagem destas emergências veterinárias, tendo por competências a monitorização e moldagem do tratamento à evolução do paciente.

5. REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

Abou-Khalil B, Scalea TM, Trooskin SZ, Henry SM, Hitchcock R (1994). Hemodynamic responses to shock in young trauma patients: Need for invasive monitoring. *Critical Care Medicine*. **22**: 633-639.

Adamantos S (2008). Fluid therapy- patient assessment. *Abstracts European Veterinary Conference Voorjaarsdagen*. Amsterdam: 60-61.

Aehlert B (2011). *Paramedic Practice Today: above and beyond*. Massachusetts, Jones & Barlett Learning. Volume 1: 232-234.

Aldrich J (2009). Shock Fluids and Fluid Challenge. In Silverstein DC & Hopper K (Eds). *Small Animal Critical Care Medicine*. Missouri, Saunders Elsevier: 276-280

Aldrige P, O'Dwyer L (2013). *Practical Emergency and Critical Care Veterinary Nursing*. Chichester, Wiley-Blackwell: 30-40.

Al-Khafaji A, Webb AR (2004). Fluid resuscitation. *Continuing Education in Anaesthesia, Critical Care & Pain*. **4 (4)**: 127-131.

Angele MK, Schneider CP, Chaudry IH (2008). Bench-to-bedside review: Latest results in hemorrhagic shock. *Critical Care*. **12**: 218-231.

Ba ZF, Wang P, Koo DJ, Cioffi WG, Bland KI, Chaudry IH (2000). Alterations in tissue oxygen consumption and extraction after trauma and hemorrhagic shock. *Critical Care Medicine*. **28**: 2837-2842.

Barbee RW, Reynolds PS, Ward KR (2010): Assessing shock resuscitation strategies by oxygen debt repayment. *Shock*. **33**: 113.

Bilkovski RN, Rivers EP, Horst HM (2004). Targeted resuscitation strategies after injury. *Current Opinion in Critical Care*. **10**: 529-538.

Boag AMA (2011) How to perfuse/transfuse my trauma patient. *Proceedings of the Southern European Veterinary Conference – SEVC*. Barcelona.

Boldt J, Ince C (2010). The impact of fluid therapy on microcirculation and tissue oxygenation in hypovolemic patients: a review. *Intensive Care Med*. **36**: 1299-1308.

Brunkhorst FM, Engel M, Bloos F, Meier-Hellmann A, Ragaller M, Weiler N, Moerer O, Gruending M, Oppert M, Grond S, Olthoff D, Jaschinski U, John S, Rossaint R, Welte T, Schaefer M, Kern P, Kuhnt E, Kiehntopf M, Hartog C, Natanson C, Loeffler M, Reinhart K (2008). Intensive Insulin Therapy and Pentastarch Resuscitation in Severe Sepsis. *The New England Journal of Medicine*. **358**:125-39.

Buchard KW, Brasel K, Capella J, Pritts TA (2013). Shock: Cell Metabolic Failure. In Lawrence PF (Ed). *Critical Illness in Essentials of General Surgery* (5ª Edição). Philadelphia, Lippincott Williams & Wilkins: 93-94.

Carmichael FJ, Crawford MW, Kayyam N, Saldivia V (1993). Effect of Propofol Infusion on Splanchnic Hemodynamics and Liver Oxygen Consumption in the Rat. *Anesthesiology*. **79**: 1051-1060.

Chan DL (2008). What's New in Colloid Fluids?. *Abstracts European Veterinary Conference Voorjaarsdagen*. Amsterdam: 73-74.

Cheng MX, Cen ZZ, Cai YL, Liu CA, Tu B (2011). Astragaloside IV Protects Against Ischemia Reperfusion in a Murine Model of Orthopic Liver Transplantation. *Transplantation Proceedings*. **43**: 1456-1461.

Cheng Q, Yang G, Ma J, Li J, Shan Q (2014). Effects of different types of fluid resuscitation on hepatic mitochondria and apoptosis. *Experimental and Therapeutic Medicine*. **7 (2)**: 335-342.

Cooke WH, Ryan KL, Convertino VA (2004). Lower body negative pressure as a model to study progression to acute hemorrhagic shock in humans. *Journal of Applied Physiology*. **96**:1249-1261.

Cullen JM, van den Ingh T, Bunch SE, Rothuizen J, Washabau RJ, Desmet VJ (2006). Morphological classification of circulatory disorders of the canine and feline liver. In Rothuizen J, Bunch SE, Charles JA, Cullen JM, Desmet VJ, Szatmári V, Twedt DC, van den Ingh T, Winkle TV, Washabau RJ (eds). *WSAVA Standards for Clinical and Histological Diagnosis of Canine and Feline Liver Diseases*. Edinburgh, Churchill Livingstone: 41–59.

Davis H, Jensen T, Johnson A, Knowles P, Meyer R, Rucinsky R, Shafford H (2013). Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats. *2013 AAHA/AAFP Fluid Therapy Guidelines for Dogs and Cats*: 5-15

Detre S, Jotti GS, Dowsett M (1995). A “quickscore” method for immunohistochemical semiquantitation: validation for oestrogen receptor in breast carcinomas. *Journal of Clinical Pathology*. **48**: 876-878.

Dogan S, Aslan M (2011). Hepatic ischemia–reperfusion injury and therapeutic strategies to alleviate cellular damage. *Hepatology Research*. **41**: 103-117.

Donohoe C (2012). *Fluid Therapy for Veterinary Technicians and Nurses*. Iowa, Wiley-Blackwell: 16-17, 149-152, 155.

Driessen B, Brainard B (2006). Fluid therapy for the traumatized patient. *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. **16(4)**: 276-299.

Elling B (2012). Pathophysiology. In Elling B & Smith M (Eds). *Nancy Caroline’s Emergency Care in the Streets (7ª Edição)*. Massachusetts, Jones & Barlett Learning: 366

Figueira ERR (2007). Efeito da solução salina hipertônica nas lesões resultantes da isquemia/reperfusão hepática: estudo experimental em ratos. Faculdade de Medicina da Universidade de São Paulo, São Paulo: 20-21.

Garcia CSP (2013). Avaliação da técnica imunohistoquímica como método de detecção da apoptose a nível celular. Escola Superior Agrária de Viseu, Viseu: 15-25, 41-54, 65-69, 77-82.

Girbes ARJ, Groeneveld ABJ (2000). Circulatory optimisation in patients with or at risk for shock. *Clinical Intensive Care*. **11**: 77-88.

Grassi A, Susca M, Ferri S, Gabusi E, D’Errico A, Farina G, Maccariello S, Zauli D, Bianchi FB, Ballardini G (2004). Detection of the M30 Neoepitope as a New Tool to Quantify Liver Apoptosis. *American Journal of Clinical Pathology*. **121**: 211-219.

Groeneveld ABJ (2013). Hypovolemic Shock. In Parrillo JE & Dellinger RF (Eds). *Critical Care Medicine: Principles of Diagnosis and Management in the Adult* (4ª Edição). Philadelphia, Elsevier Saunders: 379-407

Hamimy W, Khalil M, Ismail M, Salem WT, Fayed AM, Khalek MA, Mussad I, Djurberg H, Al-Khoja A, Al-Yafi W, Shabacy A, Soliman S, Naguib A, Al-Zamk H, Maan M, Khalaf M, Honjul N, Al-Zoghaiby N, El-Ela MA, Kafafi Y, Zeyada H, Maher K, Gad MS (2011). Waxy-Maize HES 130/0.4; evidence based clinical decisions. *Egyptian Journal of Anaesthesia*. **27**: 197-202

Haywood-Johnson RJ, Holcomb JB, Gonzalez EA, Peng Z, Pati S, Park PW, Wang W, Zaske AM, Menge T, Kozar RA (2011). Modulation of syndecan-1 shedding after hemorrhagic shock and resuscitation. *PlosOne*. **6**: e23530.

Helling TS (2005). The Liver and Hemorrhagic Shock. *Journal of the American College of Surgeons*. **201 (5)**: 774-783.

Hughes D (2006). WHAT'S BEST FOR HYPOVOLEMIC SHOCK – CRYSTALLOIDS OR COLLOIDS?. *Proceedings Of The North American Veterinary Conference Volume 20*. Orlando, Florida: 243-245.

Ildefonso JA, Arias-Díaz J (2010). Pathophysiology of liver ischemia-Reperfusion injury. *Cirurgía Española*. **87 (4)**: 202-209.

Jasani S (2011). *Saunders Solutions in Veterinary Practice: Small Animal Emergency Medicine*. Missouri, Saunders Elsevier: 3-8, 19-27.

Kang HJ, Sol MY, Park DY, Lee SH, Shin DH, Kim JY, Choi KU, Kim HW, Lee CH, Huh GY (2006). Assessment of Apoptosis by M30 Immunoreactivity and the Relationship with the MSI status and the Clinicopathological Characteristics of Colorectal Carcinomas. *The Korean Journal of Pathology*. **40**: 319-325.

Kasiewicz J, Puyana JC (2011). Resuscitation of Hypovolemic Shock. In Vincent J, Abraham E, Kochanek P, Moore FA, Fink MP (eds). *Textbook of Critical Care* (6ª Edição). Missouri, Elsevier Saunders: 1395-1398

Keefe J (2012). Shock and Initial Stabilization. In Norkus CL (Ed). *Veterinary technician's manual for small animal emergency and critical care*. Chichester, Wiley-Blackwell: 26; 30-32.

Kim J, He L, Lemasters JJ (2003). Mitochondrial permeability transition: a common pathway to necrosis and apoptosis. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. **304**: 463-470

Lemasters, JJ. (2001) Hypoxic, ischemic and reperfusion injury to liver. In Arias IM, Boyer JL, Fausto N, Jakoby WB, Schachter D, Shafritz DA (Eds). *The Liver Biology and Pathobiology* (4^a Edição). New York, Raven Press.

Liss D (2012). Fluid Therapy, Electrolyte, and Acid–Base Disorders. In Norkus CL (Ed). *Veterinary technician's manual for small animal emergency and critical care*. Chichester, Wiley-Blackwell: 437-446.

Mazzaferro E (2013). *Small Animal Fluid, Electrolyte and Acid-base Disorders*. London, Manson Publishing Ltd: 47-77, 131-137.

Mazzaferro EM (2011). The use of colloids in clinical practice. *Proceedings of the Congreso Latinoamericano de Emergencia y Cuidados Intensivos LAVECCS*. Santiago de Chile.

McKinley BA, Butler BD (1999). Comparison of skeletal muscle Po₂, Pco₂, and pH with gastric tonometric Pco₂ and pH hemorrhagic shock. *Critical Care Medicine*. **27**: 1869-1877.

Mizock BA, Falk JL (1992). Lactic acidosis in critical illness. *Critical Care Medicine*. **20**: 80.

Mongan PD, Fontana JL, Chen R, Bünger R (1999). Intravenous pyruvate prolongs survival during hemorrhagic shock in swine. *American Journal of Physiology*. **277**: 2253-2263.

Moretti EW, Robertson KM, El-Moalem H, Gan TJ (2003). Intraoperative Colloid Administration Reduces Postoperative Nausea and Vomiting and Improves Postoperative Outcomes Compared with Crystalloid Administration. *Anesthesia and Analgesia*. **96**:611–617

Myburgh JA, Finfer S, Bellomo R, Billot L, Cass A, Gattas D, Glass P, Lipman J, Liu B, McArthur C, McGuinness S, Rajbhandari D, Taylor CB, Webb SAR (2012). Hydroxyethyl Starch or Saline for Fluid Resuscitation in Intensive Care. *The New England Journal of Medicine*. **367**:1901-1911.

Nolan J (2001). Fluid resuscitation for the trauma patient. *Resuscitation*. **48**: 57-69.

Oliveira-Santos M, Lopes MF, Catré D, Gonçalves E, Cabrita A (2012). Efeito de Hidroxietilamido sobre Lesão Renal Aguda em Modelo de Isquemia-Reperfusão Hepática. *Acta Médica Portuguesa*. **25 (5)**: 308-316.

Pachtinger GE, Drobatz K (2008). Assessment and Treatment of Hypovolemic States. In Morais HA & DiBartola SP (Eds). *Advances in Fluid, Electrolyte, and Acid-Base Disorders in Small Animal Practice* (4ª Edição). Philadelphia, Elsevier Saunders: 629-640.

Perner A, Haase N, Guttormsen AB, Tenhunen J, Klemenzson G, Åneman A, Madsen KR, Møller MH, Elkjær JM, Poulsen LM, Bendtsen A, Winding R, Steensen M, Berezowicz P, Søe-Jensen P, Bestle M, Strand K, Wiis J, White JO, Thornberg KJ, Quist L, Nielsen J, Andersen LH, Holst LB, Thormar K, Kjældgaard A, Fabritius ML, Mondrup F, Pott FC, Møller TP, Winkel P, Wetterslev J (2012). Hydroxyethyl Starch 130/0.42 versus Ringer's Acetate in Severe Sepsis. *The New England Journal of Medicine*. **367**:124-134.

Phillips DP, Kaynar AM, Kellum JA, Gomez H (2013). Crystalloids vs. colloids: KO at the twelfth round?. *Critical Care*. **17**:319.

Pulkkanen KJ, Laukkanen MO, Naarala J, Yla-Herttuala S (2000). False-positive apoptosis signal in mouse kidney and liver detected with TUNEL assay. *Apoptosis*. **5**: 329-333.

Quireze C, Montero EF, Leitão RM, Juliano Y, Fagundes DJ, Poli-de-Figueiredo LF (2006). Ischemic preconditioning prevents apoptotic cell death and necrosis in early and intermediate phases of liver ischemia-reperfusion injury in rats. *Journal of Investigative Surgery*. **19 (4)**: 229-236.

Reilly PM, Wilkins KB, Fuh KC, Haglund U, Bulkley GB (2001). The mesenteric hemodynamic response to circulatory shock: An overview. *Shock*. **15**:329.

Rizoli SB (2003). Crystalloids and colloids in trauma resuscitation: a brief overview of the current debate. *Journal of Trauma-Injury, Infection, and Critical Care*. **54**: 82-88.

Rothuizen J (2008). Liver. In Steiner JM (ed). *Small Animal Gastroenterology*. Hannover, Schlütersche Verlagsgesellschaft mbH & Co.: 241-245, 263

Rothuizen J, Meyer HP (2000). History, physical examination, and signs of liver disease. In: Ettinger SJ, Feldman EC (eds). *Textbook of Veterinary Internal Medicine* (5ª edição). Philadelphia, WB Saunders: 1272-1277.

Rudloff E (2012). An update on colloid therapy. *Proceedings of the Congreso Latinoamericano de Emergencia y Cuidados Intensivos LAVECCS*. Mexico DF.

Rushing GD, Britt LD (2008). Reperfusion injury after hemorrhage. A collective review. *Annals of Surgery*. **247**:929-937.

Schlichtig R, Kramer DJ, Pinsky MR (1991). Flow redistribution during progressive hemorrhage is a determinant of critical O₂ delivery. *Journal of Applied Physiology*. **70**: 169-178.

Shoemaker WC, Appel PL, Kram HB (1990). Measurement of tissue perfusion by oxygen transport patterns in experimental shock and in high-risk surgical patients. *Intensive Care Medicine*. **16**: 135-144.

Silva A, Sousa E, Palmeira A, Amorim P, Pinho PG, Ferreira DA (2013). Interaction between hydroxyethyl starch and propofol: computational and laboratorial study. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*.

Silverstein DC, Aldrich J, Haskins SC, Drobatz KJ, Cowgill LD (2005). Assessment of changes in blood volume in response to resuscitative fluid administration in dogs. In *Journal of Veterinary Emergency and Critical Care*. **15**:185-192.

Stähelin BJ, Solioz UMM, Zimmermann H, Reichen J (1998). False positive staining in the TUNEL assay to detect apoptosis in liver and intestine is caused by endogenous nucleases and inhibited by diethyl pyrocarbonate. *Journal of Clinical Pathology: Molecular Pathology*. **51**: 204–208.

Teoh NC, Farrell GC (2003). Hepatic ischemia reperfusion injury: Pathogenic mechanisms and basis for hepatoprotection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*. **18**: 891-902.

Van der Linden P, Gilbert E, Paques P, Simon C, Vincent JL (1993). Influence of hematocrit on tissue O₂ extraction capabilities during acute hemorrhage. *American Journal of Physiology*. **264**: 1942-1947.

Ward ME (1996). Effect of acute respiratory acidosis on the limits of oxygen extraction during hemorrhage. *Anesthesiology*. **85**:817-822.

Weingart SD, Levitan RM (2012). Preoxygenation and Prevention of Desaturation During Emergency Airway Management. *Annals of Emergency Medicine*. **59**: 165-175.

Zhu T, Pang Q, McCluskey SA, Luo C (2008). Effect of propofol on hepatic blood flow and oxygen balance in rabbits. *Canadian Journal of Anesthesia*. **55(6)**: 364-370.